

LA QUALITE

UN OUTIL INCONTOURNABLE

A L'INVESTIGATION CLINIQUE

FAUT-IL CREER UN REFERENTIEL QUALITE

SPECIFIQUE A LA RECHERCHE CLINIQUE ?

Clémence CAMBERLEIN

**Mémoire de Master 2 : Santé - Sport, Mention Santé Publique-
Spécialité recherche clinique**

Sous la direction du Docteur Sylvie SACHER-HUVELIN

Université de Lille 2- Institut Lillois d'Ingénierie de la Santé

SOUTENU le Vendredi 17 Octobre 2008

COMPOSITION DU JURY

- Professeur **Alain DUROCHER** - Président du jury
- Professeur **Luc DEFEBVRE**- PU-PH Neurologue
- Madame **Sonia BREMARD** - Responsable qualité Centre de Ressource Biologique

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement Le Docteur Sylvie Sacher-Huvelin ma directrice de mémoire pour ses conseils et sa disponibilité. Je remercie également Le Professeur Philippe Damier et le Professeur Brigitte Dreno, coordonnateur et coordonnateur adjoint en biothérapie du CIC de Nantes, de m'avoir permis de réaliser cette formation dont le mémoire est l'aboutissement.

Je remercie Géraldine Poli pour notre collaboration efficace et agréable lors de la réalisation de l'enquête au sein des CIC et nos échanges enrichissants sur le sujet du mémoire.

Je remercie toutes les équipes du CIC avec lesquelles je travaille au quotidien et qui renforce ma passion pour le domaine de la recherche clinique !

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	4
2. LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE	6
2.1 Leur origine	6
2.2 Leur organisation en réseau	6
2.3 Leurs Missions	7
2.4 Leurs Modes d'évaluation	8
2.5 Leur Groupe d'Harmonisation des Procédures entre les CIC (HPCIC)	8
3. LES REFERENTIELS DE RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE	9
3.1 Les référentiels réglementaires	9
3.2 Les référentiels normatifs	11
3.3 Les référentiels professionnels	13
4. LE RECUEIL DES BESOINS DES PROFESSIONNELS DES CIC	16
5. LES ATTENTES DES PARTENAIRES DES CIC	19
5.1 LES ATTENTES DES TUTELLES DES CIC	19
5.1.1 <i>La Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) via les CHU</i>	19
5.1.2 <i>L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)</i>	21
5.2 LES ATTENTES DES CLIENTS DES CIC	23
5.2.1 <i>Les investigateurs</i>	23
5.2.2 <i>Les Industriels</i>	23
5.3 LES ATTENTES DES COLLABORATEURS DES CIC	27
5.3.1 <i>Les volontaires</i>	27
5.3.2 <i>Les promoteurs institutionnels</i>	27
5.3.3 <i>Les unités d'Etablissement Publiques à caractère Scientifique et Technologique (EPST)</i>	28
5.3.4 <i>Les Unités de production et Les Etablissements Français du Sang</i>	28
5.3.5 <i>Les Centres de Ressources Biologiques (CRB)</i>	29
6. DISCUSSION	31
➤ Un nouveau référentiel réglementaire ?	31
➤ Un nouveau référentiel normatif ?	32
➤ Un nouveau référentiel professionnel ?	35
➤ Validation du projet de création d'un référentiel professionnel et grandes étapes de la démarche	38
7. CONCLUSION	39
8. BIBLIOGRAPHIE	41
9. TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	45
10. TABLE DES MATIERES	46
11. TABLE DES ANNEXES	47
12. GLOSSAIRE	48

1. INTRODUCTION

Dans un contexte où la France doit renforcer son attractivité internationale dans le domaine de la recherche clinique, la qualité des structures où sont réalisés les essais cliniques est primordiale. Parmi ces structures, les Centres d'Investigation Clinique (CIC) constituent le plus important réseau français de centres de recherche clinique. Les CIC sont des structures publiques, sous la tutelle de deux organismes l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) (1). Les CIC sont créés pour une durée de 4 ans à l'issue de laquelle ils sont évalués. Cette évaluation s'effectue en deux temps : une évaluation scientifique de l'activité de recherche puis un audit externe réalisé par un prestataire indépendant. Cet audit vise deux objectifs : premièrement, évaluer si l'organisation et le fonctionnement des CIC est en accord avec la documentation servant de support à leurs activités, deuxièmement, évaluer si les processus mis en œuvre lors de la réalisation d'études cliniques sont adaptés, efficaces et à l'origine de données pertinentes, fiables, correctement enregistrées, traitées, puis archivées (2).

Les résultats du dernier audit, réalisé en 2005-2006, ont montré un manque d'adéquation des référentiels mentionnés dans le cahier des charges de l'audit avec les pratiques au quotidien des professionnels des CIC. En réaction, à la suite de l'audit, le groupe de travail d'Harmonisation des Procédures entre les CIC (HPCIC), actif depuis 2003 au sein du réseau des CIC, a décidé d'axer son travail sur l'élaboration de chartes, d'engagements qualité pour répondre aux points faibles principaux soulevés par l'audit (la gestion des échantillons biologiques, le fonctionnement des comités techniques thématiques, la gestion du matériel d'investigation clinique...). Ces chartes comportent à la fois les obligations réglementaires et des recommandations de pratiques professionnelles. Elles sont complémentaires des POS

(procédures opératoires standardisées), propres à chaque CIC, représentant ses productions et son savoir-faire dans ses relations avec des tiers (3).

De plus, le contexte hospitalier a favorisé cette démarche qualité, les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) étant engagés depuis 1996 dans les démarches d'accréditation par la Haute Autorité en Santé (HAS). C'est pourquoi, certains CIC ont souhaité s'engager dans une démarche de certification dans le but de valoriser leurs savoir-faire et d'être reconnus comme structures dites de « qualité ». Toutefois, tant dans cette démarche, que lors de l'établissement du cahier des charges du dernier audit, il semble que les référentiels disponibles manquent de spécificités en recherche clinique. En effet, chaque démarche de certification, est une adaptation plus au moins fine de plusieurs référentiels existants, tenant compte des points adaptables à la recherche clinique de chacun des référentiels et rejetant ce qui ne peut pas être adapté à une recherche sur l'homme. Cette volonté de certification de certains CIC semble donc se heurter à un manque de référentiel « unique » qui tiendrait compte des spécificités de la recherche clinique, en s'appuyant sur les chartes réalisées par le groupe HPCIC.

Le but de ce travail est, dans un premier temps de présenter les origines et les missions des CIC, puis de réaliser un état des lieux des référentiels utilisés lors des démarches de certification ou d'audit externe dans les structures de recherche clinique, tels que les CIC. Enfin de recueillir les besoins collectifs des professionnels de l'investigation clinique mais aussi de leurs partenaires, institutionnels et industriels afin de mieux définir le besoin et le type de référentiel à concevoir.

2. LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE

2.1 Leur origine

Aux Etats-Unis, après la création du NIH (National Institutes of Health) et du centre de recherche clinique de Bethesda, le Congrès américain a conduit, à partir des années 60, une politique volontaire de développement de centres de recherche clinique (General Clinical Research Centers, GCRC). Le nombre de GCRC est rapidement passé de 8 en 1960 à 74 actuellement.

En France, une politique similaire a été mise en place sous l'impulsion de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) dès 1989. Celle-ci a abouti à la création des premiers Centres d'Investigation Clinique (CIC) en 1992 (4). Les CIC sont inspirés des GCRC, et ont été des pionniers en Europe. Actuellement, des structures aux missions identiques se développent en Europe, mais les CIC français sont les premiers à avoir mis en place un réseau (1).

2.2 Leur organisation en réseau

Le réseau des CIC a vu le jour quand le nombre des CIC a atteint une masse critique dans les années 2000, et a été officiellement créé en avril 2003. Le plus important réseau de structures d'investigation clinique en France correspond à celui des CIC. Les objectifs de ce réseau sont de promouvoir les collaborations, la communication et d'optimiser la qualité et l'efficacité de la recherche réalisée au sein des CIC (5). A l'échelle européenne, le réseau national des CIC est intégré au réseau européen ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), et s'inscrit dans le projet de construction d'un espace européen de la recherche (1).

2.3 Leurs Missions

Les CIC sont des structures dédiées à la réalisation des essais cliniques avec du personnel spécialisé en recherche clinique. Les CIC sont des structures publiques, créées par le biais d'un partenariat unique entre l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) et la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), afin de développer la recherche clinique au sein des hôpitaux.

Ils ont deux objectifs majeurs : premièrement, **mobiliser des acteurs scientifiques et hospitaliers** autour de l'évaluation de nouvelles méthodes thérapeutiques et diagnostiques innovantes et la réalisation d'études physiologiques, physiopathologiques et épidémiologiques ou d'essais cliniques en thérapie cellulaire et génique et deuxièmement, **répondre aux besoins** de la communauté scientifique, médicale et industrielle.

Ainsi leurs missions sont diverses :

- réaliser des essais cliniques pour des partenaires (Investigateurs de l'Inserm, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), industriels ...),
- conseiller les investigateurs dans la conception d'essais cliniques,
- offrir aux partenaires l'environnement méthodologique et logistique requis pour réaliser des études cliniques : recrutement de volontaires, support technique, accès à des réseaux d'investigateurs,
- former aux métiers de la recherche clinique : assurance-qualité (1).

En 2008, 54 CIC sont actifs, en France. Ils sont répartis en 4 modules : les CIC plurithématiques (CIC-P), les CIC biothérapies (CIC-BT), les CIC épidémiologies (CIC-EC) et les CIC innovations technologiques (CIC-IT) (Annexe n°1 : Carte des CIC (6)).

2.4 Leurs Modes d'évaluation

Les CIC sont évalués tous les 4 ans pour leurs deux tutelles en deux temps : une évaluation scientifique puis un audit externe. L'évaluation scientifique de leur activité de recherche porte sur les critères suivants : la contribution au développement local de la recherche, l'apport méthodologique apporté aux investigateurs en amont de la réalisation des protocoles, la nature des protocoles réalisés, la quantité et la qualité des publications et leurs retombées potentielles (1). Le résultat de cette évaluation conduit à un classement entre structures et conditionne le renouvellement de leur mandat. L'audit porte sur la conformité des activités des structures pour répondre aux objectifs principaux de la qualité en recherche clinique : assurer la sécurité des personnes participant à l'essai clinique ainsi que la confidentialité des informations les concernant afin d'obtenir des données protégées, fiables et interprétables.

2.5 Leur Groupe d'Harmonisation des Procédures entre les CIC (HPCIC)

Les CIC sont regroupés en réseau depuis 2003. A l'initiative de certains CIC, des groupes de travail ont été créés afin d'échanger sur des thèmes précis. Le groupe de travail d'Harmonisation des Procédures entre les CIC a vu le jour en 2003 et est coordonné par le CIC de Lyon. L'objectif de ce groupe est d'harmoniser les procédures opératoires standardisées entre les CIC au regard des référentiels réglementaires en recherche biomédicale (cf. annexe n°2 Charte Fonctionnement du groupe HPCIC (7)). Depuis septembre 2007, le groupe réfléchit à un moyen de faire reconnaître son travail et plus largement de faire reconnaître la qualité des prestations réalisées au sein des CIC au niveau national.

3. LES REFERENTIELS DE RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE

La recherche biomédicale a comme partenaire incontournable à son activité le volontaire sain ou malade : la personne participant à la recherche. C'est pourquoi, les objectifs de la qualité sont avant tout d'assurer **les droits et la sécurité** de ces personnes ainsi que **la confidentialité** des informations les concernant. Afin d'encadrer ces objectifs, des textes réglementaires concernant la recherche clinique sont actuellement en vigueur en France. Ces textes constituent des référentiels. On entend par référentiel en langage qualité « une disposition de référence, servant de guide pour la construction et la vérification d'un système » (8). On distingue trois types de référentiels : réglementaire, normatif et professionnel.

3.1 Les référentiels réglementaires

Les référentiels réglementaires constituent des **exigences obligatoires**, qu'il convient absolument de respecter, et correspondent à des niveaux de qualité et de sécurité minimum (9). En recherche biomédicale, actuellement les textes réglementaires applicables en France sont regroupés dans le tableau n°1, chronologiquement suivant leur nature juridique.

La définition d'un cadre légal indispensable, a permis une amélioration nette de la qualité des essais cliniques (10). Parmi l'ensemble de ces textes réglementaires, le décret d'application du 26/04/2006 : 2006-477 est fondamental car il détaille les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques). Ces dernières décrivent précisément **les règles à respecter** lors de la conduite d'un essai clinique (annexe n°3 (11)). Les BPC sont définies comme un ensemble **d'exigences de qualité** dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la conception, la mise en place, le recueil des données et l'expression de leurs résultats afin de garantir que les **droits et la sécurité** des personnes se prêtant à l'essai ainsi que **la confidentialité** des informations les concernant soient protégés et que les données soient intègres, authentiques et vérifiables (11).

NATURE	INTITULE	DOMAINE DE COMPETENCE
Loi	n°2004-806 du 9 août 2004	Relative à la politique de santé publique, modifiant la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 Relative à la protection des personnes participant à une recherche biomédicale.
	n°2004-801 du 6 août 2004	Relative à la bioéthique
	n° 2002-303 du 4 mars 2002	Relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé : accès aux données et aux résultats globaux de la recherche
	n° 78-17 du 6 janvier 1978	Relative à l' informatique, aux fichiers et aux libertés
Décret	n° 2006-477 du 26 avril 2006	Bonnes Pratiques Cliniques- décret modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)
	n° 78-774 du 17 juillet 1978	CNIL-Pris pour l'application des chapitres I-IV et VII de la loi n° 78-17
Arrêté	du 8 novembre 2006	Fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
	du 24 mai 2006	Fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
	du 24 mai 2006	Relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
	du 24 mai 2006	Fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux
	du 24 mai 2006	Fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
	du 24 mai 2006	Fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
	du 19 mai 2006	Fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
Décision	du 24 novembre 2006	Fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain
Article	2262 du Code Civil	Relatif à la prescription trentenaire
CNIL	Janvier 2006	Méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales

Tableau n°1 : Textes réglementaires en recherche biomédicale applicables en France (source 12)

En définitive, les référentiels réglementaires existants constituent un **cadre réglementaire clair et délimité** pour la réalisation des essais cliniques avec un souci de sécurité et d'éthique. L'important et complexe arsenal référentiel réglementaire en place à ce jour en France, est suffisant pour assurer un haut niveau de protection des personnes qui participent aux recherches biomédicales (13).

3.2 Les référentiels normatifs

Le deuxième type de référentiel existant est normatif. Contrairement aux référentiels réglementaires, leur application est **volontaire** et non pas obligatoire. Les normes sont un ensemble de dispositions écrites, définies par consensus par un groupe d'experts d'origines différentes et approuvées par un organisme reconnu. Ces dispositions correspondent à des critères avec lesquels il s'agit d'être en conformité (9). Ces normes permettent dans 90% des cas une **certification officielle**, à l'échelle française (type norme Norme Française (NF)) ou internationale (type norme Iso Standard Organisation (ISO)). En recherche clinique, il n'existe actuellement pas de norme spécifique au domaine. C'est pourquoi, certaines structures de recherche clinique ont basé leur système qualité sur des normes existantes d'organisation.

En particulier, la norme ISO 9001 qui a été adoptée par plusieurs CIC (Nancy, Rennes, Brest...) pour des raisons différentes : demande d'un client, d'un partenaire, volonté d'une meilleure organisation interne de la structure... La norme ISO 9001 comporte des généralités relatives au fonctionnement et à l'organisation de la structure (cf. annexe n°4 (14)). Ce référentiel "qualité" mondialement reconnu spécifie les exigences relatives à tout système de management de la qualité lorsqu'un organisme cherche à **démontrer** son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des parties prenantes et celles réglementaires applicables, et **accroître** la satisfaction de ses parties prenantes par l'application de l'amélioration continue. Une **certification** ISO 9001 est une garantie pour les contractants ou parties prenantes d'avoir leurs attentes satisfaites de manière continue. Il est le seul référentiel utilisé pour **obtenir une "certification"**, reconnue internationalement, révisée annuellement et valable trois ans, prouvant la mise en œuvre réelle de l'intégralité des exigences (15). La norme ISO 9001 permet à une structure de recherche clinique **une**

meilleure organisation interne mais elle n'évalue pas la qualité des pratiques de recherche clinique mises en place au sein de la structure.

Outre l'ISO 9001, il existe des référentiels normatifs spécifiques au domaine de la recherche, édités par l'AFNOR sous la forme de fascicule ou de guide. Ils constituent des outils pour les laboratoires de recherche fondamentale et les organismes de recherche souhaitant mettre en place une démarche qualité dans leur structure mais ils ne répondent à aucune exigence réglementaire ni normative, et donc ne permettent pas une certification. Ils détaillent comment définir clairement l'objectif de la recherche, sa réalisation, ses résultats et leur valorisation, essentiellement sur l'aspect scientifique et organisationnel, mais à aucun moment sur la prise en charge de la partie clinique de ces études. Ils restent ainsi peu adaptés à la recherche sur l'homme : FDX 50-550, FDX 50-551 et GAX-50-552 (annexe n°5 : tableau détaillant le contenu des fascicules et guide recherche AFNOR (15)).

Les référentiels normatifs peuvent mener à l'une des trois types de certification ci-dessous :

- **La certification de l'entreprise (ou de système de management qualité) :** elle atteste la conformité du système qualité de l'entreprise à un référentiel normalisé (3). Elle assure le client de la conformité du fonctionnement de l'entreprise à des règles de fiabilité. Elle vise à donner confiance au client dans la capacité de l'organisation et des méthodes de l'entreprise à concevoir puis produire une prestation adaptée aux attentes clients, d'une manière conforme et régulière (16).
- **La certification de produit :** elle assure le client de la conformité d'un produit à des critères objectifs d'usage ou/et de sécurité (16).
- **La certification de service :** elle assure le client de la conformité d'un service à des critères objectifs de prestation. Elle se rapproche de la certification produit en cela que le référentiel utilisé définit explicitement le niveau de prestation à atteindre (16).

3.3 Les référentiels professionnels

Le dernier type de référentiel existant est professionnel. Les référentiels professionnels portent plus sur la **qualité des pratiques professionnelles**. On appelle référentiel professionnel l'ensemble des critères définis autour d'un thème par les professionnels du secteur concerné, dans l'objectif d'optimiser les modalités de fonctionnement et/ou de pratique. La réalisation de tels référentiels fait appel au consensus des professionnels quel que soit le type de document (pratiques professionnelles ou organisation). La réalisation de recommandations de pratiques cliniques fait appel aux méthodes d'analyse de la littérature scientifique ainsi qu'aux avis d'experts et aux conférences de consensus publiées à la suite d'études scientifiques. Les référentiels portant sur l'organisation font appel aux méthodes d'analyse de processus (9). En France, plusieurs facteurs se sont conjugués pour favoriser le développement de ce type de référentiel pour des secteurs d'activités spécifiques : l'instauration de l'accréditation elle-même en 1996 fondée sur les principes de l'amélioration continue de la qualité et la non prise en compte des spécificités des secteurs d'activité dans l'architecture transversale du manuel d'accréditation (3).

Dans le domaine de la recherche clinique, seuls les épidémiologistes disposent de recommandations concernant leurs pratiques en recherche clinique. Il s'agit d'un guide intitulé « Recommandations et bonnes pratiques en épidémiologie (BPE) » (17), qui est édité par l'association des épidémiologistes de langue française (ADELF) depuis 1998, et revu tous les 5 ans. Ces recommandations s'adressent à tous les épidémiologistes, quels que soit leur mode d'exercice, leur statut personnel, et quelle que soit la structure (publique ou privée) au sein de laquelle il travaille (18). Elles ont été validées par la communauté scientifique des épidémiologistes ainsi que par trois instances : la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), le Conseil national de l'ordre des Médecins et le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche, ce qui leur confère une crédibilité sans

faible (19) et la garantie de leur caractère réaliste et transparent (20). Les objectifs de la création de ce référentiel professionnel étaient multiples : aider les épidémiologistes dans leurs pratiques quotidiennes, améliorer le niveau général des études épidémiologiques, et fournir une base commune de lecture à la fois aux décideurs, aux promoteurs et aux utilisateurs de ces études (21). Cependant les auteurs indiquent clairement au début du guide que ce dernier comporte des limites : ces recommandations ne peuvent en aucun cas remplacer l'expertise épidémiologique réalisée au cas par cas et reposant, a priori comme a posteriori, sur une évaluation par les pairs, c'est-à-dire des épidémiologistes confirmés et reconnus par l'ensemble de la profession. Elles ne doivent pas être comprises comme un ensemble rigide alors que les pratiques sont en constantes évolution et font l'objet d'incessantes innovations, comme il est normal pour une discipline vivante : il peut être d'une parfaite « bonne pratique » d'omettre, si on le justifie, telle procédure citée dans le document, comme d'introduire des procédures qui ne sont pas précisées ici (17). On perçoit ainsi toute la différence entre un référentiel normatif qui doit être utilisé tel quel et un référentiel professionnel, dont la mise en place et l'approche sera différente suivant l'épidémiologiste.

Ainsi un référentiel peut être un texte réglementaire, une norme, une recommandation ou un consensus professionnel correspondant à un objectif qualité et /ou de sécurité. Il peut être une référence pour l'organisation d'un secteur ou un guide de conduite professionnelle à tenir. Selon les cas, il est construit sur la base de l'expérience des experts, sur l'analyse de la littérature scientifique, sur l'analyse de processus (9).

Au regard de cet état des lieux des référentiels existants en recherche clinique, en France, on note :

- Que les référentiels réglementaires sont nombreux, précis et suffisants.
- Qu'il n'existe pas de référentiels normatifs spécifiques à la recherche clinique, mais que d'une part, la norme ISO 9001 peut être utilisée pour optimiser l'organisation

interne de la structure ou comme garantie exigée par des clients et que, d'autre part, l'AFNOR a édité des fascicules et guide d'application concernant le domaine de la recherche, davantage applicable à la recherche fondamentale qu'à la recherche clinique.

- Qu'il existe un référentiel professionnel dans le seul domaine, très spécialisé, de la recherche clinique épidémiologique, créé par et pour les épidémiologistes français.

Les référentiels réglementaires en recherche clinique et notamment les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), permettent aux structures de recherche clinique d'assurer la sécurité du volontaire, l'un des objectifs de la qualité en recherche biomédicale. Pour autant, ces référentiels ne prennent pas en compte les points qualité en organisation des structures, afin d'optimiser les actions de chaque intervenant au cours d'un projet de recherche clinique, ni l'évaluation continue des pratiques professionnelles, facteur d'amélioration constante de la qualité.

Le développement d'un référentiel spécifique en recherche clinique, s'il était envisagé pourrait être de type normatif, avec des critères précis normatifs ou plus simplement des bonnes pratiques professionnelles. Ce développement devra, avant tout, répondre aux attentes des professionnels en recherche clinique.

La première étape a donc été de recueillir les attentes des professionnels de recherche clinique, au sein des CIC, par le biais d'une enquête.

4. LE RECUEIL DES BESOINS DES PROFESSIONNELS DES CIC

La création d'un référentiel en recherche clinique n'est envisageable que s'il existe un besoin collectif d'un nouveau référentiel (22). Ainsi, une enquête a été menée auprès des professionnels d'investigation en recherche clinique, au sein des CIC.

Le développement des items constituant l'enquête, a suivi une méthodologie rigoureuse (annexe n°6 (23)), aboutissant au formulaire joint en annexe 7. La diffusion de l'enquête s'est faite par mail, en Mai 2008, à l'intention des responsables des CIC. La réponse était souhaitée sous un délai de 19 jours. L'enquête a permis dans un premier temps de recueillir des informations sur la perception de la qualité par les professionnels des CIC et son organisation pratique au sein des structures puis dans un second temps, de recueillir l'avis des professionnels de ces structures quant à la création d'un référentiel qualité spécifique à la recherche clinique. Les résultats globaux de cette enquête sont résumés en annexe n°8.

76 % des modules de CIC ont répondu à l'enquête. Parmi les réponses obtenues, on pouvait noter que :

- La qualité était perçue par les professionnels des CIC avant tout comme un **outil de fiabilité**, mais également comme un outil **d'amélioration** et un moyen d'être **en conformité** avec les exigences réglementaires, importantes dans le domaine de la recherche clinique. A ce titre, une grande majorité des CIC (**82.9 %**) avait déjà mis en place une démarche qualité au sein de leur structure. Cette démarche a débuté après l'obtention du label CIC dans les premiers CIC créés (1992-2000), mais fait intéressant, elle avait déjà débuté dans les structures nouvellement labellisées, avant leur date de création.
- Parmi les CIC ayant mis en place une démarche qualité, 59% avaient pour objectif de la faire reconnaître. Ce besoin de reconnaissance semblait plus important pour les modules biothérapies (tableau n°2).

Nom du module de CIC	Biothérapies	Plurithématique	Epidémiologie clinique	Innovations technologiques
Pourcentage de besoin de reconnaissance de la démarche qualité	71,4%	50 %	50 %	25 %

Tableau n°2 : Besoin de reconnaissance de la démarche qualité suivant le module de CIC

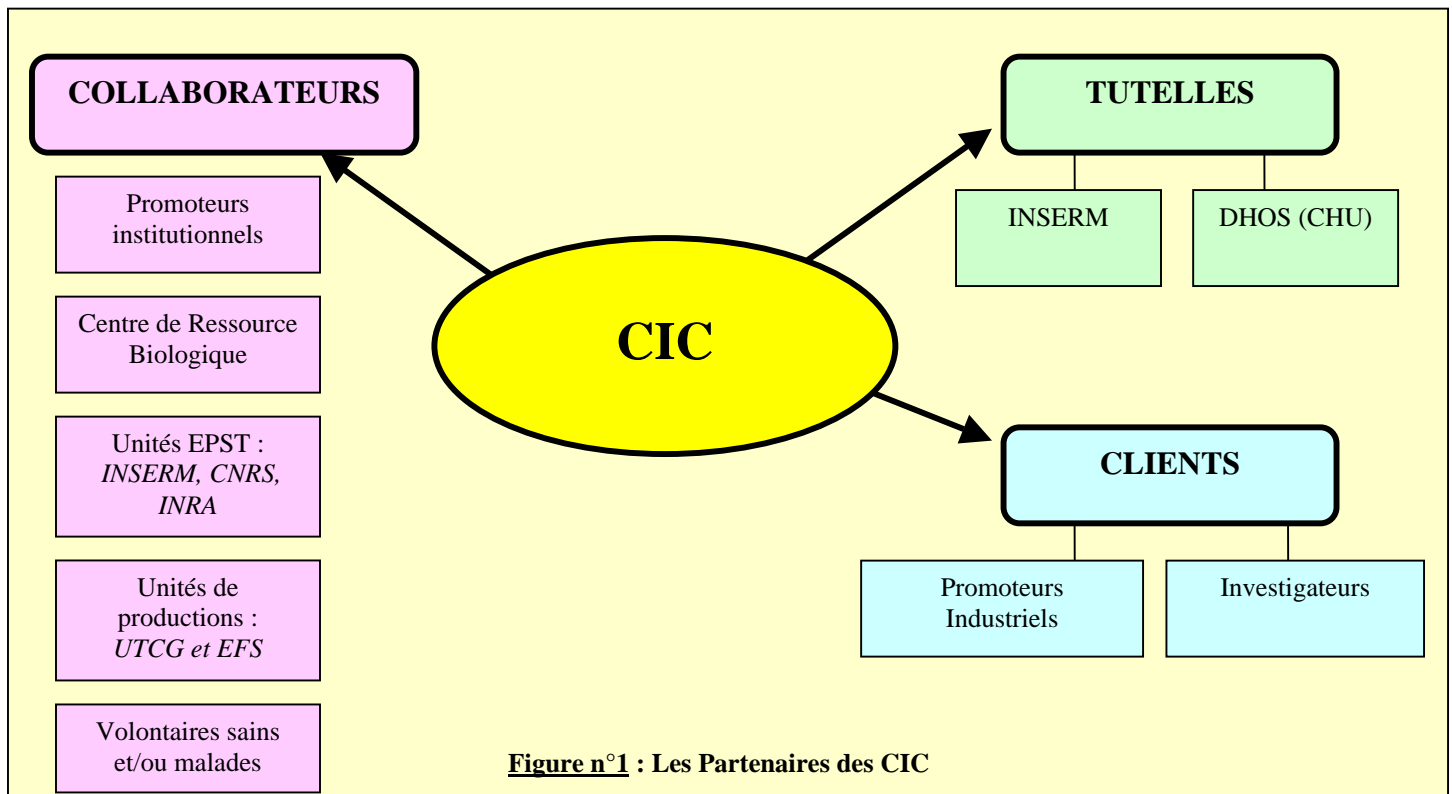
- 55% des professionnels des CIC ont considéré les référentiels existants en recherche clinique comme suffisants. Ainsi, les épidémiologistes étaient très satisfaits des référentiels actuels en recherche clinique épidémiologique (87.5%), comprenant les référentiels réglementaires mais également un référentiel professionnel tenant compte des spécificités de leur domaine de recherche.
- Parmi les CIC évoquant une insuffisance de référentiel spécifique à la recherche clinique, la principale raison était un défaut de prise en compte des spécificités (60%) du domaine de la recherche développée (Biothérapies).
- Bien que satisfaits des référentiels en cours en recherche clinique, 100 % des professionnels des CIC, tout module confondu, approuvait l'idée de création d'un référentiel qualité spécifique à la recherche clinique ; **67,5%** l'ont qualifiée d'utile voire de **nécessaire à 52,5%**, et dans une moindre mesure d'innovante (22,5%).
- **80%** des professionnels des CIC, tout module confondu, ont souhaité participer à une démarche de formalisation d'un référentiel spécifique en recherche clinique, si elle était mise en place.

Cette enquête a ainsi montré une forte implication de l'ensemble des professionnels des CIC dans une démarche qualité évolutive au sein de leur structure, une bonne connaissance des référentiels réglementaires et une nécessité pour certains modules de compléter ces référentiels par des référentiels tenant compte des spécificités de leur domaine de recherche clinique : on note donc un **réel besoin collectif** de création d'un référentiel au sein des CIC. Les CIC ont un fort besoin de reconnaissance de la part de leurs partenaires (24). Cette reconnaissance de la qualité de leur travail et la prise en compte de leurs spécificités pourraient être satisfaites par la création d'un référentiel commun. Ce référentiel, s'il doit répondre aux attentes des CIC, doit également répondre aux attentes des partenaires des CIC. En effet, une démarche de certification ne peut s'envisager que si elle est considérée comme attendue et reconnue par les partenaires.

La deuxième étape s'est donc attachée à recueillir les attentes des partenaires des CIC par le biais d'entretiens physiques, téléphoniques et/ou dans certains cas de recherches bibliographiques.

5. LES ATTENTES DES PARTENAIRES DES CIC

On peut diviser les partenaires des CIC en 3 groupes : leurs tutelles, leurs clients et leurs collaborateurs



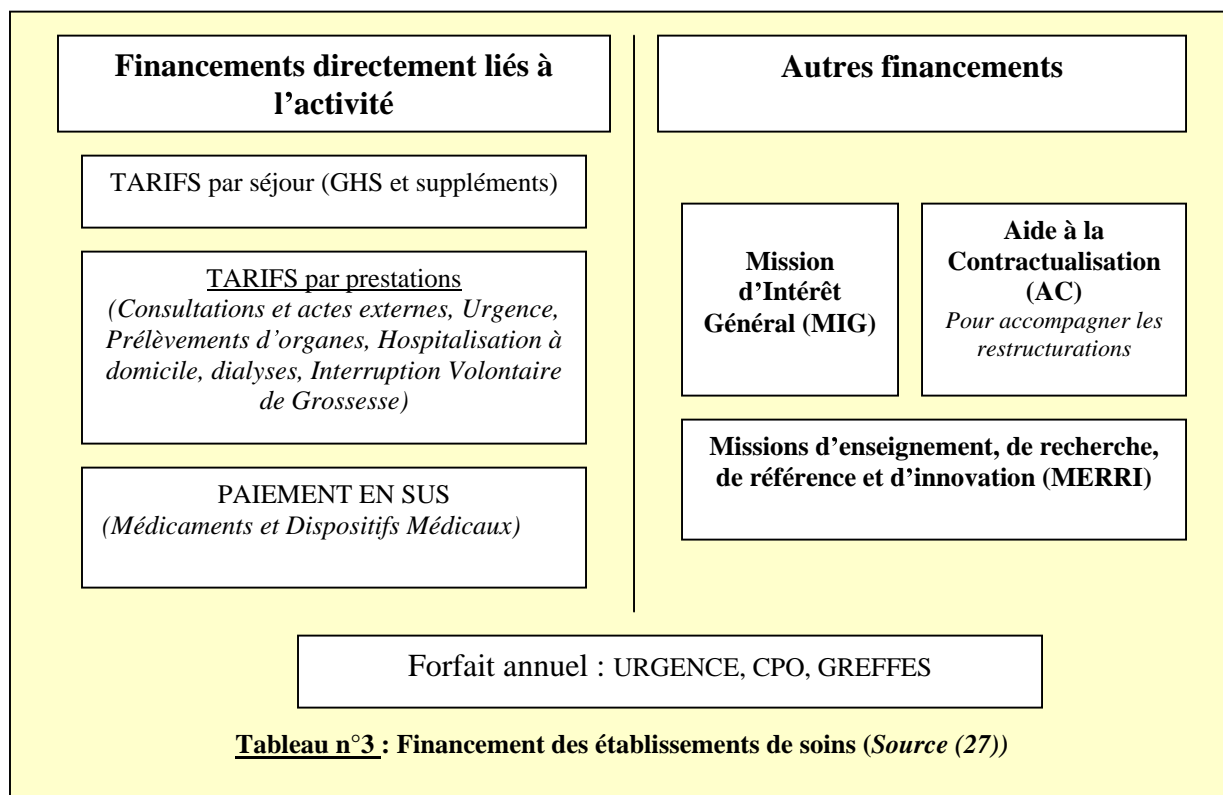
5.1 LES ATTENTES DES TUTELLES DES CIC

5.1.1 La Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) via les CHU

La recherche constitue, avec le soin et l'enseignement, l'une des trois missions dont est investie la communauté hospitalière, sans considération de sa taille ou de son statut. Le service public hospitalier concourt à la recherche médicale, odontologique et pharmaceutique : cette vocation est inscrite dans le code de la santé publique (25).

Au sein des CHU, la valorisation des activités de recherche constitue un sujet au cœur de l'actualité notamment avec la pression amenée par la Tarification à l'activité (T2A). En effet, la T2A a entraîné un changement considérable dans la gestion financière des hôpitaux publics depuis janvier 2005.

Les budgets attribués par le ministère, dépendent désormais de l'activité de soins réalisée par chaque service et chaque structure, or l'activité de recherche ne rentre pas dans cette activité de soins. Cependant, il existe des dotations spécifiques du ministère pour financer entre autre les activités de recherche : les MIGAC (*Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation*). On distingue trois grandes catégories de missions financées par la dotation MIGAC : les MERRI (*Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation*), les MIG (*Missions d'Intérêt Général*) et les AC (*Aide à la Contractualisation*). La dotation MIGAC permet de financer soit des missions non directement reliées à la production de soins, comme la recherche, l'enseignement, l'innovation médicale, l'activité de recours, soit des activités de soins dispensés à certaines catégories spécifiques (SAMU, SMUR...) (26), alors que les MERRI permettent essentiellement de financer des missions correspondant à des activités universitaires de recherche, d'enseignement, de référence et d'innovation, comme le tableau n°3 le montre (27).



En recherche, les budgets attribués ne sont donc pas soumis à l'acte mais à des critères de valorisation (nombre de projets de recherche clinique, nombres de publications, nombre de brevets...). La valorisation tient compte de la qualité de réalisation des études (publication de haut niveau, acceptation de brevet...). Elle joue un rôle important également au regard des nouvelles orientations gouvernementales en recherche qui tendent vers un recentrage de la recherche en pôles d'excellence (28). Le terme de pôle d'excellence a fait son apparition en 2004, dans le manifeste « DU NERF » (Donner un Nouvel Essor à la Recherche Française), rédigé par de grands noms de la recherche française (29). Actuellement, l'objectif du ministère est qu'il n'existe à terme qu'un seul pôle d'excellence pour chaque spécialité médicale au niveau national. Or actuellement, plusieurs CHU peuvent être excellents dans la même spécialité médicale. Ainsi, ce seront les CHU ayant le mieux valorisés la qualité de leurs recherches qui deviendront les pôles d'excellence dans leur spécialité médicale : l'enjeu est majeur. C'est pourquoi, les CHU sont exigeants envers les CIC en terme de valorisation.

Des outils de valorisation ont été mis en place comme le logiciel SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques), qui a pour objectif d'aider au recensement et à l'analyse des publications scientifiques référencées Medline, pour un établissement ayant des activités de recherche médicale.

Ainsi, le financement de la recherche au sein des CHU est plus que jamais lié à la qualité des recherches menées (publications, brevets...). L'évolution vers les pôles de recherche d'excellence va conduire à renforcer les structures actuelles de recherche en structures très qualifiées, dans un objectif de reconnaissance nationale et surtout internationale.

5.1.2 L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)

Le rôle de l'INSERM dans l'activité des CIC est complémentaire de celui des hôpitaux (5). Lors du séminaire annuel des CIC en Avril 2008, Claude Gaultier, coordinatrice

des CIC à la Délégation à la Recherche Clinique et Thérapeutique, a présenté les attentes de l'INSERM envers les CIC (28).

L'INSERM souhaiterait qu'un CIC soit présent dans chaque CHU. En 2008, 23 CHU sur 29 dispose d'un CIC. L'INSERM vise **trois enjeux majeurs** pour l'évolution des CIC.

D'une part, le développement de leurs collaborations avec différentes structures à l'échelle locale, régionale, interrégionale et nationale, tels que les pôles de compétitivité, les cancerôpoles, les Centres de Lutte Contre le Cancer, l'université, les Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation, les CeNGEPS (Centre National de Gestion des Produits de Santé), ainsi qu'avec les équipes des Etablissements Publics à Caractère Scientifique et Technologique (EPST), afin d'assurer un continuum de la recherche biomédicale en renforçant la recherche clinique translationnelle entre les Unités de recherche INSERM et les CHU. Un contrat d'objectifs de l'INSERM 2009-2011, en cours d'élaboration, devrait préciser les missions et les modalités de financement des CIC.

D'autre part, par le biais de ses Instituts, l'INSERM souhaite développer des pôles d'excellence par spécialité. En effet, ses activités de recherche sont désormais organisées en huit Instituts thématiques, structures souples de concertation de l'ensemble des acteurs qui partageront les mêmes objectifs de fonctionnalité et d'innovations. Les CIC sont regroupés au sein du nouvel Institut de Santé Publique, dirigé par Gérard Bréart (28).

Enfin, l'INSERM, a toujours été attaché à la valorisation des laboratoires et équipes de recherche labellisées. Ainsi, Inserm Transfert SA, filiale privée de l'INSERM, a été créée en 2001. Elle intègre les activités de gestion de la propriété intellectuelle, de transfert de technologie et des partenariats industriels de l'Institut. dans le but de raccourcir les délais entre les découvertes en laboratoire et le développement de nouveaux produits de santé pour les patients (30). C'est sur des critères de valorisations (publications et brevets) que les équipes de recherche sont évaluées tous les 4 ans. Ces évaluations permettent certes de

déterminer le budget INSERM attribué à chaque équipe mais surtout d'accepter le renouvellement ou pas de l'équipe évaluée. Enfin, l'évolution continue de la qualité en recherche clinique, notamment dans les CIC, est une recommandation constante de l'INSERM depuis la création du premier CIC et l'institution des premiers audits externes.

En définitive, les attentes des organismes de tutelles des CIC se rejoignent sur les pôles d'excellence, la reconnaissance internationale, et la valorisation des activités de recherche.

5.2 LES ATTENTES DES CLIENTS DES CIC

Les CIC ont deux types de clients : les investigateurs de l'INSERM, du CHU, et d'autres organismes publics (Universités, Etablissement Français du Sang, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, etc.), et les industriels (1).

5.2.1 Les investigateurs

En recherche clinique, l'investigateur est la personne responsable de la réalisation pratique de l'essai clinique et de la synthèse des données. Il s'agit d'un docteur en médecine. (11). Les investigateurs attendent des CIC une aide à la réalisation de leurs démarches administratives et réglementaires ainsi qu'à la coordination de la logistique de leurs études (31). Ils souhaitent que les CIC leur permettent de réaliser des études de meilleure qualité conduisant à un niveau de publication plus élevé, conformes à la réglementation, dans des délais raisonnables.

5.2.2 Les Industriels

Les attentes des industriels, en terme de recherche clinique en France, sont clairement détaillées dans l'enquête réalisée tous les 2 ans par le LEEM (Les Entreprises du Médicaments). La dernière enquête, réalisée en 2006, abordait le sujet de l'**attractivité** de la recherche clinique française à l'échelle internationale (32). Au regard de cette enquête, les

promoteurs industriels souhaitaient des délais de mise en place des essais plus courts, un accès plus facile aux cahiers d'observation des études, en définitive « recruter plus de patient, plus vite et mieux ».

En ce qui concerne les collaborations CIC et LEEM, l'enquête sur l'activité des CIC en partenariat avec les entreprises du médicament sur la période 2003-2005 montre que les points forts des CIC étaient **la qualité de la prise en charge médicale** et l'importance **des leaders d'opinion**. Les CIC via leur place au sein des CHU, recrutent des malades graves et polyopathologiques mais également peuvent proposer leur capacité d'inclusion de grandes cohortes de patients dans des pathologies plus fréquentes (25). Leurs points faibles étaient la **vitesse de recrutement** des patients et un manque de lisibilité et d'homogénéité **du savoir-faire** des CIC.

Toutefois, les difficultés rencontrées lors de la réalisation d'études industrielles au sein des CIC, sont en grande partie dues aux divergences d'opinion vis à vis de la recherche : En effet, la perception que les industriels ont des CIC est différente de la perception que les CIC ont des demandes des industriels, comme le tableau n°4 le montre (33).

VISION QUE LES INDUSTRIELS ONT DES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUES (CIC)	VISION QUE LES PROFESSIONNELS DES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUES (CIC) ONT DES INDUSTRIELS
Les CIC sont des structures prestataires de services : des Contract Research Organisation (CRO)	Les CIC ne sont pas des structures prestataires de services : des CRO
Trop cher	Valeur ajoutée non reconnue
Trop lent	Trop rapide
Pas assez d'efficience	Protocoles « bâclés »
Formation des personnels	Formation des Attachés de Recherche Cliniques promoteurs
Circuits administratifs inadaptés	Circuits administratifs inadaptés
Propriété intellectuelle non partageable	Propriété intellectuelle à partager
TEMPS = ARGENT	PUBLICATIONS = ARGENT

Tableau n°4 : Visions respectives des industriels et des professionnels des CIC sur l'activité des CIC (Source (33))

Au regard de ce tableau, les industriels assimilent « le temps à de l'argent », alors que pour les CIC ce sont leurs publications qui leurs permettent d'obtenir des financements.

A l'échelle internationale, la recherche clinique française est reconnue actuellement pour son potentiel important de patients et surtout pour sa bonne performance dans les phases précoces, les preuves du concept, notamment dans certains domaines d'excellence (32), ce qui constitue un atout majeur en terme d'attractivité. La productivité de la recherche clinique française souffre cependant d'une perception négative en termes de vitesse de recrutement et respect des objectifs de recrutement (figure n°2), axes qu'il lui faut améliorer en priorité, d'où les objectifs affichés du CeNGEPS de structurer l'organisation de la recherche clinique et « **recruter plus, vite et mieux** » (34).

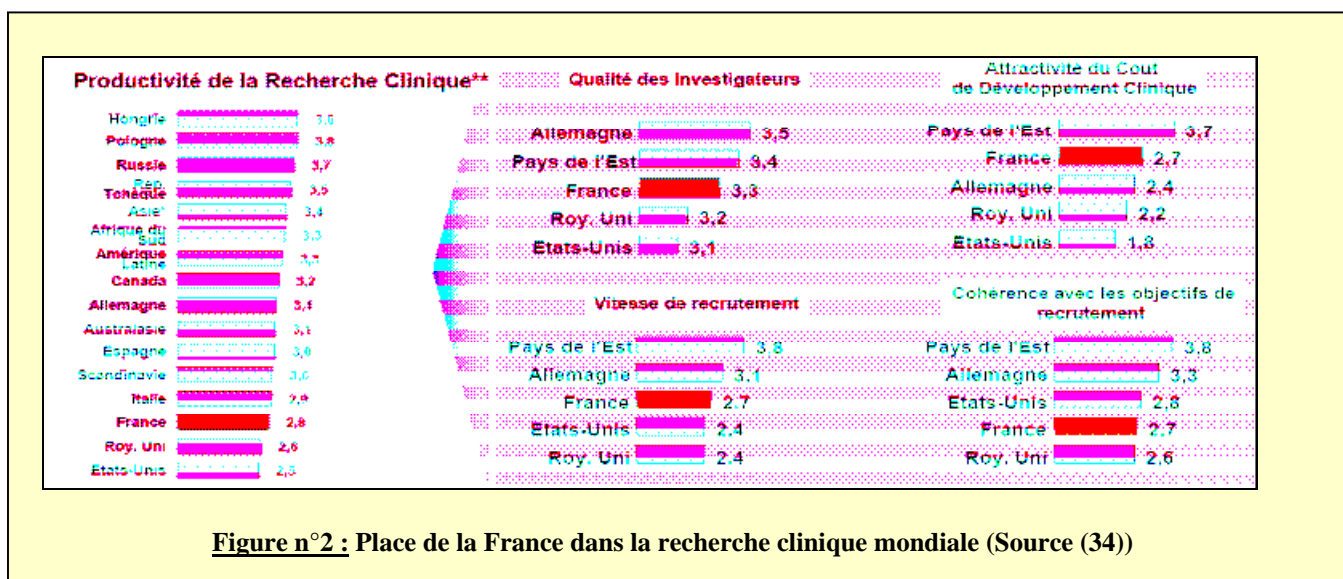


Figure n°2 : Place de la France dans la recherche clinique mondiale (Source (34))

Plus récemment, lors de la table ronde sur la « Place des CIC dans l'évolution de la recherche biomédicale » à Clermont-Ferrand le 11 Avril 2008, Catherine Lasalle, directrice du LEEM recherche, a précisé les attentes à court et moyen terme des industriels envers les CIC : Ils attendent toujours un raccourcissement du délai de gestion administrative des essais. Cette attente avait déjà été mentionnée dans l'enquête 2006 du LEEM. Par contre, de nouvelles attentes ont été émises : la mise en place de plate-formes technologiques performantes (renforcement des partenariats des CIC avec les Centre de Ressources

Biologiques (CRB), l'imagerie...), une meilleure connaissance des partenariats publics-privés (compréhension, valorisation), une meilleure flexibilité (sur les horaires d'ouverture pour certaines études spécifiques par exemple), une multidisciplinarité, un moyen d'améliorer leur potentiel de recrutement via les réseaux d'investigation clinique, et une transparence des coûts et des fonctionnements. Pour cela, le LEEM (entreprises du médicament) associé aux Hôpitaux et à l'INSERM, a créé le CeNGEPS en 2006, qui a pour objet de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle réalisés dans les établissements publics de santé ou dans le cadre des réseaux de soins. Le CeNGEPS a ainsi pour mission de soutenir les centres de recherche clinique pour une amélioration de la vitesse de recrutement, en mettant à disposition de chaque délégation de recherche clinique inter-régionale des CHU, des postes de Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC) pour assister l'investigateur et l'aider dans le recrutement de patients dans les études. Dans ce même objectif, le CeNGEPS soutient financièrement les réseaux d'investigation clinique (interCIC, pour trois d'entre eux) pour améliorer la lisibilité des expertises en recherche clinique en France et faciliter le recrutement de centres d'investigation « experts » pour la réalisation d'une étude (10).

Par ses actions, le CeNGEPS soutient en priorité les CIC qu'il considère comme **des centres d'excellence en recherche clinique**.

En définitive, il existe un réel enjeu actuellement pour les CIC pour se positionner dans la recherche clinique française. Tout d'abord, en démontrant par ses réseaux que dans les CIC on recrute plus vite et mieux. Ensuite, en prouvant que le savoir-faire des CIC constitue une réelle plus-value, un label-qualité : la mise en place d'un référentiel professionnel de bonnes pratiques des CIC, communiqué de manière appropriée constituerait **un atout de valorisation des CIC** auprès de leurs partenaires.

5.3 LES ATTENTES DES COLLABORATEURS DES CIC

5.3.1 Les volontaires

Chaque étude clinique est conduite avec des personnes volontaires, malades ou non. La recherche clinique permet de faire bénéficier les malades des avancées de la recherche fondamentale (25).

Ils sont des partenaires indispensables à la réalisation d'une étude clinique. Les volontaires attendent des CIC, l'accès à de nouveaux traitements, une prise en charge optimale et une sécurité tout au long de la conduite de l'essai. Ils souhaitent également être bien informés sur les bénéfices et les risques qu'impliquent leur participation à l'étude. Les CIC doivent par conséquent être à l'écoute de leurs attentes tout au long du déroulement du protocole et mettre en place des actions pour les prendre en compte (enquête de satisfaction...).

n

5.3.2 Les promoteurs institutionnels

Les promoteurs institutionnels peuvent être des CHU, des sociétés savantes ou des groupements coopérateurs. Environ 1000 projets de recherche clinique sont promus régulièrement par les 29 CHU, dont la plupart sont multicentriques (5).

En tant que promoteurs, ils doivent s'assurer que les centres investigateurs disposent de garanties suffisantes pour la sécurité des patients, la gestion des prélèvements et ont la responsabilité de la sécurité des données. Ils valident le choix des investigateurs et leur assurent une formation aux BPC, condition minimale requise lors de la mise en place de chaque étude.

Lorsque le centre investigateur est un CIC, ils ont l'assurance que chaque investigateur travaille au contact de personnes spécialisées en recherche clinique, que la sécurité du patient est garantie ainsi que la sécurité des prélèvements et des données. L'organisation interne du

CIC leur assure par ailleurs un respect de la logistique de l'étude (respect du calendrier de l'étude, gestion des prélèvements, ...)

5.3.3 Les unités d'Etablissement Publiques à caractère Scientifique et Technologique (EPST)

La recherche clinique constitue une des clés du transfert des données de la recherche fondamentale aux pratiques cliniques (10). Les CIC collaborent étroitement avec différentes unités EPST. Au sein des unités EPST (INSERM, Institut National de la Recherche Agronomique, Centre National de la Recherche Scientifique, Commissariat à l'Energie Atomique...), on observe une mise en place croissante de démarches qualité principalement sur la base du référentiel ISO 9001. La mise en place d'une démarche qualité est devenu **un critère indispensable pour obtenir des appels d'offre** tel que celui de l'Agence Nationale de la Recherche ou encore celui des plate-formes GIS-IBISA. Les plate-formes retenues à ce dernier appel d'offre en 2007 et 2008 ont toutes déjà mises en place une démarche qualité avec un projet de certification ISO 9001. Pour faciliter la mise en place de la norme ISO 9001 en recherche, les unités de recherche disposent de 2 fascicules et un guide d'application, édités par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) : FDX 50-550 (octobre 2001), FDX 50-551 (novembre 2003) et GA X50-552 (novembre 2004) (cf. annexe n°5 (15)). On remarque que ces partenaires mettent en place une démarche qualité à la fois pour mieux s'organiser mais avant tout par nécessité pour obtenir des appels d'offres. Ces unités attendent de leurs partenaires CIC **un niveau de qualité identique**, afin que leur collaboration dans le cadre de protocoles de recherche clinique soit efficace et qu'elle conduise à l'obtention de résultats fiables, reproductibles et interprétables.

5.3.4 Les Unités de production et Les Etablissements Français du Sang

Certains CIC plus principalement les modules biothérapies collaborent étroitement avec une unité de production de thérapie cellulaire et génique et/ou un établissement français du sang. Ces organismes sont certifiés ISO 9001 et parfois Bonnes Pratiques de Fabrication,

pour ceux réalisant la production de cellules. Ces partenaires apportent un niveau de qualité élevé à la partie production du protocole. Ils attendent par conséquent une continuité du niveau de qualité dans la réalisation de la partie clinique du protocole.

5.3.5 Les Centres de Ressources Biologiques (CRB)

Les CRB sont des partenaires privilégiés des CIC. En effet, Les CRB assurent la logistique des cohortes et de collections de ressources biologiques à des fins de recherche, que ces ressources soient d'origine microbienne, animale, végétale ou humaine (35). Or les CIC réalisent les prélèvements en vue de réaliser ces collections qui sont ensuite conservées au sein d'un CRB : l'interface entre CRB et CIC est très importante.

En terme de niveau de qualité, les CRB doivent satisfaire à des critères élevés de qualité et d'expertise exigés par la communauté 2008, les CRB disposent d'une norme spécifique à leur activité : la norme française S96-900, éditée par l'AFNOR. Cette norme, spécifique aux CRB a été rédigée pour permettre la certification par une tierce partie de ces infrastructures en France. Cette norme CRB (NF S 96-900), prévoit un système de management de la qualité de type ISO 9001 version 2000 adapté aux processus métiers des CRB dont "Réception", "Conservation" et "Mise à disposition" des collections sont obligatoires (36). C'est l'INSERM qui a piloté le projet de création de la norme « CRB ». L'INSERM est donc fortement sensibilisé aux moyens, aux obstacles et aux étapes nécessaires à la conduite d'un tel projet. Pour les CRB, le niveau de qualité d'un CIC est important, car il permet d'assurer les CRB sur les conditions de réalisation du prélèvement avec un souci de traçabilité associé à des données médicales contrôlées.

En définitive, la majorité des collaborateurs des CIC sont déjà certifiés ou sont actuellement dans une optique de certification. Ils attendent donc des CIC un niveau de qualité compatible avec leur niveau de qualité.

Dans le tableau n°4 sont regroupés les besoins des professionnels des CIC ainsi que les attentes de l'ensemble de leurs partenaires.

	RELATION	ATTENTES
CIC		<ul style="list-style-type: none"> - Reconnaissance de leur savoir-faire - Garantie de leurs spécificités - Meilleure organisation interne - Meilleure efficacité dans leurs activités
DHOS	TUTELLE	<ul style="list-style-type: none"> - Valorisation de la recherche clinique : brevets, publications de qualité... - Pôles d'excellence en recherche pour une reconnaissance nationale et internationale
INSERM	TUTELLE	<ul style="list-style-type: none"> - Production scientifique : brevets, publications - Assurance qualité des actions menées : audit externe périodique
Investigateurs	CLIENT	<ul style="list-style-type: none"> - Aide aux démarches administratives et réglementaires - Aide logistique
Promoteurs industriels	CLIENT	<ul style="list-style-type: none"> - Accès à de la technologie de pointe ou à un modèle - Accès rapide à des cohortes - Taux de recrutement plus important (via réseaux) - Recueil de données de qualité - Souplesse et réactivité
Volontaires	COLLABORATEUR	<ul style="list-style-type: none"> - Information claire - Accès à de nouveaux traitements - Prise en charge optimale avec des garanties de sécurité
Promoteurs institutionnels	COLLABORATEUR	<ul style="list-style-type: none"> - Organisation facilitée - Sécurité du patient - Qualité des données
Unités des EPST	COLLABORATEUR	<ul style="list-style-type: none"> - Traçabilité - Logistique efficace
Centre de Ressource Biologique	COLLABORATEUR	<ul style="list-style-type: none"> - Traçabilité - Sécurité - Logistique efficace
Unités de production	COLLABORATEUR	<ul style="list-style-type: none"> - Tracabilité - Logistique efficace

Tableau n°5 : Besoins des professionnels des CIC et attentes de leurs partenaires

6. DISCUSSION

Au regard du tableau n°4, récapitulant les besoins des CIC et les attentes de ses clients et de ses collaborateurs, les deux conditions nécessaires à la création d'un référentiel sont réunies : l'existence d'un besoin collectif au sein du réseau des CIC et la nécessité de garantir des spécificités en particulier dans les domaines des biothérapies et des innovations technologiques. Il s'agit de déterminer le type de référentiel à créer, pour répondre au mieux à ses besoins et à ses attentes.

➤ Un nouveau référentiel réglementaire ?

Les textes réglementaires en recherche clinique, bien qu'ils énumèrent précisément les bonnes pratiques déontologiques en recherche clinique, restent très généralistes. La mise en place des grands points réglementaires est difficile à mettre en place ensuite sur le terrain par les professionnels. Ainsi, les référentiels réglementaires en recherche clinique sont nombreux et permettent de répondre aux besoins des CIC concernant le fait d'assurer la **sécurité et la protection** des personnes participant aux recherches biomédicales. Entre autre, les BPC constitue un premier socle en terme **d'assurance qualité**. La création d'un référentiel réglementaire ne permettrait pas de répondre aux autres besoins des CIC, en particulier concernant la valorisation de leur savoir-faire et l'aide dans leurs pratiques professionnelles au quotidien.

➤ **Un nouveau référentiel normatif ?**

- *Atouts et Intérêts de créer un référentiel normatif*

Depuis 2004, une tendance ressort nettement de l'enquête auprès des organismes de certification : l'approche « métier » des référentiels. On assiste en effet à la multiplication de référentiels de management de la qualité spécifiques à des métiers (37). La tendance est toujours d'actualité en 2008, selon l'AFNOR Pays de Loire, en particulier concernant la certification de qualité de services : des référentiels adaptés à un métier, à une profession ou même à une entreprise ont été publiés au Journal officiel (22).

La création d'une norme recherche clinique pourrait conduire à la certification des structures d'investigation clinique selon cette norme. La certification constitue un atout de poids pour pouvoir répondre aux appels d'offre. En effet, elle constitue pour les clients une garantie et permet également à l'entreprise d'assurer sa position concurrentielle.

Ainsi, les atouts d'une certification sont nombreux : meilleure structuration interne, augmentation de la communication entre les services, meilleure réactivité au sein de la structure (38). La normalisation représente un processus permanent de communication qui permet de rapprocher les hommes autour de projets communs (3). Avoir un référentiel volontaire existant, adapté, permettrait également d'anticiper une demande éventuelle du Ministère de la santé, de l'INSERM ou de La Haute Autorité de Santé (HAS).

De plus, la recherche clinique académique éprouve la nécessité de mieux se structurer pour plus d'efficacité devant la complexité des tâches dévolues aux investigateurs et aux promoteurs dans le nouveau contexte législatif et réglementaire français et européen (39).

- Limites et Freins à la création d'un référentiel normatif

Les freins majeurs à la création d'une nouvelle norme sont la rigidité dans le fonctionnement de la structure et les coûts élevés qu'imposerait cette création :

- coût de la publication d'une norme au journal officiel : de l'ordre de 100 000 Euros,
- coût de la création d'un réseau d'auditeurs pour vérifier que le référentiel est bien appliqué (formation d'auditeurs=coût important),
- coût de la certification et de la création de postes de qualitiiciens. En effet, le recours à des qualitiiciens est indispensable car un référentiel peut être très complet, mais sans une personne compétente pour le traduire et le mettre en place correctement sur site, il risque de n'être appliquée qu'en partie, ou mal appliqué (40).

Ces coûts importants doivent être pris en compte avant toute démarche individuelle des structures d'investigation clinique. C'est uniquement au nom d'un réseau de structures d'investigation clinique, avec l'appui de leurs organismes de tutelles, qu'une démarche de certification pourrait être envisagée. Ainsi, les CRB ont évolué vers la certification, sous l'impulsion et l'engagement de l'INSERM, qui a assuré la gestion des financements de l'Agence Nationale de Recherche en Santé obtenus suite à l'appel à projet CRB. Le coût total du projet de création de la norme CRB, s'est élevé à 5 Millions d'Euros (40). L'idée de la certification en réseau des CIC, émise par le groupe HPCIC (41), réduirait le coût de certification et renforcerait la démarche collective du réseau des CIC. Cependant, il est difficile de certifier un réseau, où les structures n'ont pas un fonctionnement homogène.

En effet, le coût de la certification serait nettement réduit comparé à une certification individuelle, car il serait partagé entre les CIC. La certification apporterait un label officiel national au réseau des CIC : une meilleure visibilité de la part de ses clients, une meilleure organisation interne et une meilleure communication.

Par contre, les contraintes de renouvellement de la certification tous les 3 ans constitueraient une charge financière et organisationnelle importante, en plus d'une certaine rigidité.

S'il est certain que les clients des structures d'investigation clinique souhaitent travailler avec une infrastructure bien organisée, plus productive, en terme de délai d'inclusion, ils ont des craintes quant à l'application d'une norme en recherche clinique :

- Les investigateurs ne perçoivent pas la plus-value qu'apporterait la création de cette norme et craignent plus une couche de paperasse supplémentaire, des complications en plus pour faire de la recherche et un surcoût de travail (42).
- Les industriels eux, souhaitent que les structures d'investigation clinique augmentent leur productivité en terme de potentiel de recrutement de patients. La certification pourrait être un moyen pour atteindre cet objectif. En effet, de nombreuses entreprises certifiées affirment avoir gagné en productivité depuis qu'elles sont certifiées. Mais les industriels attendent, en même temps, des structures d'investigation clinique une plus grande souplesse dans la prise en charge de protocoles, en terme d'horaires, de réalisation d'exams spécifiques et ils craignent que la mise en place d'une norme (43) devienne un frein supplémentaire au déroulement rapide d'une recherche, la France étant déjà perçue comme peu compétitive de leur part du fait de la lourdeur réglementaire : délais importants pour obtenir les autorisations réglementaires de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) par rapport à ses voisins européens.

La création d'un référentiel normatif permettrait de répondre à certaines attentes des professionnels des CIC, de leurs clients et de leurs collaborateurs, en particulier en terme d'organisation interne (cf. tableau n°4), mais ne permettrait pas d'assurer la qualité de la prestation fournie par la structure, nécessiterait des moyens financiers importants, et risquerait

d'apporter une rigidité supplémentaire au fonctionnement des structures d'investigation clinique, contrairement aux attentes des clients.

➤ **Un nouveau référentiel professionnel ?**

En France, le contexte actuel est très favorable à la création de référentiel professionnel. En effet, le développement de référentiels qualité d'origine professionnel pour des secteurs d'activités spécifiques est favorisé : en particulier dans le milieu de la santé du fait de l'instauration de l'accréditation elle-même en 1996 fondée sur les principes de l'amélioration continue de la qualité et de la non prise en compte des spécificités des secteurs d'activité dans l'architecture transversale du manuel d'accréditation (44).

Les professionnels de l'investigation clinique ne disposent pas actuellement de référentiel professionnel propre, hormis les épidémiologistes qui disposent des recommandations et des Bonnes Pratiques d'Epidémiologie (BPE). Les CIC souhaitent en majorité une **meilleure reconnaissance de leur savoir faire**, auprès de leurs clients et de leurs collaborateurs. La création des BPE a permis une reconnaissance du savoir faire des épidémiologistes à l'échelle nationale et internationale. Les BPE ont servi de base à la création des « *GOOD EPIDEMIOLOGICAL PRACTICE* » (Bonnes pratiques d'épidémiologie) à l'échelle internationale, ainsi qu'une meilleure reconnaissance de la part de leurs décideurs, leurs promoteurs et les utilisateurs des études (21). La création d'un référentiel professionnel en investigation clinique permettrait de répondre à de nombreuses attentes des professionnels des CIC, de leurs clients et de leurs collaborateurs, comme le montre le tableau n°5, en particulier une **meilleure reconnaissance du savoir-faire** des CIC auprès de leurs clients et collaborateurs.

LES OBJECTIFS DE LA CREATION D'UN REFERENTIEL PROFESSIONNEL

- Reconnaissance du **savoir-faire** des CIC à l'échelle nationale
- Harmonisation des **pratiques professionnelles** au sein du réseau des CIC
- Garantie des spécificités des modules biothérapies et innovations technologiques
- Base commune de lecture à la fois aux professionnels, aux clients (investigateurs-cliniciens et promoteurs), et aux collaborateurs (21)
- Amélioration de **la qualité des études** et leur valorisation en terme de publications, de brevets
- Amélioration de la qualité et de la performance des pratiques professionnelles
- Amélioration de la qualité des données collectées
- Base favorable pour devenir des pôles d'excellence en recherche

Tableau n°6 : Les objectifs de la création d'un référentiel professionnel

La création d'un référentiel professionnel, écrit par les professionnels des structures d'investigation clinique, et facilement applicable par ces derniers, peut être une solution satisfaisante pour l'ensemble des parties intéressées. En effet, la création d'un référentiel professionnel permettrait de répondre à de nombreuses attentes comme le montre le tableau n°5. D'une part, aux attentes des CIC concernant la reconnaissance de leurs spécificités, et en tant qu'outil d'harmonisation des pratiques au sein du réseau pour gagner en lisibilité, mais également aux principales attentes des clients des CIC.

En définitive, face aux référentiels existants, et au projet de création d'un référentiel professionnel en recherche clinique, il convient pour chaque structure de recherche d'investigation clinique désirant « s'améliorer », dans un premier temps, de définir précisément les objectifs attendus de cette amélioration (par exemple en terme de communication, ou d'organisation, ou de valorisation du savoir faire...), les priorités au regard de ces objectifs, pour ensuite mieux cibler le ou les référentiels à appliquer, chaque type de référentiel ayant des objectifs différents (tableau n°6) et pouvant être complémentaires d'un autre référentiel.

- Le respect des référentiels réglementaires est obligatoire pour tous les professionnels de la recherche clinique afin d'assurer la sécurité et la protection des personnes participant à la recherche, et ils constituent un premier socle en terme d'assurance qualité par le biais des BPC.
- Le recours aux référentiels normatifs (socle 2), actuellement disponibles, type ISO 9001, est envisageable lorsque les attentes des structures de recherche clinique et/ou de leurs collaborateurs et tutelles sont une amélioration de l'organisation des activités de la structure, voire si une certification est requise.
- Le recours à un référentiel professionnel est envisageable lorsque la structure de recherche clinique à des attentes de l'ordre de la valorisation de son savoir faire et notamment de ses spécificités, amélioration de la qualité de sa production scientifique.

SOCLE	TYPE DE REFERENTIEL	OBJECTIFS/APPORTS
SOCLE 1	Réglementaire = les Bonnes Pratiques Cliniques	Conformité à la réglementation Première base d'Assurance qualité
SOCLE 2	Normatif = la norme ISO 9001 <i>avec possibilité d'aller vers une certification individuelle pour les CIC le souhaitant</i>	Meilleure Organisation Meilleure Communication au sein de la structure Reconnaissance externe de la part de ses clients
SOCLE 3	Référentiel professionnel <i>Démarche collective du réseau des CIC</i>	Garantie des Bonnes pratiques professionnelles des structures d'investigation clinique Spécificités des biothérapies Spécificités des innovations technologiques

Tableau n°7 : Tableau récapitulatif des référentiels proposes

➤ **Validation du projet de création d'un référentiel professionnel et grandes étapes de la démarche**

Le circuit de validation du projet de création d'un référentiel professionnel se décompose en trois étapes :

- La première étape est la présentation de ce projet aux professionnels des CIC, lors de la prochaine réunion du réseau national des CIC, pour discussion et validation.
- La seconde étape consiste à soumettre le projet aux organismes de tutelles des CIC : l'INSERM et la DHOS pour validation.
- La troisième étape, conditionnée par les validations des deux précédentes, est la constitution d'un groupe de travail multidisciplinaire, élargi aux professionnels d'autres structures d'investigation clinique que les CIC. Des membres du groupe HPCIC animeront ce groupe de travail, avec le soutien du pôle qualité de l'INSERM. Un tableau de synthèse des étapes d'élaboration de ce référentiel professionnel est présenté dans l'annexe n°8.

7. CONCLUSION

En définitive, les CIC occupent une place déterminante dans le paysage de la recherche clinique française. Mais, en même temps ils manquent de reconnaissance et de lisibilité à l'échelle française, européenne et internationale. Actuellement, les référentiels existants en recherche clinique sont majoritairement de type réglementaire et constituent un cadre réglementaire clair et délimité, mais en aucun cas un élément attractif pour les clients des structures d'investigations cliniques hors France. Aujourd'hui, les deux conditions indispensables à la création d'un référentiel sont réunies : l'existence d'un besoin collectif et la nécessité de garantir des spécificités. La création d'un référentiel de type normatif, répondrait au besoin d'une meilleure organisation et efficacité des CIC dans leurs activités, mais ne permettrait pas de répondre à l'ensemble des attentes des professionnels des CIC et de leurs partenaires, d'autant plus qu'il entraîne une lourdeur de mise en œuvre et un coût financier élevé. Le besoin de création d'un référentiel est aujourd'hui bien réel. Afin de répondre aux attentes de chacun, l'utilisation de la norme ISO 9001 comme base pour la création du système qualité de chaque CIC, répond à leur besoin d'organisation et de structuration interne. Libre à chaque CIC ensuite d'aller vers une certification individuelle ISO 9001 suivant ses besoins. Dans l'objectif que le réseau des CIC gagne en lisibilité et en reconnaissance de son savoir faire, la création d'un référentiel commun de type professionnel en recherche clinique peut devenir un outil fédérateur entre les CIC.

Afin de garantir les spécificités de chaque module de CIC, des groupes de travail seront créés via les réseaux existants de chaque module. Ce référentiel professionnel comporterait ainsi d'une part une base de pratiques professionnelles commune à l'ensemble des modules et d'autre part des parties spécifiques aux biothérapies, à l'épidémiologie clinique, aux innovations technologiques, au plus près des besoins de terrain des professionnels des CIC.

Toutefois la création d'un référentiel quelque soit sa nature demande du temps, des moyens budgétaires, une forte mobilisation et un soutien important des tutelles et des clients dans la démarche. Début octobre, a lieu la prochaine réunion du réseau national des CIC, où ce projet sera présenté et discuté, avec pour objectif d'obtenir un positionnement clair de l'INSERM et du réseau des CIC. En faisant un parallèle avec les CRB, qui sont un de leurs partenaires privilégiés, les CIC se trouvent face à de véritables enjeux : se professionnaliser en faisant reconnaître leur savoir-faire en tant que centre d'excellence en recherche clinique en France et en Europe. En 2008, la France est face à un enjeu majeur, être le chef de file dans la création d'un réseau européen des Centres de Recherche Clinique.

8. BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES ET OUVRAGES

- 1- Site internet de l'INSERM- partie présentant les CIC :
<http://www.inserm.fr/fr/inserm/infrastructures/cic/>
- 2- Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006. Bonnes Pratiques Cliniques- France.
- 3- IGALENS J. & PENAN H., 1994. La normalisation, Que sais-je ?, Presses universitaires de France, Paris, 127 pp.
- 4- AZIZI.M. & FIESSINGER J.N., 1998. Les centres d'investigations cliniques : une formidable opportunité pour la médecine interne. *Revue Méd interne*, **19**, 697-699.
- 5- DESMOTES-MAINARD J., CHENE G., LIBERSA C. & PIGNON J.P., 2005. Clinical Research Infrastructures and Networks in France : Report on the French ECRIN Workshop : Infrastructures et réseaux de recherche clinique en France : le séminaire ECRIN, *Thérapie*, **60**(2) : 183-199.
- 6- INSERM., 2008. Les CIC en 2008. Direction de la Recherche Clinique et Thérapeutique, Paris.
- 7- GROUPE HPCIC., 2008, Charte de Fonctionnement du groupe HPCIC.
- 8- Site internet qualité online : <http://www.qualiteonline.com/glossaire-R-296-def.html>
- 9- DE CHAMBINE S., HUCHET A. & LAMY A., 2002. Comment élaborer un référentiel qualité ? De la théorie à la pratique. Assistance publique des hôpitaux de Paris, Editions Lamarre, Paris, 145 pp.
- 10- DIERAS V. & BEY P., 2005. S'intégrer dans un espace européen de la recherche clinique en oncologie, Annales des mines, Paris, 27-30.
- 11- Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001.
- 12- Site internet de l'institut Pasteur : <http://www.pasteur.fr/recherche/Crvbm/textes.html>

- 13- TILLET Y. & LEBRUN A., 2006. Ce qu'il faut connaître de la nouvelle réglementation de la recherche biomédicale en France, *Thérapie*, **61**(6) : 463-466
- 14- NORME ISO 9001 version 2000, *AFNOR*.
- 15- Site internet de l'université technologique de Compiègne département qualité et recherche : <http://www.utc.fr/qualite-recherche/>; http://www.utc.fr/qualite-recherche/referentiels/referentiels.htm#NF_EN_ISO_9001
- 16- MONIN J.M., 2001. La certification qualité dans les services : outil de performance et d'orientation client, *AFNOR*, Paris, 309 pp.
- 17- ADELFF, AEEM & ADERES, 2007. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie- version France.
- 18- DORLENCOURT F. & LEGROS D., 2000. Ethique et recherche dans les pays en voie de développement, *Actualité et dossier en santé publique*, **31**(6) : 75.
- 19- Site internet sur le droit médical : <http://www.droit-medical.net/spip.php?breve334>
- 20- Site internet de l'assurance maladie : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/la-revue-pratiques-et-organisation-des-soins/les-articles-de-la-revue/revue-medicale-de-l-assurance-maladie-2003-n-1/bonnes-pratiques-en-epidemiologie.php>
- 21- GUILHOT J., 1998. Les recommandations de l'ADELFF pour la déontologie et les bonnes pratiques en épidémiologie- article sur le site internet de l'ANASYS :: http://www.anasys.org/article.php3?id_article=13
- 22- Entretien téléphonique avec la conseillère AFNOR Pays de Loire, Juillet 2008.
- 23- RATIER C., 1998. Conseils pour mener une enquête par questionnaire, Bureau de la qualité du CNRS, Paris, 24 pp.
- 24- CORNU C., 2004. Compte-rendu de l'atelier « Phase 1 et phases précoces », *Thérapie*, **59**(1) : 145-146.

- 25- LEEM. & FHF., 2004. Recherche clinique : au cœur du développement de médicaments nouveaux sûrs et efficaces, Fiche 2, page 4.
- 26- Site internet de l'agence régionale d'hospitalisation de la région Centre : <http://www.arh-centre.sante.fr/budget/dg/bilanmi.doc>
- 27- MISSION TARIFICATION A L'ACTIVITE DU MINISTERE DE LA SANTE, 2007. La tarification des établissements de santé, Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports, Paris, 21 pp.
- 28- GAULTIER C., LASSALE C. & SYROTA A., 11 Avril 2008. Place des CIC dans l'évolution de la recherche biomédicale. Journée nationale des CIC, Clermont-Ferrand.
- 29- JACOB F., KOURILSKY P., LEHN J.M. & LIONS P.L., 2004. Donner un Nouvel Essor à la Recherche Française, ne, Paris, nc.
- 30- Site internet d'INSERM Transfert : <http://www.inserm-transfert.fr/>
- 31- THOLLET C., PARIS A., CRACOWSKI J.L., 2007. Evaluation de la satisfaction des investigateurs participant à une recherche biomédicale en collaboration avec un CIC, *Thérapie*, **62**(6) : 519-521.
- 32- COURCIER S., SIBENALER C., COUDERC M., TRINQUET F., PLETAN Y. & LASSALE C., 2006. La France est un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2006 du LEEM, *Thérapie*, **61**(5) : 407-418.
- 33- LASSALE C., 2006. Activité des CIC en partenariat avec les entreprises du médicament période 2003-2005, LEEM, Paris.
- 34- DEREGNAUCOURT J., 24 Mai 2007. Les essais cliniques en France : Comment en améliorer l'organisation, la performance et la qualité ?, Conférence de presse GIP-CeNGEPS, Extraits de l'éditorial, Paris, page 4. Grenoble
- 35- OCDE., 2008. Définition des CRB, Groupe de travail sur la biotechnologies, Paris.

- 36- DI DONATO J.H., Avril 2008. Les Centres de Ressources Biologiques (CRB) en santé humaine : de nouvelles infrastructures dans le paysage de la recherche nationale et internationale, 3C-R, ARDI RHONE-ALPES SANTE, Grenoble, 2 pp.
- 37- DE HALLEUX M., 2004. La certification ? oui ! mais pour quoi faire ?, *Qualité références*, **25**(7) : 87.
- 38- HAMALIAN E., SEGOT J., 1996. La démarche qualité 15 entreprises témoignent, AFNOR, Paris, p.98.
- 39- DESMOTES-MAINARD J., CANET E., SEGARD L. & al, 2006. Partenariats public-privé, *Thérapie*, **61**(4) : 313-323.
- 40- Entretien avec DAGHER G., responsable du projet CRB à l'INSERM, Mars 2008.
- 41- GROUPE HPCIC., 2008. Projet de certification du réseau des CIC, groupe HPCIC, Paris, 2 pp.
- 42- LACLAUTRE L., 2006. Procédures harmonisées d'assurance qualité en recherche clinique, diaporama de présentation du projet POS "recherche", Clermont-Ferrand, 6 pp.
- 43- Entretien téléphonique avec SIBENALER C., représentante du CeNGEPS au sein du LEEM, Juillet 2008.

9. TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Tableau n°1 : Textes réglementaires en recherche biomédicale applicables en France (12)
- Tableau n°2 : Besoin de reconnaissance de la démarche qualité suivant le module de CIC
- Tableau n°3 : Financement des établissements de soins (27)
- Tableau n°4 : Visions respectives des industriels et des professionnels des CIC sur l'activité des CIC (33)
- Tableau n°5 : Besoins des professionnels des CIC et attentes de leurs partenaires
- Tableau n°6 : Objectifs de la création d'un référentiel professionnel
- Tableau n°7 : Tableau récapitulatif des référentiels proposés
- Figure n°1 : Partenaires des CIC
- Figure n°2 : Place de la France dans la recherche clinique mondiale (34)

10. TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
1. INTRODUCTION	4
2. LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE	6
2.1 Leur origine	6
2.2 Leur organisation en réseau	6
2.3 Leurs Missions	7
2.4 Leurs Modes d'évaluation	8
2.5 Leur Groupe d'Harmonisation des Procédures entre les CIC (HPCIC)	8
3. LES REFERENTIELS DE RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE	9
3.1 Les référentiels réglementaires	9
3.2 Les référentiels normatifs	11
3.3 Les référentiels professionnels	113
4. LE RECUEIL DES BESOINS DES PROFESSIONNELS DES CIC	16
5. LES ATTENTES DES PARTENAIRES DES CIC	19
5.1 les attentes des tutelles des cic	19
5.1.1 <i>La Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins via les CHU</i>	19
5.1.2 <i>L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale</i>	21
5.2 les attentes des clients des cic	23
5.2.1 <i>Les investigateurs</i>	23
5.2.2 <i>Les Industriels</i>	23
5.3 les attentes des collaborateurs des cic	27
5.3.1 <i>Les volontaires</i>	27
5.3.2 <i>Les promoteurs institutionnels</i>	27
5.3.3 <i>Les unités d'Etablissement Publiques à caractère Scientifique et Technologique</i>	28
5.3.4 <i>Les Unités de production et Les Etablissements Français du Sang</i>	28
5.3.5 <i>Les Centres de ressources biologiques (CRB)</i>	29
6. DISCUSSION	31
➤ un nouveau référentiel réglementaire ?	31
➤ un nouveau référentiel normatif ?	32
➤ un nouveau référentiel professionnel ?	35
➤ la validation du projet de création d'un référentiel professionnel et grandes étapes de la démarche	38
7. CONCLUSION	39
8. BIBLIOGRAPHIE	41
9. TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	45
10. TABLE DES MATIERES	46
11. TABLE DES ANNEXES	47
12. GLOSSAIRE	48

11. TABLE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u>	Carte de France des CIC (<i>source INSERM</i>)
<u>Annexe 2</u>	Charte du fonctionnement du groupe HPCIC
<u>Annexe 3</u>	Plan des BPC
<u>Annexe 4</u>	Plan norme ISO 9001
<u>Annexe 5</u>	Tableau détaillant le contenu des fascicules et guide recherche AFNOR (15)
<u>Annexe 6</u>	Méthodologie de création de l'enquête (23)
<u>Annexe 7</u>	Enquête vierge « Organisation de la qualité dans les CIC »
<u>Annexe 8</u>	Résultats de l'enquête « Organisation de la qualité dans les CIC »
<u>Annexe 9</u>	Tableau de synthèse des étapes d'élaboration d'un référentiel professionnel (3)

12. GLOSSAIRE

AFNOR : Association Française de Normalisation

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ASSURANCE QUALITE : Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en oeuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité.

AUDIT : Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies et si ces dispositions sont mises en oeuvre de façon efficace et apte à atteindre les objectifs.

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques : ensemble des dispositions mises en place pour assurer à des essais cliniques la qualité et l'authenticité des données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part.

CAHIER D'OBSERVATION DU PROTOCOLE/ CASE REPORT FORM (CRF) : document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole.

CeNGEPS : Centre National de Gestion des Produits de Santé. C'est une association de partenaires publics et privés (hôpitaux, INSERM, LEEM - Les Entreprises du Médicament) qui a pour objet de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle réalisés dans les établissements publics de santé ou dans le cadre des réseaux de soins (J.O. 28/03/2007)

CENTRE : Entité de base responsable de la réalisation d'un essai clinique. Il peut s'agir « d'un seul » médecin investigateur ou d'un groupe de médecins investigateurs sous la responsabilité d'un investigateur principal et travaillant tous sur un même essai clinique.

CERTIFICATION : démarche volontaire par laquelle une tierce partie donne une assurance écrite qu'un produit, une organisation, un processus, un service ou les compétences d'une personne, sont conformes à des exigences spécifiées.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique. Les CIC sont implantés au sein d'établissements hospitaliers. Soutenu par l'INSERM et le CHU, ils se situent à l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche médicale finalisée. Leur objectif est de produire de nouvelles connaissances scientifiques et médicales dans le respect des règles éthiques et juridiques.

CNIL : Commission Nationale De L'Informatique Et Des Libertés (Loi Informatique, Fichiers Et Liberté) . La loi initiale du 6 janvier 1978 porte le numéro 78-17. Elle est aujourd'hui complétée, entre autres par la directive européenne 95/46/CE qui doit, en 2003, être transposée dans le droit français. Cette directive assure un haut niveau de protection des droits et obligations des individus dans tous les pays de l'union européenne.

CONFORMITE : « satisfaction d'une exigence » (ISO 9000 : 2000).

CPP : Comité de Protection des Personnes participant à une recherche biomédicale.

CRB : Centre de Ressource Biologique : Ce sont des centres de ressources spécialisées qui acquièrent, valident, étudient et distribuent des collections d'organismes cultivables (cellules microbiennes, végétales, animales et humaines...), des parties répliquables de ces organismes (génomés, plasmides, banques d'ADNc...) et d'organismes viables mais non encore cultivables. (Définition de l'O.C.D.E., Groupe de travail sur la biotechnologie).

CRO : Contract Research Organisation fait référence à une personne ou une organisation qui a établie un contrat avec un promoteur pour gérer certains aspects des essais cliniques.

DOCUMENT DE REFERENCE : document servant de base notamment pour l'élaboration d'autres documents (ex : normes, textes réglementaires) ou pour la recherche d'informations complémentaires.

ENQUETE : Action orale ou écrite permettant de recueillir, dans le cadre d'un objectif fixé, des avis ou des informations auprès d'une population, ou d'un échantillon représentatif d'une population. Le résultat de l'enquête de satisfaction est un indicateur de la qualité.

EPST : Etablissement public à caractère scientifique et technologique est une catégorie particulière d'établissements publics dont les statuts sont fixés par la loi n° 82-610 du 15 juillet 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique. D'autres établissements publics ou organismes publics civils de recherche français remplissent également des missions de recherche.

ESSAI/ETUDE CLINIQUE : toute étude portant sur des sujets humains, destinée à déceler ou vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments à l'étude et /ou à identifier tout effet indésirables d'un ou de plusieurs médicaments à l'étude et/ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments à l'étude, dans le but de s'assurer de son /leur innocuité et/ou son/leur efficacité.

GCRC : General Clinical Research Center : centre de recherche clinique américain

ICH : International Conference Harmonisation, 1996 : Bonnes Pratiques Cliniques Internationales.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. L'un des organismes de recherche scientifique et médicale en France.

INVESTIGATEUR : personne responsable de la réalisation pratique de l'essai clinique et de la synthèse des données. Il s'agit d'un docteur en médecine.

LOI HURIET-SERUSCLAT : loi française, du 20 décembre 1988, concernant la protection des personnes participant à des recherches biomédicales et réglementant notamment les essais cliniques.

LOI DU 6 AOUT 2004 : loi n°2004-800 du 6 août 2004 sur la bioéthique : révision de la loi Huriet-Sérusclat concernant le champ d'application, la protection des personnes, la standardisation des procédures, des délais et des documents, l'échange d'information notamment en terme de sécurité, de transparence et d'information du public.

MONITORAGE /MONITORING : suivi du bon déroulement d'une étude clinique, conformément au protocole, aux éventuels amendements, aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

NORME : Les normes sont un ensemble de dispositions écrites, définies par consensus par un groupe d'experts d'origines différentes et approuvées par un organisme reconnu. Ces dispositions correspondent à des critères avec lesquels il s'agit d'être en conformité.

NORME NF S96-900 : norme éditée en Juillet 2008, portant sur la Qualité des centres de ressources biologiques (CRB) - Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques d'origine humaine et microbienne

NORME ISO 9001 : La norme ISO 9001 fait partie de la série des normes ISO 9000, relatives aux systèmes de gestion de la qualité, elle donne les exigences organisationnelles requises pour l'existence d'un système de gestion de la qualité.

PROCEDURE : règle écrite d'organisation qui détermine le but et l'étendue d'une activité et qui spécifie la façon de la réaliser. Manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus. (NF X50-130)

POS : Procédures Opératoires Standardisées : instructions écrites décrivant les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les mesures à appliquer lors du déroulement de chaque essai clinique au sein du CIC.

PROMOTEUR : personne physique ou morale qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion et (ou) du financement d'un essai clinique.

PROTOCOLE : document qui décrit les objectifs, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. En règle général, le protocole précise également le contexte et la justification de l'essai, mais ceux-ci peuvent figurer dans d'autres documents de référence cités dans le protocole.

PUBLICATION : Le terme publication scientifique regroupe plusieurs types de communications que les chercheurs scientifiques font de leurs travaux en direction d'un public de spécialistes, et ayant subi une forme d'examen de la rigueur de la méthode scientifique employée pour ces travaux, comme l'examen par un comité de lecture indépendant.

REFERENTIEL : une disposition de référence, servant de guide pour la construction et la vérification d'un système.

SYSTEME D'ASSURANCE DE LA QUALITE D'UN ESSAI CLINIQUE : ensemble des dispositions à mettre en œuvre pour s'assurer que l'essai répond aux critères éthiques, scientifiques et réglementaires.

UTCG : Unité de Thérapie Cellulaire et Génique.

VOLONTAIRE : personne, saine ou malade, participant à un protocole de recherche clinique.

Ce document à été crée avec Win2pdf disponible à <http://www.win2pdf.com/fr>
La version non enregistrée de Win2pdf est uniquement pour évaluation ou à usage non commercial.