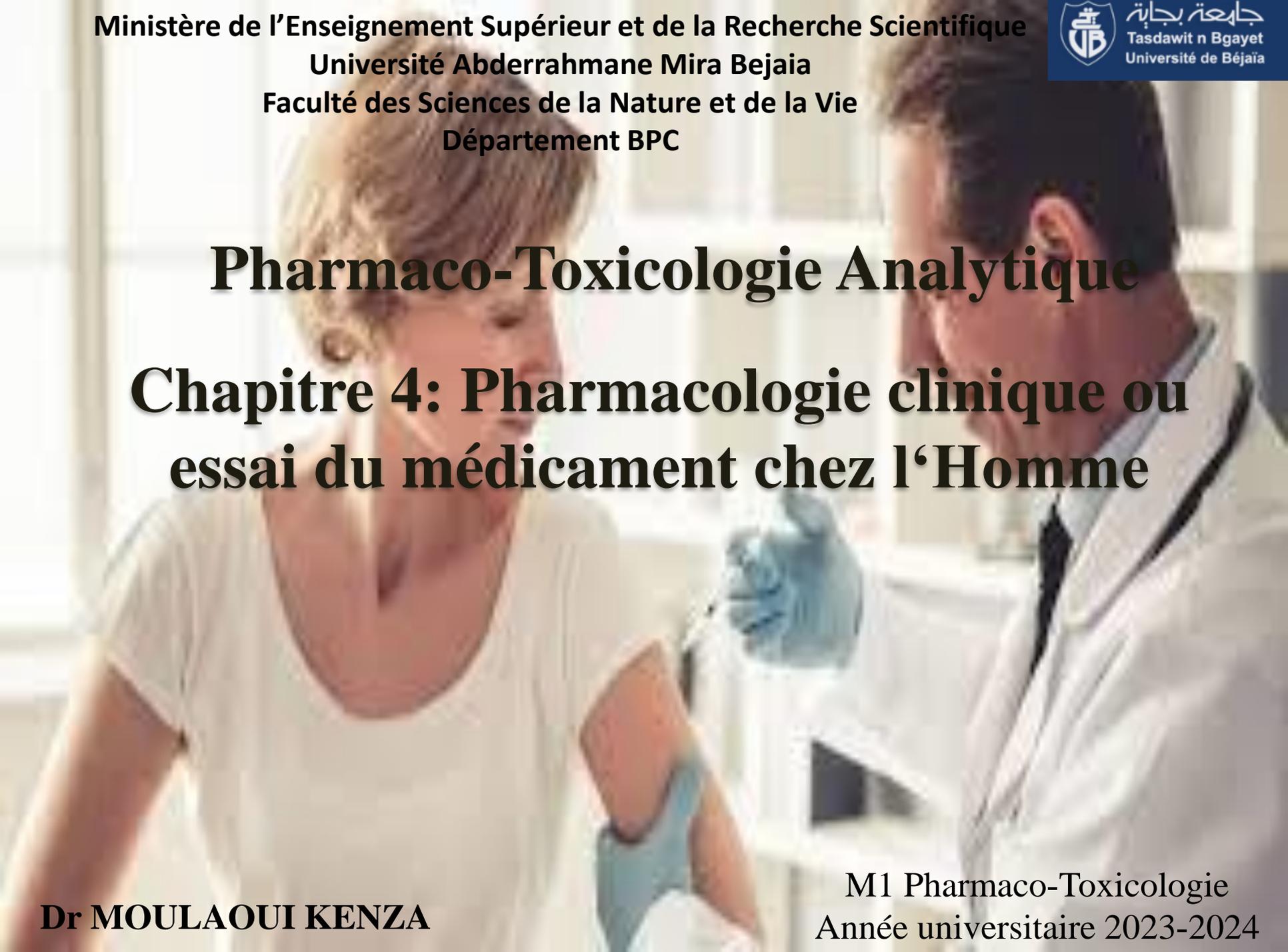


Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département BPC



Pharmaco-Toxicologie Analytique

Chapitre 4: Pharmacologie clinique ou essai du médicament chez l'Homme

Cycle de développement d'un médicament



Une étude clinique (ou un essai clinique) peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'Homme la véracité ou non d'une hypothèse.

Un essai clinique sur un médicament vise à mettre en évidence ou à en vérifier les effets et (ou) à identifier tout effet indésirable et (ou) à en étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique pour en définir l'efficacité et la sécurité d'emploi.



Comment se déroulent les études cliniques ?

Les études cliniques vont permettre de répondre à plusieurs questions essentielles concernant l'utilisation du nouveau médicament testé :

➤ Des questions de **pharmacocinétique** sur le devenir du médicament dans le corps humain (**absorption, métabolisme, distribution et élimination**)

➤ Des questions de **pharmacodynamique** du médicament sur l'effet du médicament sur l'organisme qui permettront d'établir ou de vérifier les données thérapeutiques (efficacité et effets indésirables).

Données préalables aux Essais Cliniques

Les connaissances scientifiques dans les domaines chimique, pharmaceutique, technologique, pharmacologique, biologique, toxicologique sur le principe actif et (ou) la forme pharmaceutique concernée doivent être disponibles et évaluées par un ou des experts avant qu'un nouveau médicament soit soumis à des essais cliniques.

L'ensemble des connaissances recueillies chez l'Homme doit être pris en considération avant la mise en place de tout nouvel essai clinique

Protocole d'Essai

Un essai bien conçu repose essentiellement sur un protocole judicieusement étudié, bien structuré et complet.

L'arrêté du **2 novembre 1994** relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (**J.O. du 4 décembre 1994**) précise que le protocole expérimental relatif aux analyses de biologie médicale effectuée au cours des recherches biomédicales **doit être établi par concertation entre le promoteur, l'investigateur, le biologiste et le statisticien.** Toutes les parties concernées doivent dater et signer le protocole pour marquer leur accord sur les modalités de réalisation de l'essai.

Le Promoteur

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Qui?

- Industriel
- Institution
- Organisme de recherche

Rôle:

- Obtenir les autorisations réglementaires
- Financement & Assurance
- Qualité



L'investigateur

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche.

Rôle:

- **L'investigateur principal** a la responsabilité du déroulement de l'essai clinique et de la coordination entre les équipes travaillant dans les différents sites
- **L'investigateur clinique** supervise l'essai clinique dans son centre d'investigation

Qui?

L'investigateur est **un médecin** (inscrit à l'ordre des médecins) justifiant d'une expérience et de connaissances scientifiques appropriées dans le domaine de soins et des investigations aux patients requis par l'essai clinique.



Le Patient ou volontaire sain

La ou les personnes physiques qui après avoir reçu une information **CLAIRE, ORAL** et **ECRITE** sur le déroulement et les objectifs de l'étude, donne son consentement **LIBRE, ECLAIRE** et **ECRIT** de participer à l'essai clinique.

Qui?

Un volontaire sain Ou un **patient atteint de la pathologie** étudiée dans l'essai clinique

Rôle:

- Il doit être informé préalablement et de façon claire de l'objectif et du déroulement de l'essai clinique à l'oral (Investigateur) et écrite (Lettre d'information)
- Il doit donner son consentement libre et éclairé (Notice de consentement)
- En acceptant de participer le patient s'engage à respecter les règles imposées par le protocole de l'essai clinique (observance médicament, visite obligatoire, ...)
- Il peut à tout moment décider de ne plus y participer sans conséquence sur sa prise en charge habituelle
- Il peut être informé des résultats globaux de l'étude

Le protocole doit contenir au minimum les informations figurant dans la liste ci dessous, qui est adaptée aux essais de phase III ; cette liste devrait au moins être consultée pour tout essai d'une autre phase.

1) Informations générales :

1. Titre du projet, numéro d'identification du protocole, date de la version ;
2. Nom du promoteur et de(s) personne(s) responsable(s) de l'essai chez le promoteur (moniteur...) ;
3. Nom de l'investigateur (des investigateurs) cliniquement responsable(s) de l'essai et leurs compétences, nom des autres intervenants éventuels (médecin, biologiste, infirmière, statisticien, etc.) ;
4. Coordonnées du ou des centres en charge de la réalisation de l'essai (identification, adresse, téléphone) ;
5. Description du calendrier de l'essai, c'est-à-dire : durée prévue, dates de début et de fin.

2) Justification et objectifs :

- a) Présentation de la pathologie et du médicament étudié ; état des connaissances concernant le traitement et la maladie, avec référence à la littérature pertinente ;
- b) Objectifs de l'essai ; il sera précisé le caractère avec ou sans bénéfice individuel direct pour les personnes se prêtant à l'essai ;
- c) Raison de la réalisation de l'essai et situation dans le plan de développement

3) Ethique :

A) Considérations éthiques générales relatives à l'essai ;

B) Description de la façon dont les personnes se prêtant à l'essai seront informées et dont leur consentement sera obtenu ;

C) Dispositions particulières éventuelles concernant l'information des personnes et le recueil du consentement.

4) Conception générale et plan expérimental :

- a) Description du type d'essai (essai contrôlé) et de la phase à laquelle il est rattaché ;
- b) Description de la conception de l'essai (par exemple groupes parallèles, protocole en permutation croisée) et de la technique d'insu choisie (simple insu, double insu) ;
- c) Description de la méthode de tirage au sort, y compris les procédures et les dispositions pratiques ;
- d) Description d'autres mesures mises en œuvre pour minimiser les biais

5) Chronologie des visites et des examens prévus :

- a) Durée totale du traitement, du suivi et définition des différentes périodes de l'essai ;
- b) Synoptique de la chronologie des visites et des examens prévus.
L'enchaînement des consultations et des examens doit tenir compte notamment des résultats des études de sécurité des médicaments, de l'évolution de la maladie en question et de la durée prévue du traitement.

6) Sélection des personnes se prêtant à l'essai :

- a) Description des personnes participantes (patients, sujets sains), y compris âge, sexe, appartenance ethnique (si nécessaire au protocole), facteurs pronostiques, etc. ;
- b) Description précise des critères de pré-inclusion ;
- c) Critères d'inclusion, d'exclusion et de sortie d'essai.

7) Traitement :

- a) Description précise du médicament étudié dans l'essai : dénominations spéciales ou scientifiques, forme pharmaceutique, composition quantitative et qualitative en principes actifs, numéros de lot, date de péremption ; les certificats d'analyse des médicaments seront joints en annexe du protocole ;
- b) Description du traitement administré au(x) groupe(s) témoin(s) ou de contrôle (placebo, médicament de référence, etc.) ; les informations fournies pour ces médicaments seront similaires à celles présentées en haut ;
- c) Voie d'administration, doses, posologie, durée d'administration du médicament étudié contenant le principe actif et (ou) des médicaments de référence et placebos ;

- d) Règles d'utilisation des traitements associés ;
- e) Mesures mises en œuvre pour assurer la sécurité dans le stockage et la dispensation des médicaments ;
- f) Mesures permettant d'assurer et de contrôler le strict respect des prescriptions (vérification de l'observance du traitement) ;
- g) Conditions d'interruption du traitement : raisons liées au traitement ; raisons liées au sujet.

8) Evaluation de l'efficacité :

1. Définition des critères d'évaluation ;
2. Description des variables enregistrées et de leurs méthodes de mesure et d'enregistrement (pharmacocinétiques, cliniques, biologiques, radiologiques) ;
3. Dates et durées d'enregistrement de ces variables.

9) Evénements indésirables :

1. Méthodes d'enregistrement des événements indésirables ;
2. Dispositions à prendre en cas de complication ;
3. Modalités de notification des événements indésirables par l'investigateur au promoteur ; modalités de déclaration des événements indésirables par le promoteur à l'Agence du médicament.

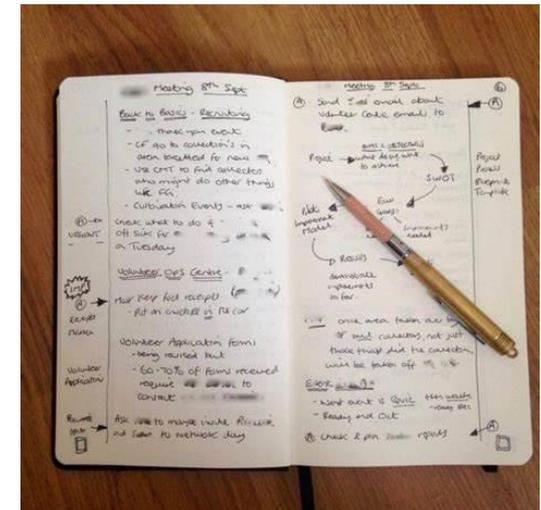
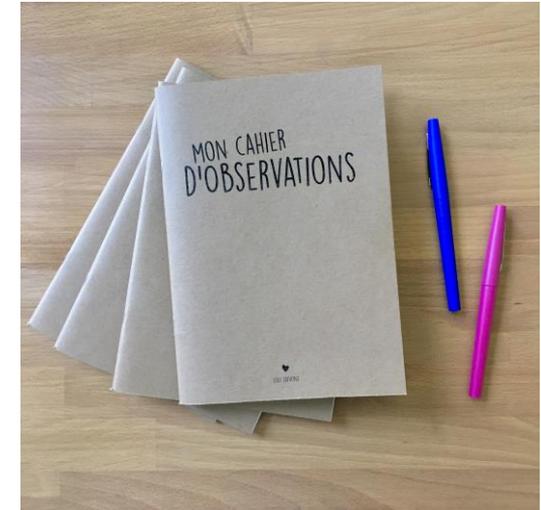
(Dans le respect des dispositions de l'arrêté du **14 février 1991** relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé (**J.O. du 6 mars 1991**) et de la recommandation du 12 septembre 1994 relative à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à un essai clinique (**Bulletin officiel du ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville n°91/41 du 15 novembre 1994**)).

10) Considérations pratiques :

- a) Plan détaillé et précis des diverses étapes et procédures en vue d'un contrôle et d'une surveillance aussi efficaces que possible de l'essai ;
- b) Précisions et instructions concernant les écarts prévisibles par rapport au protocole ;
- c) Répartition et coordination des tâches et des responsabilités au sein de l'équipe de recherche ;
- d) Instructions données au personnel, y compris la description de l'essai ;
- e) Adresses, numéros de téléphone, permettant de prendre contact à tout moment avec l'équipe de recherche ;
- f) Considérations en matière de confidentialité, dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;
- g) Description des règles d'arrêt d'essai pour les personnes se prêtant à l'essai, ou pour l'ensemble de l'essai.

11) Cahiers d'Observation

Plusieurs informations sont consignées dans des cahiers d'observation, qui doivent être conçus pour faciliter le suivi du sujet et qui doivent être adaptés à l'essai. Lors de la rédaction du cahier d'observation, les points ci-dessous doivent être pris en considération. Cette liste n'est pas exhaustive et le cahier d'observation doit tenir compte des caractéristiques du médicament étudié :



- a) Date, identification et lieu de réalisation de l'essai ;
- b) Identification de la personne participante ;
- c) Age, sexe, taille, poids, appartenance ethnique de la personne (si requis par le protocole) ;
- d) Autres caractéristiques de la personne telles que : fumeur, régime alimentaire particulier, grossesse, traitements antérieurs ;
- e) Diagnostic ; indication thérapeutique pour laquelle le(s) médicament(s) est (sont) administré(s) conformément au protocole ;
- f) Critères d'inclusion et critères d'exclusion ;
- g) Durée de l'affection ; le cas échéant, délai depuis le dernier accès ;
- h) Dosage, posologie, rythme et mode d'administration du médicament ; renseignements sur l'observance du traitement ;
- i) Durée du traitement ;

j) Durée de la période d'observation ;

k) Usage concomitant d'autres médicaments et interventions ou traitements non médicamenteux ;

i) Règles d'hygiène de vie (tabac) et régime alimentaire pendant l'essai ;

m) Relevé des variables et des paramètres destinés à mesurer l'effet (si besoin avec date, heure et signature) ;

n) Relevé des événements indésirables observés conséquences et mesures prises

o) Raisons pour l'exclusion éventuelle de la personne en cours d'essai, raisons de la levée de l'insu ;

p) Devenir de la personne au cours de l'essai, et raisons (retrait du consentement, perdu de vue).

12) Financement de l'Essai

Tous les aspects financiers relatifs à la réalisation et au rapport d'un essai doivent être clairement définis et un budget doit être établi.

Les informations concernant les sources de financement (fondations, fonds privés ou publics, promoteur ou fabricant par exemple) doivent être disponibles.



La répartition des dépenses doit être claire : **indemnisation de volontaires, remboursement des frais des personnes se prêtant à l'essai, paiement de fournitures ou d'examens spécifiquement** requis par le protocole de l'essai, **assistance technique, honoraires éventuels** ou **remboursements versés** aux membres de l'équipe de recherche, frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, etc.



Conformément à l'article **R.2038**, les médicaments mentionnés à l'article **R.5123** sont fournis gratuitement pendant le temps de l'essai par le promoteur.



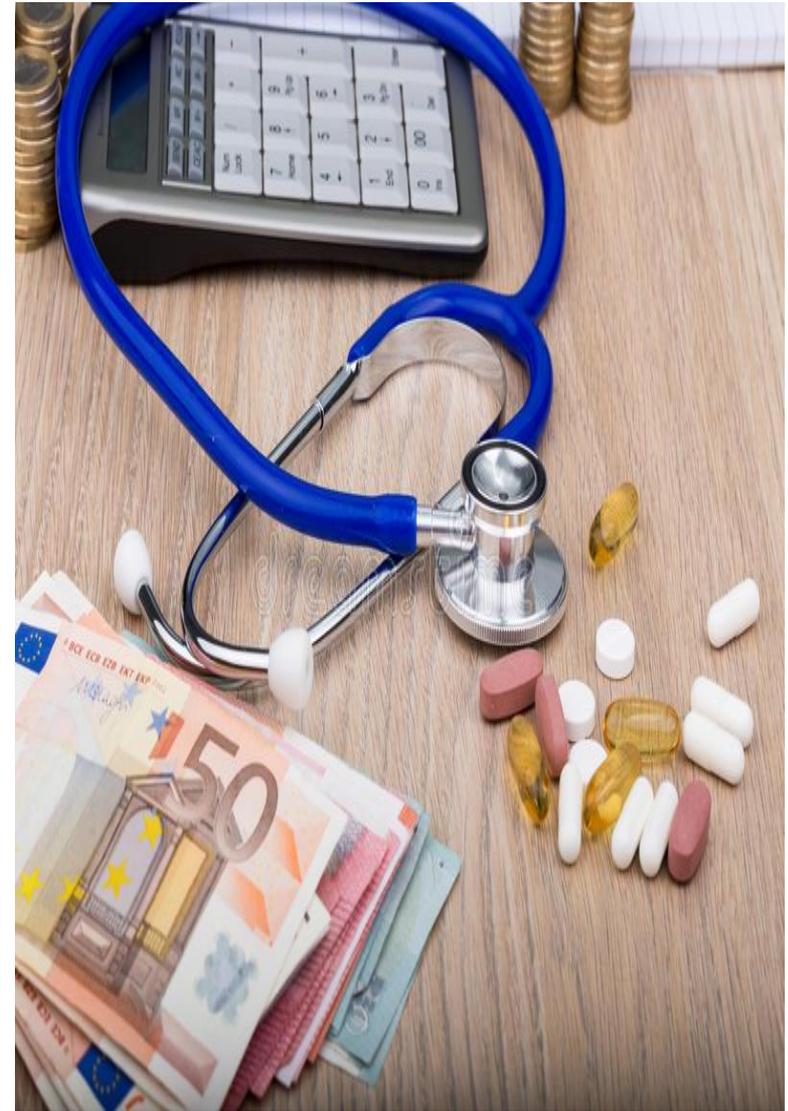
13) Recherche sans bénéfice individuel direct

Les recherches biomédicales sans Bénéfice Individuel Direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix.



Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, le promoteur **peut verser** à ces personnes **une indemnité** en compensation des contraintes subies. **Le montant total** des **indemnités** qu'une personne peut percevoir au cours d'une période de douze mois consécutifs, pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct est limité à un maximum fixé par arrêté du ministre chargé de la santé pris en application de l'article **R.2043**.

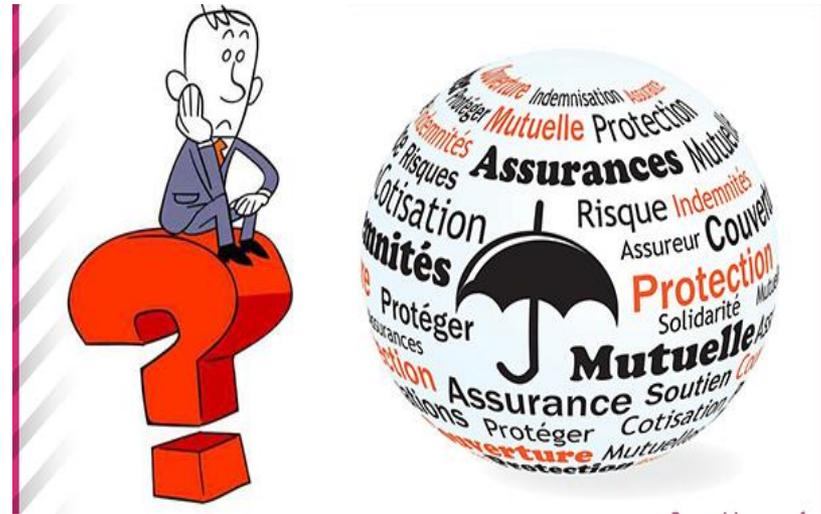


Pour appliquer la règle du maximum annuel d'indemnités, les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais.



14) Assurance et Responsabilité

- Pour les essais cliniques avec ou **sans bénéfice individuel direct**, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de l'essai pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à l'essai



Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou' selon les besoins, plusieurs **comités consultatifs de protection** des personnes dans la recherche biomédicale. Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège.



Les comités sont composés, conformément aux dispositions de **l'article L.209-11**, de manière à garantir **leur indépendance** et à **assurer une diversité des compétences** dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.



Ils comprennent **douze membres titulaires**

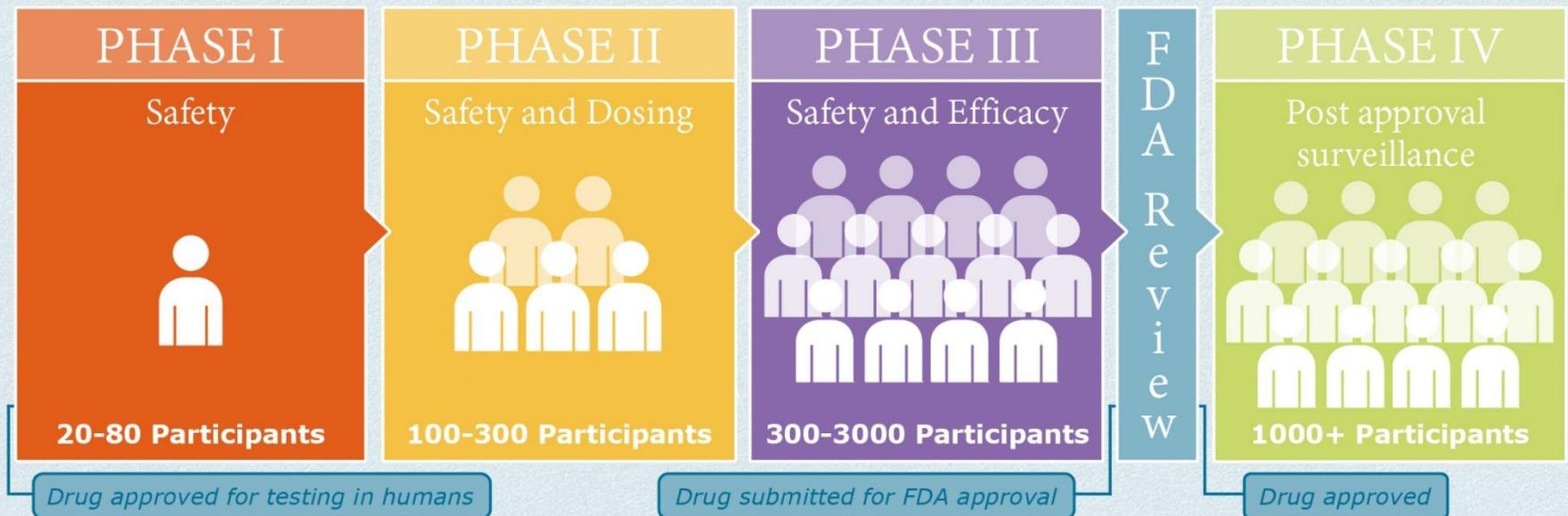
1. Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;
2. Un médecin généraliste ;
3. Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;
4. Une infirmière ou un infirmier ;
5. Une personne qualifiée en raison de sa compétence et de son intérêt pour les questions d'éthique ;
6. Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social
7. Une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;
8. Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

Elles se déroulent en quatre phases :

Les 3 phases avant la commercialisation: I - II - III

Une phase après la commercialisation: IV.

Clinical Trial Phases



Phase 1 : Tolérance ou innocuité

Première administration à l'Homme

Durée des essais: 18 mois

Nombre de sujets: 10- 40 personnes

Se pratique chez le volontaire sain



Ils augmentent progressivement, par paliers, la dose administrée pour déterminer celles qui sont tolérées sans effet indésirable. La dose initialement essayée est déterminée en fonction des résultats de l'expérimentation animale, en prenant un facteur de sécurité suffisant pour éviter tout risque grave

Buts: Il s'agit de s'assurer que les résultats concernant la toxicité obtenus lors du développement pré-clinique, sont comparables à ceux obtenus chez l'Homme. Cela permet de déterminer la dose maximale du médicament tolérée chez l'homme.

Détermination des paramètres pharmacocinétiques.

Phase 2 : Efficacité

Se pratique chez le patient souffrant de la Maladie Cible.

Nombre de sujets: 100 à 300 Patients

Durée: 12-24 mois

But:

Elle permet aussi de mettre en évidence l'efficacité thérapeutique du nouveau médicament, la durée de l'effet et de déterminer la posologie efficace et d'identifier les principaux effets indésirables survenant à court terme.



Phase III: Expertises cliniques

Cette étape va permettre de valider à grande échelle les résultats des deux phases précédentes.

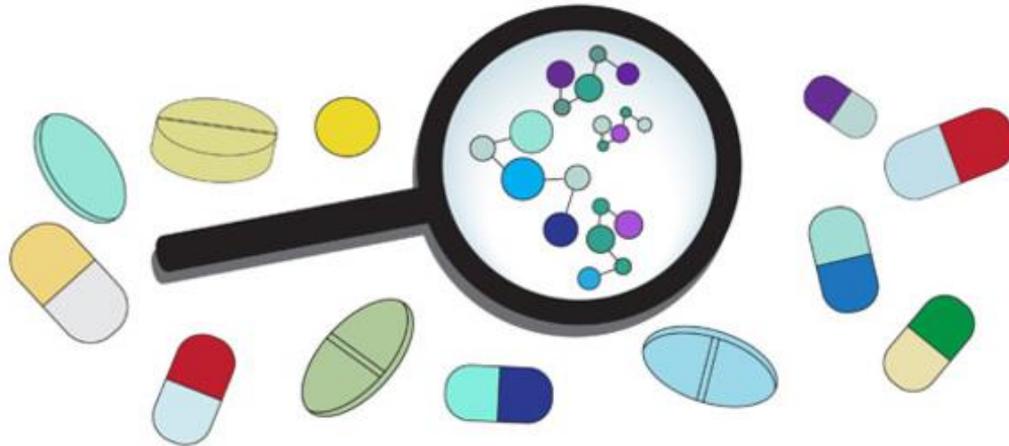
on compare un nouveau traitement prometteur au traitement standard, qui est le traitement reconnu et généralement administré pour une affection ou une maladie. Les chercheurs veulent plus particulièrement savoir si le nouveau traitement est meilleur que le traitement standard. Des personnes du monde entier peuvent participer à un essai de phase 3. En général, le nombre de participants varie de plusieurs centaines à plusieurs milliers.

Phase décisive de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Phase IV : Phase de Pharmacovigilance ou post AMM

Les objectifs sont de faire des études de pharmacovigilance une fois que le médicament est utilisé en conditions réelles. Certains effets indésirables rares ne peuvent pas être décelés en phase III et donc ce n'est que dans les conditions réelles d'utilisation qu'ils peuvent être découverts.

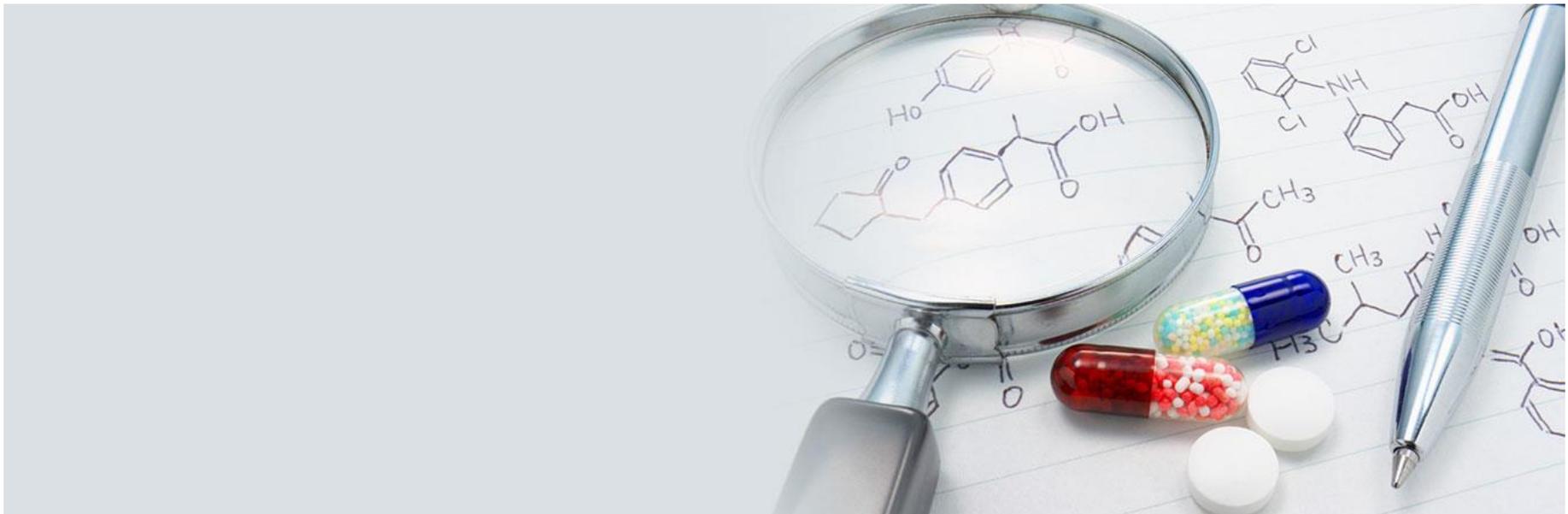
PHARMACOVIGILANCE



APPROVED

NOT APPROVED

De plus, ces études permettent de préciser le maniement du médicament sur des terrains particuliers, comme en association avec d'autres médicaments par exemple et de vérifier le rapport Bénéfice/Risque en situation réelle d'utilisation. Il peut être également utile de comparer son activité à d'autres médicaments dans la même indication et d'affiner sa posologie. D'une manière générale, ces études permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action du médicament



Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le marché d'un État membre, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la **Directive 2001/83/CE** du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.



Le titulaire de l'AMM est responsable de la mise sur le marché du médicament. En vue de l'octroi d'une AMM, une demande par le biais du dépôt d'un dossier doit être présentée auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné. Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans ce dossier d'AMM. Ce dossier de demande doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD (Common Technical Document). Ce format CTD est obligatoire en Europe, au Japon et aux États-Unis.



Les essais de médicaments

L'influence d'un médicament sur un ou plusieurs paramètres bien déterminés peut être étudiée par divers types d'essais qui nécessitent un nombre plus ou moins grand d'individus sélectionnés selon des critères dits d'inclusion, propres à chaque étude.



A. Essai non comparatif

Un essai est dit non comparatif ou non contrôlé lorsque l'évaluation des paramètres des malades traités par le médicament étudié n'est pas comparée à celle d'un groupe témoin recevant un placebo ou un médicament de référence.

Cependant, en réalité, on compare l'évolution des paramètres après administration d'un médicament à leur évolution connue ou supposée en son absence. L'évolution spontanée de la tuberculose pulmonaire avant 1950 était suffisamment connue pour que l'effet bénéfique de l'isoniazide soit évident sans nécessiter un groupe témoin.

Cette exemple montre que derrière des conclusions apparemment intuitives se cachent des processus d'analyse de type logique.

B. Essai comparatif

L'évaluation des paramètres du groupe traité est comparée à celle d'un groupe placebo ou à celle d'un groupe traité par un médicament de référence, selon différentes modalités.



B.1. Contre placebo



Le placebo est une forme médicamenteuse sans produit actif mais identique par son aspect à celui du médicament actif. La prise d'un placebo qui devrait n'entraîner aucune modification donne très souvent soit une amélioration, au moins transitoire, de certains symptômes, soit quelques effets indésirables.

Lors de l'étude d'un médicament, en pharmacologie clinique, il faut éliminer la part de l'effet placebo pour évaluer objectivement les propriétés du médicament mais, en thérapeutique, l'effet placebo participe souvent à l'amélioration de l'état du malade et est à rechercher.



B.2. Contre un médicament de référence

Très souvent, les effets d'un nouveau médicament sont comparés à ceux d'un médicament de référence, reconnu comme efficace dans l'indication. Par exemple, un nouvel antihypertenseur peut être comparé à un autre antihypertenseur reconnu comme efficace en thérapeutique.



Différentes modalités des essais comparatifs

A. Essai randomisé

Un essai est dit randomisé lorsque la répartition dans les groupes témoins et traités des sujets qui satisfont aux critères d'inclusion est faite au hasard, c'est-à-dire par tirage au sort.



B. Essai «ouvert»

Un essai est dit « ouvert » lorsque le médicament, étudié ou de référence, pris par le malade ou le sujet sain, est connu d'eux et du médecin.



C. Essai en « aveugle »

Un essai s'effectue en simple aveugle lorsque seul le malade traité ignore quel type de traitement il reçoit, médicament étudié, placebo ou médicament de référence.

Un essai s'effectue en double aveugle ou double insu lorsque le malade et le médecin ignorent tous deux les traitements administrés. Les produits étudiés ont un nom de code dont la correspondance ne sera dévoilée qu'à la fin de l'essai.



D. Étude Cas-Témoins

Dans une étude de cohorte on part de sujets exposés et non exposés à un facteur, et on observe prospectivement la survenue d'un évènement.

Dans une étude cas-témoin on part de sujets chez qui est survenu un évènement et de sujets indemnes et on recherche, rétrospectivement, l'exposition de ces sujets à un facteur de risque.

Pour étudier si un médicament A peut être à l'origine d'une augmentation du risque d'apparition de la maladie M, on constitue un groupe de sujets présentant la maladie considérée (**les cas**) et un groupe de sujets (**les témoins**) dont on est sûr, après vérification, qu'ils ne présentent pas la maladie. Les deux groupes doivent, ici encore, être aussi semblables que possible, hormis la présence de la maladie M.

La recherche rétrospective de l'exposition médicamenteuse chez les cas et les témoins peut se faire, par exemple, par l'interrogatoire des sujets inclus dans l'étude,

E. Etude de Cohorte:

Une cohorte est un « groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une ou plusieurs caractéristiques communes (âge, maladie, exposition à un médicament, etc.) et suivis dans le temps à partir d'une date donnée de manière à étudier ou à quantifier un phénomène ».

En pharmaco-épidémiologie, une étude de cohorte consiste donc à surveiller l'apparition d'effets indésirables ou à observer l'amélioration d'une maladie au cours d'une période donnée chez une population de patients exposés à un médicament.

La constitution et le suivi, dans les mêmes conditions, d'une cohorte témoin (non exposée au médicament étudié) permettent d'évaluer si l'exposition au médicament peut entraîner l'augmentation du risque de survenue d'un effet donné ou l'amélioration de la maladie.

F. Essai Clinique Unicentrique :

Il est réalisé par un seul investigateur ou équipe de recherche dans un centre hospitalier ou extrahospitalier.



G. Essai Clinique Multicentrique :

Il est réalisé dans deux centres ou plus avec un même protocole et un coordinateur qui est chargé du traitement de toutes les données et de l'analyse des résultats.



Quel intérêt pour les patients ?

Parmi les avantages, pour les patients, doivent être distingués ceux qui sont de nature collective de ceux qui sont de nature individuelle.

Au plan collectif :

- La mise à disposition de médicaments permet de guérir, de prévenir des maladies et participe à la qualité de vie et au bien-être des malades et de leurs proches. Ces médicaments remplissent ce rôle parce qu'ils ont fait l'objet d'études attentives, et que leur efficacité de même que leur tolérance ont été correctement établies. Cette sécurité des médicaments n'existe que parce que des patients ont accepté de participer à des essais cliniques.

Au plan individuel :

- La possibilité d'accéder à un médicament nouveau, prometteur dans les meilleures conditions de sécurité plusieurs années (3 à 4) avant sa commercialisation. Cet avantage est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles n'ont pas permis d'obtenir l'effet attendu ou ont été mal tolérés, ou ne sont pas suffisamment efficaces. L'exemple que nous pouvons retenir est celui du SIDA, pour lequel, les patients ont été pendant les premières années de l'épidémie, très demandeurs de participer à des essais, car c'était souvent le seul moyen pour eux d'accéder à un produit nouveau potentiellement actif.

- La loi prévoit en France que le promoteur d'une recherche clinique fournisse gratuitement les médicaments à l'essai et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tel que des examens complémentaires par exemple. Cette prise en charge peut être un avantage.

- Le patient qui participe à la recherche bénéficie ainsi d'examens complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins.

Que contient le protocole de recherche ?

La justification de la recherche biomédicale doit figurer en préambule de tout protocole de recherche.

- Elle comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de la recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche.
- La justification présente une estimation des bénéfices potentiels qu'on pourra tirer de cette nouvelle recherche et débouche donc sur la définition des objectifs de la recherche.
- Le protocole fait en général une centaine de pages et a fait l'objet avant sa finalisation de nombreuses relectures par des personnes ayant des expertises différentes : médicales, logistiques, Biostatistiques...

Pratiquement, il rassemble tous les éléments descriptifs de la recherche menée et précise les conditions dans lesquelles cette recherche doit être réalisée et gérée, notamment :

- Justification de l'étude
- Considérations éthiques,
- Objectifs et critères de mesure
- Sélection de la population de l'étude
- Plan expérimental et description éventuelle des traitements
- Méthodes statistiques
- Lieu et durée de la recherche
- Procédures à suivre et réglementations à respecter

En cours d'essai, le protocole peut être amendé voire arrêté, notamment si de nouvelles données disponibles sont susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des personnes.

Comment les études cliniques sont-elles encadrées ?

Les principes essentiels fondant l'éthique internationale de la recherche médicale, notamment la recherche clinique avec participation d'êtres humains, sont issus des textes suivants :

Le Code de Nuremberg

La Déclaration d'Helsinki

La Déclaration de Manille

Avant de pouvoir débiter un essai clinique en France, le protocole de l'étude doit être soumis à une instance appelée le **Comité de Protection des Personnes (CPP)**. Le CPP a pour rôle de s'assurer que le protocole de l'étude respecte la sécurité des participants et la législation française en matière de recherche clinique. Il prend en compte la pertinence de la recherche, l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre ou encore la qualité des informations délivrées aux personnes pour recueillir leur consentement.

Un avis favorable du CPP est obligatoire pour pouvoir démarrer un essai clinique. Les CPP sont constitués de professionnels de santé et de représentants de patients. Chaque comité comprend également deux juristes, un psychologue, un travailleur social et un spécialiste de l'éthique.

Comment sont sélectionnés les patients ?

Une étude clinique est toujours réalisée sur un échantillon de personnes qui ont été sélectionnées à partir d'une population générale.

On distingue des critères de sélection positifs dont la présence est indispensable pour que les patients puissent être inclus dans la recherche, et des critères de sélection négatifs (aussi appelés critères d'exclusion) dont l'absence est indispensable pour que les patients puissent être inclus dans la recherche.