

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 12

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 09 Juin 2016

par

CHRETIENNOT Marine

Née le 28 Juillet 1991 à Chaumont

**EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE :
LES CHANGEMENTS APPORTES PAR LE REGLEMENT EUROPEEN n°536/2014**

JURY : M. ANDRES Cyrille (Président)

Mme BOFFA Emmanuelle

M. GUERRIAUD Mathieu



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie

ANNEE 2015/2016

Vice-Doyen de l'UFR des Sciences de Santé : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TAN Kimny	Chimie thérapeutique
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOU Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
TABUTIAUX Agnès	Droit et Economie de la Santé
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

A M. Cyrille Andres, mon Président du jury,

Je vous remercie de faire aujourd'hui partie de mon jury de thèse, à ce moment charnière qui marque la fin de mes études. Je vous remercie surtout pour tous les conseils et les encouragements que vous avez eus à mon égard, qui ont été réellement une source de motivation et de persévérance.

A M^{me} Emmanuelle Boffa, ma Directrice de Thèse,

Je te remercie d'avoir accepté ce rôle, de m'avoir soutenue et encouragée à écrire cette thèse. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris et apporté pendant cette année d'expérience à Novartis ; je n'oublierai jamais les conseils et paroles d'encouragement que j'ai reçus de ta part, ton écoute et ta sympathie.

A M. Mathieu Guerriaud, membre de mon jury,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour ta relecture attentive de mon travail et pour les conseils que tu as su me donner.

A ma famille toute entière,

Parce que sans elle, je n'aurais pas pu faire tout ce que j'ai fait pendant ces six dernières années. Qu'elle a été mon moteur dans la réussite de mes études et qu'elle me porte dans la vie en général.

Parce qu'il n'y a pas que des moments faciles mais que nos liens ne lâcheront jamais.

Pour toutes ces raisons et celles que je ne saurais exprimer ici, je vous remercie du plus profond de mon cœur.

SERMENT

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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.

Table des matières

Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Liste des abréviations	13
Introduction	15
I. Définir les Essais Cliniques.....	17
1. Les Essais Cliniques dans l’Histoire	17
a. James Lind : premier essai pour traiter le scorbut.....	17
b. Essai de la streptomycine	18
2. Généralités sur les Essais Cliniques et leur classification	19
a. Définition actuelle des Essais Cliniques	19
a.1. Les études non interventionnelles	20
a.2. Les recherches biomédicales	20
b. Les différents types d’Essais Cliniques.....	22
b.1. Classement des Essais Cliniques par phase de développement	22
b.2. Classement selon le schéma méthodologique de l’étude	24
c. Les acteurs des Essais Cliniques	26
II. Règlementer les Essais Cliniques en France	31
1. Des textes historiques en matière d’éthique	32
a. Le code de Nuremberg (1947).....	32
b. La déclaration d’Helsinki (1964)	34
2. Un cadre législatif en France	36
a. La Loi Huriet-Sérusclat (1988)	36
a.1. Champ d’application et définitions	36
a.2. La notion d’Ethique	37

a.3. Les limites de la Loi Huriet-Sérusclat	38
b. La Loi de Santé Publique (2004).....	39
b.1. Arborescence de la partie réglementaire du CSP	39
b.2. Champ d'application de la loi	40
b.3. Démarches d'Autorisation d'Essai Clinique	40
b.4. Respect des Bonnes Pratiques Cliniques.....	41
c. La Loi Jardé (2012)	42
III. Harmoniser la réglementation des Essais Cliniques à l'échelle européenne : le Règlement UE n°536-2014	46
1. Rationalisation de l'écriture du Règlement Européen.....	46
2. Structure du Règlement Européen	48
3. Présentation des parties importantes du Règlement et principaux changements	50
a. Chapitre II : Procédure d'Autorisation d'Essai Clinique	50
b. Chapitre III : Procédure d'autorisation de Modification Substantielle d'un essai clinique	60
c. Chapitre IV : Dossier de demande	63
d. Chapitre V : Protection des Participants et Consentement Eclairé	66
e. Chapitre VI : Début, Fin, Arrêt Temporaire, et Arrêt Anticipé d'un Essai Clinique	67
f. Chapitre VII : Notifications de sécurité dans le cadre d'un Essai Clinique.....	69
g. Chapitre VIII : Conduite d'un Essai Clinique, Surveillance par le Promoteur, Formation et Expérience, Médicaments Auxiliaires	71
h. Chapitre IX : Fabrication et Importation de Médicaments Expérimentaux et de Médicaments Auxiliaires, et Chapitre X : Étiquetage	72
i. Chapitre XIII : Surveillance des États Membre, Inspections et Contrôles de l'Union	74
j. Conclusion sur les changements apportés par le Règlement Européen	74
4. Phase Pilote organisée par l'ANSM	77

a. Organisation de la phase Pilote	77
b. Bilan de la phase pilote après six mois de fonctionnement.....	78
Conclusion.....	80
Annexes.....	83
Bibliographie.....	99

Documents en annexe :

Annexe 1 : Le code de Nuremberg

Annexe 2 : La déclaration d’Helsinki, version initiale de 1964 et version de 2013

Annexe 3 : Article L5311-1 du Code de la Santé Publique

Annexe 4 : Documents requis pour le dossier de demande d’autorisation d’essai clinique dans le cadre de la Phase Pilote

Liste des tableaux

Tableau I : Expériences sur les êtres humains retenues lors du procès des Médecins de Nuremberg en 1947 (11,13)	33
Tableau II : Comparaison des lignes directrices de la Loi Jardé et de la Loi de Santé Publique de 2004	42
Tableau III : Comparaison des modalités d'information et de recueil du consentement entre les trois types d'études définies par la Loi Jardé	44
Tableau IV : Aspects du dossier d'autorisation d'essai clinique évalués dans la partie I ou la partie II du rapport d'évaluation.....	51
Tableau V : Évaluation des pièces du dossier d'autorisation d'essai clinique selon la Loi de Santé Publique de 2004 par l'ANSM et/ou le CPP	60
Tableau VI : Documents à fournir dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique	63
Tableau VII : Comparaison des délais des jalons de l'essai clinique entre le Règlement Européen et la Loi de Santé Publique	69
Tableau VIII : Bilan de la Phase Pilote de l'ANSM en chiffres	79

Liste des figures

Figure 1 : La genèse d'un médicament (d'après le site du LEEM).....	21
Figure 2 : Les quatre phases des essais cliniques	24
Figure 3 : Schéma d'un essai clinique croisé (ou cross-over)	25
Figure 4 : Répartition des inter-régions des CPP en France	29
Figure 5 : Chronologie des événements ayant permis l'évolution de la réglementation des essais cliniques en France.....	31
Figure 6 : Répartition du recrutement des patients en France en 2012 et 2014 par aire thérapeutique	47
Figure 7 : Répartition des raisons des filiales France de ne pas participer à un essai clinique	48
Figure 8 : Dossier d'autorisation d'essai clinique :	54
Figure 9 : Dossier d'autorisation d'essai clinique : Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie I du rapport d'évaluation.....	55
Figure 10 : Dossier d'autorisation d'essai clinique :	56
Figure 11 : Classification comparée des types de recherche entre la Loi de Santé Publique et le Règlement Européen	76

Liste des abréviations

AEC	Autorisation d'Essai Clinique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
BI	Brochure pour l'Investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection de Personnes dans la Recherche Biomédicale
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
DAEC	Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique
DME	Dossier du Médicament Expérimental
EC	Essai Clinique
EMA	<i>European Medicinal Agency</i> , Agence Européenne du Médicament
EMC	État Membre Concerné
EMR	État Membre Rapporteur
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	International Conference on Harmonisation (of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)
JO	Journal Officiel
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
MS	Modification Substantielle
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RE	Règlement Européen n°536/2014
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> , Suspicion d'Effet Indésirable Grave et Inattendu
UE	Union Européenne

Introduction

Le nouveau Règlement Européen n°536/2014 du Parlement et du Conseil va remplacer en 2016 la Directive Européenne n°2001/20/CE. La caractéristique d'un règlement européen est qu'il s'agit d'un texte directement applicable dans l'ensemble des États membres de l'Union Européenne (UE) : il ne nécessite pas de transposition dans le droit national. La Directive 2001/20/CE avait ainsi été transposée dans le droit français par la Loi de Santé Publique de 2004, qui n'est applicable que depuis 2006 grâce à plusieurs décrets d'application parus successivement, soit cinq ans après la sortie de la Directive.

Si aujourd'hui en France les essais cliniques sont bien encadrés et sont menés suivant une réglementation stricte, il n'en a pas toujours été ainsi. Depuis les débuts des essais dont le premier est généralement attribué à James Lind en 1747, les techniques se sont bien développées. Cependant, de nombreuses dérives ont été observées, à l'instar des essais menés dans la période du nazisme, qui tenaient plus de l'expérimentation scientifique douteuse que de ce qu'on appelle aujourd'hui les recherches biomédicales. Ces tristes passages de l'Histoire ont permis au monde entier de prendre conscience du gouffre juridique existant en matière de protection des personnes. Des normes éthiques ont été établies et communément admises au niveau international après la rédaction du Code de Nuremberg puis après celle de la déclaration d'Helsinki, mais il a néanmoins fallu attendre l'année 1988 pour que la France adopte une loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Et ce n'est qu'avec la volonté d'harmonisation des pratiques au sein des pays membres de l'UE qu'un cadre administratif apparaît et fixe des règles précises aux Promoteurs concernant la conduite des essais (dossiers d'autorisation, délais, monitoring...).

La publication récente du Règlement Européen n°526/2014 (RE) est ainsi l'occasion de faire un point sur la démarche en France qui a permis d'encadrer les essais cliniques. L'objectif de cette thèse est donc de répondre à la question suivante :

Comment la réglementation française en termes d'essais cliniques a-t-elle évolué et quels changements le Règlement Européen apporte-t-il ?

Ce travail se compose de trois parties : la première nous permet de comprendre ce qu'est un essai clinique par la recherche de ses origines et des différentes définitions que nous pouvons trouver. La deuxième partie décrit l'évolution chronologique de la réglementation en France qui s'est d'abord appuyée sur une démarche éthique internationale. Enfin, la troisième partie est entièrement consacrée à la présentation du RE et met en avant les principaux changements qu'il apporte par rapport à la réglementation actuellement en vigueur.

I. Définir les Essais Cliniques

Il semblait important, avant de présenter la réglementation, de comprendre ce qu'on entend par Essai Clinique (EC). Pour cela, nous avons recherché leurs origines présentées en première partie avant de faire une description générale de ce qu'est un essai clinique aujourd'hui et de détailler ses différents acteurs.

1. Les Essais Cliniques dans l'Histoire

Il n'est pas facile de retrouver dans la littérature l'origine des essais cliniques, d'autant plus si l'on veut faire la distinction entre les « essais cliniques » à proprement parler et les « expérimentations » médicales ou scientifiques. Le terme « essai clinique » possède une notion de comparaison de groupes homogènes d'individus, dans le but d'établir une preuve de l'efficacité du traitement testé, quand les expérimentations médicales vont simplement chercher à observer les conséquences de ce traitement sur des êtres humains. Nous pouvons ainsi considérer que le premier essai clinique remonte à l'année 1747 lorsque le médecin James Lind décide de tester différents traitements contre le scorbut sur des marins atteints de cette maladie alors qu'ils sont en mer. Par la suite, un autre essai reconnu est celui commandité par le Medical Research Council sur l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire en 1948, premier essai randomisé contrôlé (1) qui marque la volonté de réduire les biais d'étude pour obtenir des résultats fiables. Ces deux essais cliniques sont donc présentés ici.

a. James Lind : premier essai pour traiter le scorbut

Le premier essai clinique de l'histoire est communément attribué au médecin James Lind qui cherchait en 1747 le meilleur moyen pour guérir les marins du scorbut (2). Bien qu'il soit difficile de retrouver des documents sources sur ces essais, James Lind publia en 1753 un livre nommé « *A treatise of the scurvy* » où il décrit son essai avec les méthodes employées et ses premières conclusions. Une traduction en français de son récit fut publiée une première fois en 1756 (3).

En 1747, alors qu'il était engagé comme chirurgien à bord d'un navire écossais, James Lind choisit douze hommes atteints de scorbut qui présentaient des symptômes similaires pour tester différents traitements sur la maladie, véritable fléau pour les marins à l'époque. Il les répartit alors en six groupes de deux marins, auxquels il attribua des « traitements » journaliers différents pendant 14 jours. Les six traitements étaient les suivants : du cidre, de l'élixir de vitriol (acide sulfurique dilué), du vinaigre, de l'eau de mer, des agrumes (oranges et citrons) ou une pâte médicamenteuse (constituée d'ail, de graines de moutarde, de racine de radis et de gomme de myrrhe). À la fin des 14 jours de l'essai (et moins pour les malades qui avaient pris les agrumes du fait de l'épuisement des ressources), James Lind observa l'état physique des hommes et les compara aux données qu'il avait pris soin de consigner dès le départ. Dans son récit, le médecin rapporta qu'il avait pu constater que les effets les plus bénéfiques étaient observés chez les deux malades qui avaient pris les agrumes.

Même si les conclusions de cet essai n'ont pas été exploitées et que l'importance de la vitamine C (l'acide ascorbique) pour éviter l'apparition du scorbut n'a été comprise que des années plus tard, James Lind reste considéré comme le pionnier des essais cliniques.

b. Essai de la streptomycine

En 1948, une étude demandée par le Medical Research Council sur l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire fut publiée dans le *British Medical Journal* (4). Il s'agit d'une des premières études d'envergure internationale qui adopte la méthode de l'essai clinique randomisé contrôlé.

Le rapport d'étude souligna l'importance d'avoir dans l'essai uniquement des patients ayant des symptômes de pathologie similaires et l'on vit ainsi apparaître la notion de critères d'inclusion qui devaient être respectés. Avant d'inclure définitivement un patient dans l'étude, celui-ci subissait des examens qui permettaient aux médecins d'inclure ou non le malade.

Le premier patient de cette étude fut ainsi inclus en janvier 1947 et en septembre de la même année, 109 patients étaient inclus. Les patients furent répartis aléatoirement en deux groupes : un groupe « Streptomycine » traité par l'antibiotique associé au repos au lit et un groupe « Contrôle » traité uniquement par repos au lit. La randomisation (inclusion des patients

au hasard dans l'un ou l'autre groupe) était effectuée dans un Office Central. À l'inclusion d'un nouveau patient, une enveloppe numérotée comportant le nom du bras de randomisation était ouverte et l'information était transmise au centre où était hospitalisé le malade. Cette étude fut menée en aveugle : hormis les patients qui n'étaient pas informés de leur traitement, les radiologues chargés d'interpréter les résultats ne savaient pas à quel groupe appartenait chacun des clichés qu'ils devaient analyser. Il semble néanmoins que la notion d'« aveugle » était assez discutable en termes d'éthique. En effet, les patients ne savaient pas avant leur admission qu'ils allaient avoir un traitement spécifique, et ceux appartenant au groupe « Contrôle » n'ont jamais été informés pendant toute la durée de leur hospitalisation qu'ils faisaient partie d'une étude spécifique. Cet « aveugle » était simplement maintenu en séparant les deux bras de patients dans des pièces différentes, et grâce à l'absence d'information. Cette méthode laisse donc supposer que bien qu'il y ait eu un effort en termes d'élimination des biais d'études, la notion d'information et consentement n'était pas encore familière.

Bien que discutable sur les aspects éthiques de la conduite de l'essai, celui-ci ouvre la voie aux recherches modernes dont l'objectif est de réduire au maximum les biais, et dont les méthodes statistiques sont de plus en plus évoluées.

2. Généralités sur les Essais Cliniques et leur classification

Depuis les premiers essais cliniques de l'Histoire, leur définition s'est précisée et plusieurs schémas d'essais ont pu être décrits. Ce chapitre détaille ainsi les différents types d'essais qui existent aujourd'hui, mais aussi l'ensemble des acteurs qui interviennent dans leur mise en place.

a. Définition actuelle des Essais Cliniques

Il existe deux types d'études cliniques : les études interventionnelles dont font partie les recherches biomédicales communément appelées « Essais Cliniques », et les études non interventionnelles dites aussi « observationnelles ».

a.1. Les études non interventionnelles

Une étude non interventionnelle, aussi appelée étude observationnelle, est définie par l'article R1121-2 du Code de la Santé Publique (CSP) comme étant une recherche pour laquelle « la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante ». Ainsi, tous les actes médicaux pratiqués et tous les produits utilisés le sont de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Ce type de recherche ne fait pas l'objet d'une réglementation aussi stricte que les études interventionnelles, car il ne présente pas de risque pour les patients qui y participent puisqu'il n'y a pas d'intervention sur le patient (pas de médicament ou de test médical différent de sa prise en charge normale) : il s'agit le plus souvent de réaliser un simple recueil de données pour l'étude. Ces études sont exclues également du champ d'application du Règlement Européen n°536/2014.

Ces études observationnelles peuvent être par exemple des études post-inscriptions demandées par les Autorités comme la Direction Générale de la Santé (DGS), le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et la Haute Autorité de Santé (HAS). Il s'agit dans ce cas de collecter des informations importantes pour réduire les incertitudes qui peuvent exister après la mise sur le marché d'un médicament, ou bien pour permettre une réévaluation pertinente d'un produit de santé à la fois sur les aspects cliniques et les aspects collectifs. De telles études peuvent ainsi permettre de décrire les conditions d'utilisation d'un produit de santé, de mesurer son impact sur la morbi-mortalité des patients en conditions réelles d'utilisation ou encore de mesurer son impact sur la qualité de vie des patients ou l'organisation des soins (5).

Il peut s'agir également d'études « post-AMM » qui sont demandées par l'ANSM et qui ont plus particulièrement pour objectifs d'évaluer la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché et de s'assurer du respect des indications de l'autorisation de mise sur le marché.

a.2. Les recherches biomédicales

Contrairement aux études observationnelles, il y a une notion d'« intervention » sur le patient, c'est-à-dire que sa prise en charge dans l'étude est différente de la pratique normale

pour sa pathologie. Cette « intervention » est décrite dans un protocole de recherche. Ces études ont par exemple pour objectif final la mise sur le marché d'un nouveau médicament, mais il peut s'agir aussi d'étendre les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les recherches biomédicales portant sur un médicament sont des études interventionnelles définies par l'article R.1121-1 du CSP comme étant « tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

Ce que nous appelons communément « essais cliniques » apparaissent donc sous le terme de « recherches biomédicales » dans le CSP. Ils sont menés en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, après que le médicament a été testé sur l'animal.

Dans le cadre du développement d'un nouveau médicament, on va passer de tests sur l'animal aux tests de première administration à l'homme. Les enjeux sont importants pour les industriels qui prennent en charge de telles études, d'autant plus que de ces recherches entrent dans un processus de développement long et coûteux. On considère habituellement que la phase de développement, depuis le début de la recherche exploratoire (tests de laboratoires) jusqu'à la fin des essais sur l'Homme, dure environ 10 ans (cf. Figure 1) (6). Ces essais cliniques peuvent être eux-mêmes subdivisés selon la phase de développement de la molécule.

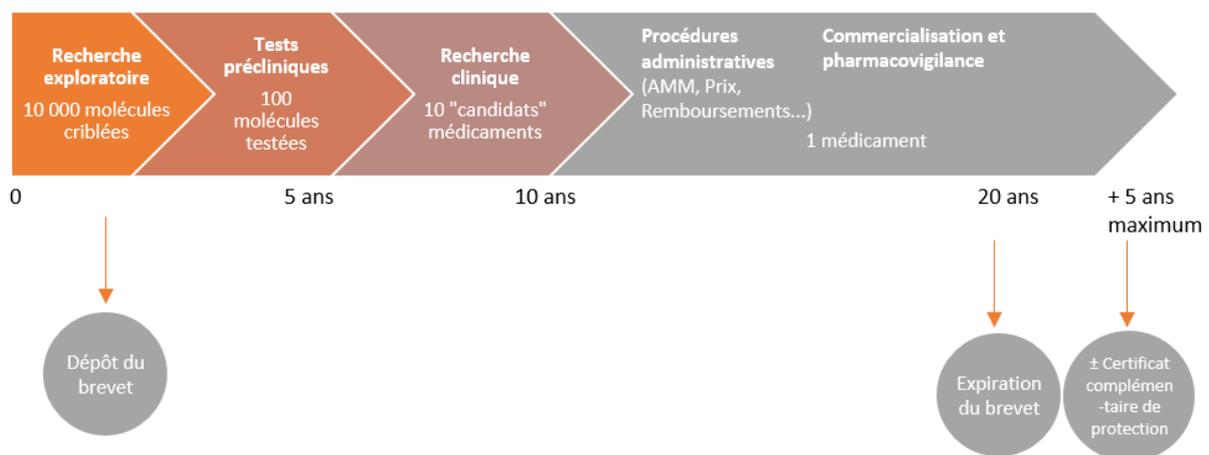


Figure 1 : La genèse d'un médicament (d'après le site du LEEM)

b. Les différents types d'Essais Cliniques

Il y a plusieurs façons de classer les essais cliniques : le type d'un essai clinique dépend du critère que l'on choisit pour le caractériser. Ainsi, nous pouvons catégoriser les essais cliniques selon la phase de développement du médicament ou bien selon le schéma méthodologique de l'étude qui est utilisé.

b.1. Classement des Essais Cliniques par phase de développement

Il existe quatre types d'essais cliniques (cf. Figure 2) selon la phase de développement d'un médicament : on parle d'essais de phase I à IV. Ils se différencient par leur objectif, par la population sur laquelle ils sont menés (sur des sujets sains ou malades) ainsi que par le nombre de sujets intégrés à l'essai.

▪ **Les essais de phase I**

Ces essais permettent d'étudier la tolérance et l'innocuité de la molécule sur l'homme lorsque les études précliniques ont déjà montré une preuve d'efficacité et d'innocuité sur des animaux. Ces études sont réalisées le plus souvent sur **un petit nombre de volontaires sains** (sauf en oncologie où elles sont menées directement sur des patients malades compte tenu de la toxicité des traitements, et ce, du fait de leur objectif même).

Des doses croissantes de la molécule d'intérêt sont administrées aux participants de sorte à déterminer le seuil de tolérance et de confirmer le profil pharmacologique du médicament, c'est-à-dire son effet sur l'organisme humain (6). Le but est alors de déterminer la dose maximale tolérée par l'organisme et les gammes de doses qui pourront être utilisées. Aussi, c'est au cours de cette phase d'étude que l'on peut identifier le profil pharmacocinétique du médicament, qui correspond à son devenir dans l'organisme humain : absorption, diffusion, métabolisme et excrétion (7).

▪ **Les essais de phase II**

Ce sont les études dites d'efficacité car elles sont réalisées sur **un petit nombre de patients malades** (quelques centaines (7)).

Elles permettent en effet de déterminer la dose optimale de médicament à administrer au patient pour observer un effet thérapeutique avec le moins d'effets secondaires possible, ce qui correspond donc à l'établissement de la posologie. Elles permettent aussi de confirmer les voies d'administration les plus adaptées (6).

- **Les essais de phase III**

Ce sont des études comparatives qui visent à étudier l'action du médicament testé par rapport à une référence (traitement de référence déjà commercialisé dans la pathologie étudiée) ou à un placebo. Leur but est de démontrer, dans des conditions d'administration les plus proches possible des conditions réelles, la supériorité du médicament testé par rapport au traitement comparé/placebo, ou du moins sa non-infériorité. Ces études sont donc réalisées sur **un très grand nombre de patients malades** (plusieurs milliers), dans plusieurs pays la plupart du temps, et permettent d'évaluer les effets indésirables qui n'auraient pas été prévus, de définir les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses éventuelles.

Il s'agit en fait d'évaluer le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament (6,7).

C'est à l'issue de ces essais de phase III que les industries du médicament déposent un dossier d'AMM auprès de l'ANSM.

- **Les essais de phase IV**

Ces essais sont menés après l'obtention de l'AMM dans des conditions proches de la prise en charge habituelle des patients pour approfondir la connaissance du médicament. Leur objectif est de pouvoir repérer les effets indésirables rares qui n'ont pas pu être détectés lors des phases précédentes du fait de la limite de la puissance statistique de l'essai clinique, certains effets indésirables étant d'une trop faible probabilité de survenue.

Ils permettent également de préciser les conditions d'utilisation chez des populations à risque et d'analyser plus précisément les interactions médicamenteuses. En effet, lors des essais de phase II/III, les prises de traitements concomitants sont réduites au maximum et ne permettent pas d'évaluer le risque d'interaction, ce qui est très souvent un décalage par rapport à la réalité.

Ce sont également ces études de phase IV qui peuvent permettre la mise au point de nouvelles formes galéniques, mais aussi d'établir des extensions d'indications thérapeutiques (extensions d'AMM) (8).

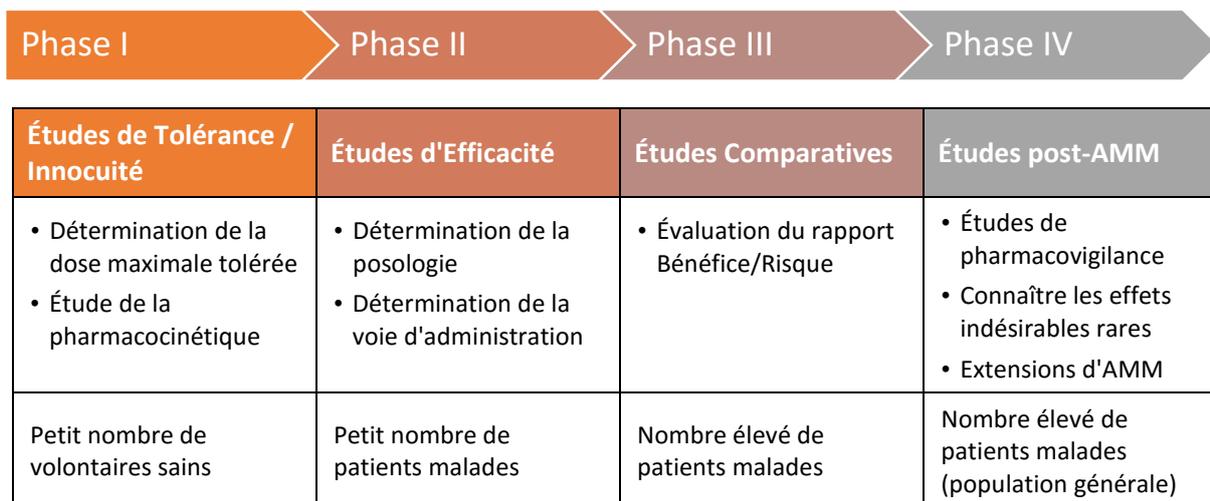


Figure 2 : Les quatre phases des essais cliniques

b.2. Classement selon le schéma méthodologique de l'étude

▪ **EC monocentrique ou multicentrique**

Le lieu où se déroule une étude clinique est appelé centre investigateur. Il y a autant de centres investigateurs que d'investigateurs principaux nommés pour conduire la recherche. Cela peut être un service hospitalier, un cabinet de médecine de ville, un centre de soins... Selon que l'essai est conduit dans un seul centre ou bien mené en même temps suivant un même protocole dans plusieurs centres, il est dit respectivement monocentrique ou multicentrique.

▪ **EC comparatif (contrôlé)**

Un essai clinique est dit comparatif ou contrôlé lorsque le médicament étudié est comparé à un médicament de référence. Le but de ces essais est de démontrer que l'effet observé est bien dû au médicament testé (lien de causalité) et n'est pas l'effet du hasard. Dans de tels essais, il est alors important que le groupe « témoin » et le groupe « test » soient aussi homogènes que possible : le meilleur moyen d'y parvenir est d'obtenir des groupes de patients qui ne diffèrent que par le traitement qu'ils reçoivent. Pour cela, l'essai clinique doit être randomisé.

La **randomisation** consiste à attribuer au hasard un des traitements de l'étude au patient ou à un groupe de patients au moment de son inclusion dans l'essai et évite ainsi les biais de sélection.

▪ **EC en ouvert ou en aveugle (insu)**

L'essai peut être mené en ouvert ou en aveugle :

- **En ouvert**, toutes les personnes participant à la recherche (patients, investigateurs, attachés de recherche clinique...) connaissent la nature du traitement qui est attribué aux malades ;

- **En aveugle**, il y a « mise en insu », et l'on ne connaît pas la nature du traitement. Il peut s'agir d'un simple aveugle lorsque seuls les patients ne connaissent pas le traitement qui leur est attribué, ou bien d'un double aveugle si ni les patients, ni les investigateurs, ne savent quel traitement est attribué.

A noter que pour maintenir la comparabilité des groupes de l'essai après randomisation, celui-ci devra être mené en aveugle.

▪ **EC à bras parallèles ou croisés (cross-over)**

Les essais comparatifs comportent plusieurs groupes de patients appelés « bras de l'étude », qui reçoivent soit le traitement étudié, soit le traitement de référence : on parle d'essais à bras parallèles. Dans certains schémas d'étude, chaque groupe de patients peut recevoir successivement les deux traitements, mais dans un ordre différent : ce sont les essais croisés, aussi appelés essais en « cross-over » (cf. Figure 3).

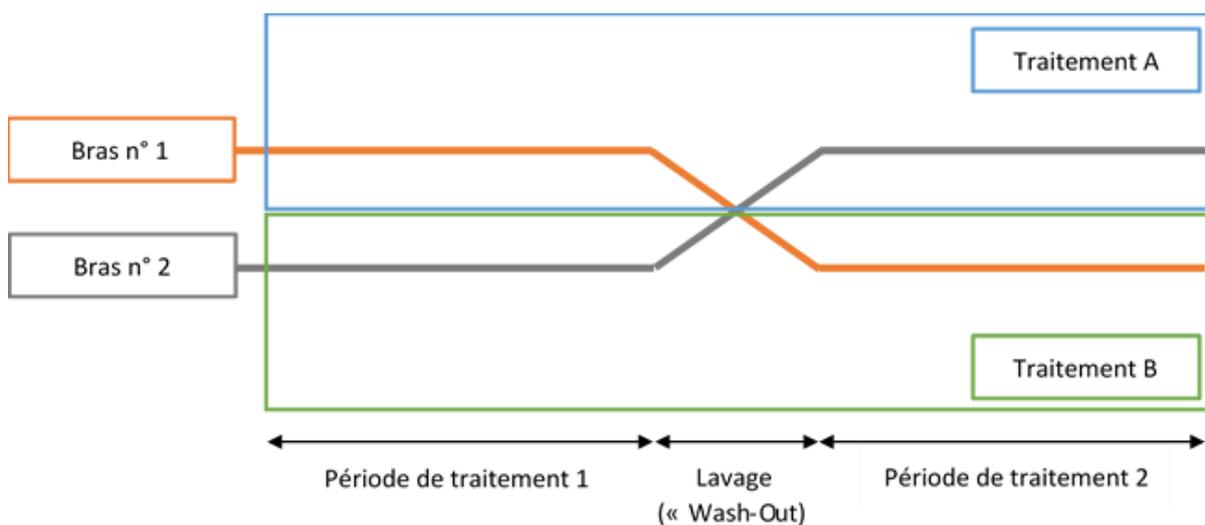


Figure 3 : Schéma d'un essai clinique croisé (ou cross-over)

- **EC randomisé par grappes (clusters)**

Un essai clinique randomisé par grappes est un essai dans lequel les individus ne sont pas randomisés individuellement, mais où ce sont des groupes d'individus qui le sont. Ces groupes sont appelés « grappes » ou « clusters » et peuvent être des hôpitaux, des familles, des villages, parmi lesquels les sujets ne peuvent pas être considérés comme indépendants (9). Les traitements sont donc attribués à ces grappes et non à des patients individuels.

c. Les acteurs des Essais Cliniques

- **Le Promoteur**

Conformément à l'article L-1121-1 du CSP, le Promoteur d'un essai clinique est la personne physique ou morale qui est à l'initiative de la recherche, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Il peut être un Promoteur industriel ou un Promoteur institutionnel (organisme publique de recherche, centre hospitalier, université...).

Il a la responsabilité notamment :

- De s'assurer que les principes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont respectés ;
- De s'assurer que des données scientifiques permettant de justifier de l'administration à l'homme sont disponibles (innocuité, sécurité, efficacité) : il est donc responsable de la mise à jour d'une Brochure pour l'Investigateur (BI) qui regroupe toutes ces données ;
- De la mise en place et du suivi d'un système qualité efficace supportant la recherche ;
- De recruter les personnes aux compétences appropriées pour toutes les étapes de la recherche (de sa conception jusqu'à la rédaction du rapport final : médecins, biostatisticiens, personnes avec des compétences en pharmacologie...) ;
- De l'obtention de l'accord de toute les parties qui seront impliquées dans l'étude ;
- De l'obtention d'une autorisation par l'ANSM et d'un avis favorable du Comité d'éthique ;
- Du traitement des données et de leur archivage ;

- De la fabrication, de l'importation et du transport des médicaments expérimentaux ainsi que de l'évaluation continue de leur sécurité ;
- Du monitoring de la recherche.

▪ **Les Investigateurs**

Les investigateurs sont des médecins qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. Lorsque plusieurs investigateurs sont responsables du suivi de l'essai sur un même lieu, l'un d'eux est nommé investigateur principal et est le point de contact avec les autres acteurs de l'essai.

Ils doivent pouvoir justifier de leur capacité à recruter des patients dans les délais prévus, disposer de suffisamment de temps, de personnel compétent en nombre suffisant et de conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche.

Ils sont responsables :

- De la formation de tout le personnel qui sera impliqué dans la recherche ;
- De déterminer toutes les fonctions des différents membres de l'équipe à qui il les délègue dans le cadre de la recherche ;
- De respecter et faire respecter le protocole ainsi que les principes des BPC ;
- Du recrutement des patients, du recueil de leur consentement, du recueil des données dans les cahiers d'observation (cohérence avec les données sources) et de la confidentialité des données qui seront récoltées dans le cadre de la recherche ;
- De la gestion des médicaments expérimentaux sur le lieu de recherche ;
- De la notification au Promoteur de tous les faits nouveaux pouvant porter atteinte à la sécurité des patients, des effets indésirables graves et de tout résultat d'analyse anormal.

▪ **Les Attachés de Recherche Clinique**

Les Attachés de Recherche Clinique, aussi appelés « moniteurs », sont des personnes qualifiées et mandatées par le Promoteur pour assurer le suivi de la recherche, c'est-à-dire s'assurer que la recherche est menée conformément au protocole et qu'elle est documentée de façon appropriée.

Ils sont le lien entre le promoteur et l'investigateur.

Leurs rôles sont notamment de :

- Réaliser des visites de mise en place dans chacun des centres investigateurs pour s'assurer que l'étude peut démarrer : vérifier que l'ensemble de la documentation nécessaire est disponible dans les centres, que le personnel est bien formé au protocole de l'étude...
- Réaliser des visites de monitoring régulières : vérifier les modalités d'obtention des consentements, vérifier l'adéquation des données recueillies dans les cahiers d'observation par rapport aux données sources, vérifier le respect du protocole en matière de recrutement, de suivi des patients, de report d'effets indésirables...
- Clore administrativement les centres lorsque l'étude est terminée.

▪ **L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)**

L'ANSM est l'Autorité Compétente en France en matière de recherches biomédicales. Elle est chargée de l'évaluation scientifique des dossiers d'essais cliniques, en étudiant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés dont l'objectif est d'assurer la sécurité des participants. Elle évalue les dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique et d'autorisation de modifications substantielles, les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (SUSAR), les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des participants ainsi que les rapports annuels de sécurité.

L'autorisation de l'ANSM est obligatoire pour pouvoir démarrer un essai clinique, ainsi que pour mettre en place des modifications substantielles à la recherche sur les aspects relevant de sa compétence.

C'est aussi l'ANSM qui évalue les demandes d'autorisation de mise sur le marché et délivre cette autorisation.

▪ **Les Comités de Protection des Personnes (CPP)**

Un CPP est le Comité d'éthique en France qui évalue les aspects éthiques de la recherche et assure la protection et la sécurité des participants à une étude. Les CPP sont agréés par le Ministre chargé de la santé pour une inter-région donnée (cf. Figure 4) et sont constitués de 14 personnes appartenant à deux collèges :

- Quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistiques ou d'épidémiologie
- Un médecin généraliste
- Un pharmacien hospitalier
- Un infirmier
- Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique
- Un psychologue
- Un travailleur social
- Deux personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique
- Deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé



Figure 4 : Répartition des inter-régions des CPP en France

Les CPP évaluent et rendent leur avis en particulier sur les aspects suivants (CSP) :

- La protection des personnes,
- L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites qui sont transmises aux participants ainsi que la procédure d'obtention du consentement,
- La justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé,
- La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions,
- La qualification des investigateurs,
- Les montants et les modalités d'indemnisation des participants,
- Les modalités de recrutement des participants.

Un avis favorable du CPP doit être obtenu pour pouvoir démarrer un essai clinique, ainsi que pour mettre en place des modifications substantielles à la recherche sur les aspects relevant de ses compétences.

En conclusion, un essai clinique est une étude menée sur des personnes volontaires dans le but de développer les connaissances biologiques ou médicales existantes. Plusieurs acteurs interviennent dans leur mise en place et selon les types d'études, les enjeux et les risques sont différents : il est donc important et nécessaire de protéger les personnes qui participent aux recherches biomédicales et de pouvoir définir clairement les rôles de celles qui les encadrent et les autorisent. C'est la problématique à laquelle doit répondre la réglementation en France.

II. R glementer les Essais Cliniques en France

En France, nous retiendrons cinq étapes avant la mise en place du RE que nous aborderons dans la troisième partie de ce travail : le Code de Nuremberg et la Déclaration d'Helsinki ont une portée éthique historique qui avait pour objectif de guider les médecins menant des recherches cliniques dans leurs choix en l'absence de textes r glementaires. Ce n'est qu'en 1988 qu'apparaît la Loi Huriet-Sérusclat en France. Cette mise en place tardive, initialement prévue pour protéger davantage les volontaires sains se prêtant aux recherches, intervient après l'affaire du sang contaminé des années 1980, et plus de dix ans après les Directives européennes instaurant d'une part l'obligation d'obtenir une autorisation pour la mise sur le marché de médicaments dans l'UE, et d'autre part la nécessité de réaliser des tests d'innocuité sur des personnes non malades. Ce deuxième élément ne sera d'ailleurs pas transcrit dans le Droit français à l'époque. Ces lenteurs r glementaires s'expliquent par des difficultés à faire évoluer les esprits à la fois des médecins et des juristes dans les années 1970-1980 (10). Mais c'est avec la parution de la Loi de Santé Publique en 2004 que la législation des essais cliniques en France évolue considérablement. Enfin, la Loi Jardé, qui n'est toujours pas applicable aujourd'hui en France, ressemble à une transition vers le RE. Les dates marquantes qui ont permis l'évolution de la réglementation des essais cliniques sont présentées sur la Figure 5.

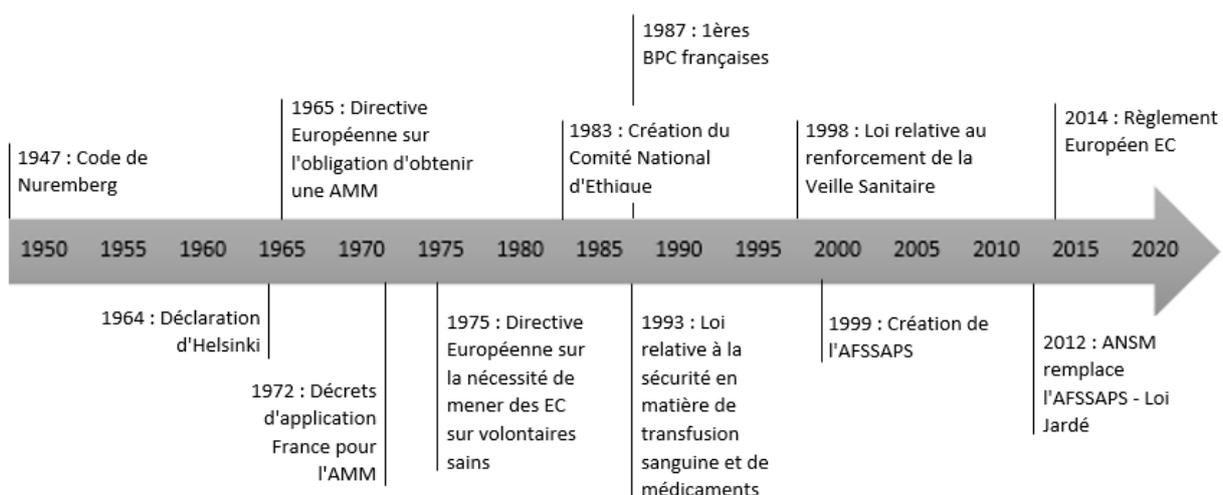


Figure 5 : Chronologie des événements ayant permis l'évolution de la réglementation des essais cliniques en France

1. Des textes historiques en matière d'éthique

Avant 1988, les essais cliniques n'étaient pas règlementés en France malgré une volonté internationale de protéger les patients. La prise de conscience historique de cette nécessité a eu lieu après la Seconde Guerre Mondiale, lors du procès des médecins qui avaient mené des expérimentations inhumaines sur des individus faits prisonniers par les nazis. Une quinzaine d'années plus tard, la Déclaration d'Helsinki est rédigée par une association médicale créée à l'issue de ce procès. Ses règles éthiques sont désormais reconnues universellement.

a. Le code de Nuremberg (1947)

C'est à la fin de la Seconde Guerre Mondiale en 1945 que fut révélée au monde entier la nature des actes commis sous le nazisme, actes qui seront alors qualifiés de « crimes contre l'Humanité ». Des médecins nazis pratiquèrent en effet des essais sur des êtres humains de façon autoritaire. Le tableau I reprend les types d'expériences qui furent retenus lors du procès des médecins de Nuremberg qui eut lieu entre 1946 et 1947 (11).

Ce procès historique dit « Procès des médecins de Nuremberg » fut le premier des douze procès de Nuremberg et permit aux juges de se rendre compte du vide juridique qui entourait à l'époque les expérimentations sur l'homme. Il leur fallait alors procéder à une construction juridique leur permettant d'établir une base légale de jugement. Cette base légale tirée de pratiques acceptées par la communauté médicale devait permettre de faire la distinction entre les actes délictuels ou criminels et les actes de recherche médicale acceptables juridiquement (12) et donc de déterminer, pour chaque acte qu'ils avaient à juger, si les médecins qui avaient mené les expériences étaient coupables ou non, l'ensemble de ces jugements ayant vocation à créer une jurisprudence. C'est ainsi qu'au cours du procès, les quatre juges du Tribunal Militaire Américain¹ élaborèrent le Code de Nuremberg. Ce code n'était alors qu'un code légal permettant de juger du caractère licite ou non des expériences mises en cause lors du procès, mais a largement été repris comme une sorte de premier code de déontologie, posant les bases de l'éthique dans les pratiques expérimentales.

¹ Ce Tribunal n'était pas un tribunal militaire international contrairement à celui qui jugea Hermann Göring. Il agissait dans le cadre de dispositions internationales pour le compte des alliés.

Tableau I : Expériences sur les êtres humains retenues lors du procès des Médecins de Nuremberg en 1947 (11,13)

Type d'expérience	Période	Lieu
Expériences de la survie des êtres humains à des hautes altitudes	Mars – Août 1942	Dachau
Expériences de refroidissement thermique	Août 1942 – Mai 1943	Dachau
Expériences sur l'eau de mer potable	Juillet – Septembre 1944	Dachau
Expériences de vaccination contre le paludisme	Février 1942 – Avril 1945	Dachau
Expériences sur le typhus et sur les maladies infectieuses (fièvre jaune, variole, typhoïde, choléra, diphtérie)	Décembre 1941 – Février 1945	Buchenwald, Natzweiler
Expériences sur l'ictère infectieux	Juin 1943 – Janvier 1945	Sachsenhausen, Natzweiler
Expériences sur les conséquences de l'ypérite	Septembre 1939 – avril 1945	Sachsenhausen, Natzweiler
Expériences sur les conséquences de différents poisons	Décembre 1943 – Octobre 1944	Buchenwald
Expériences sur les conséquences des bombes incendiaires	Novembre 1943 – Janvier 1944	Buchenwald
Expériences évaluant l'efficacité thérapeutique des sulfamides et de la régénération des os, des muscles et des nerfs	Juillet 1942 – Décembre 1943	Ravensbrück
Expériences de stérilisation	Mars 1941 – Janvier 1945	Auschwitz, Ravensbrück

Le caractère légal d'une expérimentation sur l'homme est ainsi déterminé suivant les critères ci-dessous :

- Le consentement de la personne qui participe à l'expérience est essentiel : il doit être donné en toute conscience et connaissance des actes et méthodes qui seront pratiqués et utilisés, de tous les risques que l'expérience comporte. Le sujet peut à tout moment décider d'arrêter de participer ;
- L'expérimentation sur l'homme ne doit être réalisée que s'il n'est pas possible de faire autrement, et lorsque des tests sur des animaux ont déjà prouvé que l'on pouvait en tirer un bénéfice ;
- Les expérimentations doivent être conduites de sorte à éviter toute souffrance inutile du sujet et non lorsqu'il existe des raisons de penser qu'elles pourraient occasionner la mort ou des blessures. Aussi, l'expérimentateur doit être en mesure de décider lui-même

d'arrêter les expériences s'il s'aperçoit qu'il y a un quelconque risque néfaste pour le sujet ;

- Les expérimentations doivent être menées par des personnes qualifiées et dans des locaux appropriés pour garantir la sécurité des sujets.

Ces principes utilisés lors du procès de Nuremberg ne sont à l'époque pas nouveaux et sont encore aujourd'hui retrouvés dans la réglementation internationale.

b. La déclaration d'Helsinki (1964)

Alors que le Code de Nuremberg semblait présenter des principes auxquels tous les médecins adhéraient, il n'y avait encore jamais eu de consensus ou de textes qui définissent clairement les bases éthiques des essais cliniques. C'est alors en 1953 que l'idée de rédiger ce texte fut transmise au Comité d'Éthique Médicale de l'Association Médicale Mondiale (14). Cette association avait été formalisée en septembre 1947 en parallèle du procès de Nuremberg par différentes institutions médicales souhaitant se regrouper afin « d'assurer l'indépendance des médecins et d'atteindre les plus hautes normes en matière d'éthique et de soins de santé » (15). Le souhait de cette association était de guider les médecins du monde entier dans leurs projets de recherche biomédicale impliquant des êtres humains. C'est ainsi qu'en 1964, lors de la 18^{ème} assemblée de l'Association Médicale Mondiale, fut adoptée cette déclaration qui constituait des « Recommandations pour guider les recherches portant sur l'Homme » et était destinée à « éclairer la conscience des médecins du monde entier ».

Dans sa version initiale (présentée en Annexe 2), la Déclaration d'Helsinki est basée sur un découpage binaire des recherches médicales :

- Les expérimentations à but essentiellement thérapeutique, et
- Les expérimentations dont l'objet essentiel est purement scientifique et n'a pas de visée thérapeutique pour l'individu.

Elle est alors divisée en trois parties : une pour les dispositions communes, et une pour les dispositions de chacune des deux catégories de recherches, et ne comporte au total que 11 règles.

Les principales lignes de cette déclaration portent sur :

- Le bien-fondé de telles expériences (recherches préalables en laboratoire ou sur des animaux, but en rapport avec les risques encourus, évaluation préalable des bénéfices et des risques, réelle utilité thérapeutique pour le malade) ;
- La nécessité d'une qualification scientifique des médecins et autres personnes qui mènent les recherches ;
- La recherche du consentement libre et éclairé du sujet ou de son représentant légal ;
- La possibilité pour le sujet comme pour le médecin d'arrêter l'expérience à tout moment.

La Déclaration d'Helsinki a été révisée à neuf reprises avant d'aboutir à la version de 2013 en vigueur aujourd'hui et appelée « Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». Cette dernière version (figurant à l'Annexe 2) comporte 37 principes répartis dans les parties suivantes :

- Préambule
- Principes généraux
- Risques, contraintes et avantages
- Populations et personnes vulnérables
- Exigences scientifiques et protocoles de recherche
- Comités d'éthique de la recherche
- Vie privée et confidentialité
- Consentement éclairé
- Utilisation de placebo
- Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique
- Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats
- Interventions non avérées dans la pratique clinique

La Déclaration d'Helsinki est donc un texte qui a vocation à évoluer avec la recherche. Elle couvre un champ beaucoup plus large qu'initialement puisqu'elle intègre aujourd'hui des recommandations sur le contenu du protocole en matière d'éthique, des notions de protections des données et de publication des résultats.

Elle est ainsi à la base des principes éthiques du guide ICH-E6 pour les Bonnes Pratiques Cliniques établis en 1996 et est intégrée dans les BPC françaises de 2006 (Point 2.1. « *Les recherches biomédicales sont également menées dans le respect de la déclaration d'Helsinki sur les principes applicables aux recherches médicales sur des sujets humains* » (16)).

En France, la Déclaration d'Helsinki fut longtemps le seul texte visant à encadrer la recherche biomédicale avant l'apparition du premier texte législatif en 1988. En effet, le pays fut en retard par rapport à des pays comme les Etats-Unis où le scandale de la Thalidomide a accéléré le processus, mais surtout, par rapport au décalage existant entre les pratiques réelles de recherche sur des volontaires sains requises pour l'obtention d'une AMM et l'interdiction de mener de telles recherches d'un point de vue juridique (17,18).

2. Un cadre législatif en France

a. La Loi Huriet-Sérusclat (1988)

Le premier texte législatif français qui encadre les essais cliniques sur des êtres humains est la Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Cette loi portée par Claude Huriet (médecin) et Franck Sérusclat (pharmacien) parut sous la Présidence de François Mitterrand au Journal Officiel de la République Française du 22 décembre 1988, et s'intégra dans le Code de la Santé Publique en tant que livre II bis intitulé « Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » (19).

a.1. Champ d'application et définitions

Pendant de nombreuses années, les médecins comme les juristes français sont restés opposés à l'idée de mener des essais chez l'homme sain (Arrêt Grévisse de la section sociale

du Conseil d'État de 1962, Code de Déontologie Médicale de 1979), mais parallèlement, la Commission d'AMM exige que des résultats d'essais cliniques de nouveaux médicaments chez des sujets sains lui soient présentés. Finalement, en 1985, une première proposition de loi « relative aux essais chez l'homme d'un médicament ou d'une substance susceptible de le devenir en dehors de tout acte de soin » est rédigée, mais il n'y est question que de la protection des sujets sains. Compte tenu de l'importance de protéger l'ensemble des personnes qui peuvent participer à un essai clinique, c'est seulement en 1988 que la loi dite Loi Huriet-Sérusclat est adoptée (10).

Les recherches biomédicales visées par cette loi sont les essais, études et expérimentations sur les êtres humains dont le but est de « développer les connaissances biologiques ou médicales ». Une distinction est faite entre les recherches à finalité thérapeutique directe et celles sans finalité thérapeutique directe. Autrement dit, la loi distingue les recherches menées chez des volontaires sains et celles chez des sujets malades.

La loi apporte une première définition du promoteur et de l'investigateur.

a.2. La notion d'Éthique

Nous retrouvons dans cette loi les principes éthiques suivants : les essais cliniques ne peuvent pas avoir lieu :

- Si des expériences précliniques suffisantes n'ont pas déjà été menées ;
- Si le risque prévisible pour la sécurité des patients est hors de proportion par rapport au bénéfice escompté ;
- S'ils n'ont pas pour objectif d'étendre les connaissances scientifiques.

La principale avancée de ce texte concerne la création de Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, appelés CCPPRB. L'investigateur doit soumettre le projet de recherche au CCPPRB de sa région avant de commencer un essai clinique. Ensuite, le Promoteur doit informer le Ministre chargé de la Santé de son projet à l'aide d'une lettre d'intention en joignant l'avis rendu par le CCPPRB sur les aspects éthiques qu'il a étudiés.

L'AFSSAPS (devenue l'ANSM) n'existait en effet pas encore, et les essais cliniques pouvaient débuter sans autorisation préalable. Si le CCPPRB rendait un avis défavorable, la recherche pouvait tout de même avoir lieu, sans cependant démarrer avant deux mois à compter de la présentation au Ministre chargé de la Santé. Celui-ci pouvait toutefois décider de suspendre ou interdire la recherche à tout moment.

La Loi Huriet-Sérusclat pose ainsi en France les bases de la réglementation des essais cliniques en matière de protection des personnes, reprenant implicitement les aspects éthiques de la Déclaration d'Helsinki :

- Le consentement éclairé du patient doit être recueilli par écrit après lui avoir délivré l'information nécessaire à sa prise de décision ;
- Les essais ne peuvent se dérouler que sous la surveillance de médecins qualifiés et expérimentés.

a.3. Les limites de la Loi Huriet-Sérusclat

La Loi Huriet-Sérusclat marque sans conteste un tournant dans l'histoire des essais cliniques en France. Malgré cela, certains points restaient à faire évoluer car ils ont pu s'avérer problématiques dans certaines situations :

- Les personnes hors d'état de consentir ne peuvent pas être incluses dans les essais (hors état d'urgence) : par exemple, les patients en services de réanimation dont les fonctions cognitives sont atteintes (20) ;
- La différence établie entre les recherches à finalité thérapeutique directe et celles sans finalité thérapeutique directe ;
- Les recherches peuvent avoir lieu même lorsque l'avis rendu par le CCPPRB est défavorable à la mise en place de l'essai.

b. La Loi de Santé Publique (2004)

La mise en place d'une réglementation en France était devenue indispensable mais la Loi Huriet-Sérusclat s'est avérée être un frein pour la réalisation de certains types de recherche. D'autre part, la Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (21) devait être transposée dans le droit français.

C'est ainsi que la Loi de Santé Publique de 2004, qui constitue une refonte totale de la réglementation des essais cliniques en France, est celle applicable aujourd'hui pour les recherches biomédicales sur l'homme. Elle apporte de nombreux et profonds changements qui demandent aux entreprises du médicament des modifications très importantes de leur fonctionnement, mais permet également d'amorcer une certaine harmonisation des aspects administratifs de la recherche.

b.1. Arborescence de la partie réglementaire du CSP

Cette loi est intégrée dans la première partie du Code de la Santé Publique intitulée Protection générale de la santé de la manière suivante :

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre Ier : Principes généraux

Section 1 : Définitions

Section 2 : Dispositions financières

Section 3 : Assurance des Promoteurs de recherches biomédicales

Section 4 : Conditions d'autorisation de certains lieux de recherches biomédicales

Section 5 : Répertoires de recherches biomédicales

Section 6 : Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

Chapitre II : Consentement de la personne

Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente

Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches

Chapitre VI : Dispositions pénales

b.2. Champ d'application de la loi

La loi distingue deux types de recherches : les recherches interventionnelles qui sont constituées des recherches biomédicales et des recherches visant à évaluer les soins courants, et les recherches non interventionnelles pour lesquelles la stratégie thérapeutique n'est pas définie à l'avance par un protocole, et relève de la pratique courante. Les recherches non interventionnelles ainsi que les recherches évaluant les soins courants qui ne portent pas sur des médicaments ne font pas partie du champ d'application de la loi.

Il n'y a plus de distinction faite entre les recherches avec ou sans finalité thérapeutique directe qui était source d'ambiguïté pour les médecins. Cette modification implique une protection renforcée de toutes les personnes susceptibles de participer à une recherche, car la loi n'est plus focalisée principalement sur les volontaires sains. Par ailleurs, certaines catégories de personnes sont précisées et font l'objet d'une protection supplémentaire. Il s'agit :

- Des femmes enceintes et allaitantes,
- Des personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative,
- Des personnes hospitalisées sans consentement,
- Des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche,
- Des patients mineurs,
- Des patients majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état de consentir.

b.3. Démarches d'Autorisation d'Essai Clinique

Depuis la Loi Huriet-Sérusclat, une loi relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament est parue, instaurant la création de l'Agence du médicament chargée

de l'expertise scientifique préalable à l'autorisation de mise sur le marché. En 1998, cette agence devient l'AFSSAPS grâce à la loi relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (22). Les modalités de mise en œuvre d'une recherche biomédicale devaient donc être précisées, ainsi :

- L'AFSSAPS (devenue l'ANSM en 2012 (23)) devient l'Autorité Compétente pour les recherches portant sur les produits mentionnés à l'article 5311-1 du CSP (dont les médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques...cf. annexe 3), et tout projet de recherche doit avoir obtenu l'autorisation de celle-ci pour pouvoir être mis en place. Dans les autres cas, il s'agit du Ministre chargé de la Santé.
- Les CCPPRB deviennent les « CPP » pour Comité de Protection des Personnes, et tout projet de recherche doit avoir obtenu l'avis favorable de celui-ci en parallèle de l'autorisation de l'Autorité Compétente pour démarrer.
- Un dossier complet de demande d'autorisation d'essai clinique doit être déposé à l'ANSM et à un CPP préalablement à toute recherche biomédicale.

b.4. Respect des Bonnes Pratiques Cliniques

L'article L1121-3 précise que « les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des bonnes pratiques cliniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'AFSSAPS ».

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont la traduction des guidelines ICH E6 de 1996. Les principes établis dans ces textes sont le reflet des considérations éthiques abordées dans la Déclaration d'Helsinki et décrivent les responsabilités des différentes parties impliquées dans les recherches biomédicales (Promoteur, Investigateurs, Comités d'éthique) et la manière dont elles doivent être menées. Les BPC détaillent également l'ensemble de la documentation qui doit être établie avant le début de l'essai (inclusion de la première personne dans l'essai).

c. La Loi Jardé (2012)

La loi dite « Loi Jardé » est la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine publiée au Journal Officiel de la République Française le 6 mars 2012. Cette loi modifie la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, dans sa partie « Recherche Biomédicale » (Article 88 à 97), mais elle n'est toujours pas applicable aujourd'hui, ses décrets d'application n'étant toujours pas parus.

Les grandes lignes de la Loi Jardé sont présentées dans le Tableau II comparatif issu de la lettre du Département de la Recherche Clinique et du Développement de la Délégation interrégionale à la recherche clinique d'Ile-de-France (20).

Tableau II : Comparaison des lignes directrices de la Loi Jardé et de la Loi de Santé Publique de 2004

	Loi santé publique 2004	Loi Jardé 2012
Art L.1121-1	3 catégories de recherche : - Recherches biomédicales - Recherches non interventionnelles* - Recherches portant sur les soins courants (hors celles portant sur un médicament)* <i>* Hors du champ d'application de la loi</i>	3 catégories de recherche - Recherches interventionnelles - Recherches interventionnelles à risque minime (qui ne portent pas sur des médicaments) - Recherches non interventionnelles
Art L 1121-4		Avis favorable du CPP requis pour les recherches non interventionnelles et interventionnelles à risque minime Notification à l'ANSM (Avis CPP + résumé protocole)
Art L 1121-13	Autorisation de lieu pour les phases I sauf si service de spécialité	Autorisation de lieu pour toutes les phases I, même si la spécialité du service correspond à la recherche
Art L 1121-16-1		« Recherches à finalité non commerciale » : - prise en charge par l'Assurance Maladie si le médicament expérimental a l'AMM - si changement de finalité, remboursement par le Promoteur à l'Assurance Maladie
Art L 1121-16-3		CNIL : si Recherche non interventionnelle avec avis favorable d'un CPP, pas de soumission nécessaire au CCTIRS
Art L 1122-1-7°		Information sur le traitement des données personnelles

Loi santé publique 2004		Loi Jardé 2012
Art L 1122-1-1		- Recherche avec risque minimale : consentement libre, éclairé et exprès - Recherche non observationnelle : principe de non opposition
Art L 1122-1-2		Si urgence vitale immédiate : dérogation possible au consentement de la famille/personne de confiance même si elle est présente. Information « dès que possible » et consentement de poursuite requis
Art L 1122-1-3		Recherche avec risque minimale : dérogation au consentement possible si exigences méthodologiques incompatibles avec le recueil du consentement » L'information peut être « collective »
Art L 1122-2	Recherches sur majeur hors d'état d'exprimer son consentement : pas de consentement de poursuite	- Recherches avec risque minimale sur des mineurs : consentement d'un seul titulaire de l'autorité parentale possible - Recherches sur majeur hors d'état d'exprimer son consentement : consentement de poursuite exigé
Art L 1123-1		CPP dotés de personnalité juridique « de droit public »
Art L 1123-1-1		Création d'une Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine pour la coordination, l'harmonisation et l'évaluation des pratiques des CPP
Art L 1123-6	Choix du CPP en fonction du lieu d'exercice de l'investigateur coordonnateur	Choix du CPP par tirage au sort par la Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine
Art L 1123-7		Avis du CPP sur : - pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques - méthodologie de la recherche concernant le traitement de données à caractère personnel
Art L 1123-7-1		Si recherche hors UE, avis CPP français possible
Art L 1123-10		Evénements et effets indésirables notifiés au promoteur et à l'Autorité Compétente pour chaque type de recherche
Art L. 1231-1-1 Et code civil art. 6-10	Recherche génétique sur prélèvements issus de patients décédés sans avoir consenti impossible	Recherche génétique sur prélèvements issus de patients décédés : la dérogation au consentement peut être donnée par le CPP

Le changement majeur apporté par cette loi est la catégorisation des recherches qui est basée sur le risque encouru pour les participants : on distingue les recherches à risques et contraintes minimales, les recherches interventionnelles autres que la catégorie précédente et les

recherches non interventionnelles qui cette fois entrent dans le champ d'application de la loi. En revanche, la loi ne définit pas les recherches qui peuvent être considérées comme comportant des risques et contraintes minimales, ces recherches sont censées être listées sur arrêté du Ministre chargé de la Santé après avis de l'ANSM.

De cette catégorisation découle aussi de nouvelles modalités de recueil du consentement qui sont plus adaptées à certaines situations (cf. Tableau III). Pour les recherches interventionnelles non à risques et contraintes minimales, les règles de recueil du consentement ne changent pas. En revanche, le consentement pour des recherches à risques et contraintes minimales doit être libre, éclairé et « exprès », c'est-à-dire qu'il n'est pas nécessairement écrit. Et pour les recherches interventionnelles, il est simplement précisé que ce type de recherche ne peut pas être réalisé sur une personne si elle s'y est opposée.

Tableau III : Comparaison des modalités d'information et de recueil du consentement entre les trois types d'études définies par la Loi Jardé

Modalités d'information des participants			
Une information est obligatoirement délivrée par l'investigateur ou un médecin/personne qualifiée qui le représente et comporte :	RI	RI risques et contraintes minimales	RNI
- L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche	Oui	Oui	Oui
- Les bénéfices attendus	Oui	Oui	Oui
- Les contraintes et les risques prévisibles	Oui	Oui	Non
- Les éventuelles alternatives médicales ;	Oui	Oui	Non
- Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche	Oui	Oui	Non
- L'avis du CPP et l'autorisation de l'ANSM	Oui	Oui	Non
- Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national	Oui	Oui	Non
Modalités du recueil du consentement (Après avoir délivré l'information prévue)			
Libre et Eclairé	x	x	
Ecrit	x		
Exprès		x	
Peut-être recueilli par une personne de confiance indépendante de l'investigateur	x		
Principe de non opposition			x

Pour les recherches interventionnelles qui portent sur l'observance des traitements et qui sont demandées par l'ANSM, la HAS ou l'EMA, lorsque la recherche ne présente pas de risque sérieux prévisible, l'objectif de la recherche, sa durée et sa méthodologie peuvent ne faire l'objet que d'une information succincte.

Enfin, un des points importants qui est bloquant avec la Loi de Santé Publique est revu dans la Loi Jardé : il s'agit du cas des situations d'urgence. En effet, dans les situations d'urgence, lorsque le patient est hors d'état de consentir, le consentement doit être donné par une personne de confiance si elle est présente. Une dérogation peut désormais être prévue dans le protocole après avis du CPP dans le cas des urgences immédiates : le consentement des membres de la famille ou de la personne de confiance n'a pas besoin d'être recherché avant l'inclusion. En revanche, ils en seront informés dès que possible, et leur consentement devra être recueilli pour la poursuite de la recherche.

La Loi Jardé prévoit également la création d'une Commission Nationale des Recherches impliquant la personne humaine qui serait chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des CPP. Cette commission comprend 21 membres :

- 7 personnes désignées parmi les membres des CPP appartenant au 1^{er} collège,
- 7 personnes désignées parmi les membres des CPP appartenant au 2^{ème} collège,
- 7 personnes qualifiées.

III. Harmoniser la réglementation des Essais Cliniques à l'échelle européenne : le Règlement UE n°536-2014

Une des raisons pour laquelle les décrets d'application de la Loi Jardé ne sont jamais parus est qu'un règlement européen était en train de se dessiner quand il semblait difficile de mettre rapidement en place certaines dispositions de la loi. Ce règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a en effet été publié au JO de l'Union européenne le 27 mai 2014, pour une application au plus tôt le 28 mai 2016. La révision de la réglementation des essais cliniques poursuit trois objectifs généraux : renforcer les capacités d'innovation et l'attractivité de l'UE pour la recherche biomédicale, faciliter l'accès aux traitements innovants et renforcer la transparence des données des essais cliniques (24).

1. Rationalisation de l'écriture du Règlement Européen

La Directive 2001/20/CE avait pour but une harmonisation des dispositions administratives au sein des pays de l'Union européenne, mais il s'avère que cette harmonisation n'a été que partielle et n'a pas permis d'éviter la communication répétée d'informations identiques.

D'autre part, l'évolution de la Science montre que de plus en plus d'études se basent sur des critères génomiques pour l'inclusion de patients, ce qui réduit le nombre de participants potentiels par pays. Il est de ce fait nécessaire d'étendre ces recherches à un plus grand nombre de pays pour obtenir un nombre suffisant de participants pour justifier la validité de la recherche.

Pour ces raisons, le principal objectif de ce nouveau règlement européen est d'améliorer l'harmonisation des démarches administratives pour augmenter l'attractivité des essais dans l'UE et ainsi faciliter la recherche dans les États Membres.

En France, l'un des objectifs souhaités est aussi l'augmentation de l'attractivité du pays en matière de recherche clinique. Une analyse réalisée par le LEEM en 2014 grâce aux données recueillies pour 36 laboratoires pharmaceutiques a mis en évidence une diminution importante du recrutement en France entre 2012 et 2014. Le nombre de patients recrutés (cf. Figure 6) est

ainsi estimé à 14 634 en 2014 contre 22 114 en 2012, soit une baisse de 33,8% en seulement deux ans (613 études renseignées) (25). Ce recul ne concerne pas uniquement notre pays puisque le même constat est fait au niveau européen mais aussi au niveau international. Cependant, ce rapport met également en évidence une bonne performance de la France en matière de recherche clinique pour trois domaines thérapeutiques : l'onco-hématologie en tête, l'infectiologie et les maladies rares (26). La performance mesurée tient compte de plusieurs critères qui sont l'importance du recrutement (nombre d'études, nombre de patients par étude, nombre de patients recrutés par centre) et la vitesse de recrutement (nombre de patients recrutés par centre et par mois).

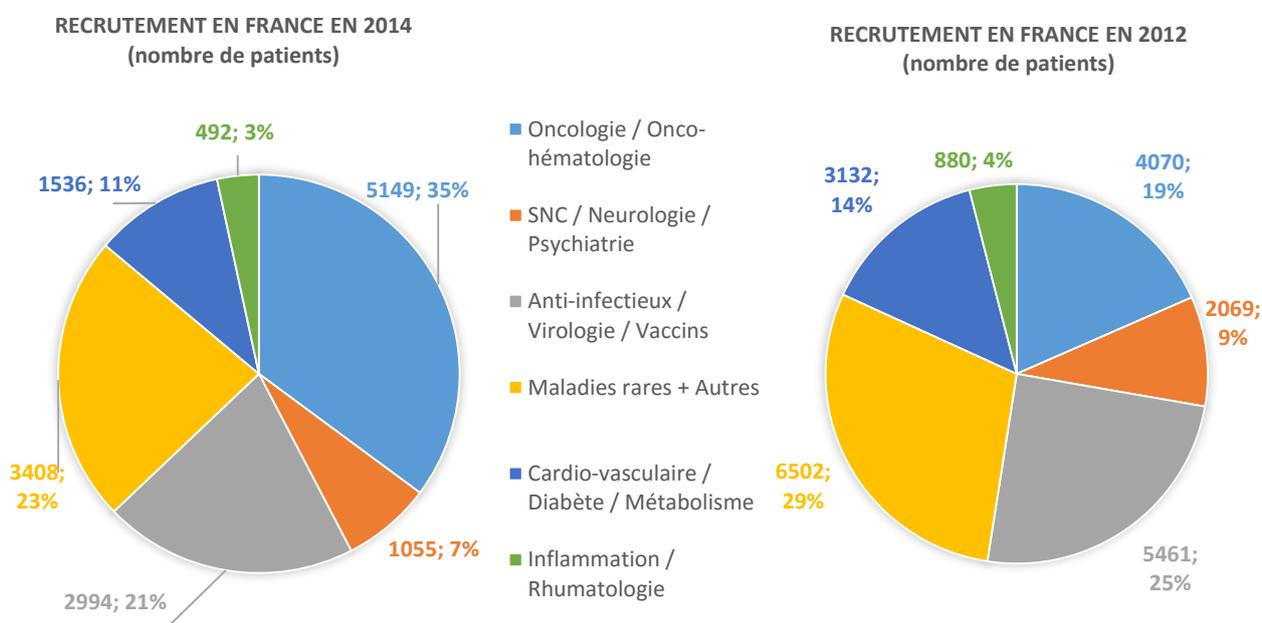


Figure 6 : Répartition du recrutement des patients en France en 2012 et 2014 par aire thérapeutique

Cette même étude montre également que les délais règlementaires ont augmenté entre 2012 et 2014 : ainsi, le délai médian entre la soumission du dossier à l'ANSM et l'autorisation de l'essai était de 55 jours en 2014, ce qui représente une augmentation de 12,8%. Cette augmentation est encore plus forte concernant l'avis du CPP : elle est de 14,8% pour un délai médian de 62 jours.

Aussi, les raisons évoquées par la France ou la Filiale France dans ce rapport de ne pas participer à un essai clinique (Phases II/III) sont principalement la non faisabilité en France, le refus par l'ANSM ou par le CPP et le manque de ressources (cf. Figure 7).

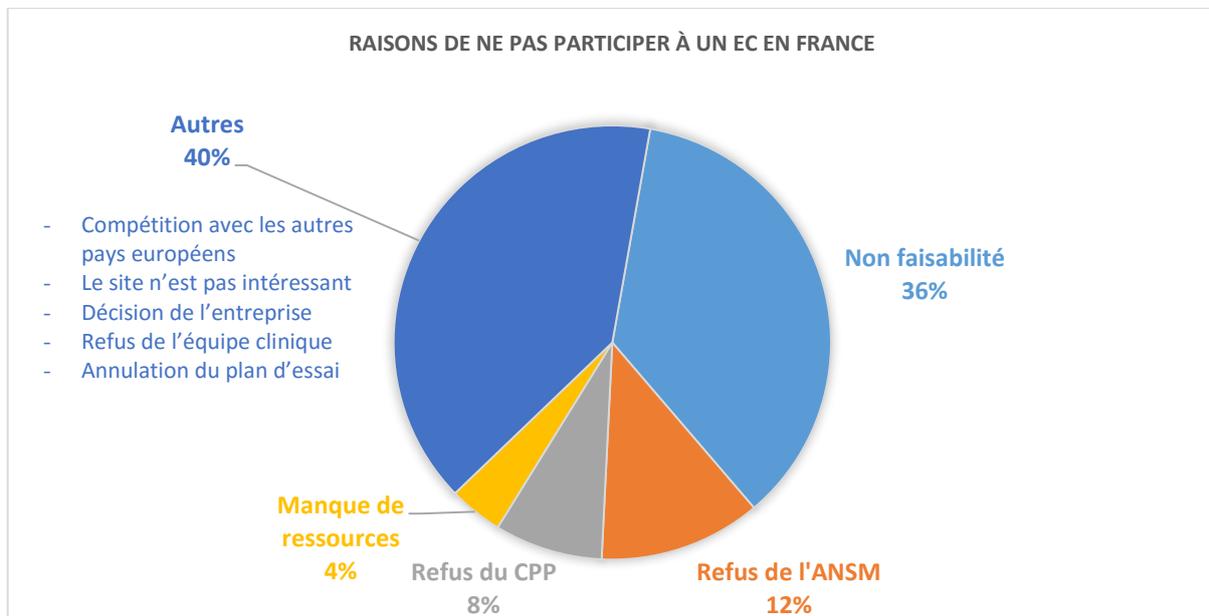


Figure 7 : Répartition des raisons des filiales France de ne pas participer à un essai clinique

En réduisant les délais réglementaires d'évaluation des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique et en instaurant un dépôt unique pour tous les pays de l'Union européenne, cette dernière souhaite ainsi diminuer les réticences des Promoteurs à mener leurs études en Europe, et rendre ce territoire plus attractif et plus compétitif vis-à-vis du reste du monde.

2. Structure du Règlement Européen

Chapitre I : Dispositions générales (Articles 1 à 3)

Chapitre II : Procédure d'Autorisation d'Essai Clinique (Articles 4 à 14)

Chapitre III : Procédure d'Autorisation de Modifications Substantielles d'un Essai Clinique (Articles 15 à 24)

- Chapitre IV : Dossier de Demande (Articles 24 à 27)
- Chapitre V : Protection des Participants et Consentement Eclairé (Articles 28 à 35)
- Chapitre VI : Début, Fin, Arrêt Temporaire, et Arrêt Anticipé d'un Essai Clinique (Articles 36 à 39)
- Chapitre VII : Notifications de Sécurité dans le cadre d'un Essai Clinique (Articles 40 à 46)
- Chapitre VIII : Conduite d'un Essai Clinique, Surveillance par le Promoteur, Formation et Expérience, Médicaments Auxiliaires (Articles 47 à 59)
- Chapitre IX : Fabrication et Importation de Médicaments Expérimentaux et de Médicaments Auxiliaires (Articles 60 à 65)
- Chapitre X : Étiquetage (Articles 66 à 70)
- Chapitre XI : Promoteur et Investigateur (Articles 71 à 75)
- Chapitre XII : Compensation de Dommages (Article 76)
- Chapitre XIII : Surveillance de États Membres, Inspections et Contrôles de l'Union (Articles 77 à 79)
- Chapitre XIV : Infrastructure Informatique (Articles 80 à 82)
- Chapitre XV : Coopération entre États Membres (Articles 83 à 85)
- Chapitre XVI : Redevances (Articles 86 à 87)
- Chapitre XVII : Actes d'Exécution et Actes Délégués (Articles 88 à 89)
- Chapitre XVIII : Dispositions Diverses (Articles 90 à 95)
- Chapitres XIX : Dispositions Finales (Articles 96 à 99)

Annexe I : Dossier de Demande Initiale

Annexe II : Dossier de Demande de Modification Substantielle

Annexe III : Notifications ayant trait à la Sécurité

Annexe IV : Contenu du Résumé des Résultats de l'Essai Clinique

Annexe V : Contenu du Résumé des Résultats de l'Essai Clinique à destination des personnes profanes

Annexe VI : Etiquetage des Médicaments Expérimentaux et des Médicaments Auxiliaires

Annexe VII : Tableau de correspondance

3. Présentation des parties importantes du Règlement et principaux changements

a. Chapitre II : Procédure d'Autorisation d'Essai Clinique

Avant de commencer un essai clinique, le Promoteur doit déposer un seul Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique (DAEC) auprès des États Membres de l'UE qu'il souhaite via le Portail de l'Union.

Ce Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique est évalué conjointement par les États dans lesquels le Promoteur souhaite mener l'essai. À l'issue de l'étude du dossier par les États Membres Concernés (EMC), un rapport d'évaluation est émis : ce rapport comporte 2 parties : partie I et partie II :

- Les aspects relevant de la partie I de ce rapport sont évalués par un **État Membre Rapporteur (EMR)** : il s'agit de l'évaluation des aspects scientifiques de l'essai, y compris de la méthodologie utilisée,
- Les aspects relevant de la partie II du rapport sont évalués **par chaque État Membre Concerné** pour son propre pays : il s'agit des aspects éthiques, dont l'évaluation est confiée aux Comités d'éthique de l'État.

Le Tableau IV présente la répartition des aspects du DAEC qui sont évalués séparément par l'EMR et chaque EMC.

À l'issue de la période d'évaluation du DAEC, chaque État Membre Concerné donne sa décision finale concernant l'autorisation de mener l'essai en tenant compte de la décision de l'État Membre Rapporteur sur la partie I et de la décision de son Comité d'éthique sur la partie II.

Il est prévu que la décision de l'EMC au regard de la partie I soit celle de l'EMR, sauf dans certains cas très spécifiques qui devront être documentés.

Tableau IV : Aspects du dossier d'autorisation d'essai clinique évalués dans la partie I ou la partie II du rapport d'évaluation

Rapport d'évaluation	
Partie I	Partie II
Evaluation par l'État Membre Rapporteur	Evaluation par chaque État Membre Concerné
L'essai clinique est-il bien un EC à faible risque s'il est présenté comme tel ?	Conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé
Conformité en ce qui concerne les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique et les risques et les inconvénients pour le participant	Conformité des modalités de rétribution ou d'indemnisation des participants avec les exigences fixées au chapitre V et des investigateurs
Conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires	Conformité des modalités de recrutement des participants
Conformité avec les exigences d'étiquetage fixées au chapitre X	Conformité avec la Directive 95/46/CE (<i>Protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données</i>)
Caractère exhaustif et approprié de la BI	Conformité avec l'article 49 : <i>adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai</i>
	Conformité avec l'article 50 : <i>adéquation des sites d'essais cliniques</i>
	Conformité avec l'article 76 : <i>compensation de dommages</i>
	Conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant

Le principe de la communication entre le Promoteur et les États Membres est qu'elle a lieu uniquement via le Portail de l'Union, et que seul l'État Membre Rapporteur peut communiquer avec le Promoteur après dépôt du DAEC. D'autre part, les délais d'autorisation reposent sur le principe de l'accord tacite, ce qui implique qu'une non-réponse des EMC le cas échéant vaut validation ou accord. Lorsque le Promoteur est sollicité pour des compléments d'information et qu'il ne répond pas dans les délais, sa demande est réputée caduque.

▪ **Les délais d'évaluation du dossier**

Les délais d'évaluation des DAEC par les EMC sont représentés sur les schémas des Figures 8 à 10. Le Promoteur a le choix de déposer son dossier complet pour une étude (partie I et partie II) ou bien de demander une évaluation séquentielle, c'est-à-dire que l'évaluation des

aspects relevant de la partie I soit réalisée avant celle de la partie II. Dans ce cas, la deuxième partie du dossier doit faire l'objet d'un dépôt dans un délai de deux ans à compter de la notification de la conclusion rendue sur la partie I, sans quoi la demande d'autorisation est caduque.

L'évaluation du DAEC est effectuée en plusieurs phases, laissant à chaque étape un droit de regard par l'ensemble des EMC, mais la communication avec le Promoteur se fait seulement avec l'EMR.

- *Évaluation de la complétude du dossier :*

Via le Portail de l'Union, le Promoteur dépose son DAEC auprès de tous les États Membres de l'UE où il souhaite mener l'essai, et il propose un des États Membres Concernés comme État Membre Rapporteur. Tous les EMC peuvent se proposer pour être l'EMR dans un délai de 3 jours après le dépôt du dossier et après accord mutuel, l'État qui est finalement choisi ou désigné comme EMR en informe l'ensemble dans EMC et le Promoteur dans un délai de 6 jours après le dépôt.

Parallèlement, tous les EMC évaluent les pièces du dossier et peuvent faire des observations à l'EMR dans un délai de **7 jours** à compter du dépôt du dossier. L'EMR valide le DAEC dans un délai de **10 jours**, en ayant évalué sa complétude et si l'essai clinique soumis entre effectivement dans le champ d'application du Règlement.

En cas d'observations, le Promoteur a alors **10 jours** supplémentaires pour compléter son dossier, puis l'EMR a **5 jours** à compter de la réception des pièces pour valider définitivement la demande.

- *Évaluation de la partie I du dossier :*

L'EMR bénéficie de **45 jours** à compter de la validation du dossier pour transmettre au Promoteur le rapport final d'évaluation de la partie I. Ces 45 jours incluent successivement :

- Une évaluation initiale par l'EMR : dans un délai maximum de **26 jours**, l'EMR étudie le dossier et transmet un rapport intermédiaire à tous les EMC,

- Une évaluation coordonnée par tous les EMC : dans un délai maximum de **12 jours**, les EMC peuvent faire part de leurs observations sur la demande,
- Et une phase de consolidation du rapport d'évaluation par l'EMR à l'issue de laquelle le rapport final est transmis au Promoteur et à l'ensemble des EMC.

Durant ces 45 jours, des informations complémentaires peuvent être demandées au Promoteur et un délai maximum de **31 jours** peut être accordé pour obtenir et évaluer ces informations complémentaires. Le Promoteur a alors 12 jours au plus (délai fixé par l'EMR) pour apporter une réponse.

Par ailleurs, un délai supplémentaire de **50 jours** peut être demandé dans le cas des essais faisant intervenir des médicaments de thérapie innovante pour permettre la consultation d'experts.

- *Évaluation de la partie II du dossier :*

Chacun des EMC bénéficie de **45 jours** pour évaluer la partie II du DAEC pour son territoire. Durant ces 45 jours, des informations complémentaires peuvent être demandées au Promoteur et un délai maximum de **31 jours** peut être accordé pour obtenir et évaluer ces informations complémentaires. Le Promoteur a alors 12 jours au plus (délai fixé par l'EMR) pour apporter une réponse.

- *Décision finale relative à l'essai :*

Dans un délai de **5 jours** à compter de la transmission de la partie I du rapport ou de l'évaluation de la partie II (date la plus tardive), chaque EMC doit faire part au Promoteur de sa décision concernant l'essai clinique, en tenant compte du rapport final de la partie I réalisé par l'EMR et de son évaluation concernant la partie II.

Dossier d'autorisation d'essai clinique :
Évaluation parallèle des aspects relevant la partie I et de la partie II

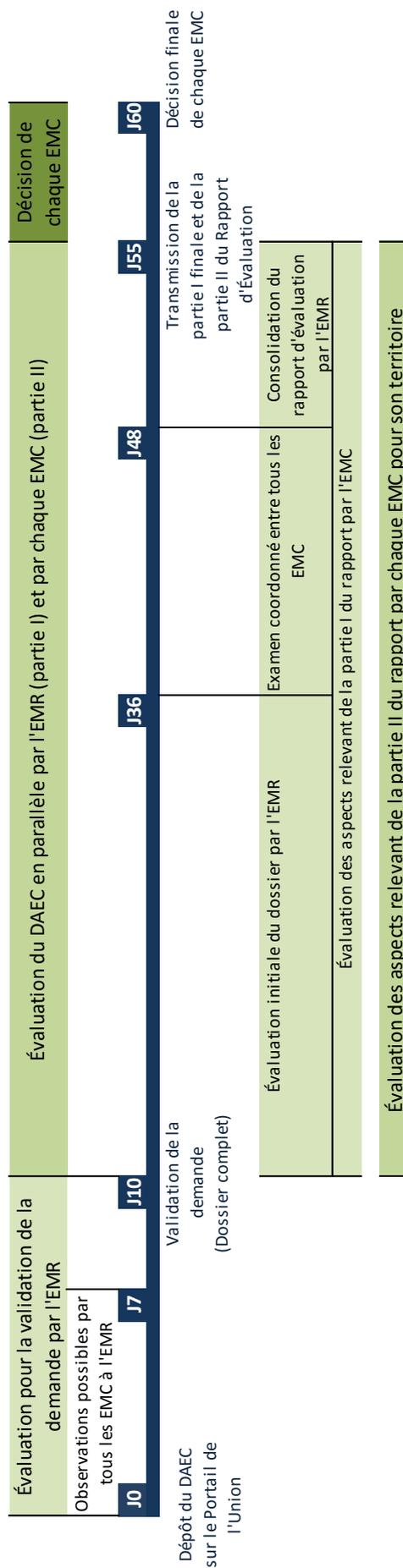


Figure 8 : Dossier d'autorisation d'essai clinique :
 Délais d'évaluation parallèle des aspects relevant de la partie I et de la partie II du rapport d'évaluation

Évaluation séparée - Demande d'évaluation uniquement sur les aspects relevant de la partie I

Pire des cas - questions avec délais maximums de réponses

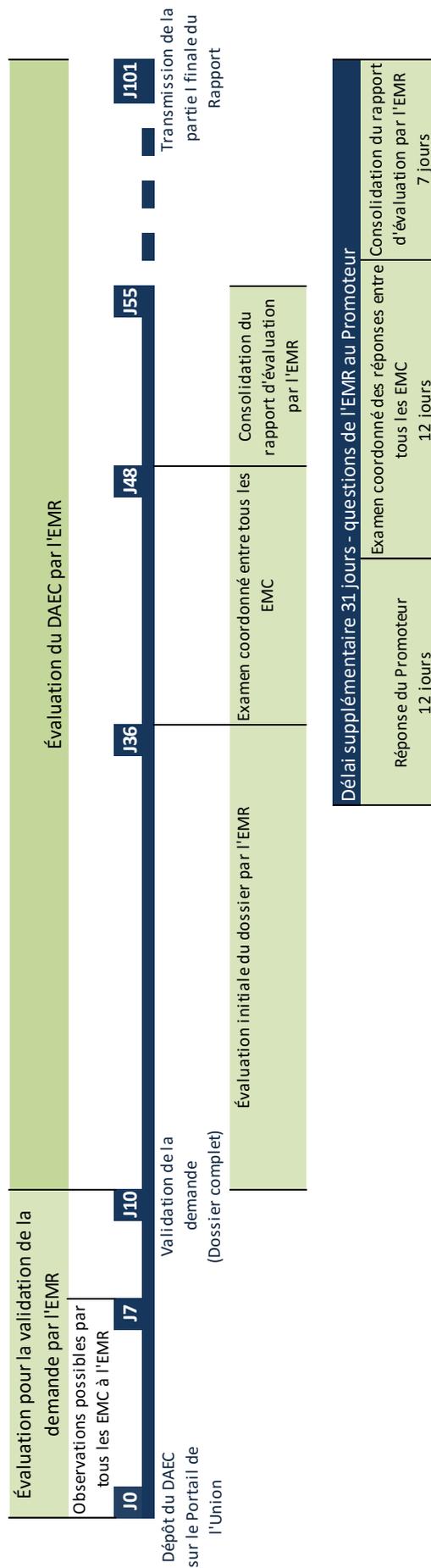


Figure 9 : Dossier d'autorisation d'essai clinique : Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie I du rapport d'évaluation

Évaluation séparée - Demande d'évaluation uniquement des aspects relevant de la partie II (demande pour la partie I déjà réalisée)
Pire des cas - questions avec délais maximums de réponses

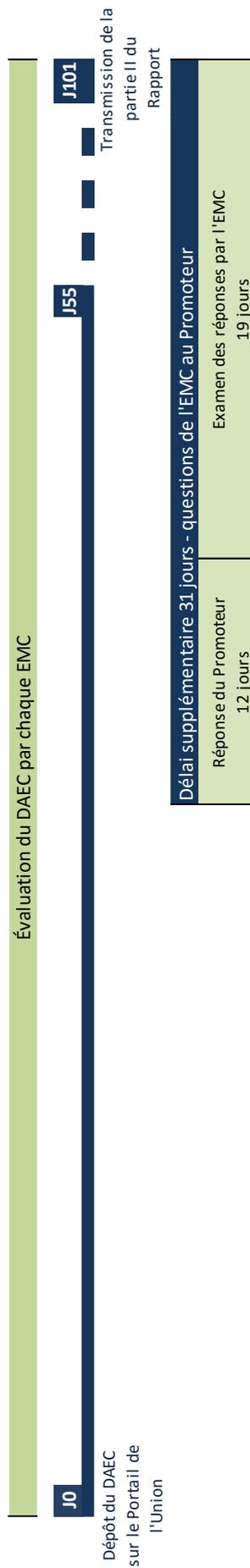


Figure 10 : Dossier d'autorisation d'essai clinique :

Délais maximums d'évaluation des aspects relevant uniquement de la partie II du rapport d'évaluation

▪ **La décision d'autorisation**

La décision finale revient à chaque EMC d'autoriser ou non l'essai dans son pays. Trois issues sont possibles :

- L'essai clinique est autorisé
- L'essai clinique est autorisé sous conditions
- L'autorisation d'essai clinique est rejetée

La décision de l'État Membre Rapporteur sur l'évaluation de la partie I est réputée être la décision de l'État Membre Concerné, ainsi :

- Si l'EMR conclut pour la partie I du rapport que l'essai clinique n'est pas acceptable, l'autorisation d'essai clinique est rejetée dans tous les états membres ;
- Si l'EMR conclut pour la partie I du rapport que l'essai clinique est autorisé ou autorisé sous conditions, plusieurs possibilités :
 - L'EMC ne conteste pas la décision de l'EMR et joint sa conclusion sur la partie II : il notifie le Promoteur de sa décision d'autoriser l'essai ou de l'autoriser sous conditions ;
 - L'EMC peut refuser d'autoriser l'essai dans les deux cas suivants uniquement :
 - ① Lorsqu'il conteste les conclusions de l'EMR sur la partie I, possible uniquement dans les cas suivants :
 - Lorsqu'il considère que la participation d'un individu à l'essai entraînerait un traitement de qualité inférieure au traitement de référence dans son pays,
 - Lorsqu'il y a violation du droit national concernant l'utilisation de cellules humaines ou animales, de médicaments contenant de telles cellules, de médicaments abortifs, et de produits stupéfiants.
 - En cas d'observations relatives à la sécurité des participants et à la robustesse des données.
 - ② Lorsqu'il considère que les aspects relevant de la partie II du rapport ne sont pas respectés (soit en France : avis défavorable émis par le CPP sur la partie II).

En résumé, en France :

- Un essai clinique peut être autorisé (ou autorisé sous conditions) car :
 - o Ni l'ANSM, ni le CPP ne conteste l'évaluation de l'EMR sur la partie I et l'évaluation de la partie II par le CPP est favorable à l'autorisation de l'essai.

- Un essai clinique peut être refusé car :
 - o Soit l'EMR conclut sur la partie I que l'essai clinique n'est pas acceptable,
 - o Soit le CPP rend un avis défavorable sur la partie II,
 - o Soit l'ANSM et/ou le CPP conteste l'évaluation de la partie I, pour l'une des trois raisons définies précédemment (et uniquement dans ce cas).

Tant que le rapport d'évaluation n'a pas été transmis au Promoteur, ce dernier peut retirer sa demande à tout moment, quelles que soient ses raisons qu'il doit préciser par le biais du Portail de l'Union. Lorsqu'une telle demande de retrait est demandée, celui-ci a lieu dans l'ensemble des pays où le dossier a été déposé.

L'autorisation d'essai clinique expire dans un EMC si aucun participant n'a été inclus dans cet État dans un délai de 2 ans, sauf si le Promoteur a déposé une demande de prolongation qui a été approuvée.

▪ **Résumé des changements dans la procédure d'AEC :**

Le changement le plus important apporté pour la demande d'autorisation d'essai clinique est le dépôt unique pour tous les membres de l'UE sur un portail électronique. Tous les échanges entre les États Membres concernés par la demande et le Promoteur se font par le biais du Portail de l'Union.

Le RE prévoit une autorisation tacite en cas de non-réponse des États Membres dans les délais, ainsi, il ne peut pas y avoir de retard dans les délais d'évaluation des dossiers. Aussi, l'évaluation par un seul État Membre devrait réduire la charge de travail pour chaque État et ainsi favoriser la mise en place des essais cliniques, en particulier en France où les délais

d'évaluation par l'ANSM et les CPP sont de plus en plus longs comme évoqué précédemment (25).

Le RE ne précise pas clairement la répartition de l'évaluation entre les Autorités compétentes et les Comités d'éthique : il faut donc être prudent avec l'interprétation qui peut être faite sur la nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique. La première interprétation serait de réduire cette évaluation à une évaluation binaire : « Partie I scientifique – ANSM » et « Partie II – éthique CPP », position que reprend et met en avant l'ANSM dans sa présentation sur le déroulement de la phase pilote qui est organisée en France depuis le 28 septembre 2015 (27).

Cela paraît pourtant plus complexe puisque le RE précise à l'article 4 que l'examen éthique réalisé par le Comité d'éthique de chaque EMC peut englober des aspects mentionnés dans la partie I du rapport d'évaluation et dans la partie II « *comme il convient pour chaque État Membre Concerné* ».

L'évaluation scientifique qui constitue la partie I du rapport contient en effet une évaluation des aspects méthodologiques de l'essai (incluse dans le protocole). Cette évaluation est jusqu'à présent effectuée par les CPP (cf. Tableau V), et l'ANSM n'est donc aujourd'hui pas compétente pour évaluer seule ces aspects du dossier. Il pourrait ainsi être plus judicieux de ne pas séparer partie I et partie II mais au contraire d'augmenter les contacts et les échanges entre l'ANSM et les CPP pour obtenir une évaluation conjointe (28).

Il est donc attendu de la phase pilote mise en place par l'ANSM qu'elle permette de comprendre comment l'on pourrait envisager de répondre à cette problématique.

Tableau V : Évaluation des pièces du dossier d'autorisation d'essai clinique selon la Loi de Santé Publique de 2004 par l'ANSM et/ou le CPP

	Section de l'Annexe I	Document du dossier Partie I Règlement Européen	Loi de Santé Publique Document à fournir	
			ANSM	CPP
Partie I Evaluation par l'EMR	B	Lettre d'accompagnement	X	X
	C	Formulaire de Demande de l'Union	X	X
	D	Protocole	X	X
	E	Brochure pour l'Investigateur	X	X
	F	Documents relatifs au respect des BPF pour le médicament expérimental	X	
	G	Dossier du Médicament Expérimental	X	
	H	Dossier du Médicament Auxiliaire	X	
	I	Avis Scientifique et Plan d'Investigation Pédiatrique	X	
	J	Contenu de l'Étiquetage pour les Médicaments Expérimentaux	X	
Partie II Evaluation par le Comité d'Éthique de l'EMC	K	Modalités de recrutement		X
	L	Information des participants, Formulaire de consentement éclairé et Procédure de Consentement Eclairé		X
	M	Aptitude de l'Investigateur		X
	N	Adéquation des Equipements		X
	O	Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation		X
	P	Dispositions financières et autres		
	Q	Preuve du paiement de droits		
	R	Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la Protection des Données		

b. Chapitre III : Procédure d'autorisation de Modification Substantielle d'un essai clinique

Lorsque le Promoteur veut apporter une Modification Substantielle (MS) à son essai, celle-ci doit être autorisée par les états membres concernés et doit donc faire l'objet d'une demande d'autorisation de modification substantielle.

Cette procédure d'autorisation de MS suit les mêmes modalités que l'autorisation initiale de l'essai :

- Dépôt d'un dossier de demande de modification substantielle de l'essai clinique
- Validation de la demande par l'EMR ou l'EMC
- Évaluation de la demande par l'EMR et/ou l'EMC
- Décision de chaque EMC

Tout comme pour l'AEC initiale, trois conclusions sont possibles :

- MS acceptable
- MS acceptable sous conditions
- MS non acceptable

▪ **Lorsque la modification substantielle porte uniquement sur les aspects de la partie I du rapport d'évaluation :**

L'EMR reste le même par rapport à l'évaluation initiale du DAEC. Chaque EMC peut transmettre des observations pour la validation de la demande de MS dans un délai de 5 jours (au lieu de 7 dans l'autorisation initiale) et la validation par l'EMR a lieu dans un délai de 6 jours (contre 10 dans l'autorisation initiale) (validation concernant le fait que la demande correspond bien à un aspect relevant de la partie I et complétude du dossier).

En cas de demande d'informations supplémentaires, un délai de 10 jours est accordé au Promoteur pour répondre et l'EMR a ensuite 5 jours pour valider la demande.

Le délai de validation est donc de 6 jours au minimum et de 21 jours au maximum.

Les étapes d'évaluation de la demande de MS sur les aspects de la partie I du rapport sont les mêmes que pour l'AEC initiale :

- Évaluation initiale par l'EMR, dans un délai de 19 jours
- Évaluation coordonnée entre tous les EMC, dans un délai de 12 jours
- Consolidation de l'évaluation par l'EMR, dans un délai de 7 jours

Le délai minimum de l'évaluation d'une MS est donc de 38 jours, mais un délai de 31 jours peut être demandé, selon les mêmes modalités de procédures et de délais que pour l'AEC initiale.

Chaque EMC bénéficie ensuite d'un délai de 5 jours pour donner sa propre décision. Ainsi, la décision d'autorisation ou de refus d'une modification substantielle sur la partie I uniquement est obtenue dans un délai minimum de 49 jours et maximum de 95 jours.

Ces délais peuvent être prolongés de 50 jours lorsqu'il s'agit d'essais portant sur des médicaments de thérapie innovante.

▪ **Lorsque la modification substantielle porte uniquement sur les aspects de la partie II du rapport d'évaluation :**

La validation de la demande de MS par l'EMC a lieu dans un délai de 6 jours (contre 10 dans l'autorisation initiale) (validation concernant le fait que le demande correspond bien à un aspect relevant de la partie II et complétude du dossier).

En cas de demande d'informations supplémentaires, un délai de 10 jours est accordé au Promoteur pour répondre et l'EMR a ensuite 5 jours pour valider la demande.

Le délai de validation est donc de 6 jours au minimum et de 21 jours au maximum.

L'évaluation de la demande de MS est effectuée par chaque EMC pour son propre pays dans un délai de 38 jours mais un délai de 31 jours peut être demandé, selon les mêmes modalités de procédures et de délais que pour l'AEC initiale.

La décision d'autorisation ou de refus d'une modification substantielle sur la partie II uniquement est ainsi obtenue dans un délai minimum de 44 jours et maximum de 90 jours.

▪ **Lorsque la modification substantielle porte à la fois sur les aspects de la partie I et de la partie II du rapport d'évaluation :**

Les modalités d'autorisation et de refus sont les mêmes que pour l'autorisation initiale de l'essai clinique avec les délais précisés dans les deux cas ci-dessus.

c. Chapitre IV : Dossier de demande

La liste des documents qui doivent constituer le dossier d'autorisation ou de modification substantielle de l'essai clinique est précisée dans l'annexe I et l'annexe II du RE. Ces annexes remplacent la partie équivalente des indications détaillées CT-1 (*Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique*) (29) (cf. Tableau VI).

Tableau VI : Documents à fournir dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique

Aspects du dossier relevant de la partie I ou II du Rapport d'Evaluation	Section de l'Annexe 1	Document du dossier
Partie I du Rapport d'Evaluation	B	Lettre d'accompagnement
	C	Formulaire de Demande de l'Union
	D	Protocole
	E	Brochure pour l'Investigateur
	F	Documents relatifs au respect des BPF pour le médicament expérimental
	G	Dossier du Médicament Expérimental
	H	Dossier du Médicament Auxiliaire
	I	Avis Scientifique et Plan d'Investigation Pédiatrique
	J	Contenu de l'Étiquetage pour les Médicaments Expérimentaux
Partie II du Rapport d'Evaluation	K	Modalités de recrutement
	L	Information des participants, Formulaire de consentement éclairé et Procédure de Consentement Eclairé
	M	Aptitude de l'Investigateur
	N	Adéquation des Equipements
	O	Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation
	P	Dispositions financières et autres
	Q	Preuve du paiement de droits
	R	Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la Protection des Données

▪ **La lettre d'accompagnement du DAEC**

On retrouve dans la lettre d'accompagnement les mêmes informations qu'auparavant, auxquelles ont été ajoutées des informations relatives aux points d'attention supplémentaire suivants :

- Si le médicament expérimental est ou contient un organisme génétiquement modifié,
- Si le médicament expérimental a obtenu la désignation de « médicament orphelin ».

Elle doit aussi mentionner en plus :

- Une liste exhaustive de tous les médicaments expérimentaux et auxiliaires avec leur statut réglementaire ;
- Une liste des dispositifs médicaux qui doivent faire l'objet d'une investigation mais qui ne font pas partie des médicaments expérimentaux, accompagnée d'une déclaration précisant si ces derniers possèdent un marquage CE ;
- Si l'essai est considéré comme un **essai clinique à faible niveau d'intervention** avec sa justification détaillée ;
- Si la méthodologie de l'essai requiert des groupes de participants plutôt que des participants individuels et si le consentement pour ces groupes peut être obtenu de manière simplifiée.

Ces deux derniers points – essai clinique à faible niveau d'intervention et sous-groupe de participants – sont des notions nouvelles et doivent donc nécessiter une attention particulière.

▪ **Le Protocole**

Le protocole est un document qui doit décrire l'objectif, la conception, la méthodologie utilisée, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation de l'essai clinique. Il doit contenir notamment :

- Une analyse de la pertinence de l'essai clinique et de sa conception
- Une évaluation des bénéfices et des risques attendus
- Une justification de la participation de personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations spéciales telles que des mineurs

- Une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier lorsque les participants sont incapables de donner leur consentement éclairé
- La liste des événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux, déterminants pour les évaluations de la sécurité, qui doivent être notifiés au promoteur

Ce document aujourd'hui transmis à l'ANSM et au CPP, constitue une pièce relevant de la partie I du rapport d'évaluation. Le risque de ne pas faire participer les Comités d'éthique à l'évaluation du protocole est de perdre leur expertise concernant l'étude de la méthodologie de l'essai.

- **La Brochure pour l'Investigateur (BI)**

Il s'agit d'un document contenant l'ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux et qui sont pertinents pour l'étude de ces produits chez l'homme.

- **Dossier du Médicament Expérimental (DME)**

Le DME doit comporter toutes les informations nécessaires pour permettre de justifier de la qualité du médicament expérimental, de sa fabrication, et de sa sécurité notamment en présentant les résultats des études précliniques, mais aussi les données issues de précédents essais cliniques chez l'homme.

Ce dossier devrait être ainsi constitué selon le schéma suivant :

- Données relatives à la qualité
- Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques
- Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme
- Evaluation globale des risques et des bénéfices

Le DME doit être un document clair : pour éviter une surcharge de données mais aussi de travail et la répétition d'informations, ce dossier peut être simplifié en faisant référence à la BI ou au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans certains cas. Le RCP peut être présenté à la place du DME lorsque le médicament expérimental est un médicament déjà autorisé.

d. Chapitre V : Protection des Participants et Consentement Eclairé

Ce chapitre reprend les principes éthiques que l'on retrouve dans la Déclaration d'Helsinki qui ont pour objectif d'assurer la protection des personnes participants à la recherche. Il décrit également les modalités de recueil du consentement éclairé, ainsi que les conditions éthiques pour la recherche sur les populations particulières suivantes : les participants incapables, les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes et les patients en situation d'urgence.

La nouveauté du RE concerne le recueil du consentement éclairé dans le cas des essais dits « par grappe ». Cette notion nouvelle permet à l'investigateur dans certains cas d'utiliser une méthode de recueil de consentement simplifiée. Cette méthode prévoit que le consentement soit réputé obtenu si l'information du patient est délivrée conformément au RE et si celui-ci ne s'est pas opposé à sa participation après avoir été informé. Cette méthode peut s'appliquer dans les conditions ci-après :

- L'essai clinique est mené dans un seul État Membre et le droit national de cet État n'est pas contradictoire avec cette méthode de recueil du consentement,
- Il s'agit d'un essai clinique dans lequel les médicaments expérimentaux sont affectés à des groupes de participants et non à des participants individuels,
- Il s'agit d'un essai clinique à faible niveau d'intervention où les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément à leur AMM,
- Il n'y a pas d'intervention autre que le traitement standard des participants,
- Le protocole justifie l'utilisation de cette méthode d'obtention du consentement éclairé simplifié, et décrit les informations sur la recherche délivrées au patient ainsi que la façon dont elles leur sont transmises.

e. Chapitre VI : Début, Fin, Arrêt Temporaire, et Arrêt Anticipé d'un Essai Clinique

Le Promoteur doit notifier chaque EMC via le portail de l'Union des jalons de l'étude suivants :

- **Dans un délai de 15 jours** suivant la date de l'événement concerné :

- Début de l'essai dans l'EMC,
- Première visite du premier patient dans l'EMC,
- Fin du recrutement dans l'EMC,
- Fin de l'essai dans l'EMC,
- Fin de l'essai dans l'ensemble des EMC,
- Fin de l'essai dans l'ensemble des pays participant,
- Arrêt temporaire de l'essai, hors raisons avec une incidence sur le rapport bénéfice/risque,
- Reprise de l'essai après arrêt temporaire hors raisons en lien avec une incidence sur le rapport bénéfice/risque.

- **Le plus rapidement possible** sans dépasser un délai de 15 jours suivant la date de l'événement concerné :

- Arrêt temporaire ou anticipé pour des raisons ayant une incidence sur le rapport bénéfice/risque (c'est-à-dire pour des raisons de sécurité). Dans ce cas, le Promoteur doit accompagner sa notification des raisons de l'arrêt et des mesures prises vis-à-vis des patients,
- Remarque : la reprise de l'essai après un tel arrêt constitue une modification substantielle et doit obtenir l'autorisation préalable des EMC.

Après la fin de l'essai, le Promoteur doit transmettre à chaque EMC via le portail de l'Union les documents suivants, dans un délai d'un an après la fin de l'essai dans l'ensemble des EMC :

- Un résumé des résultats de l'essai clinique
- Un résumé des résultats à destination des personnes profanes

Enfin, lorsque l'essai a été mené dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le médicament expérimental, le Promoteur doit transmettre aux EMC le rapport complet de l'étude dans un délai de 30 jours, à compter de :

- La date où l'AMM a été accordée,
- Ou la date où la procédure d'AMM s'est achevée,
- Ou la date où le demandeur d'AMM a retiré sa demande.

▪ **Résumé des changements concernant les notifications des jalons de l'essai clinique :**

Au cours de l'étude, la déclaration de chacun des jalons (du début de l'essai à la fin de l'essai au niveau mondial) doit être faite dans les mêmes délais, à savoir dans les **15 jours au plus tard** suivant l'événement. Ceci simplifie les démarches car jusqu'à présent, les délais étaient différents pour ces étapes : de 15 jours à 90 jours pour la fin de l'essai (cf. Tableau VII) ; cependant, les événements à notifier sont plus nombreux. En effet, le début de l'essai est différencié de la première visite du premier patient, la date de fin du recrutement et la date de fin d'essai dans tous les EMC doivent être notifiées en plus (sauf si l'essai n'a lieu que dans des États Membres de l'UE : dans ce cas la date de fin d'essai dans tous les EMC et dans l'ensemble des pays participant est la même).

Ainsi, la date de début d'essai correspond au premier acte de recrutement d'un participant « potentiel » qui peut être différente de la date de première visite du premier patient « participant », qui correspond généralement à la date de signature de son consentement. Mais le fait que les notifications soient réalisées par le biais du Portail de l'Union allège l'ensemble des démarches car il évite la répétition de la transmission d'une même information à l'ensemble des EMC, comme par exemple la fin de l'essai dans l'ensemble des EMC et/ou dans le monde.

D'autre part, les délais sont considérablement raccourcis pour la déclaration de fin d'essai puisqu'ils passent de 90 jours (pour un essai sans arrêt anticipé pour raisons de sécurité) à 15 jours et il risque donc d'être difficile de tenir ces délais. L'avantage pour le Promoteur en France sera qu'une seule notification par jalon sera nécessaire puisqu'elle sera faite par le biais du Portail de l'Union, et non plus séparée à l'ANSM et au CPP. Ce point est d'autant plus à noter que toutes les informations transmises à l'ANSM ne l'étaient pas forcément aux CPP (comme la fin de l'essai au niveau de la France seulement), ce qui simplifie les notifications.

Tableau VII : Comparaison des délais des jalons de l'essai clinique entre le Règlement Européen et la Loi de Santé Publique

Événement	Délais du Règlement Européen	Délais de la Loi de santé Publique
Arrêt temporaire ou anticipé pour raison de sécurité	Sans délai ou < 15 jours	Sans délai ou < 15 jours
Début de l'essai dans chaque EMC (Début du recrutement)	15 jours	Sans délai Pas de différenciation
1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient dans chaque EMC	15 jours	
Fin du recrutement dans chaque EMC	15 jours	/
Fin de l'essai dans chaque EMC	15 jours	90 jours
Fin de l'essai dans l'ensemble des EMC	15 jours	/
Fin de l'essai dans le monde	15 jours	90 jours
Arrêt temporaire / reprise après arrêt temporaire	15 jours	/
Résumé des résultats de l'EC	1 an	1 an
Résumé des résultats à destination des personnes profanes	1 an	/
Rapport complet de l'étude	Uniquement si demande d'AMM 30 jours après la fin de la procédure	/ En cas de demande

Enfin, il est demandé de joindre au résumé des résultats de l'étude un résumé à destination des personnes profanes. Ce résumé sera donc nécessairement à traduire dans la langue de chaque EMC. Cet élément fait partie des actions qui visent à renforcer la transparence des essais cliniques au niveau européen puisque qu'il sera facilement accessible par le Public et plus compréhensible puisque dans la langue du lecteur et rédigé dans un vocabulaire qui lui sera adapté.

f. Chapitre VII : Notifications de sécurité dans le cadre d'un Essai Clinique

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) est responsable de tenir à jour une base de données électronique pour les notifications d'effets indésirables observés lors des essais cliniques, intégrée à la base de données Eudravigilance déjà existante. Avec la collaboration

des États Membres, l'EMA est chargée d'élaborer un formulaire de déclaration des Suspensions d'Effets Indésirables Graves et Inattendus ou SUSAR en anglais, à destination des Promoteurs.

L'EMA est aussi responsable de transmettre à chaque EMC toutes les informations concernant les événements indésirables qui lui sont transmis par le Promoteur via la base de données.

▪ **Responsabilité de l'Investigateur**

- Enregistre les événements indésirables et résultats d'analyse anormaux qui sont définis dans le protocole de l'étude, les documente et les notifie au Promoteur dans les délais qui sont précisés dans le protocole ;
- Enregistre et documente les événements indésirables graves qu'il constate dans le cadre de l'essai et les notifie au Promoteur dans un délai maximal de 24 heures après en avoir eu connaissance (sauf mention contraire dans le protocole) ;
- Informe le Promoteur de tout événement indésirable grave survenant après la fin de l'essai, s'il suspecte un lien avec le médicament expérimental.

▪ **Responsabilité du Promoteur**

- Tient un registre de tous les événements indésirables transmis par l'investigateur ;
- Notifie sur la base de données de l'EMA (module spécifique Eudravigilance) sans délai toutes les informations pertinentes sur les SUSAR, qu'ils surviennent dans le cadre de l'essai ou après la fin de l'essai ;
- Selon la gravité du SUSAR, les délais maximums après prise de connaissance par le Promoteur sont les suivants :
 - 7 jours pour les SUSAR ayant entraîné la mort ou mettant la vie du patient en danger (idem si le cas n'a pas été considéré initialement comme tel)
 - 15 jours dans les autres cas
- Transmet à l'EMA, par le biais de la base de données électronique, un rapport annuel de sécurité de chaque médicament expérimental utilisé dans l'essai, et ce pendant toute la durée de l'essai clinique. Si l'essai comporte plusieurs médicaments

expérimentaux, un seul rapport de sécurité peut être établi si cela est prévu dans le protocole.

L'évaluation de toutes les données de sécurité citées ci-dessus est réalisée en coopération par tous les EMC.

Le RE ne prévoit donc pas que les Comités d'éthique soient notifiés de tous ces événements, cependant ils peuvent participer à leur évaluation lorsque le droit national le prévoit. En France, les CPP ne recevront donc plus les notifications de sécurité mais pourraient être mis à contribution pour les évaluer.

Comme le Promoteur ne notifie immédiatement que les SUSAR à l'EMA, il doit joindre à sa notification un rapport qui doit comprendre les informations qui permettront de juger que l'événement constitue un effet indésirable. Le Promoteur et l'Investigateur statuent sur le fait qu'ils estiment ou non qu'il existe un lien de causalité entre l'événement et le médicament expérimental, et donc si l'événement constitue un Effet Indésirable. Leurs deux analyses devront être jointes au rapport en cas de divergence d'opinion. Concernant le caractère inattendu de l'effet indésirable, cet aspect est établi par le Promoteur dans la BI ou dans le RCP dans la partie sur les Informations de Référence sur la Sécurité. Ces informations sur la sécurité peuvent évoluer au cours de l'essai clinique, et ainsi modifier le nombre d'effets indésirables à notifier comme SUSAR à l'EMA en cours d'essai.

g. Chapitre VIII : Conduite d'un Essai Clinique, Surveillance par le Promoteur, Formation et Expérience, Médicaments Auxiliaires

Les essais cliniques doivent être menés en conformité avec le protocole de l'étude mais aussi avec les bonnes pratiques cliniques, et les lignes directrices énoncées dans l'ICH en matière de bonnes pratiques cliniques (ICH E6).

Les BPC en France sont publiées au JO de la République française dans la Décision du 24 Novembre 2006. Ces BPC françaises sont elles-mêmes basées sur les lignes directrices de l'ICH E6 : « Guideline for Good Clinical Practice » (30). Ce « guideline » est un guide international visant à harmoniser les pratiques entre les États en matière de conduite des essais

cliniques et faciliter la reconnaissance mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires des pays concernés. Les ICH sont des conférences menées par trois entités : L'Europe, les États-Unis d'Amérique et le Japon.

▪ **Notification des événements inattendus et mesures urgentes de sécurité**

Le Promoteur doit informer l'ensemble des EMC via le Portail de l'Union des faits suivants :

- Violation grave du RE dans un délai de 7 jours à compter de sa prise de connaissance
- Violation grave de la version en vigueur du protocole de l'étude dans un délai de 7 jours à compter de sa prise de connaissance
- Tous les événements inattendus qui ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai hors SUSAR (qui sont déjà transmis à l'EMA sur Eudravigilance) dans un délai de 15 jours mais :

Si l'événement est susceptible d'avoir une incidence grave sur la sécurité des participants, le Promoteur doit également prendre les mesures urgentes de sécurité nécessaires pour la protection des participants et communiquer ces mesures dans sa notification aux EMC dans un délai de 7 jours suivant leur mise en place.

h. Chapitre IX : Fabrication et Importation de Médicaments Expérimentaux et de Médicaments Auxiliaires, et Chapitre X : Étiquetage

▪ **Fabrication et importation :**

Le Promoteur doit posséder une autorisation de fabrication et d'importation pour pouvoir fabriquer ou importer dans l'UE des médicaments expérimentaux qui font l'objet d'une modification par rapport à leur AMM, lorsque ces opérations sont en dehors des cas suivants :

- Réétiquetage et reconditionnement,
- Préparation de médicaments radiopharmaceutiques utilisée comme médicament expérimental à visée diagnostique,

- Préparation de médicaments visés à l'article de 3 de la Directive 2001/83/CE, en vue d'une utilisation comme ME, c'est-à-dire formule magistrale ou formule officinale préparée en pharmacie selon respectivement une prescription médicale pour un malade déterminé ou selon les indications d'une pharmacopée pour être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (31),

réalisés dans les hôpitaux, centres de santé et cliniques, par des pharmaciens ou personnes qualifiées par l'État concerné, et que ces médicaments expérimentaux seront utilisés exclusivement sur ces sites participants à l'essai clinique concerné.

Une personne qualifiée doit veiller à ce que chaque lot de médicaments expérimentaux fabriqué ou importé dans l'UE (hors catégories citées dans le paragraphe précédent) soit conforme aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et certifie que celles-ci soient respectées.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication en France font l'objet d'une Décision publiée au JO de la République française.

Il n'y a pas de dispositions particulières relatives à la fabrication des médicaments expérimentaux et auxiliaires s'ils sont utilisés sans modification par rapport à leur AMM (c'est-à-dire utilisés tels que disponibles sur le marché).

▪ **Étiquetage :**

Les mentions obligatoires sur le conditionnement extérieur et le conditionnement primaire des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires sont détaillées dans l'annexe VI du RE. Elles doivent permettre d'identifier clairement le médicament et son mode d'utilisation, l'essai clinique dont il s'agit, et les personnes de contact pour l'essai.

Lorsque les médicaments expérimentaux bénéficient déjà d'une AMM, le contenu de l'étiquetage peut être conforme à la Directive 2001/83/CE (code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) ou bien le médicament peut être ré-étiqueté comme un médicament expérimental non autorisé. L'étiquetage des médicaments non autorisés est détaillé dans l'annexe VI du RE.

La langue de l'étiquetage est « déterminée par l'État Membre Concerné » : il s'agira donc de la langue officielle de l'État dans lequel le produit sera utilisé.

i. Chapitre XIII : Surveillance des États Membre, Inspections et Contrôles de l'Union

Sur son territoire, un État Membre peut décider à tout moment de révoquer l'autorisation d'un essai clinique, suspendre l'essai, ou modifier certains de ses aspects s'il juge que les dispositions du RE ne sont pas respectées. Il demande alors au préalable l'avis du Promoteur et/ou de l'Investigateur qui doivent répondre sous 7 jours. De telles mesures sont communiquées par l'État à tous les autres EMC via le Portail de l'Union.

Les États Membres sont responsables de réaliser des inspections pour contrôler que les essais sont menés en conformité au RE. En France, l'ANSM est l'Autorité Compétente qui est en charge de réaliser les inspections. Avant son inspection, elle doit en notifier l'ensemble des EMC, la Commission européenne et l'EMA, via le Portail de l'Union. Elle doit aussi leur transmettre un rapport d'inspection, qui sera aussi communiqué à l'entité inspectée et au Promoteur de l'essai via le Portail.

La Commission européenne peut aussi réaliser des contrôles pour s'assurer de la bonne application du RE en coopération avec les États Membres.

j. Conclusion sur les changements apportés par le Règlement Européen

La révolution engagée par ce nouveau Règlement Européen n°536/2014 tient sans aucun doute à la création de l'infrastructure informatique qui doit permettre de supporter l'ensemble des données relatives aux essais cliniques de toute l'UE. Cette infrastructure devrait être gérée par l'Agence Européenne du médicament et sera constituée du Portail de l'Union et de la Base de Données de l'Union. Le Portail de L'union servira d'interface pour le dépôt des dossiers initiaux de demande d'autorisation d'essai clinique et plus généralement pour tous les documents qui seront échangés entre les Promoteurs et les États Membres de l'UE. La Base de Données de l'Union sera quant à elle une gigantesque base de données accessible à toute personne susceptible de rechercher des informations sur un essai clinique : Autorités Compétentes, Comités d'éthique, Promoteurs, Investigateurs, mais aussi les patients participant aux recherches et le public (dans une certaine mesure).

La création de ce Portail commun permet dans un premier temps une évaluation coordonnée par l'ensemble des EMC des dossiers de demande d'autorisation des essais cliniques et de leurs modifications substantielles. Le Promoteur dépose ainsi un dossier unique, et l'ensemble des EMC y a accès en même temps pour démarrer son évaluation de manière coordonnée. Un seul état, nommé État Membre Rapporteur, est cependant désigné pour servir de point de contact avec le Promoteur et rédiger le rapport d'évaluation. Cette nouvelle manière de fonctionner devrait permettre à la fois de réduire les délais d'évaluation des dossiers et de supprimer les différences de délais entre les différents pays. De plus, on pourrait s'attendre à ce qu'un plus grand nombre d'États participent dorénavant aux essais dans la mesure où la décision de l'EMR pourrait inciter les autres EMC à autoriser aussi la recherche sur leur territoire. En effet, les cas où les EMC peuvent contester un avis favorable de l'EMR sont restrictifs et nécessitent une réelle justification.

Dans un second temps, en ouvrant de cette manière certaines informations relatives à la recherche biomédicale au public, l'Europe accorde une plus grande transparence à ses activités de recherche : l'interface utilisateur devrait notamment être disponible dans toutes les langues officielles de l'UE. La gestion d'une telle base de données est complexe et devra être d'autant plus sécurisée que de nombreux profils différents pourront y accéder mais ne devront pas avoir accès aux mêmes informations. L'enjeu est donc de parvenir à une transparence maîtrisée, qui ne porte pas atteinte à la confidentialité des données et protège les informations à caractère personnel qui ne devront pas être accessibles au public.

Au-delà des changements découlant directement de la mise en place du Portail commun, d'autres évolutions de la réglementation sont introduites dans ce règlement. Il s'agit notamment d'une modification des catégories de recherche comme présentées de façon comparative dans la Figure 11 (*les cases en blanc correspondent aux catégories qui n'entrent pas dans le champ d'application des textes*). En France, la Loi Jardé amorçait une telle modification en classant les types de recherche grâce à une approche par le risque encouru par les participants : elle prévoyait alors les recherches à risques et contraintes minimales, les recherches interventionnelles autres que la catégorie précédente et les recherches non interventionnelles. Le RE apporte ainsi une nouvelle terminologie pour les études cliniques : il parle d'« étude clinique » pour désigner « toute investigation en rapport avec l'homme destinée à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ; à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ;

ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments ». Cette définition se rapproche fortement de celle des « recherches biomédicales » du CSP aujourd'hui, mais en élargit l'approche puisqu'elle désigne toute « investigation » sur l'homme, sans intégrer la notion d'intervention. Ceci permet de regrouper les études interventionnelles et les études non interventionnelles en un seul terme. Les études cliniques sont ensuite subdivisées en trois catégories : les essais cliniques, les essais cliniques à faible niveau d'intervention et les études non interventionnelles. Pour être considéré comme un essai clinique à faible niveau d'intervention, l'essai doit remplir trois conditions :

- Les médicaments expérimentaux utilisés (hors placebo) doivent être autorisés ;
- Les médicaments expérimentaux doivent être utilisés conformément à leur AMM ou bien leur utilisation doit être fondée sur des données probantes et publiées de sécurité et d'efficacité dans l'un des EMC ;
- Les procédures supplémentaires de diagnostic et de surveillance entraînent tout au plus un risque ou une contrainte minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique normale dans l'EMC.

Selon le modèle de sa recherche, le Promoteur peut décider ou non de présenter son essai clinique comme étant à faible niveau d'intervention : dans ce cas, il peut présenter un DAEC simplifié. Cependant, l'EMR qui analyse initialement la recevabilité des dossiers rend son avis sur cette catégorisation de la recherche.

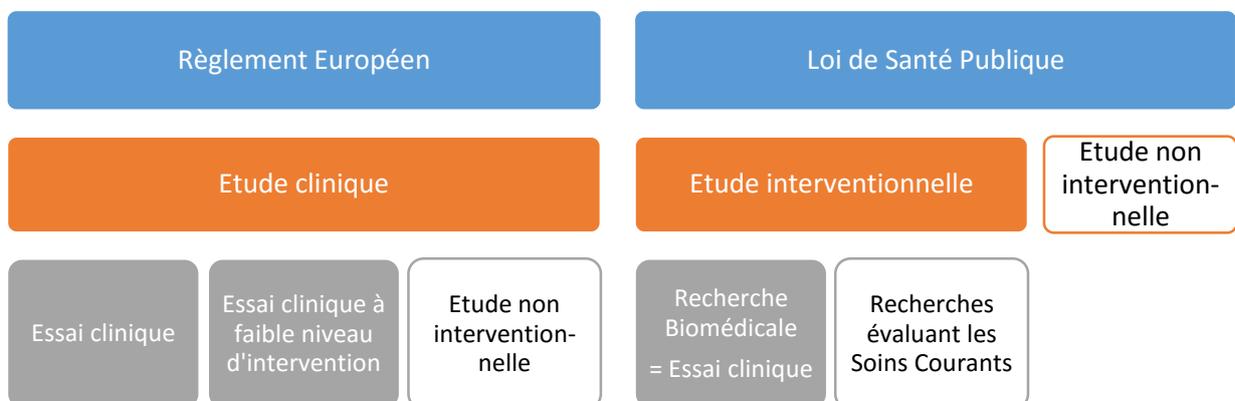


Figure 11 : Classification comparée des types de recherche entre la Loi de Santé Publique et le Règlement Européen

Par ailleurs, le principe de consentement éclairé est aussi révisé et dans certains cas, le Promoteur pourra y déroger. Lors d'essais cliniques à faible niveau d'intervention, la dérogation au principe de consentement libre et éclairé pourra être accordée pour les essais dits « par grappes », c'est-à-dire dans lesquels les traitements sont attribués à des groupes de participants (dites grappes) et non à des participants individuels. Cette dérogation devrait permettre pour ces types de recherche de simplifier la méthode de recueil du consentement, qui ne sera plus nécessairement écrit et qui sera réputé donné si les patients ne s'opposent pas à leur participation après avoir reçu une information suffisante.

4. Phase Pilote organisée par l'ANSM

a. Organisation de la phase Pilote

Pour se préparer à l'application future du RE, l'ANSM a décidé de créer une phase pilote destinée à simuler l'organisation qui va devoir être mise en place pour le lancement des essais cliniques en France. Cette phase pilote est basée sur le volontariat des Promoteurs industriels et institutionnels et des CPP, et a débuté le 28 septembre 2015 : elle concerne tous les essais cliniques de phase I à IV portant sur le médicament et faisant l'objet d'une demande d'autorisation initiale.

Pour aider les Promoteurs dans leur démarche, l'ANSM a créé un guide pratique d'information pour les demandeurs disponible sur son site internet. Le principe initial est de déposer les dossiers d'autorisation et de demande d'avis en parallèle à l'ANSM et au CPP volontaire choisi pour simuler au mieux le dépôt unique. Dans ce cadre, pour obtenir le même J0, le Promoteur doit choisir son dépôt en fonction des dates de séances prévues des CPP et publiées dans le guide. La liste des documents à fournir à chacune des deux instances est détaillée dans ce guide et reprise en Annexe 4 et permet de répondre à la fois aux exigences de la réglementation actuelle et aussi aux futures exigences du RE (hormis pour la preuve du paiement de droits du fait qu'aucune taxe n'est exigée en France).

Concernant les délais d’instruction des dossiers par l’ANSM et le CPP, l’objectif de la phase pilote est d’essayer de tenir les délais qui seront requis par le RE en se fixant les mêmes jalons mais de façon fictive car ils ne sont pas juridiquement opposables. Le principe de l’autorisation tacite n’est pas non plus appliqué : l’ANSM rend sa réponse concernant l’essai accompagnée de l’avis du CPP au bout des 60 jours maximum d’instruction des dossiers.

Le pilote devrait donc aussi s’accompagner de la simulation des contacts entre l’ANSM et les CPP qui semble un point critique à première vue pour l’application du RE. Dans un premier temps, les dépôts par le Promoteur se sont faits en simultané mais séparément aux deux instances, puis après six mois de fonctionnement, il a été demandé que le dépôt soit effectué uniquement auprès de l’ANSM, pour simuler plus précisément le dépôt unique sur le Portail.

b. Bilan de la phase pilote après six mois de fonctionnement

L’ANSM a publié le 11 avril 2016 un bilan intermédiaire de sa phase pilote (32). À première vue, ce dernier est assez positif puisqu’il fait ressortir les points suivants :

- Une adhésion collective de la part de l’ensemble des acteurs (Promoteurs, ANSM, CPP) avec un renforcement de leurs relations et échanges,
- Les démarches ont été facilitées grâce à un envoi du dossier complet le même jour et à la réception d’une notification unique, et l’état d’avancement de l’instruction était bien visible,
- D’autre part, il apparaît que l’ANSM et les CPP (21/39 volontaires) se sont fortement mobilisés et impliqués avec en conséquence une bonne préparation aux futures contraintes calendaires d’évaluation et une harmonisation des pratiques de gestion et d’instruction des essais cliniques.

▪ La Phase pilote en chiffres :

En tout, ce sont 11% des demandes adressées à l’ANSM qui ont été reçues dans le cadre de la phase pilote (51/465 demandes) dont le détail est présenté dans le Tableau VIII issu des données de l’ANSM.

Tableau VIII : Bilan de la Phase Pilote de l'ANSM en chiffres

	Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
	Académiques	Industriels	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Nationaux	Internationaux
Demandes totales	18	33	15	13	17	6	19	32
Demandes clôturées	11	15	8	7	7	4	12	14

Ainsi, au 28 mars 2016 :

- 26/56 demandes d'AEC ont été clôturées
- 21/26 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP

▪ **Le respect des délais d'instruction :**

Le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de 57,4 jours. Le RE fixant un délai de 60 jours maximum, celui-ci a globalement été respecté, et également pour chacune des étapes intermédiaires (recevabilité, envoi des questions, notification finale).

Ce premier bilan est donc encourageant : les échanges entre l'ANSM et le CPP qui semblent être un des points critiques de la mise en place du RE ont a priori été renforcés et sont efficaces puisque les délais sont respectés. Ceci est de bon augure pour la suite, en espérant que les efforts déployés pour la phase pilote persistent au quotidien pour l'ensemble des acteurs.

THÈSE SOUTENUE par Mlle CHRETIENNOT Marine

Conclusion

La réglementation des essais cliniques en France a suivi une maturation progressive. Avant qu'il ne devienne nécessaire d'harmoniser les pratiques notamment administratives, la France a dû construire seule ses règles en matière de recherche sur la personne humaine. L'encadrement de telles recherches était devenu nécessaire alors que la science évoluait et qu'un nombre croissant d'essais sur l'homme était réalisé sans encadrement juridique, et parfois même en dehors des standards éthiques applicables. C'est pourquoi la protection des personnes fait l'objet essentiel de la première loi française, la loi Huriet-Sérusclat en 1988.

Aujourd'hui, l'encadrement des essais cliniques s'inscrit dans la boucle du développement des médicaments. Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, un médicament doit être testé de manière à démontrer son efficacité mais aussi sa sécurité. Les résultats de ces essais, qu'ils soient précliniques ou cliniques, sont compilés dans un dossier soumis aux Autorités de santé. Il est alors attendu de la réglementation des essais cliniques qu'elle permette de définir les différents types d'essais et qu'elle guide les Promoteurs dans leurs démarches sans freiner l'innovation. Or, il a pu être constaté qu'en même temps que les lois changent pour protéger toujours mieux les patients et s'aligner sur l'évolution des pratiques, des freins apparaissent à certaines recherches et finalement à l'innovation. Les démarches administratives sont lourdes et peu engageantes pour les Promoteurs. C'est pourquoi le Règlement Européen cherche à simplifier les démarches en créant un dépôt unique de dossier d'autorisation d'essai clinique en Europe associée à une évaluation coordonnée pour l'ensemble

des États membres de l'UE. Si le support technique est conforme aux attentes en matière de simplicité d'utilisation et de convivialité et qu'il fonctionne correctement, nous pouvons espérer que les démarches soient réellement facilitées et permettent de développer les recherches sur des thérapies innovantes. La phase Pilote mise en place par l'ANSM permet déjà d'envisager une amélioration des délais d'évaluation grâce au renforcement des interactions avec les CPP qui a été rendue nécessaire.

Par ailleurs, alors que le Public peut perdre confiance en l'industrie du médicament et en notre système de vigilance, la transparence est devenue une priorité pour la France. L'amélioration de la transparence des essais cliniques par la mise à disposition simplifiée d'informations relatives aux essais cliniques sur le Portail de l'Union est sans doute une piste pour inverser la tendance et parvenir à une relation de confiance durable entre les différentes parties, relation indispensable pour la Recherche et le Développement.

Le Directeur de thèse,

Emmanuelle BOFFA
Directeur Ad

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma S.A.S.
2 & 4, rue Lionel Terray
BP 308
F-92506 Rueil Malmaison Cedex
Société par Actions Simplifiée
au capital de 43.380.000 €
Tél. 01 55 47 60 00
RCS Nanterre 410 349 070

le 09 mai 2016



Le Président,

Cyille Artus



**Vu pour l'autorisation
de Soutenance**

Dijon, le 20/05/2016
Le Vice-Doyen,



Annexes

Annexe 1 : Le code de Nuremberg (12)

PERMISSIBLE MEDICAL EXPERIMENTS

The great weight of the evidence before us is to the effect that certain types of medical experiments on human beings, when kept within reasonably well-defined bounds, conform to the ethics of the medical profession generally. The protagonists of the practice of human experimentation justify their views on the basis that such experiments yield results for the good of society that are unprocurable by other methods or means of study. All agree, however, that certain basic principles must be observed in order to satisfy moral, ethical and legal concepts:

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential. This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, over-reaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonably to be expected; and the effects upon his health or person which may possibly come from his participation in the experiment. The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.

2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.

3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.

4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.

5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or

disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.

7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.

8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.

9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.

10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probably cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.

Of the ten principles which have been enumerated our judicial concern, of course, is with those requirements which are purely legal in nature - or which at least are so clearly related to matters legal that they assist us in determining criminal culpability and punishment. To go beyond that point would lead us into a field that would be beyond our sphere of competence. However, the point need not be labored.

We find from the evidence that in the medical experiments which have been proved, these ten principles were much more frequently honored in their breach than in their observance. Many of the concentration camp inmates who were the victims of these atrocities were citizens of countries other than the German Reich. They were non-German nationals, including Jews and "asocial persons", both prisoners of war and civilians, who had been imprisoned and forced to submit to these tortures and barbarities without so much as a semblance of trial. In every single instance appearing in the record, subjects were used who did not consent to the experiments; indeed, as to some of the experiments, it is not even contended by the defendants that the subjects occupied the status of volunteers. In no case was the experimental subject at liberty of his own free choice to withdraw from any experiment. In many cases experiments were performed by unqualified persons; were conducted at random for no adequate scientific reason, and under revolting physical conditions.

All of the experiments were conducted with unnecessary suffering and injury and but very little, if any, precautions were taken to protect or safeguard the human subjects from the possibilities of injury, disability, or death. In every one of the experiments the subjects experienced extreme pain or torture, and in most of them they suffered permanent injury, mutilation, or death, either as a direct result of the experiments or because of lack of adequate follow-up care.

Obviously all of these experiments involving brutalities, tortures, disabling injury, and death were performed in complete disregard of international conventions, the laws and customs of war, the general principles of criminal law as derived from the criminal laws of all civilized nations, and Control Council Law No. 10. Manifestly human experiments under such conditions are contrary to "the principles of the law of nations as they result from the usages established among civilized peoples, from the laws of humanity, and from the dictates of public conscience."

Annexe 2 : La déclaration d'Helsinki, version initiale de 1964 et version en vigueur en 2015 (version de 2013)

1964 : Texte en français : World Medical Journal, septembre 1964 (33)

Déclaration d'Helsinki

Recommandations pour guider les recherches portant sur l'Homme

Adoptée par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale, Helsinki, Finlande, 1964

World Medical Journal, septembre 1964

La fonction sociale et naturelle du médecin est de veiller à la santé de l'homme. Il exerce cette fonction dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève de l'Association Médicale Mondiale engage le médecin à « considérer la santé du patient comme son premier souci » et le Code International d'Ethique Médicale « interdit au médecin de donner un conseil ou de poser un acte médical prophylactique, diagnostique ou thérapeutique qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient et notamment d'affaiblir la résistance physique ou mentale d'un être humain, à moins de nécessité thérapeutique ». Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les « Recommandations pour guider les recherches portant sur l'Homme ». Il est relevé qu'un tel code est destiné à être un élément pour éclairer la conscience des médecins du monde entier.

Ceux-ci ne sont pas exonérés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

Il convient d'établir une distinction fondamentale dominant tout le problème entre :

- D'une part, l'expérimentation sur l'homme à but essentiellement thérapeutique à l'égard du patient, et
- D'autre part, l'expérimentation sur l'homme dont l'objet essentiel est purement scientifique, c'est-à-dire sans finalité thérapeutique à l'égard du sujet de l'expérience.

I. Dispositions communes

1. L'expérience sur un être humain doit respecter les principes moraux et scientifiques qui justifient la recherche en médecine humaine.

L'expérience sur un être humain doit être basée sur des examens de laboratoires, des essais sur des animaux ou sur tout autre donnée scientifiquement établie.

2. L'expérience sur un être humain doit être menée par des personnes scientifiquement qualifiées et sous la surveillance d'un médecin qualifié.

3. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

4. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres.

5. Le médecin doit user d'une prudence particulière lors qu'il entreprend une expérience au cours de laquelle la personnalité du sujet peut être altérée par les médicaments ou les procédés d'expérimentation.

II. Expérimentation thérapeutique

1. Au cours du traitement, le médecin doit avoir la liberté de recourir à une nouvelle méthode thérapeutique s'il juge que celle-ci offre un sérieux espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade.

Il doit, dans la mesure du possible et compte tenu de la psychologie du patient, se procurer son consentement libre et éclairé et, en cas d'incapacité juridique, celui de son représentant légal. En cas d'incapacité physique, le consentement du représentant légal remplacera celui du malade.

2. Le médecin ne peut associer l'expérimentation sur l'être humain à la médecine de soins en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette expérimentation se justifie par une utilité thérapeutique à l'égard de son malade.

III. Expérimentation non thérapeutique

1. Dans l'application d'expérience purement scientifique entreprise sur l'homme, la fonction du médecin en tant que tel consiste à rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.

2. La nature, les motifs et le risque sur la vie et la santé du sujet de l'expérience doivent lui être expliqués par le médecin.

3a. L'expérimentation sur un être humain ne peut être entreprise qu'avec le consentement libre et éclairé du sujet et, s'il est juridiquement incapable, celui de son représentant légal.

3b. Le sujet soumis à l'expérience doit être dans un état physique, mental et juridique tel qu'il puisse exercer pleinement sa faculté de choisir.

3c. Le consentement doit, dans la règle, être donné par écrit. La responsabilité d'une expérience sur un être humain incombe toujours à l'homme de science, elle n'incombe jamais au sujet qui se soumet de plein gré à l'expérience.

4a. Le droit de chaque individu à sauvegarder l'intégrité de sa personne doit être respecté par l'expérimentateur, spécialement si le sujet se trouve dans un état de dépendance vis-à-vis de l'expérimentateur.

4b. Le sujet ou ses représentants légaux doivent être libres à tout moment de suspendre l'expérience.

L'expérimentateur et ses collaborateurs doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite risque d'exposer le sujet expérimenté à des dangers.

2013 : Version en vigueur de l'Association Médicale Mondiale (34)

Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les :

29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 1975

35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Italie, Octobre 1983

41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West, Afrique du Sud, Octobre 1996

52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000

53e Assemblée générale de l'AMM, Washington DC, États-Unis d'Amérique, Octobre 2002 (ajout d'une note de clarification)

55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 2004 (ajout d'une note de clarification)

59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, République de Corée, Octobre 2008

64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013

Préambule

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Conformément au mandat de l'AMM, cette Déclaration s'adresse en priorité aux médecins. L'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Principes généraux

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes : « La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Éthique Médicale déclare qu'un « médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne ».

4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.
5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains.
6. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.
7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.
8. Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche.
9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé, et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.
10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.
11. La recherche médicale devrait être conduite de sorte qu'elle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement.
12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.
13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.

14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes.

Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.

17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

Populations et personnes vulnérables

19. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

20. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

Exigences scientifiques et protocoles de recherche

21. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

22. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche.

Dans les essais cliniques, le protocole doit également mentionner les dispositions appropriées prévues pour l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique.

Comités d'éthique de la recherche

23. Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche.

Le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. A la fin de la recherche, les chercheurs doivent soumettre au comité un rapport final contenant un résumé des découvertes et des conclusions de celle-ci.

Vie privée et confidentialité

24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

Consentement éclairé

25. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

26. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéficiaires escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informée de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci.

27. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé doit être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

29. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

30. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

31. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

32. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné.

Utilisation de placebo

33. Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non-intervention, est acceptable ; ou

lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non-intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention,

et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique

34. En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé.

Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats

35. Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

36. Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

Interventions non avérées dans la pratique clinique

37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

*Les typographies des paragraphes 26 et 32 ont été corrigées par le secrétariat de l'AMM le 27 juin 2014. D'autres typographies dans la déclaration ont été corrigées par le secrétariat le 4 décembre 2014.

Annexe 3 : Article 5311-1 du Code de la Santé Publique

I.-L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

II.-L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques.

L'agence peut demander que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo. Si la personne produisant ou exploitant un médicament s'oppose aux essais contre comparateurs actifs, elle doit le justifier.

L'agence participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au courtage, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique, et notamment :

1° Les médicaments, y compris les insecticides, acaricides et antiparasitaires à usage humain, les préparations magistrales, hospitalières et officinales, les substances stupéfiantes, psychotropes ou autres substances vénéneuses utilisées en médecine, les huiles essentielles et plantes médicinales, les matières premières à usage pharmaceutique ;

2° Les produits contraceptifs et contragestifs ;

3° Les biomatériaux et les dispositifs médicaux ;

4° Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;

5° Les produits sanguins labiles ;

6° Les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale ;

7° Les produits cellulaires à finalité thérapeutique ;

8° Le lait maternel collecté, qualifié, préparé et conservé par les lactariums ;

9° Les produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact ;

10° (Abrogé) ;

11° Les procédés et appareils destinés à la désinfection des locaux et des véhicules dans les cas prévus à [l'article L. 3114-1](#) ;

12° (Abrogé) ;

13° (Abrogé) ;

14° Les lentilles oculaires non correctrices ;

15° Les produits cosmétiques ;

16° Les micro-organismes et toxines mentionnés à [l'article L. 5139-1](#) ;

17° Les produits de tatouage ;

18° Les logiciels qui ne sont pas des dispositifs médicaux et qui sont utilisés par les laboratoires de biologie médicale, pour la gestion des examens de biologie médicale et lors de la validation, de

l'interprétation, de la communication appropriée en application du 3° de l'article [L. 6211-2](#) et de l'archivage des résultats ;

19° Les dispositifs à finalité non strictement médicale utilisés dans les laboratoires de biologie médicale pour la réalisation des examens de biologie médicale ;

20° Les logiciels d'aide à la prescription et les logiciels d'aide à la dispensation.

III.-L'agence participe à l'application des lois et règlements relatifs aux recherches biomédicales et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives aux recherches biomédicales.

Elle assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance, à l'exception de ceux portant sur le lait maternel, les organes, les tissus, les cellules et les préparations de thérapie cellulaire, et prépare la pharmacopée.

Elle rend publics un rapport de synthèse de l'évaluation effectuée pour tout nouveau médicament dans des conditions déterminées par voie réglementaire, ainsi que les décisions d'octroi, de suspension et de retrait de l'autorisation de mise sur le marché mentionnées aux [articles L. 5121-8 et L. 5121-9](#). Elle organise des réunions régulières d'information avec des associations agréées de personnes malades et d'usagers du système de santé mentionnées à [l'article L. 1114-1](#) sur les problèmes de sécurité sanitaire des produits de santé, notamment sur les actions entreprises dans le domaine de la prévention et de la répression de la falsification des médicaments.

Elle contrôle la publicité en faveur de tous les produits, objets, appareils et méthodes revendiquant une finalité sanitaire.

Elle prend ou demande aux autorités compétentes de prendre les mesures de police sanitaire nécessaires lorsque la santé de la population est menacée, dans les conditions prévues au présent code ou par toute autre disposition législative ou réglementaire visant à préserver la santé humaine.

Elle établit un rapport annuel d'activité adressé au Gouvernement et au Parlement. Ce rapport est rendu public. Le rapport comporte le bilan annuel de la réévaluation du rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-8.

Elle organise des auditions publiques sur des thèmes de santé publique.

L'agence est également chargée du contrôle du respect des dispositions des autorisations délivrées en application de [l'article L. 1161-5](#).

NOTA : Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 article 41 III : Les présentes dispositions entrent en vigueur à une date prévue par le décret pris pour leur application et au plus tard le 1er août 2012. Dès cette entrée en vigueur, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé exerce l'ensemble des droits et supporte l'ensemble des obligations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Jusqu'à l'entrée en vigueur de ces dispositions, les compétences et pouvoirs que la présente loi attribue à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont exercés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 est entré en vigueur le 1er mai 2012.

Annexe 4 : Documents requis pour le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique dans le cadre de la Phase Pilote

	Section de l'Annexe 1	Document du dossier	Document à fournir dans le cadre de la phase pilote		
			ANSM dans tous les cas	ANSM le cas échéant	CPP
Partie I	B	Lettre d'accompagnement	X		X
	C	Formulaire de Demande de l'Union	X		X
	D	Protocole	X		X
		+ Résumé du protocole + charte du Comité de Surveillance Indépendant	X	X	X
	E	Brochure pour l'Investigateur	X		X
	F	Documents relatifs au respect des BPF pour le médicament expérimental		X	
	G	Dossier du Médicament Expérimental		X	
	H	Dossier du Médicament Auxiliaire		X	X
	I	Avis Scientifique		X	X
		Plan d'Investigation Pédiatrique		X	X
J	Contenu de l'Étiquetage pour les Médicaments Expérimentaux	X			
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux (non requis par le RE)*	X			
Partie II	K	Modalités de recrutement			X
	L	Information des participants, Formulaire de consentement éclairé et Procédure de Consentement Eclairé			X
	M	Aptitude de l'Investigateur			X
	N	Adéquation des Equipements			X
	O	Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation			X
	P	Dispositions financières et autres			X
	Q	Preuve du paiement de droits			
	R	Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation de l'Union sur la Protection des Données			X

* Ne sera plus requis avec le RE

Bibliographie

1. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010;1(1):6–10.
2. Schalehli L, Bazin B, Cucherat M. Les Essais Cliniques - Back To Basics. *La Recherche.* 2007 Sep;(411):75.
3. Milne I. Who was James Lind, and what exactly did he achieve? *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* [Internet]. James Lind Library. 2012 [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://www.jameslindlibrary.org/articles/who-was-james-lind-and-what-exactly-did-he-achieve/>
4. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *British Medical Journal. A Medical Research Council Investigation.* London; 1948 Oct 30;769 to 782.
5. Collège de la Haute Autorité de Santé. Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) [Internet]. 2011 [cited 2016 Mar 17]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf
6. LEEM. Recherche et développement [Internet]. 2014 [cited 2015 Oct 25]. Available from: <http://www.leem.org/article/recherche-developpement>
7. Novartis. Les différentes phases d'un essai clinique [Internet]. [cited 2015 Oct 25]. Available from: <http://www.novartis.be/fr/recherche-developpement/essais-cliniques/decouverte-medicaments.shtml>
8. SANOFI. Essais cliniques : les phases [Internet]. [cited 2015 Oct 25]. Available from: http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx
9. Giraudeau B. L'essai clinique randomisé par grappes. *Médecine/Sciences.* 2004 Mar;20(3):363–6.
10. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 : Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Médecine/Sciences.* 2008 Mar;24(3):323–7.
11. Halioua B. Le procès des médecins de Nuremberg. *La Revue du Praticien.* 2010 mai;60:734 to 737.
12. Amiel P, Vialla F. La vérité perdue du “code de Nuremberg” : réception et déformations du “code de Nuremberg” en France. *Revue de droit sanitaire et social.* 2009;(4):673–87.
13. Bayle F. Croix gammée contre caducée : les expériences humaines en Allemagne pendant la deuxième guerre mondiale. Impr. nationale. Neustadt; 1950. 1521 p.
14. WMA. WMA - Historique de la Déclaration d'Helsinki [Internet]. Available from: <http://www.wma.net/fr/60about/70history/01declarationHelsinki/>

15. Demarez JP. La déclaration d'Helsinki : origine, contenu et perspectives. La Lettre du Pharmacologue [Internet]. 2000 Oct [cited 2016 Mar 21];14(8). Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4389.pdf>
16. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&dateTexte=>
17. Amiel P. Expérimentation sur l'être humain. Médecine, santé et sciences humaines Manuel. 2011;564–76.
18. Léchopier N. L'émergence de normes pour la recherche biomédicale : À l'origine de la loi Huriet (1975-1988). Médecine/Sciences. 2004;20(3):377–81.
19. Fac-similé JO du 22/12/1988, page 16032 | Legifrance [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000508831
20. Lemaire F. De la loi Huriet (1988) à la loi Jardé (2012). La lettre du Département de la Recherche Clinique et du Développement. 2012 Juin;19–20.
21. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf
22. Chronologie, La politique du médicament [Internet]. Vie publique. 2014 [cited 2015 Nov 1]. Available from: <http://www.vie-publique.fr/politiques-publiques/politique-medicament/chronologie/>
23. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM [Internet]. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2015 [cited 2015 Nov 1]. Available from: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
24. Application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : Mise en place par l'ANSM d'une phase pilote - Point d'information [Internet]. [cited 2016 Apr 1]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-Mise-en-place-par-l-ANSM-d-une-phase-pilote-Point-d-information>
25. LEEM. Place de la France dans la recherche clinique internationale - Rapport 2014 du LEEM [Internet]. 2014 [cited 2015 Oct 25]. Available from: <http://www.leem.org/place-de-france-dans-recherche-clinique-internationale-rapport-2014>
26. Enquête 2014 sur l'attractivité de la France en matière d'essais cliniques | LEEM [Internet]. 2015 [cited 2015 Oct 25]. Available from: <http://www.leem.org/soizic-courcier-presente-lenquete-2014-sur-lattractivite-de-france-en-matiere-dessais-cliniques>

27. Nadjarian V. Règlement européen Essais cliniques de médicament : mise en place d'une phase pilote [Internet]. Présentation de l'ANSM sur la phase pilote de la nouvelle procédure d'autorisation d'essai cliniques du règlement européen n°536/2014 presented at; 2015 Jun 29 [cited 2015 Nov 7]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bc6d0943b438c053ead38f8d4ffc8fd.pdf
28. Lemaire F, Marchenay B, Chassany O, les participants à la table ronde N° 2 de Giens XXX :, Barthélémy P, Bouzzagou M, et al. Le règlement européen « essais cliniques » : articulation avec la loi Jardé - Un atelier de Giens. *Thérapie*. 2015 Jan;70(1):21–8.
29. Rectificatif à la communication de la Commission — Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique (CT-1) (JO C 82 du 30.3.2010) - 2010_c82_01_fr.pdf [Internet]. [cited 2015 Nov 7]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_fr.pdf
30. Guideline IHT. Guideline for good clinical practice. *J Postgrad Med*. 2001;47(1):45–50.
31. Directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. eur-lex.europa.eu. 2001 [cited 2015 Nov 11]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=FR>
32. Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à six mois de la phase pilote - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Apr 27]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-six-mois-de-la-phase-pilote-Point-d-information>
33. Amiel P. Déclarations d'Helsinki. In: *Des cobayes et des hommes : expérimentations sur l'être humain et justice* [Internet]. Paris: Belles Lettres; 2011 [cited 2015 Oct 2]. Available from: <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032-HelsinkiVersions1964-2008.pdf>
34. Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. WMA. 2013 [cited 2015 Oct 2]. Available from: <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>

TITRE DE LA THÈSE :

EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE :
LES CHANGEMENTS APPORTES PAR LE REGLEMENT EUROPEEN n°536/2014

AUTEUR : Mlle Marine CHRETIENNOT

RÉSUMÉ :

En 2014, un Règlement Européen sur la réglementation des essais cliniques est paru au Journal Officiel de l'Union Européenne instaurant de nouvelles modalités d'autorisation et de suivi des essais cliniques. Ce texte, qui sera applicable sans transposition dans tous les États membres dès que la base de données et le Portail nécessaires à sa mise en place seront disponibles, remplacera la Directive Européenne 2001/20/CE. Cette thèse a ainsi pour objectif de décrire les principaux changements apportés par ce Règlement mais aussi de comprendre comment a évolué la réglementation des essais cliniques en France. La première partie de ce travail est consacrée à la présentation des essais cliniques, à la définition des différents types d'essais et des acteurs qui y participent. Une deuxième partie présente la démarche d'évolution de la réglementation en France, depuis le Code de Nuremberg qui a été l'objet d'une prise de conscience internationale de la nécessité de réglementer les pratiques en termes d'expérimentations médicales, jusqu'à la Loi Jardé qui n'a jamais été rendue applicable. Enfin, la troisième et dernière partie de ce travail est consacrée à la présentation des chapitres importants du Règlement Européen et met en avant les changements par rapport à la législation française actuelle.

MOTS-CLÉS :

Essais cliniques, Recherche biomédicale, Règlement européen, Médicament, Bonnes Pratiques Cliniques, Loi de Santé Publique, Comité d'éthique, ANSM