

LA RECHERCHE CLINIQUE

I/ Introduction à la Recherche clinique

I-1/ Qu'est-ce que la Recherche Clinique ?

I-2/ Quel est le rôle de la Recherche Clinique ?

II/ Principes fondamentaux de la recherche clinique

III/ Les Acteurs de la Recherche Clinique, leurs interactions et les lieux de la Recherche Clinique

III-1/ Quels sont les acteurs de la recherche clinique ? Et quelles sont leurs interactions ?

III-2/ Quels sont les lieux de la Recherche Clinique ?

IV/ Le cadre législatif et réglementaire des Recherches portant sur la personne en France

IV-1/ Historique

IV-2/ Quelques dates

IV-3/ Le cadre réglementaire Français

IV-4/ Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

IV-5/ Autres lois /dispositifs dans la recherche en France

V/ Aspects éthiques de la recherche clinique

V-I/ La Protection des personnes se prêtant à la recherche clinique

V-II/ L'information des personnes se prêtant à la recherche et le consentement

I/ Introduction à la Recherche clinique

I-1/ Qu'est-ce que la Recherche Clinique ?

La Recherche Biomédicale ou Clinique est une Recherche organisée et pratiquée sur l'être humain malade et bien portant (volontaire sain) en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

On distingue :

Les Recherches Interventionnelles ou "essais cliniques" ce sont des études médicales organisées pour tester les effets d'un nouveau médicament; d'un médicament déjà existant; d'un traitement biologique; d'un dispositif médical qui pourrait traiter ou empêcher une maladie déjà identifiée. Ces méthodes ou traitements vont être évalués chez l'Homme dans des conditions rigoureuses de sécurité, de qualité, et d'éthique.

l'intervention est définie comme tout acte de diagnostic ou de surveillance réalisé sur la personne non justifié par la prise en charge médicale habituelle de la personne. Les stratégies thérapeutiques, les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance sont déterminées à l'avance par un protocole de recherche.

Les Recherches non interventionnelles Il s'agit d'études de données ne nécessitant aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance par rapport à la prise en charge thérapeutique dont bénéficie le patient, mais reposant sur la collecte et l'exploitation des données médicales.

Les Recherches visant à évaluer les soins courants sont des recherches dans lesquelles les actes pratiqués et les produits utilisés relèvent de la pratique courante mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité de protection des personnes.

I/ Introduction à la Recherche clinique

I-2/ Quel est le rôle de la Recherche Clinique ?

Intérêt de la recherche clinique : elle permet de mettre à disposition des patients de nouveaux traitements plus innovants et plus efficaces tout en faisant progresser les connaissances scientifiques sur les pathologies.

Les progrès de la médecine sont liés à l'introduction de nouveaux traitements : il peut s'agir de nouveaux médicaments, de techniques innovantes (nouveau type d'intervention chirurgicale, nouvel examen biologique, etc.) ou encore d'une nouvelle stratégie thérapeutique (combinaison de médicaments déjà connus etc.) ou une nouvelle façon d'administrer le traitement qui sera plus confortable et/ou mieux toléré...

II/ Principes fondamentaux de la recherche clinique

Principe N°1 : La recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré-clinique suffisante;

Principe N°2 : Le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche;

Principe N°3 : La recherche doit viser à étendre les connaissances scientifiques de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition;

Principe N°4 : La recherche biomédicale doit avoir été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche;

Principe N°5 : La recherche ne peut être réalisée que si le promoteur a reçu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation des autorités compétentes réglementaires;

Principe N°6 : La personne qui se prête à la recherche a donné son consentement, après avoir reçu une information sur cette étude.

III/ Les Acteurs de la Recherche Clinique, leurs interactions et les lieux de la Recherche Clinique :

Le processus de recherche clinique fait intervenir un grand nombre de professionnels assurant la promotion, l'investigation, le support méthodologique et la valorisation des essais cliniques.

Il faut ajouter à ces professionnels, les autorités de contrôle et de protection des personnes, ainsi que les patients, volontaires sains et associations de patients jouant un rôle croissant dans le processus.

III-1/ Quels sont les acteurs de la recherche clinique ? Et quelles sont leurs interactions ?

Le participant à la recherche : Individu participant « physiquement » à un essai clinique ou dont on recueille les données (volontaire sain/malade).

Conditions de participation à un essai clinique:

- Information et consentement obligatoires : Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information;
- En général, on ne peut pas participer à plusieurs recherches en même temps, période d'exclusion obligatoire entre deux recherches;
- Bénéficie tous d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Résultats de l'examen communiqués par un médecin.

Devoirs du participant à la recherche : Le participant, s'il accepte de participer à la recherche, doit réaliser l'ensemble des visites et des prélèvements prévus par le protocole. Il doit, dans le cadre d'une recherche sur médicament, être très rigoureux dans la prise de son traitement, pendant toute la période du traitement.

III-1/ Quels sont les acteurs de la recherche clinique ? Et quelles sont leurs interactions ?

Le Promoteur ou le Sponsor : Une personne physique ou morale (entreprise privée ou publique) qui assure la mise en œuvre de la recherche, la gestion de l'étude clinique, le financement de la recherche et l'assurance Qualité de cette recherche.

On distingue :

- **Le promoteur Industriel** : Laboratoires pharmaceutiques, parfois représentés par des (CRO) Contract Research Organisation "une société de recherche contractuelle".
- **Le promoteur Institutionnel** : Organismes de recherches étatiques, ou hôpitaux publics (centres universitaires hospitaliers etc..).

Le promoteur peut déléguer par contrat une partie de ses responsabilités à une CRO mais la responsabilité juridique et scientifique (qualité et intégrité des données) revient toujours au promoteur. Le Promoteur est responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.

L'investigateur : Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu de recherche (centre investigateur ou site investigateur).

Cette personne est obligatoirement un médecin inscrit à l'ordre. L'investigateur est responsable de la réalisation de l'étude sur site et du suivi médical des patients sur le site d'investigation.

Les principales responsabilités de l'investigateur :

- Vérifie que les personnes se prêtant à la recherche bénéficient tous d'un examen médical préalable adapté à la recherche;
- Vérifie que les personnes se prêtant à la recherche sont assurés sociaux (ou ayant droit);
- La balance bénéfice / risque pour le patient doit être jugée acceptable par l'investigateur tout au long de l'étude;
- Les données transmises au Promoteur ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées, ni leur adresse, ni d'autre information permettant une identification directe;
- Les données médicales sont confidentielles, les professionnels impliqués dans une étude sont liés par le secret professionnel;
- Respect du protocole;
- Il est responsable du recueil du consentement éclairé du patient participant à l'étude et du classement et archivage des documents de l'étude sur le site d'investigation;
- Avant de démarrer une recherche, l'Investigateur s'assure de l'obtention de l'autorisation de mise en place de l'étude et de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation du lieu de recherches.

III-1/ Quels sont les acteurs de la recherche clinique ? Et quelles sont leurs interactions ?

Comité de Protection des Personnes (CPP) : Les CPP ont pour mission de vérifier que la protection des personnes est bien assurée en évaluant le protocole avant sa réalisation.

Les CPP vérifient principalement les éléments suivants:

- La pertinence de la recherche (fondements scientifiques de la recherche);
- Que les droits et l'information des patients sont respectés (notice d'information claire, compréhensible) et que la confidentialité des données est respectée;
- Évaluent le rapport bénéfices / risques de la recherche;
- La qualification des médecins investigateurs;
- Devenir des patients après l'étude (droit aux soins respectés);
- Adéquation des moyens utilisés et des objectifs de l'étude (nombre d'échantillons biologiques prélevés et leur finalité, pertinence de la question scientifique et des moyens mis en œuvre par le promoteur pour y répondre, sans mise en danger du patient, etc.).

Autorités compétentes ou instances réglementaires : En France, l'autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM).

Rôle des Instances Réglementaires :

- Donnent les autorisations de mettre en place les essais;
- Donnent les autorisations de mise sur le marché pour les nouveaux médicaments;
- Peuvent ordonner l'arrêt d'un essai ou le retrait d'un médicament;
- Rôle de surveillance de la Pharmacovigilance des médicaments avant et après leur mise sur le marché;
- Rôle d'information pour le public.

III-1/ Quels sont les acteurs de la recherche clinique ? Et quelles sont leurs interactions ?

L'Attaché de Recherche Clinique (ARC) :

On distingue :

L'ARC promoteur : Personne mandatée par le promoteur, formée aux contraintes des essais cliniques (législation locale et internationale, Bonnes Pratiques Cliniques et au protocole de l'étude clinique) et chargée d'effectuer pendant les essais les contrôles qualité nécessaires, selon la réglementation.

L'ARC est soumis au respect du secret professionnel et peut donc avoir accès à tout document médical en rapport avec un patient inclus dans un essai.

Le secret professionnel est l'obligation imposée à un professionnel (ici un professionnel de recherche clinique) de ne divulguer à quiconque les informations dont il a eu connaissance sur des personnes dans le cadre de l'exercice de sa profession (informations confiées, vues, entendues ou comprises).

L'ARC occupe un rôle essentiel dans la conduite des essais cliniques = Rôle d'interface entre le laboratoire (ou celui qui finance la recherche) et le médecin investigateur (ou celui qui réalise la recherche).

Missions principales de l'ARC :

- Vérifier le respect par l'investigateur du protocole de l'essai, l'application de la loi et des bonnes pratiques cliniques et s'assurer du remplissage correct et complet des cahiers d'observations qui seront envoyés à l'analyse;
- Mise en place et suivi des études (contrôle qualité);
- Superviser la saisie des données et s'assurer de la qualité, de la fiabilité et de l'authenticité des données scientifiques recueillies dans le cadre de la réalisation des essais cliniques;
- Assurer les relations avec les investigateurs;
- Participer à la rédaction des documents de l'étude;
- S'assurer, en allant dans les centres investigateurs, de la concordance des données recueillies avec les documents-source;
- Vérifier le respect des droits des patients et leur sécurité.

III-1/ Quels sont les acteurs de la recherche clinique ? Et quelles sont leurs interactions ?

L'ARC hospitalier :

- Travaille en collaboration direct avec un investigateur dans un site d'investigation clinique;
- Travaille dans une structure hospitalière, a un rôle d'assistance du médecin investigateur sur le lieu d'une étude clinique;
- Assure la gestion de la logistique de la recherche chez l'investigateur (patients, traitements, prélèvements, etc.);
- Assure le bon déroulement de celle-ci, tout en gérant les aspects logistiques avec, par exemple, la planification des visites des patients;
- Recueil des données sur les cahiers d'observation (tache déléguée par l'investigateur);
- Assure également la communication entre les différents intervenants de l'étude, et peut avoir un rapport direct avec les patients;
- Recueil et notification des évènements indésirables graves survenant lors de la recherche sous la responsabilité du médecin investigateur;
- Suivi des patients, gestion des visites et des RDVs de patients.

III-2/ Quels sont les lieux de la Recherche Clinique ?

En général, on trouve :

- Les hôpitaux publics : tous les services, toutes les spécialités;
- Les centres anticancéreux;
- Les établissements de médecine et de chirurgie privés, toutes spécialités;
- Les centres d'investigation clinique rattachés généralement aux Centres Hospitaliers Universitaires (CHUs);
- Les unités de phase I et toutes les unités spécialisées.

En Ophtalmologie et dans la basse vision, on peut citer les principaux organismes dans la région parisienne :

- Centre d'Investigation Clinique au CHNO des quinze-vingt;
- Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild;
- L'institut de la vision;
- Associations ...

Les expérimentations menées sur l'homme pendant la Seconde Guerre mondiale ont amené les différents pays à se concerter pour définir des principes éthiques. Ceux-ci ont été énoncés dans le Code de Nuremberg de 1947 qui constitue la base des textes de loi réglementant dorénavant les expérimentations humaines. Ces notions ont donné naissance aux déclarations d'Helsinki de 1964 (que l'on retrouve de

IV-1/ Historique

à l'origine de la réglementation en annexe de tout protocole clinique), de Tokyo en 1975 qui introduisirent le terme de comité d'éthique, et de Manille en 1981.

C'est sur ces diverses déclarations que s'est appuyé le groupe de travail d'experts pour élaborer les premières Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) en 1987. Ces BPC, unifiées en 1997, ont donné lieu à des directives qui ont à leur tour permis aux états de fonder leurs lois respectives. Depuis 1995, les ICH (International Conference on Harmonization) qui se tiennent tous les deux ans permettent aux États-Unis, au Japon et à l'Europe d'harmoniser leurs pratiques.

IV-2/ Quelques dates

1947 : Code Nuremberg : Ce code fut le premier document international majeur à fournir des directives concernant l'éthique de la recherche. Il a fait du consentement volontaire une exigence dans le cadre de la recherche clinique, en insistant sur le fait que le consentement n'est volontaire que si :

- les participants ont la capacité de consentir;
- sont libres de toute contrainte (par exemple d'une pression extérieure);
- comprennent les risques et les bénéfices que cela implique.

1964 : Déclaration d'Helsinki : C'est la première norme internationale en terme de recherche médicale (adoptée au cours de l'Assemblée Médicale Mondiale à Helsinki en Finlande). Ses apports :

- Ensemble de principes et recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres vivants;
- 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;

IV/ Le cadre législatif et réglementaire des Recherches portant sur la personne en France

1988 : Loi Huriet-Serusclat (droit français) : Première loi en France autorisant la recherche sur l'Homme. Parmi ses apports :

IV-2/ Quelques dates

- Obligation de soumettre les protocoles de recherche clinique à un comité consultatif de protection des personnes;
- Information de l'autorité compétente (AFSSAPS ou Direction Générale de la Santé-DGS);
- Distinction de l'investigateur du promoteur;
- Consentement libre et éclairé des patients se prêtant à la recherche clinique;
- Protection des populations vulnérables (mineurs, urgence, prisonniers...);
- Inscription au régime de la sécurité sociale (SS) : assurance obligatoire;
- Sanction pénale en cas de non-respect.

2001 : Directive européenne 2001/20/CE : Ensemble de dispositions concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans l'autorisation, la conduite et la surveillance d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Parmi ses apports :

- Evaluation balance risque/bénéfice;
- Procédure d'autorisation renforcée : régime de double autorisation CPP (Comité de Protection des Personne) et Autorité compétente (ANSM en France);
- Procédure allégée pour les recherches sans risques (portant sur les soins courants);
- Pharmacovigilance : Les événements indésirables graves EIG inattendus doivent être déclarés immédiatement. Un rapport annuel (de sécurité) doit être établi concernant Les EIG attendus;
- Inscription obligatoire des participants à la recherche dans un registre national de volontaires sains.

IV/ Le cadre législatif et réglementaire des Recherches portant sur la personne en France

IV-2/ Quelques dates

2004: Transposition de la directive dans la Loi française : Loi de Santé Publique

- Les Comités de Protection des Personnes deviennent obligatoires (et non plus « consultatifs »);
- L'AFSSAPS/ANSM a un rôle renforcé : donne l'autorisation des essais.

2004 : Lois bioéthique et CNIL qui régissent les modalités d'utilisation du matériel d'origine humaine et de gestion des données individuelles.

2012 : Loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

2014 : Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE.

IV-3/ Le cadre réglementaire Français

La loi de santé publique du 09/08/2004 correspond à la traduction en droit Français de la directive européenne 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments et de ses lignes directrices. Elle révisé la loi Huriet-Sérusclat de 1988

du code de la Santé Publique. Ce nouveau dispositif est entré en vigueur le 27 août 2006. Cette loi définit la « recherche biomédicale » comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » (article L.1121-1). La loi s'applique à toutes les recherches dites « interventionnelles » alors que les recherches « non interventionnelles » ne rentrent pas dans le cadre de la loi.

La loi Jardé a été adoptée il y a quelques années, mais son décret d'application n'est paru que le 17 novembre 2016. Elle est donc entrée en vigueur à partir de cette date.

Parmi les nouveautés de cette loi Jardé, on peut noter la distinction de 3 types de recherche : recherche interventionnelle, recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (nouveau type de recherche) et recherche non interventionnelle ; ainsi que le renforcement du rôle des CPP.

IV/ Le cadre législatif et réglementaire des Recherches portant sur la personne en France

IV-4/ Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

C'est un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en oeuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales.

Objectifs :

- Protection des droits à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches;
- Crédibilité et confidentialité des données et des résultats des recherches.

Le respect de ces recommandations est une responsabilité partagée par :

- Le promoteur;
- Le moniteur (l'attaché de recherche clinique);
- Le médecin investigateur.

Les Bonnes Pratiques Cliniques = un cadre général qui définit :

- Le rôle du comité d'éthique;
- Les modalités de recueil du Consentement éclairé;
- Le rôle du Promoteur;
- Le rôle de l'investigateur;
- Le rôle du moniteur (ARC);
- Le recueil et la gestion des données;
- L'archivage;
- L'audit et Inspection;
- L'assurance qualité.

IV-5/ Autres lois /dispositifs dans la recherche En France

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés : C'est une institution indépendante chargée de veiller au respect de l'identité humaine, de la vie privée et des libertés dans le monde numérique.

Elle a pour mission :

- Recenser les fichiers;
- Contrôler les informations;
- Garantir le droit d'accès et de rectification;
- Instruire les plaintes,

La CNIL veille à ce que les traitements des données informatisées recueillies pendant les études soient effectués conformément à la loi. A cet effet, des missions de vérification peuvent être organisées

Règlement Général sur la Protection des Données ou RGPD : Entré en vigueur le 25 mai 2018.

Il encadre le traitement des données personnelles sur le territoire de l'Union européenne.

Le contexte juridique s'adapte pour suivre les évolutions des technologies et de nos sociétés (usages accrus du numérique...).

Ce nouveau règlement européen s'inscrit dans la continuité de la Loi Française Informatique et Libertés de 1978 et renforce le contrôle par les citoyens de l'utilisation qui peut être faite des données les concernant.

Il harmonise les règles en Europe en offrant un cadre juridique unique aux professionnels.

V/ Aspects éthiques de la recherche clinique

V-I/ La Protection des personnes se prêtant à la recherche clinique

De quelle protection bénéficie le patient dans un essai clinique ?

- Bonnes Pratiques Cliniques;
- Législation nationale et internationale;
- Consentement éclairé signé;
- Comité d'éthique;
- Déontologie.

La loi protège les sujets qui participent aux études cliniques en leur donnant plusieurs droits :

- D'être informés de façon loyale et complète. Le consentement est donné par écrit, ou en cas d'impossibilité attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur;
- D'avoir la possibilité de refuser de participer à une recherche ou d'interrompre leur participation en cours de recherche;
- De connaître, au cours ou à l'issue de la recherche, les informations concernant leur santé;
- D'être informés des résultats de la recherche après qu'elle soit terminée;
- Droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de la recherche et d'être analysées. Droit d'accès (possibilité de consulter ses données) et de rectification (possibilité de faire modifier ses données);

Cas particuliers : Certaines personnes, plus fragiles que d'autres, bénéficient d'une protection renforcée :

- Les personnes protégées par la loi : les enfants, et certains adultes qui, du fait de difficultés mentales ou physiques, ne peuvent exercer eux-mêmes leurs droits en totalité.
- Les personnes vulnérables qui du fait d'un état transitoire particulier nécessitent une protection adaptée : femmes enceintes, et femmes qui allaitent, personnes privées de leur liberté (emprisonnées), personnes hors d'état d'exprimer leur consentement.

V/ Aspects éthiques de la recherche clinique

V-I/ La Protection des personnes se prêtant à la recherche clinique

La responsabilité de protéger les personnes se prêtant à la recherche clinique est partagée entre :

- Le Promoteur
- L'investigateur et
- Le comité d'éthique qui apporte des garanties indépendantes au patient.

V-II/ L'information des personnes se prêtant à la recherche et le consentement

Information des patients : La lettre d'information au patient doit répondre au moins aux questions suivantes :

- Le but de l'étude;
- Les personnes susceptibles d'y participer;
- Les raisons ayant convaincus les chercheurs que le nouveau traitement faisant l'objet de l'essai pourrait être efficace;
- Si le nouveau traitement a déjà fait l'objet d'une étude;
- Les types de tests et de traitements imposés par l'essai;
- Dans quelle mesure peut-on comparer les risques, les effets secondaires et les avantages possibles de cette étude avec un autre traitement;
- Dans quelle mesure cet essai aura-t-il un effet sur la vie au quotidien de la personne se prêtant à la recherche;
- Les risques auxquels s'expose la personne se prêtant à la recherche;
- La durée de l'essai;
- Qui couvrira les frais de traitement et si les autres dépenses seront prises en charge;
- Quel type de suivi à long terme cette étude exige-t-elle;
- Comment la personne se prêtant à la recherche peut savoir si le traitement est efficace et si elle recevra les résultats de l'essai.

Le Consentement : Consentement préalable à la recherche, après information du sujet, Libre, éclairé et exprès, Donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers, totalement indépendant de l'Investigateur et du promoteur

V/ Aspects éthiques de la recherche clinique

V-II/ L'information des personnes se prêtant à la recherche et le consentement

Indemnisation des personnes participant à la recherche- La réglementation

Lorsque le participant est un malade : Aucune contrepartie financière directe ou indirecte (tous les frais sont pris en charge par le promoteur).

Lorsque le participant est un volontaire sain : Remboursement des frais (il reçoit une indemnité en compensation des contraintes liées à la recherche. Cette indemnité est versée par le promoteur).

L'indemnité pour personnes protégées est interdite (mineurs, personnes avec mesure de protection légale, majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, personnes privées de liberté, personnes hospitalisées sans leur consentement, personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche).

Le CPP rend son avis sur les montants et les modalités d'indemnisation des participants.

En France pour les volontaires sains, leur participation dans un essai clinique entraîne leur inscription au Fichier National des Volontaires sains.