

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Vendredi 25 Octobre 2019
Par Mme. Mathilde URIEN**

RECHERCHE CLINIQUE ET INFORMATION DES PATIENTS

Membres du jury :

Président :

Monsieur SIMON Nicolas, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille et Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur ODOU Pascal, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille et Praticien Hospitalier et Chef de service, CHU de Lille

Assesseurs :

Monsieur VASSEUR Francis, Docteur en Biochimie, Maître de Conférences HDR en Génétique, Praticien Hospitalier en Méthodologie Biostatistique, CHU de Lille et Vice-Président du CPP Nord-Ouest IV

Monsieur FISICHELLA Matthieu, Docteur en Biologie cellulaire et moléculaire et Directeur de la société Inbrain Pharma, Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON,

Je vous remercie de m'avoir fait le privilège de présider le jury de cette thèse. Veuillez croire à ma plus haute considération et recevez l'expression de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être mon Directeur de thèse. Merci pour votre soutien, votre temps et vos conseils toujours avisés. Vous avez su m'éclairer et m'aider à ne pas me disperser sur le vaste sujet qu'est la Recherche Clinique. Vous m'avez permis de concrétiser et d'aboutir à la rédaction de cette thèse sur un sujet qui me tient à cœur et je vous remercie pour cela.

A Monsieur le Docteur Francis VASSEUR et Monsieur le Docteur Mathieu FISICHELLA,

Je vous adresse tous mes remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être membres assesseurs du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ma profonde gratitude.

A Madame Claire PINÇON,

Je souhaite vous remercier pour votre soutien tout au long de mon cursus scolaire et pour votre aide précieuse apportée à ce sujet. Les statistiques et moi n'avons jamais fait bon ménage, mais vous avez su m'aiguiller et m'aider à comprendre enfin les statistiques.

A Madame Coralie ROUTIER,

Je tiens à vous remercier pour avoir toujours répondu à mes très nombreux appels et e-mails, vous avez su répondre à la multitude de questions que j'ai pu vous poser et me rassurer, tout simplement un grand merci.

A l'équipe de Recherche Clinique de cardiologie du Centre Hospitalo-Universitaire Arnaud de Villeneuve de Montpellier, au Professeur François ROUBILLE, au Professeur Jean-Marc DAVY, à Sonia, à Danièle, à Annie, à Marine et à Adrien,

Je souhaite vous remercier pour votre aide apportée à la première rédaction de ce sujet, lors de mon apprentissage professionnel au sein de votre structure. Merci de m'avoir intégré dans votre équipe, ce fut une très belle expérience que je n'oublierai jamais.

J'exprime ma plus sincère amitié à **Marine et Adrien**, qui de collègues au CHU sont passés à anciens collègues et sont devenus de véritables amis. Aujourd'hui j'ai la joie de vous retrouver à nouveau en tant que collègues dans une autre structure comme au premier jour, que demander de plus. Je vous remercie d'être là et pour votre soutien toujours inébranlable.

A Madame le Professeur Tabassome SIMON et à Monsieur le Professeur Patrice JAILLON,

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans la réalisation primaire de ce projet de recherche lors du mémoire de Master. Recevez l'expression de mon profond respect.

A mes parents,

Je tiens simplement à vous dire merci d'être les parents que vous êtes. Vous avez su me pousser, m'accompagner, me soutenir et me réconforter tout au long de mon cursus scolaire et vous continuez encore aujourd'hui. Je suis très fière d'être votre fille.

Un grand merci également d'avoir gardé toutes les boîtes de médicaments vides pendant mon enfance permettant de transformer ma chambre en véritable officine et de nous plonger, mon amie Juliette et moi, dans le métier de pharmacien dès notre plus jeune âge.

A ma sœur Anna et à mon frère Alexandre,

Je vous remercie d'avoir cru en moi, vous ne m'avez jamais laissé tombé, toujours supporté et encouragé à poursuivre mon rêve. Je suis extrêmement fière de faire partie de la fratrie Urien.

A toute ma merveilleuse famille,

Juste un grand merci car vous me remplissez de bonheur à chaque fois que nous nous retrouvons, j'ai de la chance d'avoir une grande famille aussi unie, merci de m'avoir toujours soutenu et poussé à avancer. Une pensée chaleureuse à ma Mamie qui m'a écrit avant de nous quitter de réussir mes études, j'espère te rendre fière aujourd'hui.

A mon fiancé, Roch,

Merci d'être toi et d'être là, merci d'avoir croisé ma route, de me remplir de bonheur et d'amour chaque jour. Merci pour ton soutien et tes encouragements tout au long de la rédaction de cette thèse, et également dans la vie de tous les jours.

A mes amies d'enfance, Juliette, Caroline, Camille, Mégane et Victoria,

Je tiens à vous remercier car vous avez fait de moi la personne que je suis aujourd'hui grâce à votre présence tout au long de ces années. Nos chemins se séparent mais se retrouvent toujours.

A mes amis Pharma, Solenn, Adeline, Juliette, Arnaud, Clovis, Robin, Pierre, Sarah, Merwann, Pierre-Alexandre et à mes amis rapportés à la Pharma,

Un énorme merci pour toutes ces années Pharma qui n'auraient pas été les mêmes sans vous, les cours, les révisions, les rattrapages, les vacances et surtout les soirées et les fous rires qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

A Vinse Muscu,

Un grand merci pour tes conseils, pour ton temps et tes relectures qui ont permis de rendre ce sujet avec le moins de fautes possibles.

A mes anciens collègues de la Pharmacie de la Drève, Sylvianne, Loanah, Aurélie, Angélique et Alexis,

Je tiens à vous remercier pour ces années passées avec vous, je suis arrivée « Fœtus pharmacien » et vous m'avez fait grandir, merci pour votre soutien, votre patience et votre formation précieuse. Je garde en mémoire nos éclats de rire du samedi matin autour du café et des croissants.

A mes collègues, Perrine, Claudia, Stéphanie, Emilie et Youssef,

Un grand merci pour votre soutien, vos conseils et surtout pour votre écoute, je sais que j'ai beaucoup rabâché, je pense que vous êtes aussi contents que moi que cette thèse touche à sa fin. Promis, je vous laisse tranquille.

A ma belle-famille et à Laura,

Je souhaite vous remercier pour votre bienveillance, votre écoute et votre partage.

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CCPP : Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes
CIOMS: The Council For International Organizations Of Medical Sciences
CNIL : Commission Nationale de l'Information et des Libertés
CPP : Comité de Protection des Personnes
CSP : Code de la Santé Publique
D.D.L : Degré De Liberté
EBM : Evidence Based Medicine
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration
GCP : Good Clinical Practices
ICH : International Conference on Harmonization
ICH-GCP : International Conference on Harmonization of Good Clinical Practices
IIT : Intention de Traiter
J.C : Jésus-Christ
MTI : Médicaments de Thérapie Innovante
NSN : Nombre de Sujets Nécessaires
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PIP : Plan d'Investigation pédiatrique
RBM : Recherche Biomédicale
R&D : Recherche et Développement
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine
UE : Union Européenne
WMA : World Medical Association

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	9
ABREVIATIONS.....	13
TABLE DES MATIERES.....	15
LISTE DES FIGURES.....	16
LISTE DES TABLEAUX.....	17
I. INTRODUCTION ET RATIONNEL.....	19
II. LES FONDEMENTS DE LA RECHERCHE.....	25
A. L'histoire de la Recherche Clinique.....	25
a) Expérimentation chez l'Homme.....	25
b) Méthodologie de la recherche.....	26
c) Randomisation.....	33
d) Médecine des preuves.....	35
e) Ethique.....	37
B. Les dérives de la Recherche Clinique et la réglementation.....	39
a) Une portée éthique : les Déclarations.....	39
b) Une portée réglementaire : les Directives, les Lois et les Règlements.....	43
c) Une portée d'Assurance Qualité : les Bonnes Pratiques Cliniques.....	52
III. PROJET DE RECHERCHE.....	55
A. Titre de la recherche.....	55
B. Objectifs et critères de jugement de la recherche.....	55
a) Objectif principal.....	55
b) Objectifs secondaires.....	55
c) Critère de jugement principal.....	55
d) Critères de jugement secondaire.....	56
C. Définition de l'hypothèse.....	56
D. Les moyens de mise en place de la recherche.....	56
a) Population de la recherche.....	56
b) Schéma du plan de la recherche.....	58
E. Résultats.....	63
a) Recrutement.....	63
b) Amélioration des connaissances des patients sur la Recherche Clinique suite à une information qui leur a été donnée.....	64
c) Impact de l'information donnée sur la Recherche Clinique sur la volonté des patients à participer à un protocole de recherche.....	104
F. Discussion.....	112
IV. CONCLUSION GENERALE.....	115
ANNEXES.....	117
BIBLIOGRAPHIE.....	121

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Capture d'écran du logiciel Sample Size

Figure 2 : Extrait de la table du test Z

Figure 3 : Recrutement des patients

Figure 4 : Répartition de l'augmentation des points

Figure 5 : Extrait de la table t de Student

Figure 6 : Schéma des zones de rejet et de non rejet de H_0

Figure 7 : Test de Student par le logiciel BiostaTGV

Figure 8 : Résultats du test de Shapiro-Wilk via le logiciel STHDA

Figure 9 : Extrait de la table de la Loi du Khi-Deux

Figure 10 : Schéma des zones de rejet et de non-rejet de H_0

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résultats bruts obtenus des questions 1 à 14 aux questionnaires 1 et 2

Tableau 2 : Augmentation des points par patient

Tableau 3 : Résultats et analyses des réponses obtenues des questions 1 à 14 aux deux questionnaires

Tableau 4 : Différence de score entre les deux questionnaires par patient

Tableau 5 : Test de Student sur tableur Excel

Tableau 6 : Résultats bruts obtenus à la question 15 aux questionnaires 1 et 2

Tableau 7 : Résultats Oui/Non obtenus à la question 15

Tableau 8 : Tableau de contingence des résultats obtenus à la question 15

Tableau 9 : Test du Khi-Deux de Mac Nemar

Tableau 10 : Résultats et analyses des réponses obtenues à la question 15 aux deux questionnaires

I. INTRODUCTION ET RATIONNEL

Un médicament est défini par l'Article L5111-1 du code de la Santé Publique comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ⁽¹⁾.

Le développement d'un médicament est un processus long, fastidieux et très encadré. Sur 10 000 molécules criblées, seules 10 molécules sélectionnées feront l'objet d'un dépôt de brevet. Une seule molécule deviendra un médicament mais seulement après avoir passé toutes les étapes de tests et d'essais cliniques, après une dizaine d'années de recherche et de développement. En 2012, une étude avait estimé que la mise au point d'une nouvelle molécule représentait un investissement d'environ 900 millions de dollars ^(2,3).

Ces dernières années, les coûts ont considérablement augmenté du fait de l'enchérissement des coûts de développement ⁽⁴⁾, notamment par les recherches portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), comme les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments de thérapie génique et les médicaments combinés de thérapie innovante. La croissance de développement est estimée à plus de 10% par an, soit plus des deux tiers des coûts de recherche et développement ⁽⁴⁾.

Un médicament ne peut être mis sur le marché sans le passage par ce que l'on appelle la Recherche et Développement (R&D). La recherche et le développement d'un médicament sont deux étapes indissociables et essentielles.

La recherche est l'étape primordiale qui permet de sélectionner une substance susceptible de devenir un médicament, elle comprend la Recherche Fondamentale et la Recherche Appliquée.

La première est la **Recherche Fondamentale**, et a pour objectif la production de savoir et la compréhension des phénomènes naturels. En sciences de la vie et de la santé, il s'agit notamment de décrypter les mécanismes du vivant : le fonctionnement de l'organisme, mais aussi celui des organismes et de toute autre entité avec lesquels il interagit ^(5,6).

Pour ce faire, la recherche fondamentale utilise différents moyens tels que l'extraction d'une substance à partir de produits naturels de différentes origines (végétale, animale, minérale) ; la synthèse chimique des molécules ; la création et production de substances biologiques par les biotechnologies ; la modélisation de molécules thérapeutiques actives ⁽⁶⁾.

La recherche fondamentale est à différencier de la **Recherche Appliquée** qui, quant à elle, a pour objectif de découvrir des candidats médicaments pouvant prévenir,

diagnostiquer, guérir ou traiter des maladies, en utilisant les connaissances fondamentales, et qui seront ensuite testés au cours du développement préclinique, puis clinique ^(6,7).

Le développement est l'étape qui permet d'étudier les effets du produit sur l'organisme, c'est-à-dire son efficacité et sa potentielle toxicité pour anticiper le devenir du médicament. Le développement se compose de plusieurs étapes : le développement préclinique et le développement clinique ⁽⁶⁾.

Le développement préclinique, plus communément appelé la **Recherche Préclinique** consiste à évaluer in vivo dans des systèmes vivants non humains (animal ou le plus souvent aujourd'hui sur des systèmes de culture cellulaire) l'activité d'un candidat médicament issu de la recherche appliquée, elle permet d'acquérir les premières connaissances sur le comportement du candidat médicament, indispensable avant les essais chez l'Homme. Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie ⁽⁸⁾.

Vient ensuite le développement clinique ou **Recherche Clinique** où des essais cliniques sont mis en place. Les essais cliniques sont les essais systématiques d'un médicament (ou autre intervention) chez l'Homme (volontaire, malade ou sain) afin d'en étudier l'efficacité et son mode d'administration, et d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable, et/ou d'en étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi ^(6,9).

Il en existe plusieurs phases : les **études cliniques de phase I** ont pour but d'étudier la tolérance et le devenir dans l'organisme du médicament, à savoir les mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Généralement, les études de phase 1 se déroulent à de très faibles doses, chez des volontaires non malades, en petits effectifs ⁽⁹⁾.

Suivent les **études cliniques de phase II**, qui ont pour objectif de déterminer la dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance du candidat médicament chez un petit nombre de personnes malades. En règle générale, les études de phase 2 concernent quelques centaines de participants ⁽⁹⁾.

Ces études permettent ensuite de mettre en place les **études cliniques de phase III** qui visent à évaluer le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament chez un grand nombre de volontaires malades exposés au médicament pendant des durées variables selon la pathologie et le mode d'utilisation du futur médicament. Les participants se comptent en milliers, voire en dizaine de milliers et les études peuvent durer plusieurs années. Il s'agit le plus souvent d'études comparatives entre le candidat médicament et le traitement de référence de la maladie, études au cours desquelles le nouveau produit doit au minimum montrer une équivalence au traitement de référence et au mieux à une supériorité par rapport à celui-ci ⁽⁹⁾.

Des essais cliniques sont également menés après la mise sur le marché, ce sont les **essais cliniques de phase IV**. Ils permettent le plus souvent d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament et la surveillance de celui-ci ⁽⁹⁾ ou encore de trouver une nouvelle indication.

Il est important de noter que chacune de ces recherches permet de récolter des informations nécessaires au passage à l'étape suivante.

Le développement clinique est donc réalisé par le biais de la Recherche Clinique et des essais cliniques. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont ainsi pour objectifs, selon le type d'essai, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques d'un nouveau médicament, ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu ^(10,11).

Dans ce dernier cas, nous pouvons définir un autre type de recherche que l'on appelle le repositionnement des médicaments. Ce repositionnement permet d'utiliser les effets pharmacologiques d'un médicament disponible sur le marché et donc connu (ou en cours de développement dont l'innocuité a été démontrée en essai clinique) pour d'autres pathologies. L'avantage de ce repositionnement est que les étapes fastidieuses de recherche d'effets toxiques potentiels ont déjà été réalisées pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament ⁽¹²⁾.

Ainsi, la Recherche Clinique se caractérise par des études effectuées chez l'être humain, destinées à améliorer la santé des malades. Elle est définie par l'Article L1121-1 du code de la Santé Publique comme étant des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales (...) désignées par les termes « recherche impliquant la personne humaine » ⁽¹³⁾.

La Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) est une étape indispensable pour apporter de nouvelles connaissances permettant de mieux comprendre, prévenir, diagnostiquer et traiter les pathologies, ainsi que pour identifier les facteurs de risque potentiels. Elle permet à tous de bénéficier des progrès de la médecine ⁽¹⁴⁾.

La Recherche Clinique ne concerne pas uniquement la découverte de nouveaux médicaments et l'amélioration ou le repositionnement des médicaments existants, elle se compose de nombreux champs d'actions, tels que la découverte de nouveaux dispositifs médicaux, de nouvelles techniques, l'amélioration des dispositifs médicaux existants et des techniques existantes, ou encore le développement de génériques.

Elle permet ainsi à tous de bénéficier des progrès de la médecine, des nouvelles avancées scientifiques et d'un suivi médical important pour s'assurer de l'efficacité et/ou de l'absence d'effets indésirables ⁽¹⁵⁾.

Par le biais des protocoles de recherche, elle est parfois le seul espoir pour les patients souffrant de maladies orphelines ou pour les patients en dernière ligne de traitement.

Nous pouvons constater que la Recherche Clinique est indispensable à l'amélioration de la prise en charge des pathologies et permet ainsi une innovation médicale. *Mais qu'en pensent réellement les Français ?*

Une enquête IFOP réalisée pour l'Institut Lilly, a permis de révéler « *Le regard des Français sur la Recherche Clinique* ». Cette étude a été faite en deux vagues de 956 personnes, entre Novembre 2009 et Janvier 2010 ^(16,17).

Le constat principal émergeant est qu'il existe un déficit d'information sur ce thème, avec une connaissance restreinte et perfectible de la recherche et de ses modalités ⁽¹⁷⁾.

Pour 94% des Français interviewés, les essais cliniques sont indispensables pour garantir la fiabilité des médicaments. 46% des interviewés se disent disposés à participer à un essai clinique ; et pour 61% des personnes, les essais cliniques comportent trop de risques. Une contradiction est alors observée : les Français désirent des médicaments fiables, mais qui ont été testés sur les autres et non sur eux-mêmes ⁽¹⁷⁾.

Il ressort également de cette enquête un besoin d'information : 72% des Français interviewés constatent et dénoncent le manque d'information, en soulignant le fait que la recherche clinique devrait faire l'objet de campagnes de sensibilisation ⁽¹⁷⁾.

L'équipe, au sein de la cellule de recherche clinique du service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve, localisée à Montpellier (France), va dans le sens de l'enquête IFOP avec plusieurs constats relevés.

En effet, lorsque l'équipe de recherche informe les patients sur leur possibilité d'entrer dans un protocole de recherche, une grande majorité d'entre eux ne connaissent pas le terme « Recherche Clinique », ce qui indique, dès le début du processus, un manque de connaissance. Ce n'est qu'après explications du domaine, du sujet du protocole, du déroulement de l'essai clinique et des risques et contraintes potentiels associés, et après un certain délai de réflexion, que le patient, conformément à loi, se décide sur sa participation.

Un deuxième constat ressort des échanges avec les patients. Nous avons pu identifier trois principales causes de refus de leur participation à un essai clinique :

Tout d'abord, la crainte d'apparition d'évènements indésirables. Ces craintes sont légitimes, notamment suite aux drames associés aux médicaments. Que ce soit des drames liés à la recherche clinique, comme l'essai clinique Bial/Biotrial et le décès d'un volontaire sain ⁽¹⁸⁾; mais aussi des drames qui surviennent après l'autorisation de mise sur le Marché (post-AMM), nous pouvons nommer l'affaire du Vioxx® (Rofécoxib) qui a causé des infarctus du myocarde ⁽¹⁹⁾, ou encore l'affaire Médiator® (Benfluorex) qui a causé des valvulopathies ⁽²⁰⁾. Ces drames ne créent pas un climat de confiance qui favoriserait la participation à un essai clinique.

Une autre crainte peut s'ajouter, la notion d'aveugle peut être source d'inquiétude pour les patients.

Agrémentant ces scandales, il existe un engouement médiatique autour de l'industrie pharmaceutique, qui peut donner une impression négative de la Recherche Clinique. L'aspect financier des laboratoires pharmaceutiques est ainsi très souvent mal perçu par le grand public et les patients qui ne souhaitent pas « être des cobayes pour remplir les poches des gros laboratoires ».

Outre ces deux principales causes de refus, nous avons constaté que les contraintes liées au déroulement de l'essai clinique constituaient également un frein à la participation des patients, notamment le rythme des visites à l'hôpital qui peut être augmenté ou encore la prise d'un médicament supplémentaire.

Ainsi, au travers des différents constats réalisés à l'hôpital et les données publiées dans la littérature, il apparaît légitime d'informer les patients sur les aspects primordiaux de la Recherche Clinique afin de les rassurer et leur donner l'envie de devenir acteur de leur santé. Il est important de montrer aux patients que les enjeux de la Recherche Clinique sont dépendants de leur état et de leur motivation à participer à une étude, et il est également important que le médecin investigateur propose la participation à un protocole, dans la seule optique d'avoir un bénéfice potentiel pour son patient, ce dernier répondant à de nombreux critères d'éligibilité.

La Recherche Clinique représente un enjeu majeur de santé, c'est une étape indispensable dans l'avancée scientifique et médicale et il est primordial de lui donner une image plus positive.

Nous comprenons bien que, même en connaissant parfaitement le domaine de la Recherche Clinique, les longues étapes nécessaires au développement d'un médicament et l'encadrement réglementaire strict, les craintes et les contraintes liées au déroulement de l'essai ne peuvent être totalement supprimées. Mais nous voulons que celles-ci soient justifiées pour que les patients les comprennent et soient informés sur les différents dispositifs qui encadrent la Recherche Clinique.

Nous allons ainsi développer dans un premier temps les fondements de la Recherche Clinique en mettant en lien l'histoire de celle-ci et sa définition actuelle, et les dérives qu'a connues la Recherche Clinique qui ont fait évoluer la réglementation que l'on connaît aujourd'hui.

Dans un second temps, nous allons exposer un projet de recherche réalisé au sein du service de cardiologie du CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier concernant la connaissance des patients à la Recherche Clinique et leur volonté à participer à un essai clinique.

II. LES FONDEMENTS DE LA RECHERCHE

Pour mieux comprendre la Recherche Clinique d'aujourd'hui, il est intéressant de se pencher sur son histoire. Un historique permet de comprendre comment s'est définie la Recherche Clinique d'aujourd'hui, les réglementations actuelles, les contraintes des essais cliniques qui en découlent et les possibles réticences des patients à participer à ces derniers.

A. L'histoire de la Recherche Clinique

Les essais cliniques actuels sont basés sur les notions suivantes : expérimentation, méthodologie, randomisation, médecine des preuves et éthique. Dans la partie suivante, nous allons retracer l'histoire de ces différentes notions.

a) *Expérimentation chez l'Homme*

L'expérimentation est par définition une méthode scientifique reposant sur l'expérience et l'observation contrôlée pour vérifier des hypothèses ⁽²¹⁾.

Avant que le terme de Recherche Clinique ne voie le jour à proprement parler, toute expérimentation scientifique ou médicale réalisée dans le but de découvrir, d'approfondir ou d'innover, pourrait être définie comme Recherche Clinique. Toute situation de soins est en soi une expérience, et repose sur l'observation ⁽²²⁾.

Les prémices de l'expérimentation chez l'Homme remontent à l'aire du Néolithique (aire de la sédentarisation, de 8 500 ans avant J.C à 3 000 ans avant J.C), des crânes datant de cette aire portent des marques de trépanation ⁽²³⁾.

Des textes anciens du IV^{ème} siècle avant J.C rapportent aussi que des expérimentations étaient réalisées sur les condamnés à mort par les médecins de l'école d'Alexandrie avec des remises de peine pour les survivants ⁽²²⁾.

Au XI^{ème} siècle, le médecin persan Ibn Sina, plus souvent connu sous le nom d'Avicenne (980-1037), a souligné que les aspects théoriques et pratiques de la médecine étaient tous deux de la science, l'un traitant des principes de la médecine, l'autre de la manière de les mettre en pratique ⁽²⁴⁾.

Dans son œuvre, *Le Kitab al-Qanûn fu al-tibb*, Avicenne explique qu' « *expérimenter permet de connaître avec certitude la puissance d'un médicament après avoir pris en compte certaines conditions* » ⁽²⁴⁾.

La nécessité de l'expérimentation est également appuyée au milieu du XIII^{ème} siècle, par Roger Bacon (1214-1294), un moine franciscain anglais, souvent considéré comme le premier scientifique de l'Angleterre. Il affirmait que « *sans expérience, rien ne peut être suffisamment connu* » ^(25,26).

Au XVI^{ème} siècle, le célèbre chirurgien militaire français Ambroise Paré (1509-1590) exploita des expériences naturelles et planifiées pour tester les traitements des brûlures.

Dans *Les Œuvres complètes d'Ambroise Paré*, ce dernier explique avoir soigné un grand brûlé à l'aide d'oignons crus broyés dans un peu de sel. Pour l'expérience, il a appliqué les oignons sur la moitié du visage du patient et le remède habituel sur l'autre. Le résultat fut que le côté du visage où il avait appliqué les oignons était dépourvu de vésicules et de cicatrices alors que l'autre côté était entièrement boursoufflé ^(27,28). Nous pouvons distinguer d'ores et déjà un essai clinique planifié et contrôlé qui expérimente deux méthodes où le patient est son propre témoin par le biais de ses deux faces.

Dans l'article *Inoculation* (1765) de *l'Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert ⁽²⁹⁾, l'expérience de Charles Maitland (1668–1748) sur l'innocuité et l'efficacité de l'inoculation préventive de la variole peut être tenue pour l'acte inaugural des pratiques d'expérimentations modernes. Maitland a testé l'innocuité et l'efficacité de la variolisation sur six condamnés à mort ^(23,29).

Au cours du XIX^{ème} siècle, l'expérimentation chez l'Homme se développe considérablement. Ce siècle est marqué par le début de la médecine expérimentale et notamment par la publication en 1865 de l'œuvre internationalement reconnue de Claude Bernard (1813-1878), *Introduction à la médecine expérimentale* ⁽³⁰⁾.

Claude Bernard, médecin et physiologiste français, est considéré comme le fondateur de la médecine expérimentale. Dans son œuvre, il expose les principes de la méthode expérimentale dans les sciences de la vie et émet l'idée que l'expérience ne doit jamais servir à confirmer les idées mais seulement à les contrôler. Ceci signifie qu'il préconise l'abandon de la médecine empirique au profit des méthodes scientifiques de la médecine expérimentale. Il expose les trois phases obligatoires du raisonnement expérimental que sont l'observation d'un fait contredisant les idées admises, l'hypothèse et l'expérience ^(22,30–33). Il écrivait « *l'expérience comparative est la condition sine qua non de la médecine expérimentale et scientifique* » ⁽³⁴⁾.

L'expérimentation chez l'Homme a ainsi évolué au fil des siècles et des avancées scientifiques. La notion de l'expérimentation et de ses principes a également évolué avec l'apparition d'une méthodologie de la recherche.

b) Méthodologie de la recherche

La méthodologie est par définition une étude systématique, par observation de la pratique scientifique, des principes qui la fondent et des méthodes de recherches utilisées. C'est l'ensemble des méthodes et des techniques d'un domaine particulier ⁽³⁵⁾.

Plus précisément, la méthodologie de la recherche est un processus dynamique ou une démarche rationnelle qui permet d'examiner des phénomènes, des problèmes à résoudre et d'obtenir des réponses précises à partir d'investigations ⁽³⁶⁾.

Ce processus conduit à l'acquisition de nouvelles connaissances. Les fonctions de la recherche sont de décrire, d'expliquer, de comprendre, de contrôler, de prédire des faits, des phénomènes et des conduites ⁽³⁶⁾.

La méthodologie de la recherche s'est mise en place au fil des siècles, elle est intimement liée aux expérimentations réalisées.

En effet, il y a plus de deux millénaires, au Vème siècle avant J.C, le célèbre médecin grec Hippocrate (460 à 377 ans avant J.C), a souligné qu'un chercheur compétent devait s'assurer que son point de départ était la connaissance de ce qui avait déjà été découvert ⁽³⁷⁾. On peut ainsi lire que « ... *La pleine découverte sera faite, si le chercheur est compétent, il effectuera ses recherches en connaissant les découvertes déjà effectuées, et en fera son point de départ* » ⁽³⁷⁻³⁹⁾. C'est ce qui est fait de nos jours.

Tout essai clinique suit un **protocole de recherche** strictement rédigé et approuvé par les autorités de Santé. Dans le rationnel du protocole sont développées les recherches précédemment effectuées sur le sujet et la littérature scientifique et médicale. Tout nouveau protocole se base sur ce que nous connaissons déjà. Le protocole de recherche définit le ou les objectifs à atteindre, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai clinique, notamment la méthodologie qui va être appliquée à la recherche permettant d'aboutir à des conclusions et de répondre aux objectifs. Le protocole identifie les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai, ainsi que les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments ⁽¹¹⁾.

Dès le Xème siècle, nous pouvons retrouver les prémices de la méthodologie de la recherche. Le médecin persan Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya Al-Razi (865-925) a reconnu la nécessité de disposer d'un groupe témoin non traité lors de l'évaluation des effets d'un traitement ⁽⁴⁰⁾. Dans ses écrits, il est expliqué qu'il aurait sauvé un groupe de patients, alors qu'il aurait intentionnellement négligé de faire saigner un autre groupe. Ce dernier groupe aurait contracté la méningite ^(40,41).

Al-Razi utilise ainsi un groupe témoin pour comparer deux méthodes, c'est la définition même d'un **essai clinique contrôlé ou essai clinique comparatif**, qui sera développé par James Lind au XVIIIème siècle.

On parle d'essai contrôlé ou comparatif lorsque le médicament étudié est comparé à un produit de référence. La référence utilisée peut être un placebo ou un médicament reconnu efficace ^(10,42).

Au cours du XVIIIème siècle, des essais cliniques de plus en plus méthodiques se fondent et se multiplient, notamment sur la variole.

Au début du XVIIIème siècle, Thomas Nettleton (1683-1742), médecin anglais, compile dans une lettre adressée au Docteur James Jurin (1684-1750), des chiffres pour comparer le taux de mortalité par variole naturelle à celui qui a suivi l'inoculation ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

James Jurin (1684-1750), médecin et scientifique anglais réalise les premiers essais de vaccination contre la variole, et après une étude statistique sur les risques de la vaccination (comparés aux risques de mortalité en cas d'épidémie), il défend l'idée de la vaccination 50 ans avant qu'elle soit plus efficacement mise au point par Edward Jenner (1749-1823) ^(45,46).

Nous pouvons constater que la statistique s'intègre dans la méthodologie de la recherche et permet de démontrer des résultats.

Arrive ensuite la notion importance de l'âge et du poids des patients traités. Au milieu du XVIIIe siècle (1740), dans l'œuvre *The anatomy of the human body*, le médecin anglais William Chesden (1688-1752) a attiré l'attention sur l'importance de tenir compte de l'âge des patients lors de l'évaluation de la survie après une opération pour calculs de la vessie ⁽⁴⁷⁾.

En effet, il est intéressant de stratifier les groupes de patients en fonction de l'âge par exemple. La physiologie d'un enfant est différente de celle d'un adulte et également d'une personne âgée. Le corps répond différemment.

Au milieu du XVIIIème siècle, l'expérience menée en 1747 par James Lind (1716-1794) précédemment cité, est une nouvelle avancée dans la méthodologie de la recherche.

Lind, médecin de la marine écossaise, considéré comme le fondateur **des essais cliniques modernes**, a développé un essai clinique contrôlé de supériorité, randomisé à six groupes de traitements ^(23,48,49).

A bord de la Salisbury où s'était déclenché le scorbut et confronté à l'incertitude quant aux nombreux traitements proposés, il testa six remèdes sur six groupes de deux marins atteints. Il démontra la supériorité de l'administration d'agrumes pour traiter la maladie ^(23,48,49).

L'œuvre de Lind est considéré de nos jours comme le premier essai clinique contrôlé ⁽⁵⁰⁾. C'est à cette période que la conception des essais cliniques moderne est lancée.

Il est intéressant de noter que pour la première fois, le type d'essai clinique est réellement nommé, essai clinique contrôlé de supériorité et randomisé. En effet, il existe différents types d'essai clinique, un essai clinique de supériorité est à différencier d'un essai clinique de non-infériorité ou d'équivalence.

Un essai de supériorité (versus placebo ou traitement de référence) permet de démontrer que le nouveau médicament est supérieur au comparateur d'une certaine valeur (différence minimale importante), tandis qu'un essai clinique de non-infériorité permet de démontrer que le nouveau médicament n'est pas inférieur (ou ne diffère pas) à un traitement de comparaison d'une certaine valeur (différence maximale).

L'essai de non-infériorité est privilégié dans le cas où il est impossible (et non pertinent) de démontrer une supériorité par rapport à un traitement de référence efficace et non éthique de le comparer à un placebo.

Un nouvel aspect de la recherche clinique apparaît en 1800 avec un essai contrôlé menés par John Haygarth (1740-1827) décrit dans son livre *Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body* ^(51,52). Ce médecin épidémiologiste anglais apporte la **notion de placebo**, cet essai est la première utilisation expérimentale documentée d'un placebo.

Un placebo est par définition une préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament (ou autre intervention) pour son effet psychologique ⁽⁵³⁾.

Haygarth a mené des essais contrôlés par placebo pour vérifier les affirmations thérapeutiques d'Elisha Perkins (1741-1799) sur ses « tracteurs de Perkins », baguettes métalliques dotées de pouvoirs de guérison censées soulager toutes sortes de maladies comme le rhumatisme et les maux de tête, en les passant sur les nerfs du corps atteints d'inflammations ^(51,52,54).

Dans son essai, John Haygarth répète les expériences de Perkins sur des malades avec des baguettes métalliques et des baguettes en bois dénué d'effet pharmacologique. Il obtient des résultats identiques avec les deux types de baguettes. Haygarth décrit ainsi l'effet placebo dans son ouvrage et en conclut que « *De ceci nous apprenons une importante leçon de médecine : la merveilleuse et puissante influence des passions de l'esprit sur l'état et les troubles du corps. Cela est trop souvent négligé dans le traitement des maladies* »⁽⁵⁴⁾.

De nos jours, les essais cliniques portant sur un médicament utilisent très fréquemment des placebos. Ce type d'essai clinique contrôlé versus placebo permet ainsi de montrer ou non l'efficacité réelle d'un traitement.

En 1835, un protocole comme nous l'entendons de nos jours, est rédigé, *The homeopathic salt trials in Nurnberg*. Georges Löchner conduit **un essai à l'aveugle** randomisé afin de déterminer les effets d'une dilution homéopathique au sel de l'eau^(55,56).

Un essai clinique en aveugle (ou en insu) signifie que les traitements comparés ou le placebo, peuvent être administrés sans que la personne ne sache quel type de traitement elle prend. Le médecin qui administre le traitement peut l'ignorer également : on parle dans ce cas d'essai en double aveugle ou double insu⁽¹⁰⁾. Ceci permet de maintenir la comparabilité des groupes durant l'essai clinique et donc éliminer la subjectivité du recueil du critère d'évaluation.

La conception de l'essai proposé par Löchner a été expliquée en détail aux participants. Nous pouvons retrouver ici les débuts de **l'information aux participants**. Il faut savoir que de nos jours, pour tout essai clinique, une note d'information est rédigée, et elle a pour objectif d'informer les participants potentiels à la recherche de façon à leur permettre d'exercer au mieux leur liberté de décision. Il s'agit d'un support écrit qui vient en complément de l'information orale qui doit toujours être donnée par le médecin responsable ou **médecin investigateur**⁽⁵⁷⁾.

L'investigateur est la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Il s'agit, pour les essais cliniques de médicaments, d'un médecin, qui doit justifier d'une expérience appropriée⁽¹⁰⁾.

Dans le protocole de Löchner, nous retrouvons le nombre minimal requis, c'est-à-dire le nombre de sujets nécessaires (NSN) à l'étude, ce qui permet d'avoir des résultats significatifs.

Les participants qui avaient perçu quelque chose d'inhabituel ont décrit leurs symptômes, comme requis par le protocole.

La conception de l'essai a été soigneusement établie et les détails de l'étude ont été rendus publics à l'avance. Le nombre de participants était relativement important. Un groupe témoin recevant uniquement un placebo a été utilisé. L'essai était en double aveugle, les participants et ceux qui ont organisé l'essai, qui ont distribué les flacons et documenté les effets n'avaient aucune idée si un flacon contenait la forte dilution homéopathique ou simplement de l'eau. Une statistique comparative approximative des

résultats a été compilée. Les irrégularités ont été soigneusement enregistrées, telles que l'absence de rapport de quatre participants ^(55,56). C'est le premier vrai essai clinique à l'aveugle documenté.

Tout au long du XIX^{ème} siècle, les recherches et les essais cliniques continuent à se développer permettant de nombreuses découvertes et avancées médicales. Par exemple en 1854, Thomas Graham Balfour (1813-1891), chirurgien de l'armée britannique en charge d'un orphelinat a mené un essai contrôlé permettant d'évaluer les effets de l'administration de la Belladone sur la prévention de la scarlatine ^(58,59).

À la fin du XIX^{ème} siècle, Adolphe Vorderman (1844-1902), médecin de la prison des Indes orientales néerlandaises, mena des observations épidémiologiques sur les causes du bérubéri et un essai en aveugle pour obtenir une estimation impartiale des effets du riz non poli sur la prévention de cette maladie ⁽⁶⁰⁾.

Il a mis en place une méthodologie minutieuse dans la collecte et l'analyse des données, à la fois pour éviter d'être trompé par des éléments perturbateurs et des préjugés potentiels, et également pour réduire les risques qu'il ne se trompe. Ses recherches ont permis la découverte des vitamines ^(60,61).

En 1904, Karl Pearson (1857-1936), a évalué les effets de l'inoculation sur la fièvre typhoïde dans l'armée britannique en utilisant une méta-analyse pour combiner des statistiques provenant d'études distinctes mais similaires ⁽⁶²⁾.

Pearson semble être le premier à appliquer des méthodes permettant de combiner les observations de différentes études cliniques, le premier à analyser les résultats d'essais cliniques à l'aide de méta-analyses. Il a analysé des données comparant l'infection et la mortalité parmi des soldats volontaires pour l'inoculation contre la fièvre typhoïde avec ceux d'autres soldats non volontaires. Pearson a examiné l'association entre l'inoculation avec une infection et l'association entre l'inoculation et la mortalité. Il a présenté les résultats de ses analyses dans un tableau dans lequel chaque étude se voyait attribuer sa propre ligne indiquant sa mesure de l'effet, ainsi qu'une mesure de l'étude d'incertitude ^(33,62,63).

Pearson est l'un des fondateurs de la statistique moderne appliquée à la biomédecine, notamment il a développé le coefficient de corrélation et le test du Khi-Deux, largement utilisé de nos jours dans les statistiques des essais cliniques ⁽⁶³⁾.

En 1932, le médecin allemand Paul Franz Xavier Martini (1889-1964) a publié un livre intitulé *Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung*, exposant les principes méthodologiques de l'investigation thérapeutique et de la Recherche Clinique permettant d'évaluer les effets des traitements ^(33,64,65).

Ceci confirme la méthodologie minutieuse qui s'est mise en place.

Ainsi au XX^{ème} siècle, la méthodologie de la Recherche Clinique est en place et devient populaire dans la communauté scientifique. Dans une série d'articles publiés dans *The Lancet* en 1937 et republiés dans un livre la même année, le statisticien britannique

Austin Bradford Hill (1897-1991) a présenté les principes de la statistique médicale aux médecins ^(23,33,66,67).

À la fin des années 1930, Pearl Kendrick (1890-1980) et Grace Eldering (1900-1988), qui travaillent au ministère de la Santé du Michigan, ont mené une importante étude contrôlée sur l'immunisation active contre la coqueluche pour évaluer les effets du vaccin ⁽⁶⁸⁾.

C'est à l'époque le **premier essai clinique contrôlé à grande échelle** (1 592 enfants dont 712 enfants vaccinés et 880 enfants dans le groupe témoin) qui a participé aux efforts internationaux visant à normaliser et à diffuser le vaccin. Leur modèle a pu offrir un avenir prometteur pour des recherches novatrices ^(68,69).

Elles ont été les pionnières sur le terrain en concevant et en dirigeant ce premier essai clinique contrôlé à grande échelle sur le vaccin anticoquelucheux.

Cet essai est considéré comme étant «*l'un des plus grands tests sur le terrain de l'histoire de la chasse au microbe*» selon Paul DeKruif (1890-1971) un grand nom de la Recherche Clinique en microbiologie ⁽⁶⁹⁾.

Même si les essais cliniques modernes ont été lancés par Lind au XVIIIème siècle, le XXème siècle est marqué par le début officiel de l'histoire moderne des essais cliniques. En effet, le rapport publié en 1948 par le British Medical Research Council concernant l'essai clinique contrôlé de streptomycine versus placebo contre la tuberculose pulmonaire est mondialement reconnu par la communauté scientifique et est ainsi un repère méthodologique dans le domaine de la Recherche Clinique ^(70,71).

Le rapport de cet essai qui se consacre à la méthode des essais cliniques randomisés et contrôlés modernes aux résultats impeccables a justifié auprès des praticiens l'intérêt d'une méthodologie rigoureuse. Dans un article, *The emergence of medical statistics*, publié plus de quarante ans après cet essai, Austin Bradford Hill, précédemment cité, dit «*Je pense qu'il ne fait aucun doute que ce fut le premier essai strictement contrôlé, il ouvrit la voie à une nouvelle ère de la médecine*» ^(23,67,72).

A noter que quatre ans auparavant, au cours de la Seconde Guerre mondiale, le médecin britannique Philip Montagu D'Arcy Hart (1900-2006) assisté de son épouse Ruth (1913-2007) et de Joan Faulkner (1913-2001), a conçu, dirigé et rendu compte d'un essai clinique multicentrique contrôlé de la patuline dans le rhume ^(73,74).

Philip D'Arcy Hart et Joan Faulkner ont reconnu l'importance d'empêcher la connaissance préalable des allocations des patients admis à l'étude, c'est-à-dire à l'aveugle. Pour ce faire, ils ont mis au point un système impliquant l'utilisation de deux groupes de patuline et de deux groupes placebo, en affectant les patients à l'un de ces quatre groupes avec une rotation stricte. Dans le rapport, Philip D'Arcy Hart explique qu'ils ont eu des difficultés à mettre au point les procédures garantissant que ni le patient, ni le personnel médical ne sauraient quel traitement était administré.

C'est ce dernier aspect qui fait que cet essai sur la patuline aurait pu être considéré comme le premier essai multicentrique contrôlé marquant le début de la Recherche Clinique moderne, mais il fut éclipsé par le célèbre essai sur la streptomycine du fait qu'aucun effet bénéfique de la patuline n'a été détecté ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

À la fin des années 50, le British Medical Research Council a acquis une expérience considérable dans la conception, la réalisation, l'analyse et la publication d'essais contrôlés.

En 1960, Austin Bradford Hill publie son livre *Controlled clinical trials*, dans lequel il y définit les objectifs, l'éthique des essais cliniques contrôlés, la construction de groupes comparables, les critères de diagnostic et d'évaluation dans les essais cliniques ^(76,77).

Dans cette même période, Isabella Leitch (1890-1980) est l'une des premières à reconnaître que les analyses de résultats de recherche secondaire doivent respecter les mêmes principes scientifiques que celles établies pour les résultats de recherche primaire ou principale ^(78,79).

La fin du XXème siècle marque le début des essais de plus en plus gros, notamment au milieu des années 1980, grâce à une collaboration, le groupe italien GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) a publié le premier rapport d'un méga-essai. Il a confirmé les effets bénéfiques de la thrombolyse après une crise cardiaque. Cet essai a répertorié 11 806 patients dans 176 unités de soins sur une période courte de 17 mois ^(80,81).

John Simes, en 1986, a proposé l'enregistrement international de tous les essais cliniques. Cette proposition a été faite après avoir montré que les conclusions concernant les traitements du cancer de l'ovaire différaient selon que les résultats des essais cliniques étaient publiés ou non ^(82,83).

Les essais cliniques du monde entier sont enregistrés dans des bases de données, notamment une majorité d'entre eux sont enregistrés dans une base de données internet disponible au grand public (site internet *ClinicalTrial.gov*). La Déclaration de Helsinki, que nous reverrons plus précisément dans la partie suivante, indique que « *Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche* » ⁽⁸⁴⁾.

L'enregistrement des essais cliniques est reconnu internationalement comme un devoir scientifique, éthique et moral. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a identifié de nombreux bénéfices à l'enregistrement des essais cliniques, par exemple, la prévention contre les publications biaisées, la promotion d'une collaboration efficace entre les chercheurs et l'amélioration de la qualité générale des essais cliniques ^(85,86).

En complément, Kay Dickersin, biologiste et épidémiologiste américaine, explique dans un compte rendu d'étude qu'il existe une association statistiquement significative entre les résultats significatifs et la publication. Pour arriver à cette conclusion, elle a mis en place une recherche regroupant le suivi de 737 études, elle a pu ainsi mettre en évidence les sous-rapports biaisés de la recherche, les biais de publication et les biais de déclaration des recherches ^(87,88).

Ce qui montre, une fois de plus, la nécessité de la publication et de l'enregistrement des essais cliniques.

Un rapport nommé *A proposal for structured reporting of randomized controlled trials* publié en 1994 fait état de la première collaboration internationale qui a permis de s'accorder sur les détails nécessaires à fournir dans les rapports d'essais cliniques contrôlés. Cette collaboration permet une harmonisation des essais cliniques ^(89,90).

Plus récemment, en 2012, Jelena Savović a examiné les relations entre les caractéristiques de la conception d'un essai clinique et les estimations des effets du traitement. Les résultats de sa recherche ont mis en évidence l'importance de l'évaluation des résultats en aveugle pour réduire les biais des observateurs et des mesures ^(91,92).

Ainsi pour débiter un essai clinique, il est indispensable de mettre en place une méthodologie minutieuse, identifier le besoin, poser des hypothèses qui vont permettre d'atteindre des objectifs et des conclusions, le tout encadré d'une statistique infaillible. L'évolution de la méthodologie de la recherche est intimement liée à l'arrivée du principe de la randomisation.

c) Randomisation

Le principe de la randomisation prend naissance au milieu du XVIIème siècle (1648), le médecin flamand Jean-Baptiste Van Helmont (1576-1644), dans son œuvre *Ortus medicinæ: Id est Initia physicæ inaudita*, proposa de procéder à un tirage au sort afin de décider quels patients seraient traités par des médecins avec saignée et purge, et lesquels par ses soins ^(93,94).

C'est ainsi que se définit le principe de randomisation. Pour pouvoir attribuer la différence observée entre les deux groupes au seul traitement étudié, il faut pouvoir comparer deux groupes strictement comparables en tous points (âge, sexe, poids, gravité, complications, ancienneté de la maladie), à l'exception du traitement reçu ⁽⁹⁵⁾. La randomisation donne en moyenne à chaque participant la même chance d'être assigné dans un groupe ou dans l'autre et assure un jugement de causalité, c'est-à-dire qu'en absence de biais de sélection, toute différence observée après traitement pourra être imputée à la seule différence des traitements ^(95,96).

Ainsi, pour constituer deux groupes comparables, il faut une attribution aléatoire des traitements. Nous définissons ce type d'essai clinique par **essai randomisé** (tirage au sort).

En effet, Jean-Baptiste Van Helmont utilise un essai clinique comparatif et randomisé où deux groupes de patients sont tirés au sort. Il expose également l'objectif attendu qui permettra de conclure et de déterminer la meilleure pratique médicale « *Nous verrons combien de funérailles chacun aura* », qui est le nombre de décès dans chaque groupe ^(93,94).

Lind, fondateur des essais cliniques modernes, a également utilisé le principe de la randomisation pour mener à bien son expérience dans son essai clinique sur le scorbut en 1747 ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

L'essai à l'aveugle de Georges Löhner en 1835 met également en avant l'utilisation de la randomisation. En effet, une liste indiquant les numéros des flacons avec et sans la dilution a été établie et scellée. Les noms des participants et le numéro de la fiole que chacun avait reçus ont été inscrits sur une deuxième liste, ainsi l'affectation à un groupe ou à l'autre était parfaitement randomisée ^(55,56).

Au début du XX^{ème} siècle, de nombreux essais utilisant la randomisation ont été mis en place pour traiter la peste et le choléra. Waldemar Haffkine (1860-1930), un médecin et bactériologiste russe travaillant en Inde, organisa des essais d'allocation alternée pour tester les traitements sériques du choléra et de la peste ^(97,98,99). À l'Institut Pasteur, il mit ainsi au point le premier vaccin efficace contre le choléra, qu'il utilisa ensuite à grande échelle en Inde ⁽⁹⁹⁾.

Au même moment, Nasarwanji Hormusji Choksy (1861-1939) a utilisé la méthode alternative pour générer des groupes de comparaison dans l'évaluation des effets des traitements sériques de la peste et du choléra à Bombay ^(100,101).

Choksy est considéré dans le monde scientifique comme étant un des pionniers des essais cliniques contrôlés. Il a été l'un des premiers chercheurs à utiliser une autre répartition des patients pour créer des groupes de comparaison de traitements similaires. Choksy a mené une campagne diligente en faveur de la vaccination antivariolique, montrant par des statistiques soigneusement rassemblées que même une primo-vaccination réduisait la mortalité des cas ^(100,102).

Une année après l'essai de Choksy, les chercheurs italiens Alessandro Lustig Piacuzzi (1857-1939) et Gino Galeotti (1867-1921) ont aussi utilisé un système alternatif pour créer des groupes de comparaison permettant de tester le sérum antitoxique de la peste en Inde. La randomisation minutieuse utilisée est parfaitement expliquée dans l'œuvre *Trattato di patologia generale* ^(101,103-105).

La période des années 1940 est la période au cours de laquelle nous pouvons affirmer que les essais randomisés sont nés ⁽¹⁰⁶⁾.

En effet, en 1941, le médecin américain Joseph Bell (1904-1968), dans un compte rendu clairement rédigé de son essai du vaccin contre la coqueluche, signale son utilisation d'échantillons aléatoires pour générer des groupes témoins non biaisés ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Nous pouvons également revenir sur le rapport de 1948 de l'essai randomisé du British Medical Research Council sur la streptomycine pour le traitement de la tuberculose pulmonaire qui fournissait des informations détaillées sur l'essai et en particulier sur les mesures prises pour prévenir la présomption d'assignation de traitement ^(70,71).

La naissance de la randomisation au sens moderne découle de ces nouveaux essais cliniques qui se mettent en place. Notamment, Ronald Fisher (1890-1962), biologiste et statisticien, et Austin Bradford Hill sont les principales figures qui marquent le début de l'utilisation de la randomisation expérimentale ⁽³³⁾.

Fisher construit les fondements statistiques de la méthodologie et la structure expérimentale de la randomisation et Austin Bradford Hill applique la randomisation à la médecine ⁽¹⁰⁹⁾.

Austin Bradford Hill a fait de la randomisation l'outil le plus utilisé dans la Recherche Clinique, qui va devenir le *Gold Standard* des essais cliniques, permettant de fournir des preuves solides ⁽¹⁰⁹⁾.

Cette modernisation de la Recherche Clinique fait que la conception des essais devient de plus en plus sophistiquée, en effet, l'essai factoriel des traitements des ulcères gastriques réalisé en 1952 par les médecins britanniques Richard Doll (1912-2005) et Frank Pygott fournit une illustration de la manière dont il est possible de comparer plus d'un traitement au placebo dans un seul essai ^(110,111).

En effet, dans les deux séries, les patients ont été divisés en sous groupes de quatre, à l'intérieur desquels chacun des participants a été attribué au hasard à l'un des quatre bras de randomisation (soit acide ascorbique et phénobarbital, soit acide ascorbique et placebo, soit placebo et phénobarbital, ou encore deux placebos) ⁽¹¹¹⁾.

Depuis les années 1960, le médecin américain Thomas Chalmers (1917-1995) a été l'un des promoteurs les plus virulents des essais cliniques, suggérant que les nouveaux traitements insuffisamment évalués ne devraient être utilisés que dans des essais randomisés jusqu'à ce que leurs effets soient connus ^(112,113).

Il est considéré comme un pionnier des essais cliniques randomisés et des revues systématiques ⁽¹¹⁴⁾.

Nous avons pu voir dans ces précédentes recherches que l'expérimentation, la méthodologie et le principe de la randomisation des essais cliniques ont évolué au fil du temps, permettant ainsi à la Recherche Clinique de devenir une médecine fondée sur des preuves solides.

d) Médecine des preuves

La notion de médecine fondée sur des preuves est apparue à la fin du XVIIIème siècle.

En 1788, le médecin britannique William Black (1757-1827) a examiné l'évolution de la collecte, de l'analyse et de la présentation **d'éléments de preuve** concernant les effets des traitements dans son œuvre *A comparative view of the mortality of the human species at all ages* ^(115,116).

La présentation d'éléments de preuve est de nos jours obligatoire pour mettre un produit de santé sur le marché. Aucun produit de santé ne peut être commercialisé sans avoir fait ses preuves.

Dans un livre intitulé *The Elements of Medical Statistics* ⁽¹¹⁷⁾, publié en 1829, un médecin anglais, Francis Bisset Hawkins (1796-1894) a salué le remplacement des effets cliniques non quantifiés par des analyses statistiques évaluant les effets des traitements ^(117,118).

La notion des preuves apportées par calculs et par statistiques devient au cours des siècles de plus en plus fréquente dans le bienfondé d'un essai clinique, comme l'avait précédemment identifié William Black en 1788.

Au cours du XIX^{ème} siècle, Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787-1872) et Jules Gavarret (1809-1890), médecins et statisticiens, sont les précurseurs de la médecine fondée sur les preuves ⁽²³⁾.

Entre 1828 et 1835, Louis a comparé, dans un essai clinique, les taux de mortalité des patients atteints de pneumonie qui avaient été traités rapidement par saignée avec d'autres patients qui avaient été traités plus tard au cours de l'évolution de leur maladie ^(119,120). Il établit par comparaison rétrospective de deux groupes de malades que les sangsues n'apportent pas d'avantage par rapport à la non-intervention dans le traitement des pneumonies. Louis est le promoteur de la méthode numérique qui compte les faits, groupés selon leur ressemblance ^(33,120).

En 1840, Gavarret publie un livre intitulé *Principes généraux de statistique médicale* ⁽¹²¹⁾, sur l'analyse statistique des tests de traitement, soulignant l'importance de l'estimation de l'incertitude et du calcul des « limites d'oscillation » associées aux estimations des effets du traitement ^(33,121,122). C'est avec Jules Gavarret que se fonde véritablement la statistique médicale au sens moderne ⁽²³⁾.

Nous sommes bien dans les prémices de la Recherche Clinique car le concept de médecine fondée sur des preuves ou médecine factuelle a été développé deux siècles après la publication de l'œuvre de William Black.

Plus communément appelée Evidence Based Medicine (EBM) dans la communauté scientifique, l'EBM a été développée au début des années 1980 par la formalisation du concept de la médecine fondée sur les preuves au sein de la Faculté de médecine McMaster à Ontario, au Canada. Ce concept a été développé en réponse à l'accroissement constant des publications scientifiques qu'il fallait assimiler et intégrer à la pratique ⁽¹²³⁾.

Cette approche s'efforce de fonder, autant que possible, les décisions cliniques sur les données actuelles les plus probantes, c'est-à-dire, les études cliniques à plus haut niveau de preuve, en particulier les essais cliniques randomisés et les revues systématiques ⁽¹²³⁾.

David Lawrence Sackett, physicien canadien (1934-2015) considéré comme le pionnier de l'EBM par son livre *Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine*, écrit dans un article publié par The BMJ en 1996 que « *la médecine fondée sur les preuves consiste à utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient* » ⁽¹²⁴⁾.

En 1997, le terme MeSH Evidence-Based Medicine est créé, "*The process of systematically finding, appraising, and using contemporaneous research findings as the basis for clinical decisions. Evidence-based medicine asks questions, finds and appraises the relevant data, and harnesses that information for everyday clinical practice. Evidence-based medicine follows four steps: formulate a clear clinical question from a patient's problem; search the literature for relevant clinical articles; evaluate*

(critically appraise) the evidence for its validity and usefulness; implement useful findings in clinical practice”⁽¹²⁵⁾.

Tout ce que nous venons de présenter précédemment ne peut être réalisé sans l’Homme, l’être humain, qui est cœur de la Recherche Clinique. Il est à présent intéressant d’étudier quelle a été sa place dans l’évolution des essais cliniques.

e) Ethique

Nous avons pu observer dans les précédents paragraphes traitants de l’expérimentation, de la méthodologie, de la randomisation et de la médecine des preuves que la notion de l’être humain au cœur du processus n’a pas été définie.

La place de l’être humain, de la personne et de sa protection ne sont pas représentées dans ces exemples. L’être humain est une personne et la personne est un sujet de droit et ne peut être possédée par autrui. Le principe de protection de la personne est introduit dès le Vème siècle avant J.C. En effet, la célèbre expression latine dont l’origine reste inconnue, mais attribuée à Hippocrate « *Primum non nocere* », traduite en français par « *D’abord ne pas nuire* » mais aussi « *Avoir dans les maladies deux choses en vue : être utile ou ne pas nuire* »^(39,126), marquent la naissance de la notion de protection de la personne.

La notion d’éthique, et notamment la notion d’éthique médicale intervient très tôt dans l’histoire. Dans son ouvrage *L’Éthique à Nicomaque*, le célèbre philosophe grec Aristote (384 à 322 ans avant J.C) explique que des moyens immoraux ne se justifient pas par un but utile⁽¹²⁷⁾. Nous pouvons également citer François Rabelais (1494-1553) « *Science sans conscience n’est que ruine de l’âme* », citation tirée de *Pantagruel* qui amorce ainsi le principe de l’éthique médicale⁽¹²⁸⁾.

L’éthique médicale se définit par l’ensemble des règles de conduite des professionnels de santé vis-à-vis de leurs patients. L’éthique médicale participe à la fois de la déontologie (ensemble des règles internes à une profession), de la morale et de la science. L’éthique médicale concerne l’aspect limité à la santé d’une notion similaire mais plus vaste, la bioéthique, laquelle représente l’ensemble des mêmes règles appliquées à tous les domaines des sciences de la vie⁽¹²⁹⁾.

Le respect de l’éthique médicale constitue la meilleure garantie de la qualité des soins et de la liberté du malade, il témoigne de la recherche d’une certaine forme de sagesse, de « science avec conscience », dans l’exercice de la médecine contemporaine⁽¹²⁹⁾.

Même si Hippocrate, Aristote et Rabelais prenaient en compte l’immoralité des actes, il a été longtemps observé dans l’histoire de la Recherche Clinique un manque de moralité et ainsi d’éthique médicale. Comme nous l’avons expliqué précédemment, de nombreuses expérimentations ont été réalisées sur des condamnés à morts, notamment par l’école d’Alexandrie et par Maitland dans son expérimentation sur l’innocuité et l’efficacité de l’inoculation préventive de la variole au XVIIIème siècle.

La première notion de la protection des personnes apparaît en France en 1789 avec la Déclaration des droits de l'Homme et du Citoyen où sont exposés les droits naturels, inaliénables et sacrés de l'Homme. Le premier article explique que « Les Hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits »⁽¹³⁰⁾.

En 1803, Thomas Percival (1740-1804), médecin anglais et personnage emblématique de la santé, rédige le premier code d'éthique médicale nommé *Medical Ethics; or, a Code of Institutes and Precepts, Adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons*⁽¹³¹⁾, dans lequel, et pour la première fois dans l'histoire, le terme d'éthique médicale apparaît.

Il identifie ainsi que lorsqu'aucun traitement n'est connu, les intérêts du public exigent la recherche de nouveaux recours, « *scrupuleusement et consciencieusement gouvernés par une raison valable, une simple analogie ou un fait bien authentifié* »⁽¹³¹⁻¹³³⁾.

Les atrocités réalisées pour le compte d'expérimentation sur la personne humaine lors de la Seconde Guerre mondiale ont été punies par le procès de Nuremberg en 1947 et ont nécessité une prise de conscience de l'éthique et de l'expérimentation humaine par les autorités^(134,135). Le code de Nuremberg en est le point de départ, nous reviendrons sur ce sujet dans la seconde partie de ce chapitre.

Le code de Nuremberg a été suivi par la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme en 1948 mettant un point d'honneur à la liberté, à la sécurité, à l'égalité et à la dignité de la personne humaine. La dignité de la personne humaine est une valeur éminente s'attachant à tout être humain⁽¹³⁵⁾.

L'article 1^{er} de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme certifie que « *Tous les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droits. Ils sont doués de raison et de conscience et doivent agir les uns envers les autres dans un esprit de fraternité* »⁽¹³⁶⁾.

Le Code international d'éthique médicale officiel voit le jour en 1949, il expose les devoirs généraux des médecins, leurs devoirs envers les malades et envers leurs collègues⁽¹³⁷⁾.

Dans le cadre d'un essai clinique de nos jours, il existe deux grands principes éthiques. Le premier est la protection des participants avec comme notion le respect de la dignité et l'obtention du consentement du participant, la notion de la bienfaisance et la non-malfaisance et enfin la notion de justice avec la règle d'équité. Une recherche médicale n'est légitime que si les populations chez lesquelles elle est menée ont de réelles chances d'en bénéficier⁽¹³⁵⁾. Nous sommes ici en opposition directe avec une citation connue « *la fin justifie les moyens* »⁽¹³⁸⁾ attribuée à Nicolas Machiavel (1469-1527), célèbre penseur italien.

Le second grand principe éthique est la justification de la recherche biomédicale. La recherche doit être scientifiquement justifiée sur la base d'une connaissance approfondie de l'état de l'art en la matière, elle doit être effectuée dans le respect des normes et obligations professionnelles et être conduite par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent, et enfin la recherche doit être approuvée par les instances compétentes après un examen pluridisciplinaire et indépendant⁽¹³⁵⁾.

Pour arriver à ces grands principes éthiques et à la protection des participants à un essai clinique, la réglementation de la Recherche Clinique a été façonnée au fil du temps, tout comme son histoire.

Pour conclure ce chapitre, nous pouvons dire que la Recherche Clinique s'est mise en place à l'aide de scientifiques, de chercheurs et de leurs expérimentations.

Nous pouvons concevoir par cet historique de la Recherche Clinique que celle-ci ne s'est pas modélisée en un jour. Elle n'a fait que muter et se peaufiner au fil des siècles, et continue à évoluer encore aujourd'hui.

Ainsi, il est maintenant intéressant de découvrir dans une seconde partie la réglementation encadrant la Recherche Clinique, qui découle des avancées scientifiques illustrées précédemment. La réglementation a muté et s'est peaufinée en association avec les avancées scientifiques mais également avec les dérives qui ont pu exister.

B. Les dérives de la Recherche Clinique et la réglementation

La réglementation qui encadre la Recherche Clinique aujourd'hui ne s'est pas créée en un jour. En effet, tout au long des deux derniers siècles, une succession de graves dérives dans les investigations menées sur l'Homme ont conduit le corps médical à adopter des normes éthiques et les sociétés à adapter leur législation tout en prenant en compte la notion d'éthique, la notion de réglementation et la notion d'assurance qualité.

a) Une portée éthique : les Déclarations

(1) Le Code de Nuremberg de 1947

Lors de la Seconde Guerre mondiale, de graves dérives ont été effectuées, notamment en matière de recherche. De nombreuses expérimentations sur l'Homme ont été perpétrées dans les camps de concentration nazis et les prisons.

Ces dérives ont été condamnées par le jugement du tribunal des crimes de guerre de Nuremberg. Le procès s'est déroulé du 20 Novembre 1945 au 1^{er} Octobre 1946, il a condamné les médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus au cours de la Seconde Guerre mondiale. Ce procès a marqué le début de la période moderne de la Recherche Clinique et dénonce ainsi l'absence de juridiction de l'expérimentation chez l'être humain ⁽¹³⁹⁾.

Le **Code de Nuremberg** de 1947 a fixé les dix principes fondamentaux éthiques de la recherche biomédicale, auxquels les médecins doivent se conformer lors de la réalisation d'expériences sur des sujets humains. Ce jugement a permis d'affirmer des principes éthiques primordiaux concernant la Recherche Clinique lors de la seconde partie du XX^{ème} siècle. Le Code de Nuremberg est la première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains ^(23,140).

Ce code institue ainsi dix principes d'éthique médicale. Il met tout particulièrement l'accent sur le **consentement volontaire du sujet** (plus connu de nos jours sous le terme de consentement éclairé), ce qui garantit une décision éclairée du sujet ⁽¹⁴⁰⁾.

Le consentement éclairé est un accord qu'un sujet (les tuteurs légaux lorsqu'il s'agit d'un enfant) doit donner au médecin par la signature d'un document écrit avant tout geste thérapeutique important après avoir été informé des complications et des risques éventuels que présente l'intervention ⁽¹⁴¹⁾.

Le consentement se définit de la manière suivante : « *Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes surnoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée* » ⁽¹⁴⁰⁾.

Le même code précise également que l'expérience doit être « *telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature* », « *construite et fondée de façon telle sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience* » et « *conduite de façon telle que soient évitées toute souffrance et toute atteinte, physiques et mentales, non nécessaires* » ⁽¹⁴⁰⁾.

Il est précisé qu'« *Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets* » et que « *le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience* » ⁽¹⁴⁰⁾.

Le code de Nuremberg expose également les dispositions et les moyens pour mener à bien les recherches dans le but de « *protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès* » ⁽¹⁴⁰⁾.

Ainsi, « *les expériences ne doivent être pratiquées que par des **personnes scientifiquement qualifiées**. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent* » ⁽¹⁴⁰⁾.

Et enfin, ce code de Nuremberg exprime que dans le déroulement de l'expérience, « *le sujet humain doit être **libre de mettre un terme à l'expérience** s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible* » et que « *le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire — dans l'exercice de la bonne foi, de la compétence du plus haut niveau et du jugement prudent qui sont requis de lui — qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience* » ⁽¹⁴⁰⁾.

Les principes établis par ce premier grand code pour la pratique médicale ont maintenant été étendus aux codes généraux d'éthique médicale.

(2) La Déclaration d'Helsinki de 1964

Le respect des 10 principes internationaux du Code de Nuremberg n'a cependant pas été nécessairement respecté. En effet, une quinzaine d'année après la publication du code de Nuremberg, il a été révélé en Janvier 1963 le scandale du « *Jewish Chronic Disease Hospital of New York* »⁽¹⁴²⁾. Dans le cadre d'une étude menée sur l'immunité dans le cancer, des chirurgiens ont transplanté des cellules vivantes cancéreuses chez 22 patients âgés non cancéreux qui étaient tous tenus dans l'ignorance, aucun consentement n'a été donné^(142,143), ce qui est en opposition directe avec le premier grand principe du code de Nuremberg.

En 1947, les institutions médicales mondiales décident de s'organiser de façon apolitique et créent l'Association Médicale Mondiale (AMM ou la WMA World Medical Association). Cette association publie, en 1949, un rapport sur « *Crimes de guerre et médecins : la trahison allemande et une redéfinition de l'éthique médicale* ». Cette publication est suivie d'une première Déclaration de Genève destinée à remplacer le serment d'Hippocrate et d'un code d'Éthique médicale^(135,139).

En 1964, lors de la dix-huitième assemblée médicale mondiale, est élaborée et adoptée la **Déclaration d'Helsinki** comme un énoncé de **principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains**, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables⁽⁸⁴⁾.

Ce texte fondateur reconnaît la nécessité des expérimentations humaines et fait le distinguo entre l'expérimentation thérapeutique effectuée au cours d'un acte de soin chez un patient et l'expérimentation non thérapeutique réalisée chez un homme sain ou malade dans le but d'étendre les connaissances scientifiques⁽¹³⁹⁾.

La Déclaration d'Helsinki présente comme un devoir l'information du sujet et de son consentement éclairé, ainsi que sa liberté de refuser cette participation^(84,139).

Ce document ne possède qu'une valeur morale, certes reconnue à travers le monde, mais n'ayant pas de valeur juridique. La Déclaration d'Helsinki a beaucoup plus d'influence dans le monde de la recherche que le Code de Nuremberg et s'adresse essentiellement aux médecins. Elle se présente comme un guide universel pour la recherche médicale en distinguant plus clairement la Recherche Clinique.

La Déclaration d'Helsinki a souvent été révisée et amendée afin d'être améliorée, elle a été revue neuf fois entre 1975 et 2013⁽⁸⁴⁾. Le texte de la déclaration adoptée en Octobre 2013 au Brésil, dernier amendement à ce jour, traduit un changement systématique et méthodologique important. Cette neuvième révision permet une meilleure compréhension des principes éthiques pour la recherche médicale sur des sujets humains^(84,144).

Nous pouvons en extraire plusieurs points⁽⁸⁴⁾:

- L'expérimentation doit avoir été préalablement réalisée en laboratoire et sur l'animal.
- L'objectif de la recherche doit être acceptable sur un plan éthique.

- Un protocole expérimental doit être soumis à un **comité d'éthique** indépendant désigné spécialement à cet effet. Ce dernier va examiner le protocole, y faire des commentaires, rendre un avis et des conseils.
- Les personnes qui effectuent la recherche doivent avoir une qualification scientifique.
- Une évaluation soigneuse des risques et des avantages prévisibles doit être réalisée pour l'individu préalablement au commencement de la recherche, l'individu pourra être sain ou malade.
- Notion de la garantie du respect et de l'intégrité de la vie privée du sujet se prêtant à la recherche.
- Le sujet participant doit avoir reçu une information détaillée du protocole de recherche avant de participer avec une information sur les objectifs, méthodes, bénéfices-risques et désagréments de l'étude.
- L'obtention obligatoire du consentement éclairé du sujet ou de son représentant légal en cas d'incapacité physique, psychique ou légale du sujet expérimental à consentir, avec l'affirmation du caractère révocable du consentement et de la possibilité du refus de participer.
- Le respect de l'exactitude des résultats en cas de publication.

La Déclaration tente de distinguer la mission sociale du médecin (veiller à la santé de l'être humain) et le progrès de la médecine qui passe par l'expérimentation comportant un risque pour le sujet de la recherche ⁽¹³⁹⁾.

(3) La Déclaration de Manille de 1981

Après le Code de Nuremberg en 1947 et la Déclaration d'Helsinki en 1964, les bases éthiques de la recherche ont été posées, nous pouvons ainsi penser mettre fin aux dérives de la Recherche Clinique.

Or, en 1966, Henry Knowles Beecher, éthicien médical et fondateur du Hastings Center Reports, a montré comment, dans les travaux publiés par la presse médicale anglo-saxonne, une proportion alarmante de protocoles expérimentaux bafouait les principes éthiques ⁽¹⁴³⁾. En effet, l'expérimentation humaine depuis la Seconde Guerre mondiale a créé de nombreux débats en raison de l'emploi de patients en tant que sujets expérimentaux. Ces derniers n'étaient généralement pas conscients de leurs implications et n'ont pas su qu'ils avaient fait l'objet d'une expérience. Un certain nombre de patients n'ont jamais reçu une explication satisfaisante sur les possibles risques.

Lors de la conférence de Brook Lodge sur les problèmes et les complexités de la recherche clinique, H.K. Beecher a commenté : "*Ce qui semble être des manquements à la conduite éthique dans l'expérimentation n'est pas rare, mais sont presque, craint-on, universels*" ^(143,145). De nombreux exemples d'essais cliniques montrent que les médecins investigateurs ont risqué la santé, voire même la vie de leurs sujets.

Un autre scandale a éclaté en 1972 concernant une étude menée entre 1932 et 1972 à Tuskegee aux Etats-Unis. Cette étude clinique fut menée par des médecins américains pour étudier l'évolution de la syphilis lorsque celle-ci n'est pas traitée. Les 400 participants étaient des Afro-américains pauvres qui se sont vu refuser le traitement à la

pénicilline, reconnue efficace et disponible en 1943. Les sujets inscrits dans l'étude clinique n'ont pas été informés sur le diagnostic et n'ont pas donné leur consentement éclairé ^(143,146).

Une autre dérive et non des moindres est une étude menée en Suède entre 1941 et 1975. Le scandale a éclaté en 1999. Entre 60 000 et 66 000 personnes ont été stérilisées contre leur volonté pour des raisons eugénistes ⁽¹⁴⁷⁾. L'eugénisme est une théorie cherchant à opérer une sélection sur les collectivités humaines à partir des lois de la génétique ⁽¹⁴⁸⁾.

Pour tenter de renforcer la mince réglementation de la Recherche Clinique et mettre fin aux dérives, a été créée à Manille en 1981, la **Déclaration de Manille** ⁽¹⁴⁹⁾. Elle s'inscrit dans la continuité de la déclaration d'Helsinki où l'on y retrouve les grands principes.

La Déclaration de Manille est un projet commun de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales « The Council For International Organizations Of Medical Sciences – CIOMS ». Il s'agit de **directives internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains**, et notamment dans le cas de populations vulnérables et peu au fait de la culture scientifique, comme les enfants et les déficients mentaux ⁽¹⁵⁰⁾.

Deux points importants sont à en tirer, le premier étant que le consentement éclairé est supposé utopique dans la situation de populations vulnérables, ce qui nécessite le recours à un tiers, le second point étant la proposition de la constitution de comités d'appréciation éthique indépendants, chargés de la révision des protocoles expérimentaux ^(150,151).

Cette déclaration constitue une étape importante dans la réflexion internationale sur l'organisation des recherches biomédicales. Elle n'a cependant pas de valeur légale en France ⁽¹⁴⁹⁾.

Les déclarations sont des textes solennels et ont une valeur de recommandation, elles n'ont aucun statut juridique. Il est à présent intéressant d'étudier d'un point de vue réglementaire l'encadrement de la Recherche Clinique, qui a lui aussi évolué dans le temps.

b) Une portée réglementaire : les Directives, les Lois et les Règlements

(1) Les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains

À la fin des années 1970, le CIOMS a entamé des travaux sur l'éthique et la recherche biomédicale en association avec l'OMS. En conséquence, le CIOMS a entrepris d'élaborer des **Lignes directrices** en coopération avec l'OMS. L'objectif de ces Lignes directrices était, et demeure, de fournir des principes éthiques approuvés à l'échelle mondiale ainsi que des commentaires détaillés sur la manière dont les principes éthiques universels doivent être appliqués, tout en portant une attention particulière aux recherches menées dans des environnements à faibles ressources. En 1982, le résultat de cette initiative conjointe a été intitulé : **Lignes directrices internationales d'éthique proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains** ⁽¹⁵²⁾.

Une directive impose un résultat à atteindre et laisse aux instances nationales toute compétence quant à la forme et aux moyens.

Ces lignes directrices, aussi appelées *guidelines*, reprennent 21 recommandations éthiques internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Elles décrivent les principes énoncés dans les textes internationaux concernant les recherches en matière de santé impliquant des participants humains ⁽¹⁵²⁾.

Les années 80-90 sont marquées par le déclenchement de la pandémie du Virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) et par une série d'essais à grande échelle de vaccins et de médicaments en vue de traiter ce syndrome. Ces années ont favorisé des avancées rapides de la médecine et de la biotechnologie, une évolution des pratiques en matière de recherche, avec les essais sur le terrain multinationaux ou l'expérimentation impliquant des groupes de population vulnérable ⁽¹⁵²⁾.

Ces lignes directrices ont évolué avec l'évolution médicale, une seconde version de lignes directrices a été créée en 1993 ⁽¹⁵²⁾.

Une version supplémentaire est apparue en 2002 car elles s'appliquaient principalement à des essais cliniques menés par des promoteurs extérieurs dans des environnements à faibles ressources ⁽¹⁵²⁾. Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique ⁽¹⁰⁾.

La quatrième et dernière mise à jour des Lignes directrices date de 2016. Depuis 2002, plusieurs évolutions avaient été constatées, notamment : une importance accrue des recherches transnationales, la nécessité de clarifier ce qui entre dans la définition des recherches équitables dans les environnements à faibles ressources, la place plus importante de l'engagement communautaire dans la recherche, la conscience que l'exclusion de groupes potentiellement vulnérables avait appauvri la base de connaissances obtenue dans de nombreux cas et l'augmentation des recherches sur les méga-données ⁽¹⁵²⁾.

(2) La Loi informatique et liberté de 1978

La première loi encadrant le domaine de la recherche en France est la Loi informatique et liberté de 1978 ⁽¹⁵³⁾.

Une loi est une disposition prise par une délibération du Parlement par opposition au règlement qui est émis par une des autorités administratives auxquelles les lois constitutionnelles ont conféré un pouvoir réglementaire ⁽¹⁵⁴⁾.

La Loi informatique et liberté 78-17 du 6 Janvier 1978 a introduit les normes à respecter lors de la collecte, du traitement et de la conservation des données personnelles. Elle précise les compétences de contrôle et de santé de la Commission Nationales de l'Information et des Libertés (CNIL) qui est une autorité administrative indépendante ^(150,153,155).

Le chapitre IX (Traitements des données à caractères personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé) de cette loi se concentre sur la recherche dans

le domaine de la santé et le traitement des données recueillies lors des recherches cliniques ⁽¹⁵³⁾.

Il est expliqué que toute personne ayant en charge ou accès à ces données est tenue au secret professionnel, ce qui renforce la protection des sujets participant à une recherche biomédicale. La récolte des données fait partie du consentement éclairé ⁽¹⁵³⁾.

Le règlement 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données a abrogé cette loi ^(153,155).

La protection des données des participants à un essai clinique est maintenant encadrée par le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) ⁽¹⁵⁶⁾.

Le nouveau règlement européen sur la protection des données personnelles est entré en application le 25 mai 2018 ⁽¹⁵⁶⁾.

La protection des données suit trois objectifs, notamment renforcer les droits des personnes, responsabiliser les acteurs traitant des données et crédibiliser la régulation grâce à une coopération renforcée entre les autorités de protection des données, qui pourront adopter des décisions communes lorsque les traitements de données seront transnationaux et des sanctions renforcées ⁽¹⁵⁶⁾.

(3) La Loi Huriel-Sérusclat de 1988

S'inspirant de la Déclaration d'Helsinki de 1964, une **loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales** a vu le jour en France le 20 Décembre 1988, la loi Huriel-Sérusclat. Cette loi est la première à donner un réel cadre législatif, juridique et réglementaire à la Recherche Clinique en France ^(139,157,158).

C'est un tournant essentiel dans l'histoire du développement des essais cliniques en France ⁽¹³⁹⁾.

Elle est composée de six chapitres : les principes généraux, le consentement de la personne, les Comités Consultatifs de Protection des personnes, les recherches sans bénéfice individuel direct, les dispositions particulières à certaines recherches et enfin les dispositions pénales ^(157,158).

La loi Huriel-Sérusclat met en avant la protection obligatoire des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, notamment au regard du consentement du sujet et de l'information sur la recherche et des risques encourus ^(139,157-159).

Le devoir d'information des personnes se prêtant à la recherche devient obligatoire avec la nécessité de recueillir par écrit, le consentement libre et éclairé. Les investigateurs sont ainsi dans l'obligation de fournir aux sujets toutes les informations nécessaires avant le début d'une étude et avant d'obtenir leur consentement écrit ^(139,157-159).

Il est également défini l'obligation d'une évaluation préalable et permanente du rapport bénéfice/risque, ceci passe par la mise en place de Comités Consultatifs pour la

Protection des Personnes (CCPP) ^(157,159,159), aujourd'hui appelés Comités de Protection des Personnes (CPP).

Ces comités sont consultés pour toutes recherches biomédicales et rendent un avis favorable ou non à une recherche par l'appréciation d'un dossier de soumission. L'investigateur va ainsi défendre son projet de recherche devant un comité consultatif indépendant composé de personnes représentant la société civile non médicale ^(139,157-159).

Les rôles et responsabilités des investigateurs et des promoteurs impliqués dans la recherche sont définis ainsi qu'une obligation pour le promoteur de contracter une assurance spécifique et de déclarer à l'administration l'intention de la recherche, permettant une démarche de sécurité et de transparence ^(139,157-159).

La loi Huriet-Sérusclat a profondément modifié le statut de l'expert clinicien investigateur et facilité la formulation des droits des participants à une recherche biomédicale ⁽¹³⁹⁾.

Elle met également en place les sanctions pénales en cas de non-respect à ces principes ^(157,158).

Elle a également favorisé l'adoption par la Commission Européenne de la directive de 2001/20/CE d'Avril 2001 sur les essais cliniques des médicaments que nous verrons par la suite ⁽¹³⁹⁾.

Les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales seront ensuite renforcées par la Loi du 9 Août 2004 relative à la politique de santé publique qui introduit dans le droit français la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾.

(4) La Directive 2001/20/CE

La Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne du 4 Avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)** dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, est applicable depuis le 1^{er} Mai 2004 ⁽¹⁶⁰⁾.

Elle s'applique aux études interventionnelles pour les médicaments chimiques, biologiques et homéopathiques, toutes phases confondues (I, II, III et IV) menées dans tous les pays, y compris les pays hors Union Européenne.

Elle vise à **harmoniser les législations européennes** en matière d'essais cliniques sur les médicaments notamment sur la protection des personnes et la qualité des essais et des médicaments (BPC, BPF), elle donne un cadre légal européen pour la Recherche Clinique ⁽¹⁶¹⁾.

Elle vise à harmoniser les pratiques entre les Etats facilitant ainsi les procédures, les délais et les documents et permet ainsi la libre circulation des médicaments entre les pays membres.

Egalement, elle met un point d'honneur sur les échanges d'informations avec la création de bases de données européennes, comme les outils EudraCT et Eudravigilance qui permettent une meilleure surveillance des essais et facilitent le principe de la transparence des données ⁽¹⁶¹⁾.

C'est la première directive entrant dans le processus d'harmonisation de la législation entre les Etats membres de l'Union Européenne, ce qui permet un encadrement plus strict des essais cliniques.

Ces nouvelles dispositions doivent être transposées dans les textes législatifs de tous les Etats membres.

Cette directive sera ensuite abrogée par le Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain de 2014 ⁽¹⁵⁰⁾.

(5) La Loi de Santé Publique du 9 Août 2004

La loi relative à la politique de Santé Publique du 9 août 2004 est la transposition en droit français de la Directive Européenne 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments et de la loi Huriet-Sérusclat qui était jusque-là le texte législatif français de référence. Elle révisé ainsi les règles nationales encadrant la Recherche Clinique.

Cette loi est entrée en vigueur le 27 Août 2006 par le Décret d'application du 26 avril 2006 ^(161,162).

Parmi les grandes évolutions apportées par la loi de Santé Publique, il faut noter la modification de la classification de la Recherche Clinique se basant désormais sur une évaluation de la balance bénéfice/risque pour les personnes participant à la recherche et non plus sur la notion de bénéfice individuel, ainsi la loi distingue les recherches biomédicales (RBM) et recherches en soins courants. La loi s'applique à toutes les recherches dites « interventionnelles » alors que les recherches « non interventionnelles » ne rentrent pas dans le cadre. L'article L.1121-1 fixe les conditions des **recherches biomédicales pratiquées et organisées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales** ^(150,161,162).

Elle énonce dans le premier chapitre les définitions des recherches biomédicales avec les conditions de réalisation des recherches biomédicales, notamment la protection des personnes fragiles et le bénéfice/risque ; la responsabilité du promoteur avec le financement, les assurances, les indemnisations et les dépôts aux autorités ; les conditions et exigences renforcées des lieux de recherche ⁽¹⁶²⁾.

Dans le second chapitre relatif à l'information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et le recueil de son consentement, nous retrouvons l'importance du consentement et les modalités de son recueil (mineur, situation d'urgence, majeur

protégé, personne privée de liberté par une décision judiciaire) et l'importance du contenu de la note d'information ⁽¹⁶²⁾.

Les chapitres suivants intègrent au droit français la notion des Comités de protection des personnes (CPP) qui deviennent obligatoires et non plus consultatifs, et des autorités compétentes comme l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) qui a un rôle renforcé et donne l'autorisation des essais cliniques ⁽¹⁶²⁾.

La loi de santé publique du 9 Août 2004 impose également au promoteur de déclarer tout fait nouveau au CPP et à l'autorité compétente. S'en suit l'exposition des dispositions particulières à certaines recherches et les dispositions pénales ^(150,162).

Les moyens d'application de la loi sont les suivants ⁽¹⁵⁰⁾:

L'application de cette loi est arrivée avec le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales, pris en application de la loi de santé publique. En 2006, ont suivi 3 arrêtés, l'arrêté du 27 Avril 2006 définit la liste des informations transmises par l'ANSM à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne, l'arrêté du 19 Mai 2006 renforce la brochure investigateur, le rapport de sécurité, les modifications substantielles, la fin de recherche et le rapport final, et enfin l'arrêté du 24 mai 2006 qui est relatif au dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale et d'avis du CPP, au protocole et aux déclarations d'effets indésirables et de faits nouveaux ⁽¹⁶²⁾.

(6) La Directive 2005/28/CE

Vient ensuite la Directive 2005/28/CE qui constitue un guide établissant les **principes des Bonnes Pratiques Cliniques relatives aux essais cliniques sur les médicaments expérimentaux à usage humain**. Elle expose les exigences en matière de planification, de mise en place, de conduite et d'archivage des données d'un essai clinique pour garantir la qualité et la crédibilité des données, ainsi que la protection des droits et de l'intégrité des personnes qui y participent. Il définit les responsabilités du promoteur et de l'investigateur, et les procédures d'inspection et les qualifications requises des inspecteurs ^(163,164).

Elle expose également les prérequis de fabrication et d'importation des médicaments expérimentaux.

Des recommandations de bonnes pratiques pour les recherches sur les personnes ne portant pas sur le médicament sont prévues par la réglementation.

(7) La Loi de Bioéthique de 2011

La Loi de Bioéthique n°2011-814 du 7 juillet 2011 s'intéresse aux activités médicales et de recherches qui utilisent des éléments du corps humain (par exemple : les greffes, les recherches ayant comme objet l'embryon et les cellules embryonnaires) ⁽¹⁶⁵⁾.

Cette loi est en réalité l'aboutissement des révisions des lois de 1994 où trois lois ont été promulguées, la loi 1er juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vue précédemment ; la loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain ; et la loi 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Cette dernière loi a fait l'objet d'une révision en 2004 ^(165,166).

Les lois de bioéthique de 1994 recouvraient les dispositions relevant du domaine de la santé publique ou de la protection des personnes se prêtant à des recherches médicales ⁽¹⁶⁶⁾.

(8) La loi Jardé n°2012-300

La Loi Jardé n°2012-300 relative **aux recherches impliquant la personne humaine** a été promulguée le 5 mars 2012 ⁽¹⁶⁷⁾. Cette promulgation a été réalisée dans le but d'une évolution réglementaire de la Recherche Clinique et dans la continuité de la Directive 2001/20/CE ; elle prévoit une réorganisation des catégories de recherches portant sur l'être humain en tenant compte du niveau de risque encouru par les personnes, et en donnant un cadre unique à ces recherches et une clarification d'implication des CPP.

La loi Jardé a été modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et modifie la loi de Santé Publique du 9 Août 2004 ⁽¹⁶⁸⁾.

Le décret d'application n°2016-1537 est paru le 16 Novembre 2016, publié le lendemain au Journal Officiel ⁽¹⁶⁹⁾.

Quatre années se sont écoulées entre la promulgation de la loi Jardé et sa publication au Journal Officiel. En effet, les lourds changements prévus par la loi ont un impact conséquent sur l'organisation de la Recherche Clinique et sa mise en application. S'ajoute à cela l'adoption en 2014 du Règlement Européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain qui abroge la Directive 2001/20/CE et s'applique directement, en l'état, à l'ensemble des Etats Membres ⁽¹⁷⁰⁾.

C'est à partir du décret d'application que les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont désignées par le terme unique de « Recherche Impliquant la Personne Humaine » (RIPH) ^(171,172).

L'article L1121-1 du Code de la Santé Publique distingue trois catégories de RIPH selon le niveau de risque encouru par le participant ⁽¹³⁾.

La première catégorie regroupe les recherches interventionnelles (RI) qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Cette catégorie peut concerner les essais sur médicaments, les essais sur produits de santé et enfin des essais hors produits de santé ⁽¹³⁾.

La seconde catégorie concerne les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales (RIRM), dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les recherches interventionnelles à risques et à contraintes minimales ne sont pas applicables aux médicaments et concernent exclusivement les essais sur produits de santé (hors médicaments) et les essais hors produits de santé, comme par exemple les essais permettant l'évaluation des soins courants ⁽¹³⁾.

La troisième et dernière catégorie regroupe les recherches non interventionnelles (RNI) qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Avant la loi Jardé, il y avait une absence de régime juridique à l'égard de ces recherches ⁽¹³⁾.

Ce sont les recherches observationnelles réalisées dans la pratique courante, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Un socle réglementaire commun est défini pour toutes les catégories de recherche, notamment par un renforcement des responsabilités et des obligations du **promoteur** et l'obtention d'un **avis favorable du CPP** pour ces trois catégories. **L'autorisation de l'ANSM** est obligatoire pour les recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Pour les catégories deux et trois, en plus de l'avis favorable du CPP, le promoteur doit fournir le résumé de la recherche à l'ANSM à titre indicatif. Également, pour les trois catégories de recherche, il est obligatoire de déclarer auprès de la **CNIL** la constitution d'un fichier de collecte de données ^(150,161,167).

Le rôle du CPP est renforcé par la loi, il s'attache davantage aux respects de l'éthique et de la personne se prêtant à la recherche, notamment par l'évaluation de la balance bénéfices/risques. Une répartition aléatoire des dossiers entre les CPP est désormais réalisée ^(150,161,173,174).

L'information des personnes se prêtant à la recherche est obligatoire pour les trois catégories avec la remise d'un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux ^(167,173,174).

Les conditions d'obtention du consentement diffèrent en fonction de la catégorie. Pour les recherches interventionnelles, le consentement doit être libre, éclairé et écrit ; pour les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales, il doit également être libre et éclairé, mais peut-être obtenu de façon expresse (à l'oral ou à l'écrit). Tandis que, dans le cas des recherches non interventionnelles, il n'y a pas de consentement, mais il est nécessaire d'obtenir la non-opposition à la participation de la personne ^(167,173,174).

Ces derniers ajustements de la loi ont été renforcés par l'incident dramatique survenu dans le cadre d'un essai clinique de phase I mené à Rennes par le centre de recherche Biotrial pour le compte du laboratoire Bial. Cet essai a été interrompu prématurément à la suite du décès d'un participant volontaire sain ⁽¹⁸⁾.

La Loi Jardé a ainsi redéfini les obligations en termes de vigilance des investigateurs et des promoteurs pour toutes les recherches portant sur la personne humaine. Les mesures de vigilance ont été renforcées de manière à mieux prendre en compte l'apparition de faits nouveaux ou d'effets indésirables graves ^(167,173,174).

L'Article R1123-46 du Code de la Santé Publique définit un « fait nouveau » pour les recherches impliquant la personne humaine comme « *toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche* » ⁽¹⁷⁵⁾. Pour les essais portant sur une première utilisation chez un volontaire sain, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau.

Par ailleurs, les conditions d'autorisation de certains lieux de recherche sont renforcées, notamment pour ceux concernant les premières administrations à l'Homme pour lesquelles les autorisations ne sont délivrées que pour trois ans au lieu de sept ^(167,173,174).

(9) Règlement Européen (UE) n°536/2014

Le Règlement européen relatif **aux essais cliniques de médicaments à usage humain** adopté le 16 Avril 2014 et publié au Journal Officiel le 27 Mai 2014, concerne toutes les recherches interventionnelles nationales et multinationales sur les médicaments et s'impose à tous les Etats Membres de l'Union Européenne. Il abroge la Directive 2001/20/CE ^(170,176).

L'objectif du règlement est de faciliter les essais cliniques ayant lieu dans plusieurs Etats Membres de l'Union européenne tout en garantissant la sécurité des participants. Il vise à renforcer l'innovation et l'attractivité pour la recherche, tout en renforçant la transparence et l'accès aux données au grand public. Il prévoit une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation des essais clinique, avec un dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur via un portail informatique centralisé de l'Union Européenne, permettant une simplification et une accélération des procédures de soumission et d'autorisation des essais cliniques ^(150,170,177).

Le règlement prévoit également un examen scientifique et éthique en 2 parties d'évaluation dans un délai fixé, avec une évaluation coordonnée entre Etats membres concernés aboutissant à une conclusion unique et une évaluation par chaque Etat membre concerné conduisant à une conclusion nationale ^(150,170,177).

Nous avons vu précédemment que la loi Jardé a segmenté la Recherche Clinique par catégories en fonction du potentiel risque encouru par la personne se prêtant à la recherche. Cette notion de risque a été introduite par la Règlement Européen n°536/2014. Le règlement met également un point d'honneur sur la responsabilité des investigateurs vis-à-vis du consentement, ce dernier doit être donné de façon libre ^(150,170,177).

L'entrée en vigueur du Règlement UE n° 536/2014 est prévue en 2020, sous réserve de la mise en place d'un portail européen unique pour l'ensemble des parties concernées pour les essais cliniques sur le médicament ⁽¹⁷⁸⁾.

c) Une portée d'Assurance Qualité : les Bonnes Pratiques Cliniques

Les années 70 ont été marquées par l'apparition de la **démarche Qualité** en Recherche Clinique et des **Good Clinical Practices** (GCP) aux USA. La Food and Drug Administration (FDA) a mis en place un programme d'Assurance Qualité dans les recherches biomédicales. En 1974, il y a l'adoption par le Congrès de textes réglementaires décrivant les obligations des promoteurs d'essais cliniques puis en 1978 celles des investigateurs. Les firmes pharmaceutiques ont rassemblé ces nouvelles dispositions à l'intention des médecins impliqués dans leurs essais sous la forme d'un livre intitulé *Good Clinical Practices*, mondialement reconnu de nos jours ^(179,180).

Une quinzaine d'années plus tard, la direction de la Pharmacie et du médicament ou Agence du médicament a créé et publié en 1987 la brochure des **Bonnes Pratiques Cliniques**, plus communément appelées BPC. Cette brochure est à l'attention des promoteurs et des investigateurs pour les essais cliniques de médicaments menés chez l'Homme. Cette brochure est entrée en vigueur en juillet 1991 ^(161,179-182).

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part. Ce sont des recommandations, des normes de nature évolutive. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés. Les BPC s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisées en France sur le médicament et ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude ^(182,183).

En 1995, l'Agence du médicament publie une version corrigée de ces bonnes pratiques cliniques, intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur ⁽¹⁸⁰⁾.

Ce texte a également été adopté par *The International Conference on Harmonization* (ICH), le 17 janvier 1997 sous le terme d'ICH-GCP. *L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* a pour objet l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament ⁽¹⁸⁴⁾.

En effet, c'est par une initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, qu'a abouti la production de différentes recommandations, dont les bonnes pratiques cliniques, les Good Clinical Practice Consolidated Guidelines, qui sont internationalement reconnues. Le texte, en langue anglaise et sans traduction officielle en langue française, est une référence pour les BPC. Cette collaboration permet une harmonisation de normes au niveau

international et contribue à la protection des sujets dans les essais cliniques, notamment dans un contexte de mondialisation croissante de la Recherche Clinique ^(161,180,181).

A noter que les BPC sont mentionnées dans l'Article L.1121-3 du Code de la Santé Publique et sont ainsi obligatoires ⁽¹⁸⁵⁾.

Cet article énonce l'ensemble des exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement, la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent ⁽¹⁸³⁾.

Par la suite, la version ICH des BPC est devenue obsolète par la publication au Journal Officiel de la Décision du 24 Novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches sur les personnes portant sur des médicaments à usage humain. Cette décision, issue de la Directive 2005/28/CE, a permis la transposition en droit français des recommandations de l'ICH-GCP ^(180,186).

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont indispensables, elles définissent le cadre de la recherche et fixent les responsabilités de chacun des acteurs. L'objectif des BPC est ainsi de garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants aux recherches. Le respect de ces normes permet l'assurance publique que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets des essais sont protégés. L'adhésion aux principes de bonnes pratiques cliniques est universellement reconnue comme une exigence critique pour la conduite de recherches impliquant des sujets humains ⁽¹⁸²⁾.

En conclusion de ce chapitre, nous pouvons dire que l'encadrement réglementaire des essais cliniques s'inscrit dans la boucle du développement des médicaments et de l'innovation médicale. Nous pouvons constater que l'encadrement réglementaire de la Recherche Clinique est passé en 70 ans de simples recommandations à un système mondial de plus en plus contraignant. En effet, les nombreuses dérives en matière de Recherche Clinique ont conduit le monde médical à adopter des principes éthiques et la société à adapter une législation. Les exigences et les contraintes imposées par la réglementation en vigueur ont conduit et conduisent encore de nos jours la Recherche Clinique à s'organiser.

Après avoir exposé les fondements de la Recherche Clinique en mettant en lien son histoire et sa réglementation, nous allons dans le prochain chapitre nous intéresser au regard des patients vis-à-vis de la Recherche Clinique.

III. PROJET DE RECHERCHE

Comme nous avons pu le voir dans les précédents chapitres, la Recherche Clinique met en avant l'avancée scientifique et l'innovation médicale dans un cadre réglementaire strict. Il est important de noter qu'aucune recherche ne peut se réaliser sans la volonté des patients à participer à un essai clinique. En effet, les patients sont les principaux concernés, ils se situent au cœur du processus des essais cliniques.

Nous allons ainsi développer le projet de recherche mis en place au sein du service de cardiologie du CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier concernant la connaissance des patients à la Recherche Clinique et leur volonté à participer à un essai clinique.

Cette initiative se base sur un constat de l'équipe de recherche : de nombreux patients entrants dans le service de cardiologie ne sont pas conscients de l'existence de la Recherche Clinique, d'autres patients sont réfractaires dès lors que le terme de « Recherche Clinique » est prononcé.

L'intérêt de ce projet est ainsi d'étudier le regard et la connaissance des patients vis-à-vis de la Recherche Clinique et d'évaluer l'utilité d'une information sur le sujet.

Nous allons présenter par la suite les différents items du protocole de recherche.

A. Titre de la recherche

L'information donnée aux patients sur les essais cliniques est-elle utile et facilite-t-elle leur acceptation d'y participer ?

B. Objectifs et critères de jugement de la recherche

a) *Objectif principal*

Evaluer l'impact d'une information donnée sur la Recherche Clinique sur les connaissances des patients à ce sujet.

b) *Objectifs secondaires*

Evaluer l'impact d'une information donnée sur la Recherche Clinique sur l'acceptation des patients à participer à des essais cliniques.

Evaluer l'impact de cette information sur le type d'essai clinique proposé.

c) *Critère de jugement principal*

Taux de patients ayant amélioré leur connaissance sur la Recherche Clinique d'au moins un point en réponse à un questionnaire standardisé avant et après qu'ils ont reçu une information sur la Recherche Clinique.

d) Critères de jugement secondaire

Taux de réponses des patients quant à leur acceptation à participer à des essais cliniques avant et après qu'ils ont reçu une information sur les essais cliniques.

Taux de réponses des patients en fonction du type d'essai clinique proposé.

C. Définition de l'hypothèse

Nous faisons l'hypothèse qu'une information donnée aux patients sur les essais cliniques augmente leurs connaissances sur le sujet et facilite leur acceptation d'y participer.

D. Les moyens de mise en place de la recherche

a) Population de la recherche

(1) Critères d'inclusion et critères de non-inclusion

Critères d'inclusion :

- Patient ayant au moins 18 ans au moment de la signature du consentement éclairé
- Patient n'ayant jamais participé à un essai clinique
- Patient hospitalisé dans le service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve pour une durée minimale de deux jours

Critères de non-inclusion :

- Refus du patient de participer à l'étude
- Mauvaise connaissance de la langue française

(2) Nombre de Sujets Nécessaires

Le calcul du Nombre de Sujets Nécessaires (NSN) assure à l'étude une puissance statistique suffisante et permet de mettre en évidence une différence.

Ce calcul du NSN repose sur l'objectif principal et le critère de jugement principal.

Définition des paramètres :

La proportion a été définie d'après les résultats de l'étude pilote menée sur 10 patients, nous avons estimé que 75% des patients amélioreront leur connaissance sur la Recherche Clinique suite à la formation proposée.

Proportion P = 75% = 0.75

Nous avons calculé le NSN permettant d'avoir une estimation avec une précision qui est la largeur de l'intervalle de confiance maximale souhaitée.

Largeur de l'intervalle de confiance maximale souhaitée $W = 25\% (+/-12,5\%) = 0.25$

Nous avons défini un intervalle de confiance IC à $95\% = 0,95$.

Détermination du NSN par le logiciel *Sample Size* :

Trial Parameters	Option 1
Confidence Interval Required	0,95
Width of Interval, w	0,25
Proportion, p_{plan}	0,75
Sample Size	47

Image 1 : Capture d'écran du logiciel *Sample Size*

A l'aide du logiciel, nous obtenons le résultat de 47 sujets à inclure.

Détermination du NSN manuellement :

Le NSN se calcule manuellement à l'aide des formules suivantes :

Avec α , le risque de première espèce :

$$\alpha = \frac{(1 - IC)}{2}$$

Et

$$NSN = \frac{4Z_{\alpha}^2 P(1 - P)}{W^2}$$

Calcul de α :

$$\alpha = \frac{(1 - IC)}{2} = \frac{(1 - 0,95)}{2} = 0.025$$

Détermination de Z par lecture de la table test Z ⁽¹⁸⁷⁾ :

TABLE TEST Z

α	0,05	0,01	0,001
$\alpha/2$	0,025	0,005	0,0005
Z	1,96	2,58	3,29

Figure 2 : Extrait de la table du test Z

Nous pouvons ainsi définir la valeur $Z = 1.96$ et calculer le NSN :

$$NSN = \frac{4Z_{\alpha}^2 P(1 - P)}{W^2} = \frac{4 \times 1.96^2 \times 0.75(1 - 0.75)}{0.25^2} = 46,099 \approx 47$$

Nous obtenons un nombre de sujets nécessaires à inclure égal à 47 (arrondi supérieur).

Ainsi, afin d'estimer le taux d'amélioration avec une précision de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de +/-12,5%, il est nécessaire d'inclure 47 sujets.

Etant donné la population ciblée, nous envisageons environ 10% de perdus de vue ou refus de remplir le 2ème questionnaire), le nombre total de sujets à inclure sera donc de 52 patients.

b) Schéma du plan de la recherche

(1) Déroulement de la recherche

Afin d'atteindre les objectifs de la recherche, un questionnaire permettant d'évaluer les connaissances des patients sur la recherche clinique a été mis en place au sein du service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (*Annexe 1*). Le jour de la formation, le questionnaire est complété par le participant ayant accepté d'intégrer l'étude après lecture de la note d'information qui lui est destinée (*Annexe 2*).

Une fois le questionnaire renseigné et corrigé, le score obtenu est communiqué au participant concerné (dans certains cas, cela peut permettre d'augmenter la motivation, la volonté des participants à s'informer). Une information sur la Recherche Clinique est proposée.

Cette information, directement liée au questionnaire, est présentée sous format vidéo ⁽¹⁸⁸⁾, implémentée par oral de données complémentaires. Les informations délivrées ont été standardisées afin d'éviter les biais.

Le lendemain de la dispensation de l'information à la Recherche Clinique, le second questionnaire, strictement identique au précédent, est à nouveau proposé à ces mêmes patients, permettant d'évaluer l'impact immédiat de l'information desservie.

Cette évaluation avant/après a permis de n'avoir qu'un seul groupe de patients, dans lequel chaque patient est son propre témoin.

(2) Questionnaire

Le questionnaire comporte 15 questions, soit à choix unique, soit à choix multiples.

Les questions 1 à 14 permettent de refléter les connaissances des patients et de répondre à l'objectif principal de la recherche. Ces dernières sont évaluées via un barème spécifique pour chaque question, barème défini en fonction de la justesse et la précision de la réponse :

- Pour une réponse juste et précise, 2 points sont attribués.
- Lors d'une question à choix multiple, une réponse juste mais imprécise, c'est-à-dire une réponse possédant au moins un item correct et au moins un item erroné, 1 point est attribué.
- Pour une réponse injustifiée, pas de point attribué.

La question 15 permet d'appréhender la volonté de participation des patients à un ou plusieurs types d'essais cliniques avant et après avoir bénéficié d'une information dédiée et ainsi de répondre aux objectifs secondaires.

Une phase pilote à ce projet a été réalisée en vue de valider le questionnaire de connaissance et d'appréhender sa compréhension par les patients. Le questionnaire a été testé auprès de dix patients hospitalisés dans le service de cardiologie.

(3) Justifications des questions posées

Un des premiers termes employés par un professionnel de santé qui souhaite proposer un essai clinique à un patient est le terme « Recherche clinique ». Il est donc fondamental que ce dernier soit bien compris et interprété par le patient. Ce sont ces premiers mots qui vont déterminer l'état d'esprit du patient face à cette recherche, notamment l'inquiétude, la curiosité, l'enthousiasme et d'autres encore.

Le patient doit bien comprendre que la recherche clinique n'est applicable qu'à l'Homme. (*Question 1 : Savez-vous ce que signifie le terme « Recherche clinique » ?*)

Elle est à bien différencier de la recherche fondamentale et préclinique, s'effectuant en amont de l'étude proposée. (*Question 5 : Pour mettre au point un nouveau médicament destiné à soigner des Hommes, les essais cliniques ont lieu...*)

La recherche clinique peut se mettre en place dans n'importe quelle structure de santé (hôpital, clinique, cabinet), à condition que celle-ci bénéficie du matériel nécessaire au bon déroulement de l'essai.

Un grand nombre de personnes pense que la recherche clinique ne concerne que l'étude de nouveaux médicaments. Or à chaque nouvelle innovation, qu'il s'agisse d'un nouveau dispositif médical, d'une nouvelle indication pour un traitement déjà commercialisé ou encore d'une nouvelle technique de prise en charge, des études cliniques sont mises en place. *(Question 2 : Une étude clinique peut porter sur...)*

Chacune d'entre elles font l'objet au préalable d'autorisations, liées aux différentes autorités compétences en France (Ministère de la Santé, ANSM, CPP, CNIL). Ces différents organismes ont autorité avant, pendant et après la recherche. *(Question 13 : Pour mettre en place et débiter un essai clinique, il est obligatoire d'avoir l'accord...)*

Chaque médicament vendu en pharmacie (à l'exception des traitements oncologiques) a systématiquement été testé sur de personnes volontaires dans le cadre d'études cliniques. *(Questions 3 : un nouveau médicament a-t-il fait l'objet d'essais chez l'Homme avant d'être vendu en pharmacie ?)*

Au cours de ces phases, le nombre de participants augmente progressivement, en partant de seulement quelques volontaires sains (à l'exception des essais en oncologie) pour arriver à des milliers de patients, par exemple dans des pathologies comme le diabète, l'insuffisance cardiaque. *(Question 11 : Un essai clinique peut se réaliser sur des personnes non malades ?)*

Les médicaments oncologiques sont des traitements utilisés pour atténuer, traiter un cancer. Ce sont des traitements cytotoxiques, lourds pour le patient avec de nombreux effets indésirables. C'est pourquoi, dès la première phase d'un essai clinique en oncologie, les participants à l'essai sont des patients atteints d'un cancer et non des volontaires sains.

Il est important de faire comprendre à la population que sans ces volontaires, aucun traitement n'aurait été commercialisé.

Le volontariat est un élément clé de la réussite des essais cliniques. L'objectif de ces essais est de tester l'efficacité du médicament et de savoir à quelle dose il est actif et à quelle dose il risque de devenir toxique.

Bien entendu tout le monde ne peut pas participer à un essai clinique, il faut que le volontaire corresponde à plusieurs critères, appelés critères d'inclusion, comme le sexe, l'âge, les antécédents médicaux et bien d'autres. Un pré-examen est réalisé par l'investigateur de l'essai afin de s'assurer que le participant corresponde à l'ensemble des critères définis. L'essai en question cible une pathologie spécifique et une population bien précise. *(Question 6 : Quelles sont les raisons qui amènent votre médecin à vous proposer de participer à un essai clinique ?)*

Toute participation à un essai clinique doit être décidée librement et en toute connaissance de cause, c'est le principe du consentement libre et éclairé. *(Question 9 : A quoi sert le formulaire de consentement éclairé que doit signer le patient participant à un essai clinique ?)*

En préambule à toute participation à un essai clinique, il est indispensable que le volontaire signe un formulaire de consentement. Ce consentement doit être pleinement éclairé sur la base d'une information complète qui a été fournie et mûrement réfléchi. Il est en effet important d'accorder un délai de réflexion, que le patient en parle à son entourage et avec son médecin afin de prendre la bonne décision.

Pendant toute la durée de l'étude, le médecin assumera la pleine responsabilité d'ordre médical concernant la sécurité de ses participants à un essai clinique, le consentement ne décharge en rien le médecin de ses obligations.

Chacun est libre de participer ou non à un essai clinique, c'est la base du volontariat. (*Question 7 : Etes-vous obligé de participer à un essai clinique, si on vous le propose ?*)

Une fois que le participant a donné son consentement, il est libre de changer d'avis et d'interrompre sa participation à tout moment. C'est un élément indispensable à présenter au participant. (*Question 10 : Si vous participez à un essai clinique, pouvez-vous arrêter votre participation avant qu'il ne soit terminé ?*)

La recherche est très encadrée, avec une protection des volontaires, cela garantit le déroulement éthique de ces essais pour le volontaire qui accepte d'y participer.

En cas de refus de participation ou de retrait de consentement pendant l'essai, il est important de rassurer les participants sur le fait que leur décision n'aura aucune influence sur la prise en charge médicale habituellement réalisée en soins courants. (*Question 8 : Si vous refusez de participer à un essai clinique, votre prise en charge médicale peut être modifiée ?*)

Une des particularités des essais cliniques, souvent méconnue du grand public et des patients, est qu'il existe des essais cliniques réalisés chez les enfants. En effet, il est nécessaire de réaliser des études pour des pathologies ayant une faible espérance de vie. Ajouté à cela, des dispositions sont mises en place, notamment les plans d'investigation pédiatriques (PIPs). (*Question 12 : Est-il possible à des enfants et adolescents malades de participer à des essais cliniques ?*)

Un des premiers a priori sur la recherche clinique est qu'elle est à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques en vue de commercialiser des produits et de faire des bénéfices. La recherche peut être initiée par différents acteurs, en effet cela peut être un industriel mais également un organisme public sous l'initiative d'un praticien qui par l'usage et la pratique peut trouver de nouvelles applications ou indications à des produits ou procédures existants. (*Question 4 : Savez-vous qui prend l'initiative d'un essai clinique ?*)

A noter également que la bonne conduite de l'étude repose sur le personnel médical mais aussi sur la participation active du patient, notamment dans la déclaration de tout événement lié à sa santé, et non seulement concernant l'essai, ceci permet de repérer tout effet qui pourrait être imputable au produit étudié. (*Question 14 : Selon vous, si vous participez à un essai clinique, il faut informer le médecin de l'essai en cas de...*).

(4) Méthodologie d'analyse des résultats

Pour répondre à l'objectif principal de la recherche, nous allons dans un premier temps procéder à une analyse descriptive des résultats obtenus aux questionnaires avant et après formation des participants à la Recherche Clinique.

Dans un second temps, nous réaliserons une analyse détaillée des réponses à chaque question pour ainsi vérifier le lien entre l'évolution des réponses et la formation proposée.

Dans un troisième temps, nous allons réaliser un test statistique permettant de vérifier la significativité des moyennes globales obtenues par les participants avant et après formation à la Recherche Clinique.

Ensuite, pour répondre aux objectifs secondaires, nous allons dans un premier temps, réaliser une analyse descriptive des résultats obtenus aux deux questionnaires.

Pour terminer, nous allons réaliser une analyse statistique permettant de vérifier la significativité des résultats obtenus par comparaison de proportion des réponses au premier et au second questionnaire et ainsi vérifier le lien entre l'évolution des réponses et la formation proposée.

Toutes les analyses sont présentées en Per Protocol, c'est-à-dire des analyses qui excluent de l'examen les résultats pour tous les patients qui n'ont pas répondu strictement aux critères stipulés dans le protocole ⁽¹⁸⁹⁾, dans notre cas, le refus de répondre au second questionnaire ou une sortie de l'étude prématurée.

E. Résultats

a) Recrutement

Le recrutement des participants à la recherche s'est déroulé du 13 Mars 2017 au 24 Mai 2017, au sein du service de cardiologie du CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier. 54 patients se sont vus proposer l'étude. Ces derniers étaient hospitalisés pour une durée minimale de deux jours au sein du service de cardiologie et n'avaient jamais participé à un essai clinique.

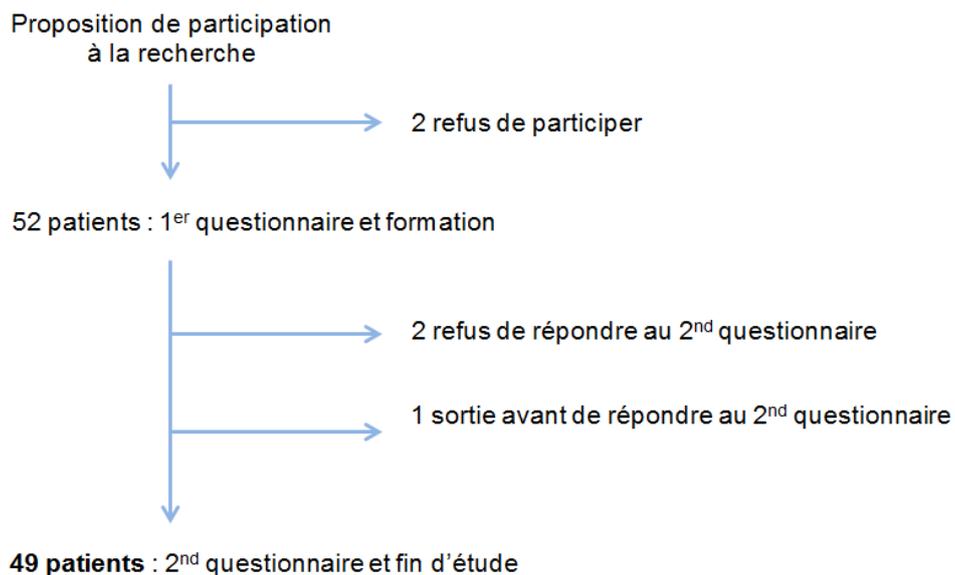


Figure 3 : Recrutement des patients

Sur les 52 patients ayant accepté de participer à ce projet, 3 sont considérés comme perdus de vue et ne feront pas partie des analyses des résultats.

Les résultats prennent ainsi compte des 49 patients, ayant bénéficié de la totalité du projet, c'est-à-dire, le premier questionnaire suivi de la formation standardisée et le second questionnaire.

b) Amélioration des connaissances des patients sur la Recherche Clinique suite à une information qui leur a été donnée

Cette première partie d'analyse concerne les questions de 1 à 14.

(1) Résultats bruts

Le tableau ci-dessous montre les résultats bruts obtenus par patient au questionnaire 1 avant l'information et au questionnaire 2 après avoir reçu une information sur la Recherche Clinique.

N° patient	N° questionnaire	QUESTIONS														Total / 28 points
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	1	0	0	2	1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	1	8
	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	0	2	1	22
2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2	1	1	22
	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	25
3	1	0	0	2	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1	1	8
	2	2	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2	0	1	2	22
4	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	0	2	1	1	18
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	27
5	1	0	1	0	1	0	1	2	2	1	2	0	0	1	1	12
	2	0	1	2	1	2	1	2	2	1	2	2	0	1	2	19
6	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	0	0	1	0	15
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	27
7	1	0	0	2	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	1	9
	2	2	2	2	1	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	25
8	1	0	1	2	1	0	1	2	2	1	0	2	0	1	1	14
	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	26
9	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	1	18
	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	26
10	1	0	1	2	1	2	1	0	2	1	0	0	0	1	0	11
	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	1	22
11	1	0	1	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	1	1	9
	2	0	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	0	1	2	22
12	1	0	0	2	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0	1	9
	2	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2	1	2	23
13	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	1	18
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	27
14	1	0	1	2	1	0	1	0	2	0	0	2	0	1	0	10
	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	26

15	1	2	1	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	24
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	28
16	1	0	1	2	1	2	1	0	0	1	0	2	0	1	0	11
	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	26
18	1	0	2	2	1	2	1	0	2	1	0	2	0	1	2	16
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	26
19	1	0	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	2	7
	2	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	24
20	1	0	1	2	0	2	1	2	0	1	0	0	0	1	1	11
	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1	24
21	1	2	1	2	0	2	1	2	0	1	0	0	0	1	1	13
	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1	24
22	1	0	0	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1	2	9
	2	2	2	2	1	0	1	2	2	1	2	2	0	1	2	20
23	1	0	1	2	1	2	1	2	0	1	0	2	0	1	1	14
	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	26
24	1	0	1	2	1	2	1	0	2	1	0	2	2	1	0	15
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	28
25	1	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	1	0	5
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	0	2	1	24
26	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	0	17
	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	26
27	1	0	1	2	0	2	1	2	2	0	0	2	0	1	2	15
	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	25
29	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	2	2	1	2	2	2	1	0	2	1	2	2	2	1	2	22
30	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	5
	2	2	1	2	1	2	2	2	0	1	2	2	0	1	2	20
31	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	2	2	1	2	2	2	1	0	2	1	2	2	2	1	2	22
32	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	0	17
	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	27
33	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	0	0	1	0	15
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	27
34	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	1	18
	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	26
35	1	0	1	2	1	0	0	2	2	1	0	2	0	1	1	13
	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	26
36	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	1	0	4
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	0	2	1	24
37	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	5
	2	2	1	2	1	2	1	2	0	1	2	2	0	1	2	19
38	1	2	1	2	1	2	1	2	0	1	0	2	0	2	1	17

	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	25
39	1	0	1	2	1	2	1	0	2	1	0	2	2	1	1	1	16
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	28
41	1	0	0	2	1	2	1	0	2	1	0	0	0	1	1	1	11
	2	2	2	2	1	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	25
42	1	0	1	2	1	2	0	2	2	1	0	2	2	1	1	1	17
	2	2	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	24
43	1	0	0	0	0	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	7
	2	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	2	2	19
44	1	0	0	2	1	2	1	0	2	2	0	0	0	1	1	1	12
	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	0	0	0	1	0	0	16
45	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	2	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	2	0	1	2	2	21
46	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	0	0	17
	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	27
47	1	0	0	2	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0	1	1	8
	2	2	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2	0	1	1	1	21
48	1	0	0	2	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0	2	2	10
	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	0	2	2	1	2	2	22
49	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	2	1	1	1	20
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	28
50	1	0	1	2	1	2	1	2	2	1	0	2	0	1	2	2	17
	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	26
51	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	1	1	5
	2	2	1	2	2	0	1	2	2	1	2	2	0	2	2	2	21
52	1	2	1	2	1	2	1	2	0	1	0	2	0	2	1	1	17
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	25

Tableau 1 : Résultats bruts obtenus des questions 1 à 14 aux questionnaires 1 et 2

(2) Analyse descriptive des résultats

a. Analyse descriptives globales des résultats

Le tableau ci-dessous nous permet de présenter l'augmentation des points par patient après qu'ils ont reçu l'information sur la Recherche Clinique.

N° patient	Augmentation de points	N° patient	Augmentation de points
1	14	27	10
2	3	29	19
3	14	30	15
4	9	31	17
5	7	32	10
6	12	33	12
7	16	34	8
8	12	35	13
9	8	36	20
10	11	37	14
11	13	38	8
12	14	39	12
13	9	41	14
14	16	42	7
15	4	43	12
16	15	44	4
18	10	45	18
19	17	46	10
20	13	47	13
21	11	48	12
22	11	49	8
23	12	50	9
24	13	51	16
25	19	52	8
26	9		

Tableau 2 : Augmentation des points par patient

Nous pouvons observer que tous les patients questionnés ont augmenté leur score total au second questionnaire, avec un minimum d'augmentation de 3 points supplémentaires pour le patient 2 et un maximum de 20 points supplémentaires pour le patient 36.

Tous les patients ont augmenté d'au moins trois points leur score total au second questionnaire après la formation, 100% des patients ont donc amélioré leurs connaissances à la recherche clinique. Cette analyse descriptive répond d'ores et déjà favorablement au critère de jugement principal.

Il est maintenant intéressant de regarder ces augmentations plus en détail.

Le diagramme en secteur ci-dessous décrit la répartition des patients en fonction de l'augmentation du nombre de points au score final entre les deux questionnaires.

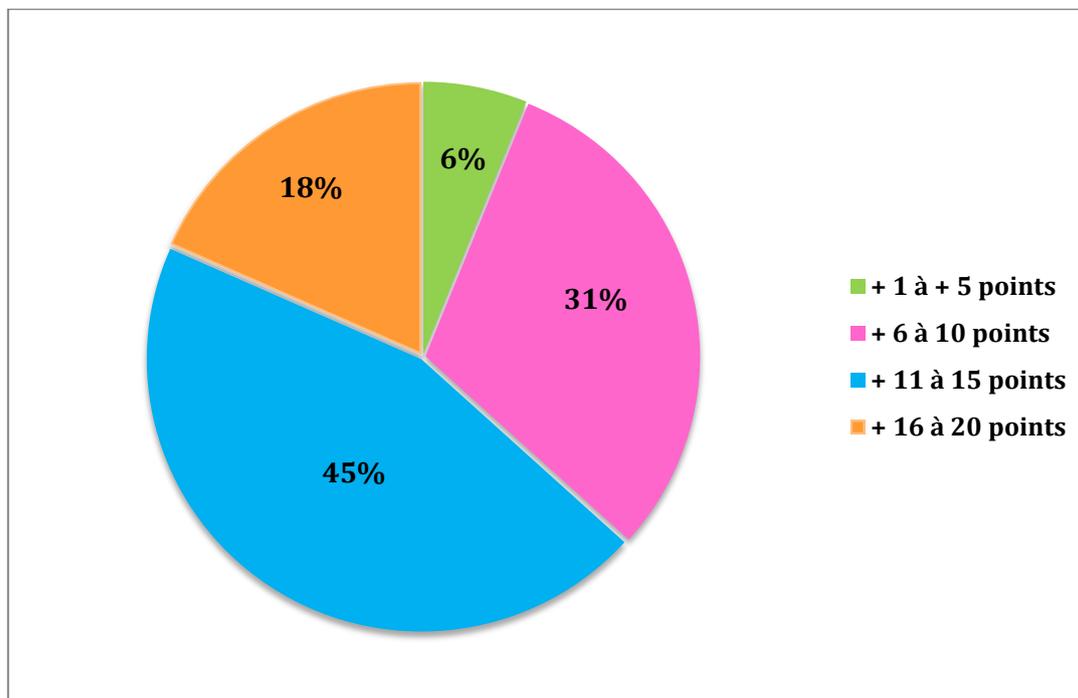


Figure 4 : Répartition de l'augmentation des points

45% des patients, soit 22 patients sur les 49 patients ayant répondu aux deux questionnaires, présentent une augmentation du score allant de 11 à 15 points supplémentaires au second questionnaire. Pour 31% d'entre eux (15 patients), l'augmentation varie entre 6 et 10 points entre le premier et le second questionnaire. Pour 18% des patients (9 patients), nous pouvons observer une augmentation qui varie entre 16 et 20 points et enfin pour 6% des patients interrogés (3 patients), l'augmentation varie entre 1 et 5 points.

Nous pouvons ainsi conclure que le critère de jugement principal est atteint. Par ces questionnaires, nous avons évalué une amélioration des connaissances des patients après les avoir informés et sensibilisés à la Recherche Clinique. Tous les patients, soit un taux de 100% des patients ont amélioré d'au moins un point leur score total au second questionnaire.

Après avoir répondu à l'objectif principal, nous pouvons analyser plus précisément les réponses aux différentes questions posées et se pencher plus précisément sur les items répondus. Cette analyse permet de prendre connaissance des lacunes des patients sur le sujet de la Recherche Clinique et d'identifier ainsi les axes d'amélioration.

b. Analyse détaillée par question

Les diagrammes en secteur et les histogrammes en bâton ci-dessous représentent les pourcentages de réponses des patients item par item pour chacune des questions posées au premier et au second questionnaire.

Ces différents graphiques permettent d'avoir une représentation visuelle des résultats et d'identifier les lacunes et les évolutions des réponses.

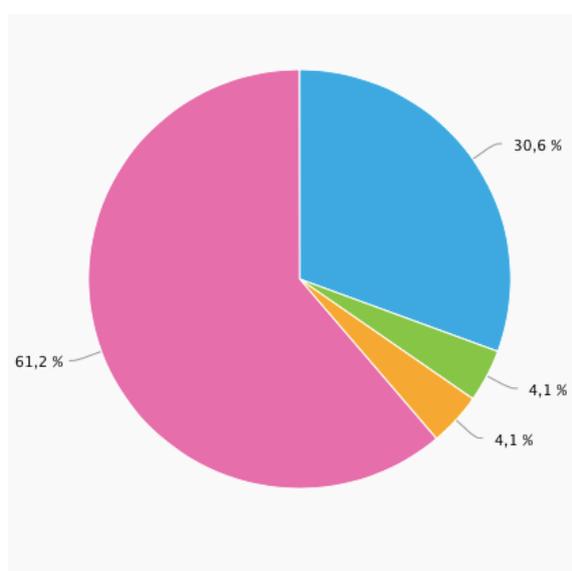
Ces graphiques nous permettent ainsi d'avoir d'analyser des variables quantitatives.

Question 1 : Savez-vous ce que signifie le terme « Recherche Clinique » ?

▲ Choix de réponse

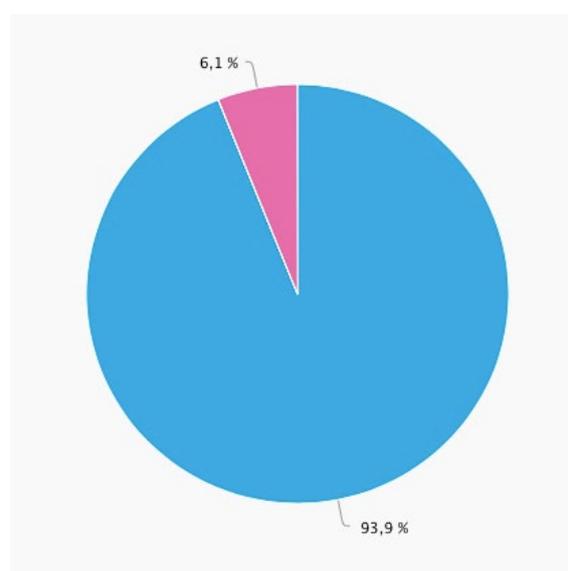
- A) Il s'agit d'études réalisées sur l'Homme
- B) Il s'agit d'études réalisées dans des cliniques
- C) Il s'agit d'études menées sur des animaux
- D) Je ne sais pas ce que signifie ce terme

Réponses au premier questionnaire avant information



Réponse	Ratio
● A) 15 30,6%	30,6%
● B) 2 4,1%	4,1%
● C) 2 4,1%	4,1%
● D) 30 61,2%	61,2%

Réponses au second questionnaire après information



Réponse	Ratio
● A) 46 93,9%	93,9%
● B) 0 0%	0%
● C) 0 0%	0%
● D) 3 6,1%	6,1%

Commentaires :

L'item exact à la question 1 est la réponse A « *Il s'agit d'études réalisées sur l'Homme* ». Nous pouvons observer que la formation a été utile car au second questionnaire, 93,9% des patients, soit 46 patients sur les 49 interrogés ont répondu correctement à la question, contre seulement 15 patients (30,6%) au premier questionnaire avant d'avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique.

A noter également, que 61,2% des patients interrogés ne connaissaient pas le terme « *Recherche Clinique* ». A la suite de l'information donnée, seuls 6,1% (3 patients) n'ont pas répondu correctement à la question.

Il est intéressant de voir que de nombreux patients ne sont pas conscients, à l'entrée dans un hôpital que la Recherche Clinique et les études menées sur l'Homme sont une étape capitale à l'avancée scientifique.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	15	0	15
	Incorrect	31	3	34
		46	3	49

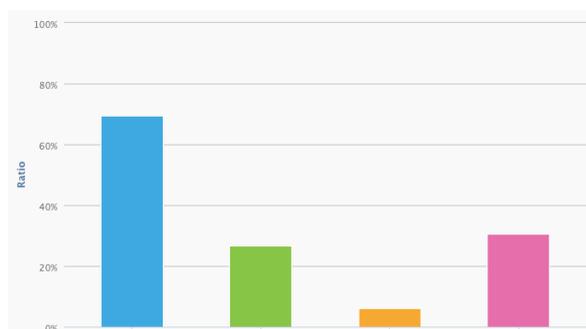
A l'aide du tableau de contingence ci-dessus, nous observons que 31 patients ont favorablement évolué vers la bonne réponse à la première question à la suite de l'information sur la Recherche Clinique.

Question 2 : Selon-vous, une étude clinique peut porter sur : (Choix multiple)

#▲ Choix de réponse

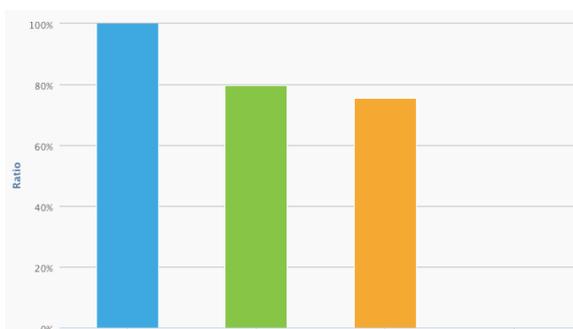
- A) Un médicament
- B) Un dispositif médical
- C) Un acte de soin
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire
avant information



	Réponse	Ratio
● A)	34	69,4%
● B)	13	26,5%
● C)	3	6,1%
● D)	15	30,6%

Réponses au second questionnaire
après information



	Réponse	Ratio
● A)	49	100%
● B)	39	79,6%
● C)	37	75,5%
● D)	0	0%

Commentaires :

En réponse à la seconde question, nous observons que 69,4% des patients ont sélectionné correctement le premier item « Une étude clinique peut porter sur un médicament » au premier questionnaire. Une évolution conséquente est à noter, en effet au deuxième questionnaire 100% des patients ont sélectionné le bon item.

Nous observons également une évolution importante concernant les études portant sur les dispositifs médicaux et sur les actes de soins, avec des augmentations respectives de 53,1% et 69,4%.

Enfin, 30,6% ont répondu ne pas avoir la réponse à cette question, contre 0% au second questionnaire.

Ce qui ressort de ces deux diagrammes est le fait que les patients sont relativement informés de l'existence d'essais cliniques sur les médicaments, mais que la notion d'essais cliniques sur les dispositifs médicaux et les actes de soin est à développer.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2			
		Correct	Partiellement correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	1	0	0	1
	Partiellement correct	22	11	0	33
	Incorrect	7	8	0	15
		30	19	0	49

A l'aide du tableau de contingence ci-dessus, nous observons que la formation à la Recherche Clinique a eu un impact positif sur 37 patients interrogés pour la question 2. En effet, 22 patients qui avaient initialement obtenu un résultat partiellement correct au premier questionnaire ont eu répondu correctement au second questionnaire.

7 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont correctement répondu au second questionnaire.

Et enfin, 8 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont obtenu une réponse correcte mais incomplète au second questionnaire.

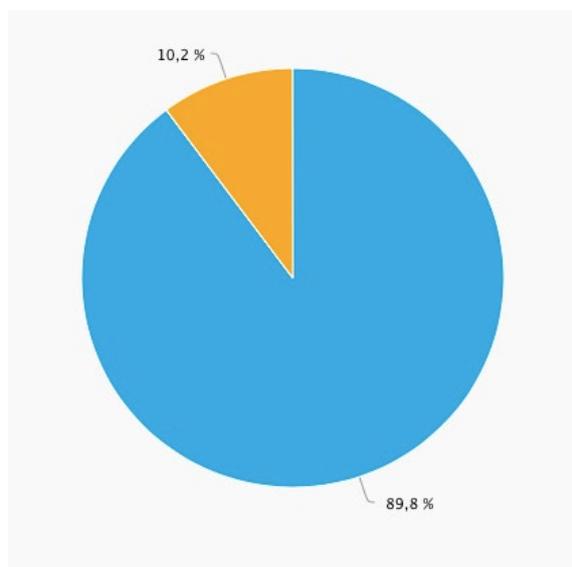
Question 3 : Selon vous, un nouveau médicament a-t-il fait l'objet d'essais chez l'Homme avant d'être vendu en pharmacie ?

#▲ Choix de réponse

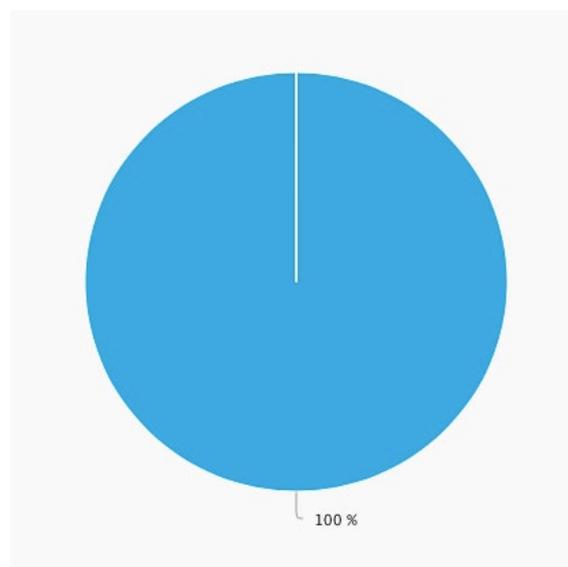
- A) Oui
- B) Non
- C) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	44	89,8%
● B)	0	0%
● C)	5	10,2%



	Réponse	Ratio
● A)	49	100%
● B)	0	0%
● C)	0	0%

Commentaires :

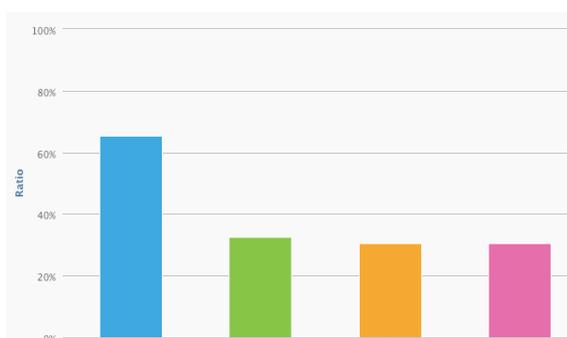
A la troisième question du questionnaire, nous pouvons constater que la notion d'essai clinique chez l'Homme avant qu'un médicament ne soit vendu en pharmacie est intégrée. Seuls 10,2% des patients n'en étaient pas conscients avant la formation proposée sur la Recherche Clinique. Ces 5 patients ont ensuite correctement répondu au second questionnaire. 100% des patients ont acquis cette information. Le lien évolutif de la formation proposée est observé sur ces graphiques.

Question 4 : Savez-vous qui prend l'initiative d'un essai clinique ? (Choix multiple)

#▲ Choix de réponse

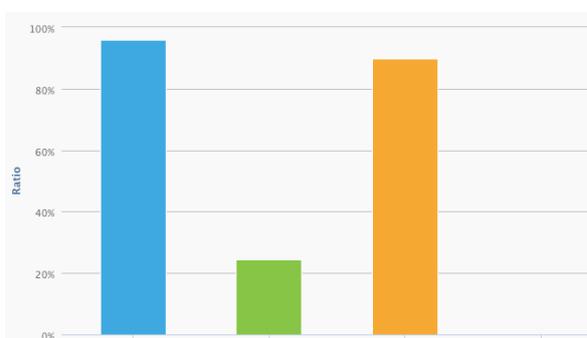
- A) Un industriel pharmaceutique
- B) Toute personne ayant l'envie de débiter un essai clinique
- C) Des organismes publics (Hôpitaux, Associations, INSERM)
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
● A)	32	65,3%
● B)	16	32,7%
● C)	15	30,6%
● D)	15	30,6%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	47	95,9%
● B)	12	24,5%
● C)	44	89,8%
● D)	0	0%

Commentaires :

Lors du premier questionnaire, 30,6% des patients ont répondu ne pas savoir qui prend l'initiative d'un essai clinique et 32,7% des patients ont répondu que toute personne ayant l'envie de débiter un essai clinique pouvait en être l'initiateur.

Après avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique, 95,9% des patients ont sélectionné correctement l'item A et 89,8% correctement l'item C.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2			
		Correct	Partiellement correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	0	0	0	0
	Partiellement correct	24	9	0	33
	Incorrect	6	10	0	16
		30	19	0	49

A l'aide du tableau de contingence de la question 4 ci-dessus, nous observons que la formation à la Recherche Clinique a eu un réel impact positif sur 40 patients interrogés, 24 patients qui avaient initialement obtenu un résultat partiellement correct au premier questionnaire ont eu répondu correctement au second questionnaire.

6 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont correctement répondu au second questionnaire.

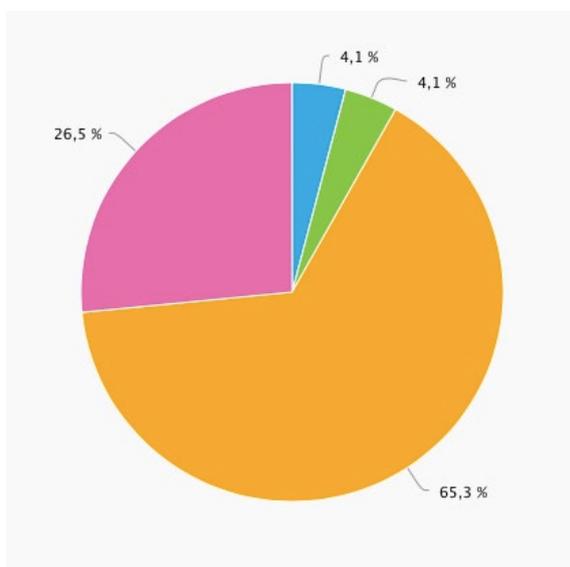
Et enfin, 10 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont obtenu une réponse correcte mais incomplète au second questionnaire.

Question 5 : A votre avis, pour mettre au point un nouveau médicament destiné à soigner des Hommes, les essais cliniques ont lieu :

#▲ Choix de réponse

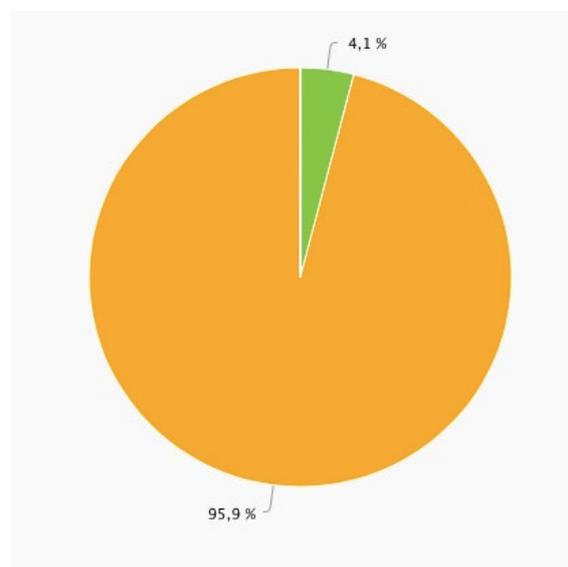
- A) Avant la recherche sur les cellules et sur les animaux
- B) Apres la commercialisation du médicament
- C) Apres la recherche sur les cellules et les animaux mais avant la commercialisation du médicament
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
● A)	2	4,1%
● B)	2	4,1%
● C)	32	65,3%
● D)	13	26,5%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	0	0%
● B)	2	4,1%
● C)	47	95,9%
● D)	0	0%

Commentaires :

Que ce soit au premier et au second questionnaire, nous pouvons observer que la place des essais cliniques sur l'Homme dans le circuit de développement d'un médicament est connue par les patients. 65,3% au premier questionnaire puis 95,9% au second questionnaire, des patients ont correctement répondu à la question posée. Seuls 4,1% (2 patients) n'ont pas sélectionné le bon item au second questionnaire.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	33	0	33
	Incorrect	14	2	16
		47	2	49

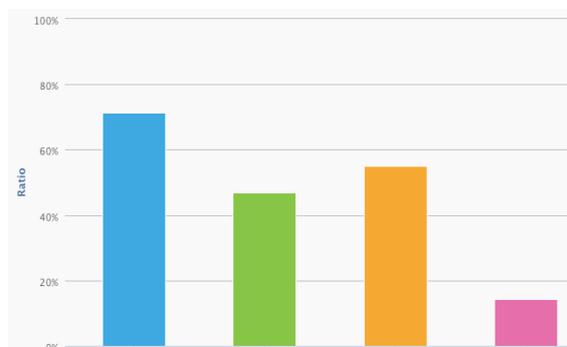
Concernant la question 5, la formation donnée aux patients interrogés a eu un impact sur 14 patients, en effet ces derniers avaient sélectionné le mauvais item lors du premier questionnaire, mais ont ensuite sélectionné l'item correct au second questionnaire.

Question 6 : Quelles sont les raisons qui amènent votre médecin à vous proposer de participer à un essai clinique ? (Choix multiple)

#▲ Choix de réponse

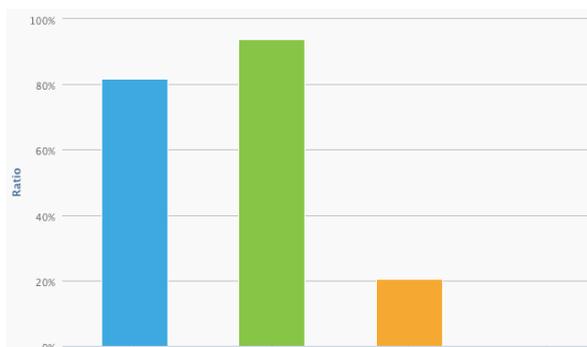
- A) Votre pathologie est le sujet de l'étude
- B) Vous répondez aux critères des patients qui peuvent être inclus de l'étude
- C) Le médecin propose la participation à l'étude à tous ses patients
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
● A)	35	71,4%
● B)	23	46,9%
● C)	27	55,1%
● D)	7	14,3%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	40	81,6%
● B)	46	93,9%
● C)	10	20,4%
● D)	0	0%

Commentaires :

Le fait le plus marquant dans les réponses à la question 6 du premier questionnaire est que 55,1% des patients interrogés suggèrent que le médecin peut proposer un même essai clinique à tous ses patients et n'ont dans ce cas pas conscience de la nécessité de répondre aux critères d'inclusion définis dans le protocole de recherche. Chaque étude clinique est différente et chaque patient l'est également.

Au second questionnaire, 81,6% patients ont correctement sélectionné l'item A et 93,9% correctement sélectionné l'item B.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2			
		Correct	Partiellement correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	1	0	0	1
	Partiellement correct	27	10	0	37
	Incorrect	1	10	0	11
		29	20	0	49

Nous observons grâce au tableau de contingence de la question 6 qu'il y a eu un impact favorable de la formation à la Recherche Clinique sur 38 patients interrogés.

27 patients qui avaient initialement obtenu un résultat partiellement correct au premier questionnaire ont eu répondu correctement au second questionnaire.

1 patient qui avait incorrectement répondu au premier questionnaire a correctement répondu au second questionnaire.

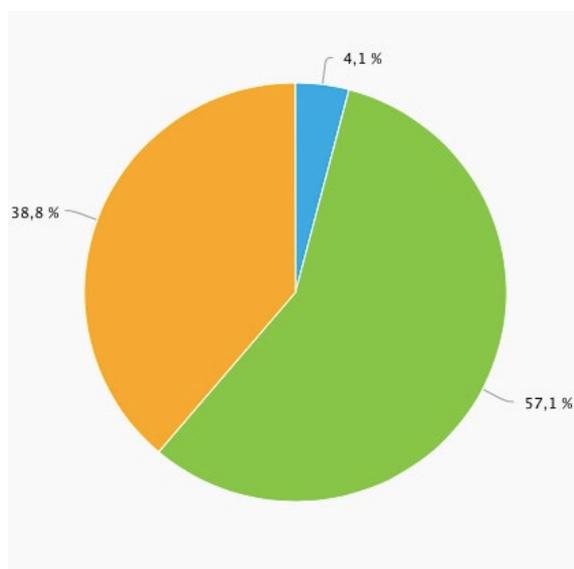
Et enfin, 10 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont obtenu une réponse correcte mais incomplète au second questionnaire.

Question 7 : Etes-vous obligé de participer à un essai clinique, si on vous le propose ?

#▲ Choix de réponse

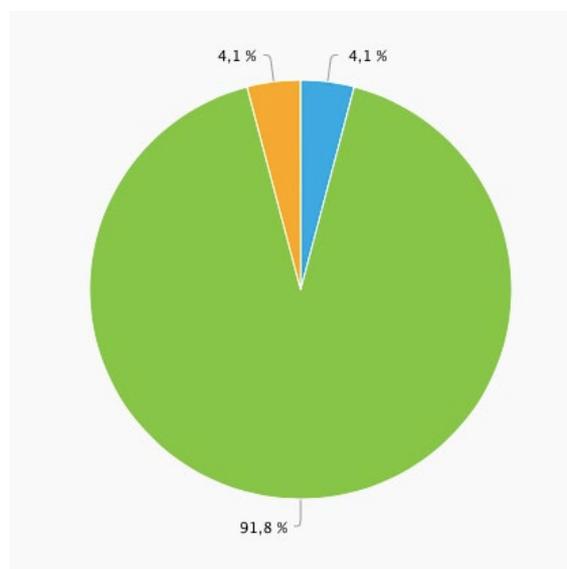
- A) Oui, c'est médical
- B) Non, c'est un acte basé sur le volontariat
- C) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



Réponse	Ratio
● A) 2	4,1%
● B) 28	57,1%
● C) 19	38,8%

Réponses au second questionnaire après information



Réponse	Ratio
● A) 2	4,1%
● B) 45	91,8%
● C) 2	4,1%

Commentaires :

A la question 7 du premier questionnaire, 38,8% des patients ne savaient pas s'ils étaient obligés ou non de participer à un essai et 4,1% ont répondu que c'était une obligation car médical. C'est-à-dire que 42,9% des patients ne considèrent pas qu'un essai clinique soit avant tout basé sur un acte volontaire.

A la suite de l'information donnée, 91,8% des patients ont acquis la notion du volontariat d'un essai clinique.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	28	0	28
	Incorrect	17	4	21
		45	4	49

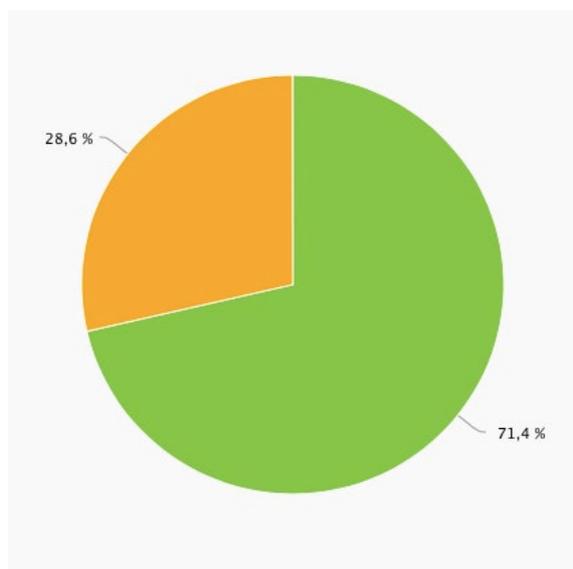
Le tableau ci-dessus nous montre que la formation a eu impact sur 17 patients ayant répondu à la question 3. Ces derniers n'avaient pas correctement répondu au premier questionnaire, mais à la suite de l'information sur la Recherche Clinique, ils ont pu répondre correctement.

Question 8 : Selon vous, si vous participer à un essai clinique, votre prise en charge médicale peut être modifiée ?

Choix de réponse

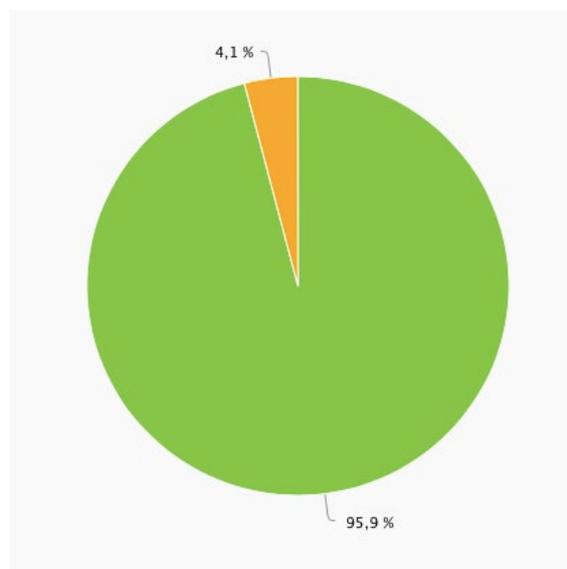
- A) Oui
- B) Non
- C) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
<input type="radio"/> A)	0	0%
<input type="radio"/> B)	35	71,4%
<input type="radio"/> C)	14	28,6%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
<input type="radio"/> A)	0	0%
<input type="radio"/> B)	47	95,9%
<input type="radio"/> C)	2	4,1%

Commentaires :

Un point marquant est soulevé à la question 8, 28,6% des patients interrogés au premier questionnaire ne savaient pas si oui ou non leur prise en charge médicale pouvait être modifiée s'ils refusaient de participer à un essai clinique.

A la suite de l'information et du second questionnaire, 95,9% ont correctement répondu que la prise en charge médicale ne serait pas modifiée.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	34	0	34
	Incorrect	13	2	15
		47	2	49

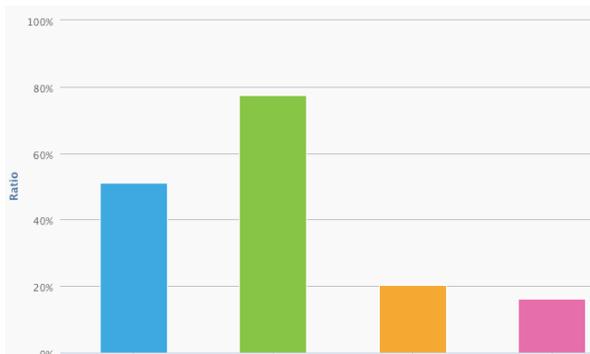
Concernant la question 8, la formation donnée aux patients interrogés a eu un impact sur 13 patients, en effet ces derniers avaient sélectionné le mauvais item lors du premier questionnaire, mais ont ensuite sélectionné l'item correct au second questionnaire.

Question 9 : A quoi sert le formulaire de consentement éclairé que doit signer le patient participant à un essai clinique ? (Choix multiple)

#▲ Choix de réponse

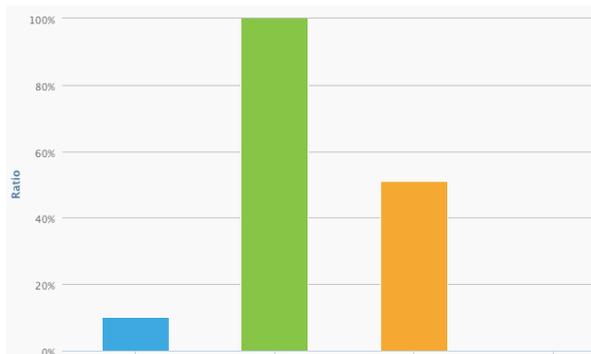
- A) Il permet de décharger toutes responsabilités du médecin
- B) Il atteste que le patient a reçu toutes les informations nécessaires sur l'essai clinique, le déroulement de l'essai, les avantages, les risques et contraintes qui peuvent être associés
- C) Il permet aux personnes travaillant pour la recherche, d'utiliser les données
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
<input type="radio"/>	A) 25	51,0%
<input type="radio"/>	B) 38	77,6%
<input type="radio"/>	C) 10	20,4%
<input type="radio"/>	D) 8	16,3%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
<input type="radio"/>	A) 5	10,2%
<input type="radio"/>	B) 49	100%
<input type="radio"/>	C) 25	51,0%
<input type="radio"/>	D) 0	0%

Commentaires :

La question 9 sur le consentement éclairé est essentielle, en effet 51% des patients ont répondu au premier questionnaire qu'il permettait de décharger le médecin investigateur de toute responsabilité contre 10,2% au second.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2			
		Correct	Partiellement correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	0		0	0
	Partiellement correct	20	18	0	38
	Incorrect	1	10	0	11
		21	28	0	49

Nous pouvons observer sur le tableau ci-dessus qu'il y a eu une évolution pour 31 patients.

20 patients qui avaient initialement obtenu un résultat partiellement correct au premier questionnaire ont eu répondu correctement au second questionnaire.

1 patient qui avait incorrectement répondu au premier questionnaire a correctement répondu au second questionnaire.

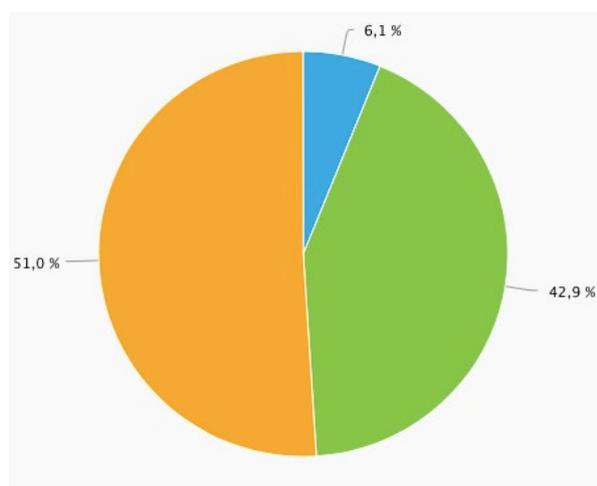
Et enfin, 10 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont obtenu une réponse correcte mais incomplète au second questionnaire.

Question 10 : Selon vous, si vous participez à un essai clinique, pouvez-vous arrêter votre participation avant qu'il ne soit terminé ?

#▲ Choix de réponse

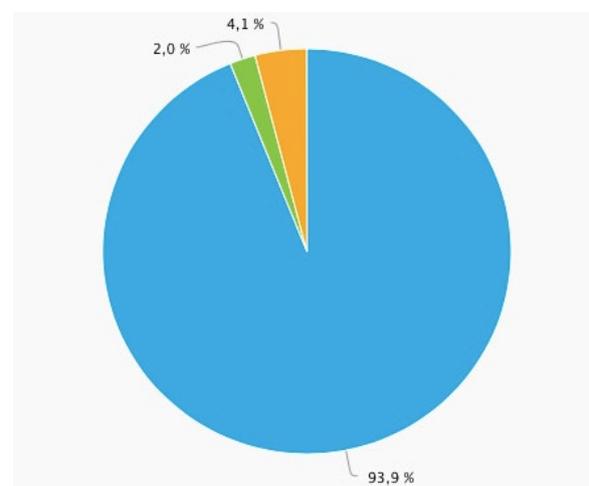
- A) Oui, je peux arrêter ma participation à tout moment
- B) Non, je dois continuer jusqu'à la fin
- C) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
● A)	3	6,1%
● B)	21	42,9%
● C)	25	51,0%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	46	93,9%
● B)	1	2,0%
● C)	2	4,1%

Commentaires :

La question 10 présente une évolution très importante entre le premier et le second questionnaire.

En effet au premier questionnaire, 51% des patients ne connaissaient pas la réponse, 42,9% pensaient à tort qu'ils devaient terminer obligatoirement l'essai auquel ils participent et seulement 6,1% ont répondu correctement.

A la suite de la formation proposée, 93,9% des patients ont correctement répondu. La notion d'arrêt de participation est ainsi acquise.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	3	0	3
	Incorrect	43	3	46
		46	3	49

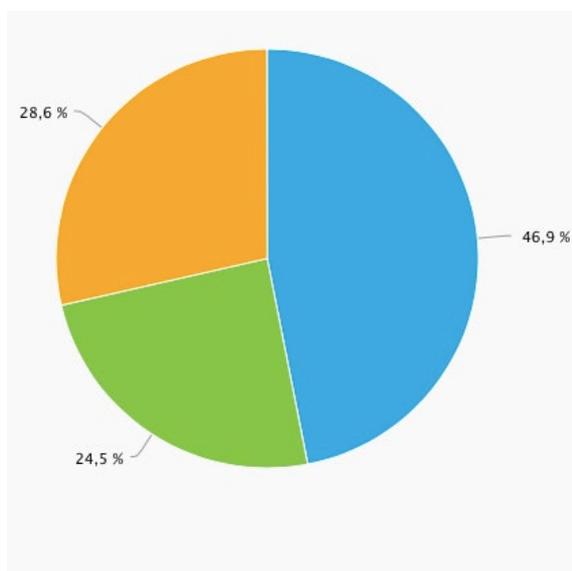
A la question 10, nous observons un impact sur 43 patients interrogés, ces patients n'avaient pas la réponse exacte au premier questionnaire mais ont la réponse exacte au second questionnaire après avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique.

Question 11 : Selon vous, un essai clinique peut se réaliser sur des personnes non malades ?

#▲ Choix de réponse

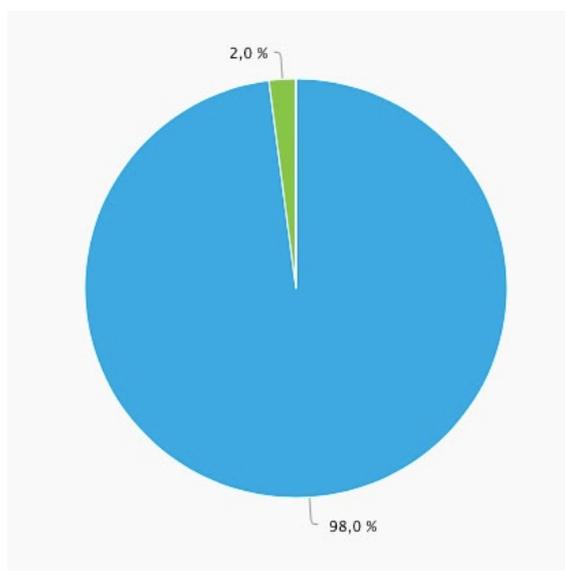
- A) Oui
- B) Non
- C) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
● A)	23	46,9%
● B)	12	24,5%
● C)	14	28,6%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	48	98,0%
● B)	1	2,0%
● C)	0	0%

Commentaires :

La question 11 évalue la connaissance des patients sur les essais cliniques de phase I et la participation de volontaires sains. Au premier questionnaire, 46,9% des patients ont correctement répondu, ce qui signifie que 53,1% des patients interrogés n'avaient pas connaissance de cette étape dans le processus des essais cliniques.

Après avoir reçu l'information, 98% des patients ont correctement répondu au second questionnaire.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	23	0	23
	Incorrect	25	1	26
		48	1	49

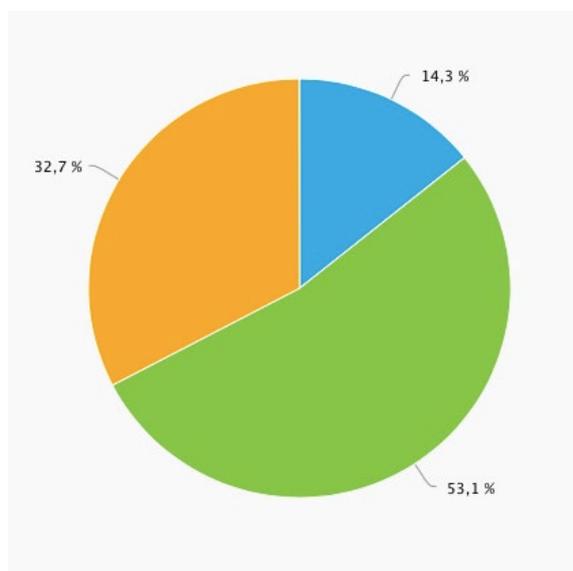
La formation donnée aux patients interrogés a eu un impact également à la question 11, 25 patients qui avaient sélectionné le mauvais item lors du premier questionnaire ont ensuite sélectionné le correct item au second questionnaire.

Question 12 : Selon vous, est-il possible à des enfants et adolescents malades de participer à des essais cliniques ?

#▲ Choix de réponse

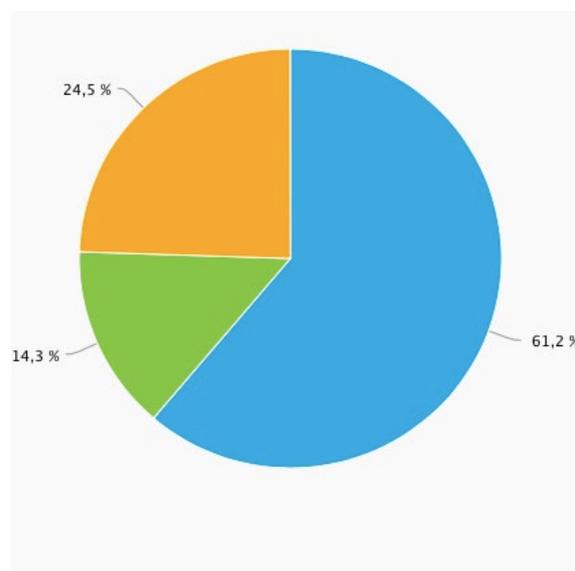
- A) Oui
- B) Non
- C) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
● A)	7	14,3%
● B)	26	53,1%
● C)	16	32,7%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
● A)	30	61,2%
● B)	7	14,3%
● C)	12	24,5%

Commentaires :

Au premier questionnaire, seuls 14,3% des patients étaient conscients de la possibilité qu'ont des enfants et des adolescents malades de participer à des essais cliniques. Cette notion est ensuite acquise au second questionnaire pour 61,2% des patients interrogés.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2		
		Correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	7	0	7
	Incorrect	23	19	42
		30	19	49

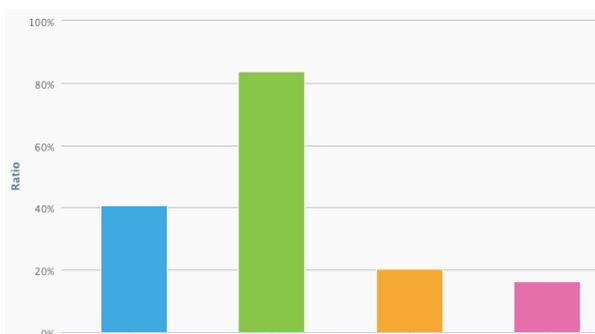
A l'aide du tableau de contingence de la question 12, nous observons que l'information a eu impact positif sur 23 patients, leur réponse au second questionnaire est exacte.

Question 13 : Pour mettre en place et débiter un essai clinique, il est obligatoire d'avoir l'accord : (Choix multiple)

▲ Choix de réponse

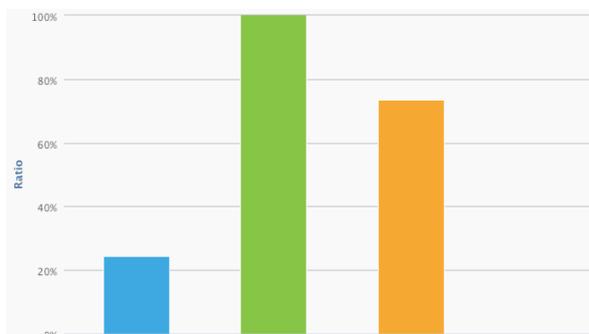
- A) De la pharmacie de ville
- B) De l'autorité nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- C) D'un comité de protection des personnes
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
<input type="radio"/>	A)	20 40,8%
<input type="radio"/>	B)	41 83,7%
<input type="radio"/>	C)	10 20,4%
<input type="radio"/>	D)	8 16,3%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
<input type="radio"/>	A)	12 24,5%
<input type="radio"/>	B)	49 100%
<input type="radio"/>	C)	36 73,5%
<input type="radio"/>	D)	0 0%

Commentaires :

Entre le premier et le second questionnaire, nous pouvons observer que la notion d'accord nécessaire à un essai clinique est acquise, en effet au second questionnaire 100% des patients ont correctement sélectionné l'item B et 73,5% ont correctement sélectionné l'item C.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2			
		Correct	Partiellement correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	2	0	0	2
	Partiellement correct	22	17	0	39
	Incorrect	1	7	0	8
		25	24	0	49

Nous pouvons noter un impact de l'information proposée sur 30 patients à l'aide du tableau de contingence, 22 patients qui avaient initialement obtenu un résultat partiellement correct au premier questionnaire ont eu répondu correctement au second questionnaire.

1 patient qui avait incorrectement répondu au premier questionnaire a correctement répondu au second questionnaire.

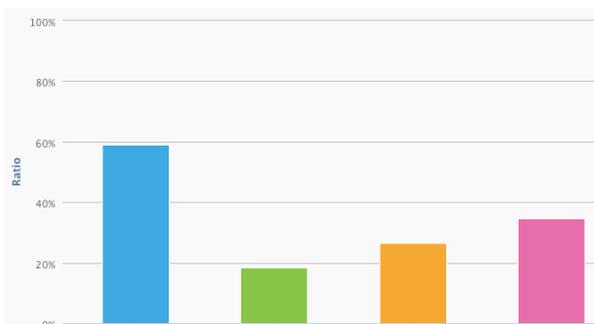
Et enfin, 7 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont obtenu une réponse correcte mais incomplète au second questionnaire.

Question 14 : Selon vous, si vous participez à un essai clinique, il faut informer le médecin de l'essai en cas de : (Choix multiple)

▲ Choix de réponse

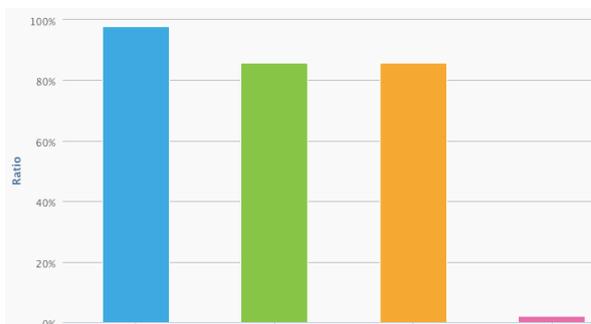
- A) Fracture de la hanche
- B) Malaise sans perte de connaissance
- C) Bref passage aux urgences
- D) Je ne sais pas

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
<input checked="" type="radio"/>	A) 29	59,2%
<input checked="" type="radio"/>	B) 9	18,4%
<input checked="" type="radio"/>	C) 13	26,5%
<input type="radio"/>	D) 17	34,7%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
<input checked="" type="radio"/>	A) 48	98,0%
<input checked="" type="radio"/>	B) 42	85,7%
<input checked="" type="radio"/>	C) 42	85,7%
<input type="radio"/>	D) 1	2,0%

Commentaires :

La notion d'information du médecin investigateur de l'étude pour tout évènement lié à la santé est acquise. Un seul patient a sélectionné l'item D.

Evaluation du lien d'évolution des réponses avec la formation proposée :

		Questionnaire 2			
		Correct	Partiellement correct	Incorrect	
Questionnaire 1	Correct	7	0	0	7
	Partiellement correct	17	7	0	24
	Incorrect	14	3	1	18
		38	10	1	49

A l'aide du tableau de contingence de la dernière question ci-dessus, nous observons que la formation à la Recherche Clinique a eu un réel impact positif sur 34 patients interrogés, 14 patients qui avaient initialement obtenu un résultat partiellement correct au premier questionnaire ont eu répondu correctement au second questionnaire.

14 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont correctement répondu au second questionnaire.

3 patients qui avaient incorrectement répondu au premier questionnaire ont obtenu une réponse correcte mais incomplète au second questionnaire.

Il est également intéressant de noter qu'un patient avait initialement une réponse partiellement correcte, et a par la suite une réponse incorrecte.

Tableau 3 : Résultats et analyses des réponses obtenues des questions 1 à 14 aux deux questionnaires

Après avoir réalisé une analyse descriptive des résultats des patients avant et après avoir reçu une information sur la recherche clinique, nous pouvons à présent étudier la moyenne générale obtenue au premier questionnaire et la moyenne générale obtenue au second questionnaire.

(3) Analyse statistique des résultats

a. Principe

Nous allons réaliser une comparaison de moyennes observées de deux séries appariées. En effet, les séries sont appariées l'une avec l'autre et il y a une dépendance des mesures car ce sont les mêmes patients au premier et au second questionnaire, ils sont leur propre témoin.

Nous avons deux groupes de patients (avant et après information sur la Recherche Clinique) avec des effectifs identiques (n=49 patients).

Le fait qu'il y ait une dépendance des échantillons permet d'augmenter la puissance de l'étude.

Il s'agit ici de savoir si les moyennes des deux groupes (avant et après formation) sont significativement différentes au point de vue statistique.

La question que l'on se pose est de savoir si les connaissances des patients ont significativement changé après avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique.

Le test correspondant est le **test t de Student**, c'est un test paramétrique car il suppose que les échantillons sont distribués suivant des lois normales.

L'utilisation de la formule dépend de la moyenne et de l'écart-type des observations à comparer.

b. Hypothèses du test

Hypothèse nulle (H0) : $\mu_d = 0$ ($\mu_{avant} = \mu_{après}$)

La connaissance moyenne des patients ne diffère pas avant et après la formation sur la Recherche Clinique proposée.

Hypothèse alternative (H1) : $\mu_d \neq 0$ ($\mu_{avant} \neq \mu_{après}$)

La connaissance moyenne des patients diffère avant et après la formation sur la Recherche Clinique proposée.

c. Application du test statistique : le test t de Student

Pour comparer les moyennes de deux séries appariées, nous allons calculer la différence des deux mesures pour chaque paire.

Soit **d**, la série des valeurs correspondant aux différences des mesures entre les paires de valeurs. La moyenne de la différence d est comparée à la valeur 0. S'il existe une différence significative entre les deux séries appariées, la moyenne de d devrait être éloignée de la valeur 0.

La **valeur t** de Student est donnée par la formule :

$$t = \frac{m_d}{\sqrt{\frac{S_d^2}{n}}}$$

m_d et S_d représentent la moyenne et l'écart-type de la différence d.
 n est la taille de la série d.

Variance S_d^2 : $S_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - m_d)^2}{(n-1)}$

Ecart-type S_d : $S_d = \sqrt{S_d^2}$

N° patient	Résultats questionnaire 1	Résultats questionnaire 2	Série d (différences des mesures entre les paires de valeurs)
1	8	22	14
2	22	25	3
3	8	22	14
4	18	27	9
5	12	19	7
6	15	27	12
7	9	25	16
8	14	26	12
9	18	26	8
10	11	22	11
11	9	22	13
12	9	23	14
13	18	27	9
14	10	26	16
15	24	28	4
16	11	26	15
18	16	26	10
19	7	24	17
20	11	24	13
21	13	24	11
22	9	20	11
23	14	26	12
24	15	28	13
25	5	24	19
26	17	26	9
27	15	25	10
29	3	22	19

30	5	20	15
31	5	22	17
32	17	27	10
33	15	27	12
34	18	26	8
35	13	26	13
36	4	24	20
37	5	19	14
38	17	25	8
39	16	28	12
41	11	25	14
42	17	24	7
43	7	19	12
44	12	16	4
45	3	21	18
46	17	27	10
47	8	21	13
48	10	22	12
49	20	28	8
50	17	26	9
51	5	21	16
52	17	25	8
Moyenne	12,24	24,10	11,86
Ecart-type	5,24	2,85	3,91

Tableau 4 : Différence de score entre les deux questionnaires par patient

Explication des calculs :

$$m_d = m_{avant} - m_{après} = 24,10 - 12,24 = 11,86$$

$$S_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - m_d)^2}{(n - 1)} = \frac{(14 - 11,86)^2 + \dots + (8 - 11,86)^2}{48} = \frac{732}{48} = 15,25$$

$$S_d = \sqrt{S_d^2} = \sqrt{15,25} = 3,91$$

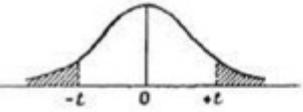
$$t = \frac{m_d}{\frac{S_d}{\sqrt{n}}} = > t_o = \frac{11,86}{\sqrt{\frac{15,25}{49}}} = 21,26$$

Détermination de t_{α} et du degré de signification (P-value):

Pour savoir si la différence est significative, il faut tout lire dans la table t, la valeur critique correspondant au risque $\alpha = 5\%$ pour un degré de liberté d.d.l = $n - 1 = 49 - 1 = 48$

Table de t (*).

La table donne la probabilité α pour que t égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



α d.d.l.	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,06	31,821	63,657	36,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,03	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,82	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,76	3,747	4,604	8,610
5	0,132	0,727	1,156	1,476	2,015	2,71	3,365	4,032	6,869
6	0,131	0,718	1,134	1,440	1,943	2,47	3,143	3,707	5,959
7	0,130	0,711	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
8	0,130	0,706	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
∞	0,129	0,703	1,100	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	0,129	0,700	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,16	4,587
11	0,129	0,697	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
12	0,128	0,695	1,083	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
13	0,128	0,694	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
14	0,128	0,692	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
15	0,128	0,691	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
16	0,128	0,690	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
17	0,128	0,689	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
18	0,127	0,688	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
19	0,127	0,688	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
20	0,127	0,687	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
21	0,127	0,686	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
22	0,127	0,686	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
23	0,127	0,685	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,767
24	0,127	0,685	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
25	0,127	0,684	1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	0,127	0,684	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
27	0,127	0,684	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,690
28	0,127	0,683	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
29	0,127	0,683	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,659
30	0,127	0,683	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
∞	0,126	0,674	1,036	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

Figure 5 : Extrait de la table t de Student

$\alpha=0,05 \rightarrow t_{\alpha,48 \text{ ddl}} = 1,96$

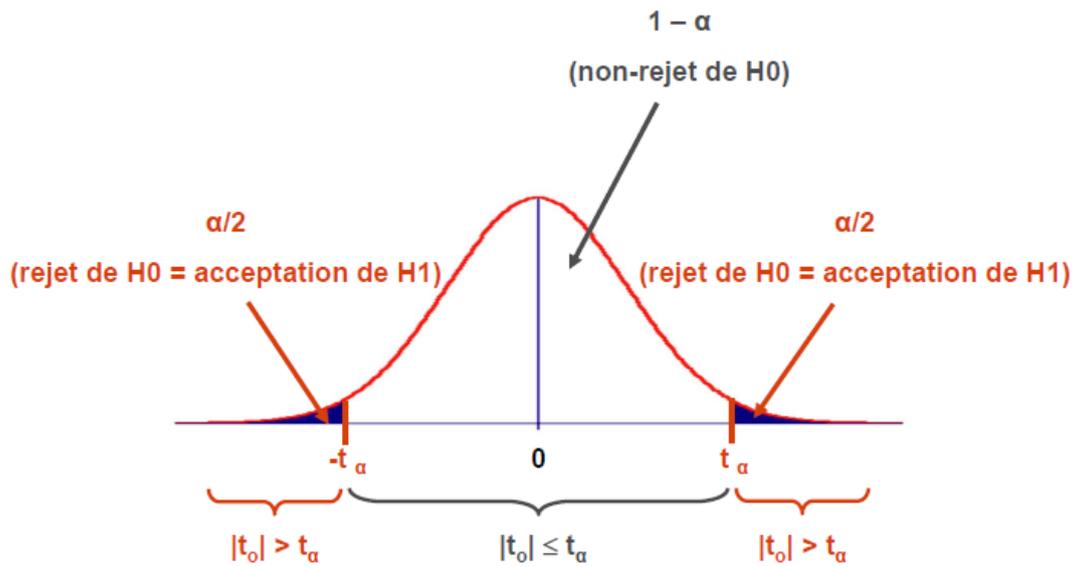


Figure 6 : Schéma des zones de rejet et de non rejet de H_0

$t_0=21,26 \rightarrow |t_0| > t_\alpha$: **rejet de H_0**

$|t_0| = 21,26 \rightarrow P < 0,001$: **rejet de H_0**

Nous pouvons conclure à un seuil de 5% à un rejet de l'hypothèse nulle H_0 avec une $P < 0,001$ (sachant que P est la probabilité de faire une erreur en rejetant l'hypothèse nulle, dans notre l'erreur inférieure à 0,001).

Détermination de la valeur exacte de la P-value par utilisation du tableur Excel :

	Résultats questionnaire 1	Résultats questionnaire 2
Moyenne	12,245	24,102
Variance	27,480	8,135
Ecart-type	5,242	2,852
Test T de Student	4,57137E-26	P-Value

Tableau 5 : Test de Student sur tableur Excel

Nous obtenons les mêmes résultats avec les calculs automatiques du tableau Excel pour les moyennes et les écarts-types qu'avec les calculs manuels.

Seule la valeur de la P-Value est plus précise et est très inférieure à $P < 0,001$. Le risque de faire une erreur en rejetant l'hypothèse nulle est d'autant plus faible.

Détermination de la valeur exacte de la P-value par le logiciel en ligne BiostaTGV :

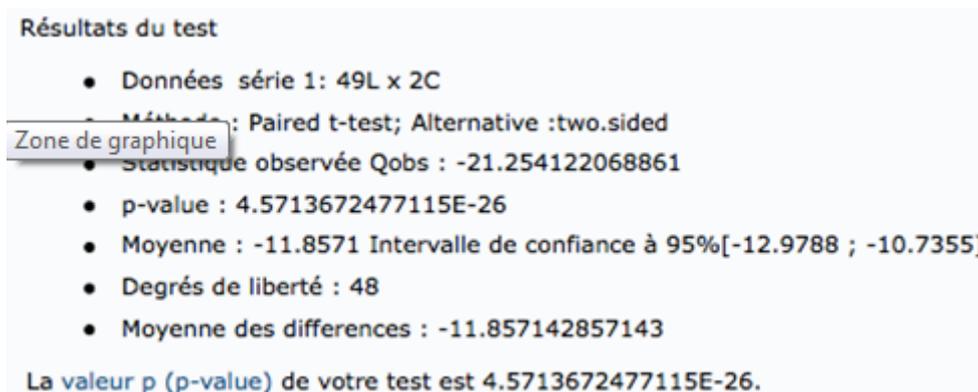


Figure 7 : Test de Student par le logiciel BiostaTGV

Cet outil nous permet d'avoir une valeur de la P-Value encore plus précise que par le calcul manuel et par le calcul automatique du tableur Excel.

d. Test de la Normalité de la série des différences

Pour pouvoir conclure à la significativité des résultats, nous allons vérifier si la série des différences est distribuée selon la loi Normale.

Pour démontrer la normalité de la série des différences, nous utilisons la méthode de Shapiro-Wilk via l'utilisation du logiciel STHDA.

Hypothèses du test :

Hypothèse nulle (H0) : La variable dont provient la série des différences suit une loi Normale.

Hypothèse alternative (H1) : La variable dont provient la série des différences ne suit pas une loi Normale.

Application du test statistique : le test de Normalité de Shapiro-Wilk

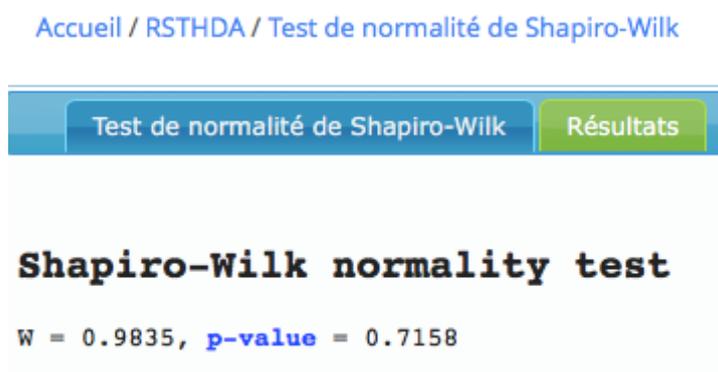


Figure 8 : Résultats du test de Shapiro-Wilk via le logiciel STHDA

Au risque alpha = 5%, nous obtenons $W = 0,9835$ et une p-value = 0,7158

Dans la table de Shapiro-Wilk ⁽¹⁸⁷⁾, pour $n = 49$ et $\alpha = 0,05$, la valeur $W_{critique} = 0,947$.

Sachant que $W=0,9835 > 0,947$ et étant donnée que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification au seuil alpha 0,05, nous ne pouvons pas rejeter l'hypothèse nulle, **la normalité de la série des différences est acceptée.**

Le risque de rejeter l'hypothèse nulle H_0 alors qu'elle est vraie de 71,58%.

e. Conclusion du test statistique

Nous pouvons ainsi conclure que **la connaissance moyenne des patients diffère significativement** entre le questionnaire avant (moyenne 12,14 ; écart-type 5,24) et le questionnaire après (moyenne 24,10 ; écart-type 2,85) la formation à la Recherche Clinique ($P < 0,001$).

(4) Conclusion de l'objectif principal

En conclusion de cette première partie d'analyse, nous pouvons rappeler l'objectif principal de l'étude : évaluer l'impact d'une information donnée sur la Recherche Clinique sur les connaissances des patients à ce sujet.

Nous pouvons conclure à une amélioration positive des connaissances des patients, la totalité des patients a augmenté son score initial après avoir reçu une information sur la Recherche Clinique.

Il est à présent temps d'évaluer les objectifs secondaires de la recherche qui sont pour rappel, l'évaluation de l'impact de l'information donnée sur la Recherche Clinique sur l'acceptation des patients à participer à des essais cliniques et l'impact de cette information sur le type d'essai clinique proposé.

c) Impact de l'information donnée sur la Recherche Clinique sur la volonté des patients à participer à un protocole de recherche

Cette seconde partie d'analyse ne concerne uniquement la question 15.

La question 15 est une question à choix multiple, permettant d'identifier la volonté des patients à participer à un essai clinique.

(1) Résultats bruts

N° patient	Résultats questionnaire 1					Résultats questionnaire 2				
	Médicament à l'essai	Médicament commercialisé	Dispositif médical	Acte de soin	Ne souhaite pas participer	Médicament à l'essai	Médicament commercialisé	Dispositif médical	Acte de soin	Ne souhaite pas participer
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
Total	12	23	11	7	23	16	39	18	24	8

Tableau 6 : Résultats bruts obtenus à la question 15 aux questionnaires 1 et 2

(2) Impact de l'information donnée sur la Recherche Clinique sur l'acceptation des patients à participer à des essais cliniques

a. Analyse descriptive globale des résultats

Le tableau ci-dessous présente la volonté des patients à participer à un essai clinique avant et après avoir reçu une information sur la Recherche Clinique.

Lorsque l'item E « *Je ne souhaiterais pas y participer* » a été sélectionné par le patient, la réponse est retranscrite dans le tableau par « Non ».

Lorsqu'au moins un des quatre autres items a été sélectionné par le patient, la réponse est retranscrite dans le tableau par « Oui ».

N° Patient	QUESTIONNAIRES	
	1	2
1	Non	Oui
2	Oui	Oui
3	Non	Oui
4	Oui	Oui
5	Oui	Oui
6	Oui	Oui
7	Non	Non
8	Oui	Oui
9	Oui	Oui
10	Non	Oui
11	Non	Non
12	Non	Oui
13	Oui	Oui
14	Non	Oui
15	Oui	Oui
16	Non	Non
18	Oui	Oui
19	Non	Oui
20	Non	Oui
21	Oui	Oui
22	Non	Oui
23	Oui	Oui
24	Oui	Oui
25	Non	Non
26	Oui	Non

N° Patient	QUESTIONNAIRES	
	1	2
27	Non	Oui
29	Non	Non
30	Oui	Oui
31	Non	Oui
32	Oui	Oui
33	Oui	Oui
34	Non	Oui
35	Oui	Oui
36	Non	Oui
37	Non	Oui
38	Oui	Oui
39	Oui	Oui
41	Oui	Oui
42	Non	Non
43	Non	Oui
44	Oui	Oui
45	Non	Non
46	Oui	Oui
47	Non	Oui
48	Non	Oui
49	Oui	Oui
50	Oui	Oui
51	Oui	Oui
52	Oui	Oui
% de Oui	53,6%	83,67%

	Nombre de patients	Taux de patients
Non -> Non	7	14,28%
Oui -> Oui	25	51,02%
Non -> Oui	16	32,65%
Oui -> Non	1	0,20%

Tableau 7 : Résultats Oui/Non obtenus à la question 15

Si l'on analyse le tableau ci-dessus sans réaliser de test statistique, nous pouvons observer que lors du premier questionnaire 53,06% des patients souhaiteraient participer à un essai clinique et 83,67% des patients au second questionnaire.

La formation à la Recherche Clinique n'a pas eu d'impact sur 14,28% des patients qui ne souhaitaient pas participer à un essai clinique (au premier questionnaire comme au second questionnaire) et sur 51,02% des patients qui souhaiteraient participer à un essai clinique (au premier et au second questionnaire).

Et enfin, la formation a eu un impact sur la volonté de participer à un essai clinique sur 32,65% des patients qui ne souhaitaient pas participer à un essai clinique lors du premier questionnaire et qui ont au second questionnaire montré leur volonté de participer.

A remarquer également qu'un patient qui avait exprimé sa volonté à participer à un essai clinique a finalement changé d'avis au second questionnaire après avoir reçu une information sur la Recherche Clinique.

Cette analyse descriptive répond d'ores et déjà favorablement au premier critère de jugement secondaire, mais cette analyse ne prend pas en compte le lien évolutif de chaque patient. Il est donc à présent intéressant de montrer par un test statistique la significativité de ces résultats.

b. Analyse statistique des résultats

i. Principe

Dans le but de démontrer la significativité de la différence de volonté des patients à participer à un essai clinique avant et après avoir reçu une information sur la Recherche Clinique et ainsi évaluer l'impact qu'a cette information, nous allons utiliser le **test de Mac Nemar** pour des séries appariées d'une variable qualitative binaire.

Le test de Mac Nemar permet de prendre en compte le lien évolutif de chaque patient. Nous allons examiner pour chaque patient, le couple des valeurs de la variable binaire.

Les résultats sont présentés sous la forme d'un tableau de contingence :

		Après		
		Oui (+)	Non (-)	
Avant	Oui (+)	25	1	26
	Non (-)	16	7	23
		41	8	49

Tableau 8 : Tableau de contingence des résultats obtenus à la question 15

La ligne « Avant » correspond aux réponses obtenues au premier questionnaire et la colonne « Après » aux réponses obtenues au second questionnaire, après avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique.

Nous nous intéressons uniquement aux discordances et nous pouvons ainsi définir les fonctions suivantes :

- « - + » : lorsque le patient a répondu défavorable (Non) à la participation à un essai clinique au premier questionnaire puis favorablement (Oui) au second questionnaire
- « + - » : lorsque le patient a répondu favorablement (Oui) à la participation à un essai clinique au premier questionnaire puis défavorable (Non) au second questionnaire

Avec les variables suivantes :

$$f = \sum(- +) \quad \text{et} \quad g = \sum(+ -)$$

ii. Hypothèses du test

Hypothèse nulle (H0) : $(- +) = (+ -)$

Le nombre de patients ayant répondu défavorablement (Non) à la participation à un essai clinique au premier questionnaire puis favorablement (Oui) au second questionnaire **est identique** au nombre de patients ayant répondu favorablement (Oui) au premier questionnaire puis défavorablement (Non) au second questionnaire.

Hypothèse alternative (H1) : $(- +) \neq (+ -)$

Le nombre de patients ayant répondu défavorablement (Non) à la participation à un essai clinique au premier questionnaire puis favorablement (Oui) au second questionnaire **diffère** du nombre de patients ayant répondu favorablement (Oui) au premier questionnaire puis défavorablement (Non) au second questionnaire.

Si H0 est vraie : $f - g \approx 0$

$$f - g = 16 - 1 = 15$$

La question que nous pouvons nous poser est : est-ce que 15 est suffisamment éloigné de 0 pour rejeter H0 ?

iii. Application du test statistique : Khi-Deux de Mac Nemar

$$X_m^2 = \frac{(f-g)^2}{f+g} \text{ suit une loi de de Khi-Deux à } n \text{ degré de liberté.}$$

Si H0 est vraie, X_m^2 est proche de 0.

Calculs :

$$f(- +) = 16 \quad \text{et} \quad g(+ -) = 1$$

$$X_m^2 = \frac{(16 - 1)^2}{(16 + 1)} = \frac{225}{17} \approx 13,24$$

Détermination de X_m^2 et du degré de signification (P-value):

Pour savoir si la différence est significative, il faut lire dans la table de la Loi de Khi-Deux ⁽¹⁸⁷⁾, la valeur critique correspondant au risque alpha = 5% pour un degré de liberté **d.d.l** = $(n_{colonnes} - 1) \times (m_{lignes} - 1) = (2 - 1) \times (2 - 1) = 1 \times 1 = 1$.

Loi de Khi-deux

Le tableau donne x tel que $P(K > x) = p$

p	0,98	0,95	0,9	0,8	0,2	0,1	0,05	0,02	0,01	0,005	0,001
ddl											
1	0,0006	0,0039	0,0158	0,0642	1,6424	2,7055	3,8415	5,4119	6,6349	7,8794	10,8276
2	0,0404	0,1026	0,2107	0,4463	3,2189	4,6052	5,9915	7,8240	9,2103	10,5966	13,8155
3	0,1848	0,3518	0,5844	1,0052	4,6416	6,2514	7,8147	9,8374	11,3449	12,8382	16,2662
4	0,4294	0,7107	1,0636	1,6488	5,9886	7,7794	9,4877	11,6678	13,2767	14,8603	18,4668
5	0,7519	1,1455	1,6103	2,3425	7,2893	9,2364	11,0705	13,3882	15,0863	16,7496	20,5150

Figure 9 : Extrait de la table de la Loi du Khi-Deux

$$\alpha=0,05 \rightarrow X_{1\text{ddl}}^2 = 3,84$$

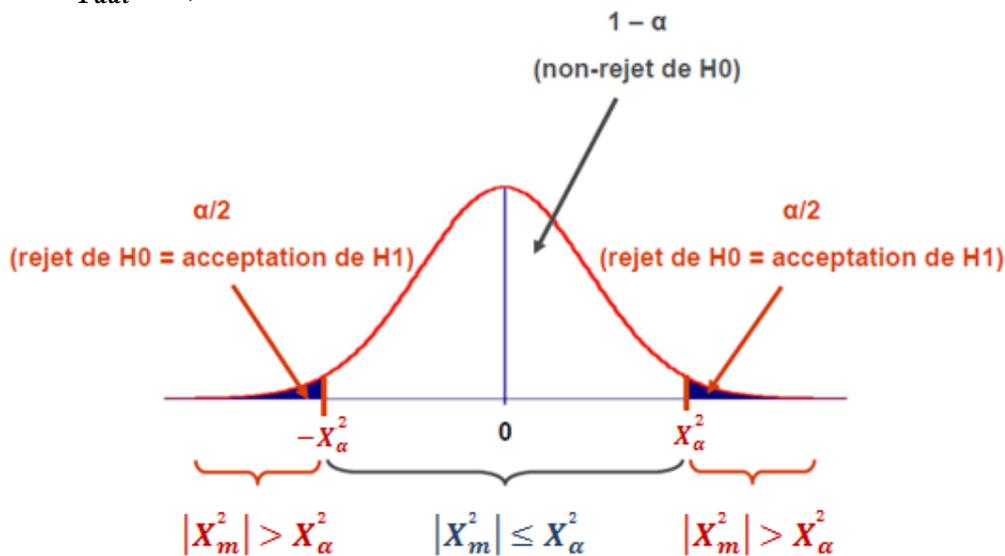


Figure 10 : Schéma des zones de rejet et de non-rejet de H0

$$X_1^2 \approx 13,24 \rightarrow |X_1^2| > X_\alpha^2 : \text{rejet de } H_0$$

$X_1^2 \approx 13,24 > 3,84$: La différence est significative.

$$|X_1^2| \approx 13,24 \rightarrow P < 0,001 : \text{rejet de } H_0$$

Nous pouvons conclure à un seuil de 5% à un rejet de l'hypothèse nulle H_0 avec une $P < 0,001$.

Détermination de la valeur exacte de la P-value par utilisation du tableur Excel :

(- +)	16
(+ -)	1
Test du Khi 2	13,23529412
Alpha	0,05
Valeur critique	3,841458821
P-value	0,000274727

Tableau 9 : Test du Khi-Deux de Mac Nemar

Nous obtenons les mêmes résultats avec les calculs automatiques du tableau Excel qu'avec les calculs manuels.

Seule la valeur de la P-Value est plus précise et est très inférieure à $P < 0,001$. Le risque de faire une erreur en rejetant l'hypothèse nulle est d'autant plus faible.

iv. Conclusion du test statistique

Avec 26 patients ayant répondu favorablement au premier questionnaire et 41 patients ayant répondu favorablement au second questionnaire à la suite d'une information sur la Recherche Clinique, nous pouvons affirmer qu'il existe un lien entre cette information et la volonté des patients à participer à un essai clinique, avec une probabilité d'erreur inférieure à 0.001.

Après avoir répondu au premier objectif secondaire, nous pouvons analyser plus précisément les réponses obtenues à la question 15 et se pencher plus précisément sur les items sélectionnés et les différents types d'essais cliniques proposés.

(3) Impact de l'information donnée sur la Recherche Clinique sur le type d'essai clinique proposé

Les digrammes en secteur et les histogrammes en bâton ci-dessous représentent les pourcentages de réponses des patients item par item pour la question 15 posée au premier et au second questionnaire.

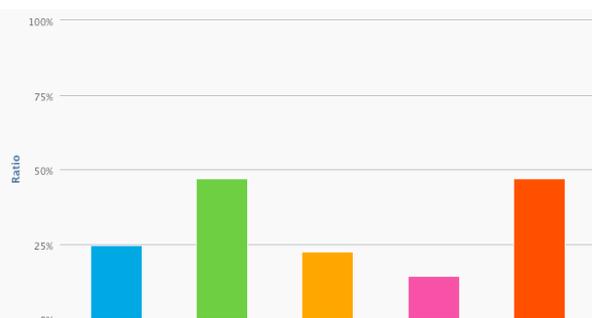
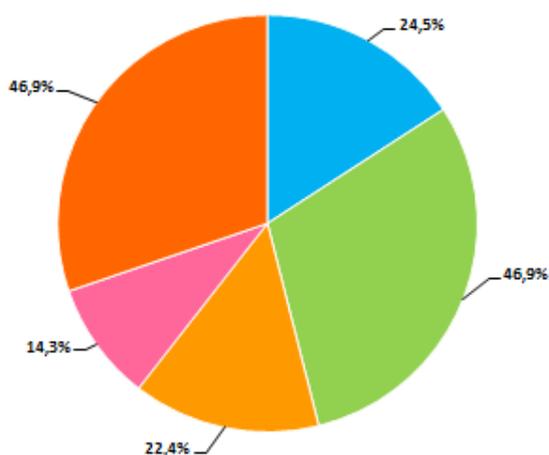
Ces différents graphiques permettent d'avoir une représentation visuelle du type d'essais cliniques sélectionnés par les patients.

Question 15 : Si on vous le propose, accepteriez-vous de participer à un essai clinique sur : (Choix multiple possible)

Choix de réponse

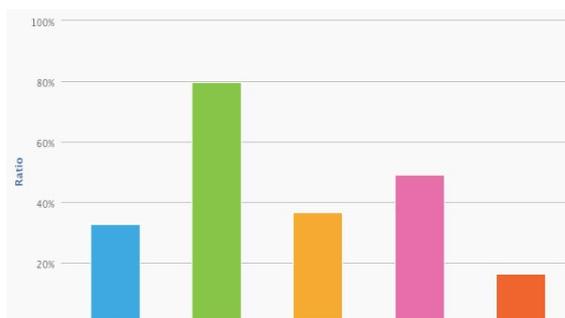
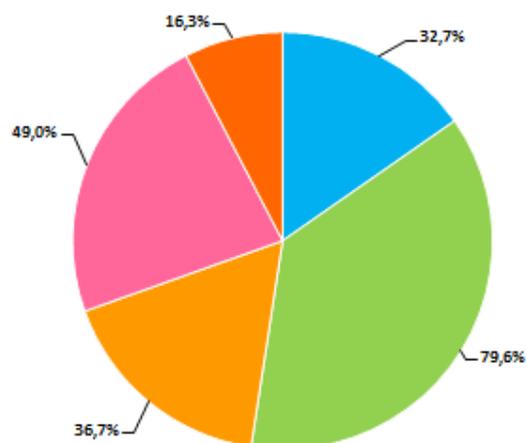
- A) Un médicament en cours de recherche
- B) Un médicament déjà commercialisé
- C) Un dispositif médical
- D) Un acte de soin
- E) Je ne souhaiterai pas y participer

Réponses au premier questionnaire avant information



	Réponse	Ratio
●	A) 12	24,5%
●	B) 23	46,9%
●	C) 11	22,4%
●	D) 7	14,3%
●	E) 23	46,9%

Réponses au second questionnaire après information



	Réponse	Ratio
●	A) 16	32,7%
●	B) 39	79,6%
●	C) 18	36,7%
●	D) 24	49,0%
●	E) 8	16,3%

Commentaires :

La première interprétation visuelle sur ces différents graphiques est qu'il existe une augmentation de la volonté des patients à participer à un essai clinique pour toutes les catégories de recherche proposées, que ce soit pour un médicament en cours de recherche, pour un médicament déjà sur le marché, pour un dispositif médical et pour un acte de soin.

Egalement, le pourcentage de patients ne souhaitant pas participer à un essai clinique a évolué de 49,6% à 16,3% après avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique. Cette information a ainsi eu un impact positif sur 30,6% des patients interrogés qui, dans leur premier questionnaire, ne souhaitaient pas participer à un essai clinique.

Concernant la proposition de participation à un essai clinique sur un médicament en cours de recherche, nous pouvons observer une augmentation des patients souhaitant participer à cette catégorie d'essai clinique, de 24,5% au premier questionnaire à 32,7% au second questionnaire (+ 8,2%).

Nous observons une augmentation de 32,7% sur les essais cliniques destinés à un médicament commercialisé, 46,9% des patients ont répondu qu'ils souhaiteraient participer à ce type d'essai au premier questionnaire contre 79,9% des patients au second questionnaire.

La volonté de participer à un essai clinique sur un dispositif médical a également évolué, 22,4% des patients ont évoqué leur volonté au premier questionnaire et 36,7% au second questionnaire après avoir reçu l'information sur la Recherche Clinique, soit une augmentation de 14,3%.

L'augmentation la plus élevée (+34,7%) concerne les essais cliniques sur un acte de soin, 46,0% des patients souhaiteraient participer au premier questionnaire et 14,3% des patients au second questionnaire.

Tableau 10 : Résultats et analyses des réponses obtenues à la question 15 aux deux questionnaires

(4) Conclusion des objectifs secondaires

En conclusion de cette seconde partie d'analyse, nous pouvons rappeler les objectifs secondaires de l'étude : Evaluer l'impact de l'information donnée sur la Recherche Clinique sur l'acceptation des patients à participer à des essais cliniques et évaluer l'impact de cette information sur le type d'essai clinique proposé.

Nous pouvons conclure à un impact positif sur la volonté des patients à participer à des essais cliniques, toutes catégories confondues.

F. Discussion

Lors de la réalisation de ce projet au sein du service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve, seulement deux patients ont refusé la formation, non pas par manque d'intérêt mais par fatigue liée à leur pathologie et 3 patients ont été perdus de vue. 52 ont accepté de se prêter à ce projet, ce qui démontre une bonne réceptivité et acceptation des patients et une envie d'en savoir davantage sur la Recherche Clinique.

Par ce projet, il apparaît d'emblée que la Recherche Clinique, thématique importante de l'innovation et de la santé, est encore méconnue des patients.

Nous constatons par les différentes analyses présentées que les patients possèdent initialement des connaissances minimales sur la Recherche Clinique, mais principalement sur les médicaments, notamment avant la mise sur le marché.

Il existe donc un manque d'information sur les autres aires de la recherche telles que le dispositif médical et la recherche sur les actes de soin.

La question 10 sur la possibilité d'arrêter sa participation à un essai clinique avant qu'il ne soit terminé est intéressante. Pour rappel, la formation a eu un impact positif sur 43 patients.

En effet, au premier questionnaire, 93,9% des patients interrogés n'avaient pas la réponse exacte à cette question.

Ceci peut potentiellement expliquer la crainte de s'engager dans un protocole, la crainte d'être forcé de poursuivre contre son gré. Il est ainsi primordial de modifier la vision que peuvent avoir les patients, et expliquer et rappeler qu'un participant à une étude clinique peut retirer son consentement à tout moment du projet.

Les patients sont demandeurs d'informations et y sont très réceptifs. Leurs réponses et les résultats obtenus lors de la seconde étape de la recherche le prouvent. 100% des patients recrutés lors de cette étude ont amélioré leurs connaissances sur la recherche clinique après avoir reçu une information standardisée.

Ainsi, les patients possèdent initialement quelques notions sur le sujet, mais ces notions nécessitent d'être approfondies. Ces résultats montrent bien qu'une information délivrée sur la Recherche Clinique est nécessaire pour les patients demandeurs.

Avec la seconde partie de la recherche et à l'aide de la question 15, il est intéressant de constater à l'issue du premier questionnaire qu'un peu plus de la moitié des patients interrogés (53,6%), même sans réellement connaître la Recherche Clinique, sont enthousiastes à l'idée de participer à un essai clinique. A noter que l'enquête IFOP avait relevé que 46% des français interviewés étaient potentiellement intéressés par la participation à un essai clinique. Nous allons donc dans le sens de cette enquête.

A la suite de l'information délivrée, une augmentation du pourcentage de volontaires est observée jusqu'à 83,6%. Il y a donc un réel impact de l'information proposée sur la volonté des patients à participer à un essai clinique, tous types d'essais confondus, notamment dans le projet exposé, un impact positif sur 17 patients.

La volonté de participer à un essai sur les dispositifs médicaux et/ou un acte de soin s'est avérée relativement faible lors du premier questionnaire, ceci pouvant traduire, comme nous l'avons évoqué ci-dessus, le manque de d'information dans ces domaines.

Il est important de noter et de prendre en compte dans ce projet le contexte dans lequel se fait la dispensation de l'information. Les patients interrogés étaient hospitalisés, donc déjà dans un contexte de prise en charge de leur pathologie et avec l'envie de guérir. Ils sont objectivement plus à même de réfléchir à une proposition d'essai clinique, qu'une personne en bonne santé, issue du grand public ; s'ajoute à cela l'influence potentielle que peut apporter la personne effectuant la formation.

L'évolution des connaissances varie selon les patients, aussi il serait intéressant, dans une autre étude, de prendre en compte les données socio-culturelles de ces derniers.

A noter également que des biais peuvent exister, notamment par la délivrance d'une information sur la recherche par le personnel soignant, par la famille, par internet mais également par la communication directe des patients entre eux. Nous avons tenté de réduire certains de ces biais par la communication du projet de recherche aux équipes soignantes et par la proposition de participation à la recherche qui n'a été proposée qu'à un seul des deux patients partageant une chambre double.

Il est aussi important de prendre en compte l'influence possible des questions entres elles et la véracité du questionnaire. En effet, par le ressenti de certains patients, il en est ressorti que la réponse à la question 1 pouvait se déduire des autres questions.

D'autres questions auraient pu être intégrées dans ce questionnaire, en effet, à l'issue de ce projet, les patients se sont montrés intéressés par la Recherche Clinique. Un thème plusieurs fois relevé par les patients fut celui de la conception même de la recherche, notamment sur les différentes phases, que ce soit de la pré-clinique à la clinique ; les différentes étapes de sécurité et d'efficacité nécessaires avant la phase clinique chez l'Homme. Un autre thème fut abordé à plusieurs reprises, celui de la pharmacovigilance et de la sécurité des médicaments post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). D'autres patients se sont questionnés sur les personnes ou les centres à contacter pour participer à un protocole.

IV. CONCLUSION GENERALE

La Recherche Clinique est aujourd'hui très encadrée et contrôlée au niveau français, mais aussi au niveau mondial. Elle se présente comme une étape clé et indispensable à l'innovation et à l'amélioration de la santé de la population.

La réglementation qui l'encadre ne s'est pas créée en un jour, elle est en perpétuelle évolution et le sera sans doute pendant encore de très longues années. Les pays doivent apporter de la cohérence entre leur propre réglementation et les exigences mondiales qui deviennent de plus en plus contraignantes. Les contraintes réglementaires ont été apportées au fil des années en raison des dérives et des drames qu'a connus la Recherche Clinique. Ces contraintes ont pour but commun la protection de la personne se prêtant à la recherche.

Malheureusement encore de nos jours, des dérives et des scandales persistent. Nous pouvons nommer le dernier en date concernant un essai clinique illégal, mené sans autorisation de l'ANSM, dans une abbaye, lieu de recherche non autorisé et dont la qualité, les effets et la tolérance des substances utilisées ne sont pas connus. Cet essai clinique « clandestin » s'est déroulé sur environ 350 patients atteints de maladies de Parkinson, d'Alzheimer et d'autres pathologies neurologiques, dans le but de tester des dérivés de la mélatonine sous forme de patchs cutanés ⁽¹⁹⁰⁾.

Les essais cliniques à proprement parler ont évolué durant les siècles, en passant de la simple observation et expérimentation à des protocoles de recherche de plus en plus sophistiqués et complexes.

Le travail de recherche effectué au sein de la cellule de recherche clinique de cardiologie du CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier avait comme intention d'évaluer la connaissance que possédaient les patients à la Recherche Clinique et d'étudier si une information délivrée sur ce sujet pouvait influencer leur envie de participer à un essai clinique.

Cette recherche a permis de montrer qu'il existe un manque d'information des patients sur la Recherche Clinique. Une information standardisée destinée aux patients améliore les connaissances de ces derniers et présente un impact significatif sur le taux potentiel de participation aux essais cliniques.

Il serait ainsi utile de promouvoir la Recherche Clinique et de réaliser des campagnes de sensibilisation auprès des patients, mais également de l'étendre auprès du grand public.

Il serait également intéressant de nommer dans chaque service impliqué dans les essais cliniques une personne responsable de donner une information standardisée, simple et claire sur la Recherche Clinique à tout patient entrant dans ce service. Cette information serait délivrée de façon systématique en fonction de la volonté des patients d'en savoir davantage sur la recherche. A l'issue de l'information délivrée, les différents protocoles potentiels seraient alors proposés aux patients désireux. Cette démarche pourrait avoir

un effet positif sur la Recherche Clinique dans sa globalité et sur le recrutement des patients.

Pour terminer, nous pouvons citer Socrate : « Existe-t-il pour l'homme un bien plus précieux que la santé ? »⁽¹⁹¹⁾.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de connaissance destiné aux patients et pourcentages de réponses des patients avant et après avoir reçu une information standardisée sur la recherche clinique

Questionnaire de connaissance La recherche clinique

Vous êtes : Une femme Un homme

Votre année de naissance : _ _ _ _ _

- 1) Savez-vous ce que signifie le terme « Recherche clinique » ?
 - A) Il s'agit d'études réalisées sur l'Homme
 - B) Il s'agit d'études réalisées dans des cliniques
 - C) Il s'agit d'études menées sur des animaux
 - D) Je ne sais pas ce que signifie ce terme

- 2) Selon-vous, une étude clinique peut porter sur : *(Plusieurs réponses possibles)*
 - A) Un médicament
 - B) Un dispositif médical
 - C) Un acte médical
 - D) Je ne sais pas

- 3) Selon vous, un nouveau médicament a-t-il fait l'objet d'essais chez l'Homme avant d'être vendu en pharmacie ?
 - A) Oui
 - B) Non
 - C) Je ne sais pas

- 4) Savez-vous qui prend l'initiative d'un essai clinique ? *(Plusieurs réponses possibles)*
 - A) Un industriel pharmaceutique
 - B) Toute personne ayant l'envie de débiter un essai clinique
 - C) Des organismes publics (Hôpitaux, Associations, INSERM)
 - D) Je ne sais pas

- 5) A votre avis, pour mettre au point un nouveau médicament destiné à soigner des Hommes, les essais cliniques ont lieu :
- A) Avant la recherche sur les cellules et sur les animaux
 - B) Après la commercialisation du médicament
 - C) Après la recherche sur les cellules et les animaux mais avant la commercialisation du médicament
 - D) Je ne sais pas
- 6) Quelles sont les raisons qui amènent votre médecin à vous proposer de participer à un essai clinique ? (*Plusieurs réponses possibles*)
- A) Votre pathologie est le sujet de l'étude
 - B) Vous répondez aux critères des patients qui peuvent être inclus de l'étude
 - C) Le médecin propose la participation à l'étude à tous ses patients
 - D) Je ne sais pas
- 7) Etes-vous obligé de participer à un essai clinique, si on vous le propose ?
- A) Oui, c'est médical
 - B) Non, c'est un acte basé sur le volontariat
 - C) Je ne sais pas
- 8) Selon vous, si vous refusez de participer à un essai clinique, votre prise en charge médicale peut être modifiée ?
- A) Oui
 - B) Non
 - C) Je ne sais pas
- 9) A quoi sert le formulaire de consentement éclairé que doit signer le patient participant à un essai clinique ? (*Plusieurs réponses possibles*)
- A) Il permet de décharger toutes responsabilités du médecin
 - B) Il atteste que le patient a reçu toutes les informations nécessaires sur l'essai clinique, le déroulement de l'essai, les avantages, les risques et contraintes qui peuvent être associés
 - C) Il permet aux personnes travaillant pour la recherche, d'utiliser les données
 - D) Je ne sais pas
- 10) Selon vous, si vous participez à un essai clinique, pouvez-vous arrêter votre participation avant qu'il ne soit terminé ?
- A) Oui, je peux arrêter ma participation à tout moment
 - B) Non, je dois continuer jusqu'à la fin
 - C) Je ne sais pas

- 11) Selon vous, un essai clinique peut se réaliser sur des personnes non malades ?
- A) Oui
 - B) Non
 - C) Je ne sais pas
- 12) Selon vous, est-il possible à des enfants et adolescents malades de participer à des essais cliniques ?
- A) Oui
 - B) Non
 - C) Je ne sais pas
- 13) Pour mettre en place et débiter un essai clinique, il est obligatoire d'avoir l'accord : *(Plusieurs réponses possibles)*
- A) De la pharmacie de ville
 - B) De l'autorité nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 - C) D'un comité de protection des personnes
 - D) Je ne sais pas
- 14) Selon vous, si vous participez à un essai clinique, il faut informer le médecin de l'essai en cas de : *(Plusieurs réponses possibles)*
- A) Fracture de la hanche
 - B) Malaise sans perte de connaissance
 - C) Bref passage aux urgences
 - D) Je ne sais pas
- 15) Si on vous le propose, accepteriez-vous de participer à un essai clinique sur :
- A) Un médicament en cours de recherche
 - B) Un médicament déjà commercialisé
 - C) Un dispositif médical
 - D) Un acte de soin
 - E) Je ne souhaiterais pas y participer

Intitulé de la recherche : L'Information donnée aux Patients sur les Essais Cliniques est-elle utile et facilite-t-elle leur acceptation d'y participer ?

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES PARTICIPANT A UN
PROJET DE RECHERCHE
Protocole IPEC**

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à un projet de recherche intitulé « L'information donnée aux patients sur les essais cliniques est-elle utile et facilite-t-elle leur acceptation d'y participer ? ». Cette recherche est coordonnée par la cellule de recherche clinique cardiologique de l'hôpital Arnaud de Villeneuve de Montpellier.

1) Quel est l'objectif de la recherche ?

Cette étude porte sur les connaissances des patients sur la recherche clinique.

Nous cherchons à analyser l'impact d'une information spécifique donnée aux patients sur l'amélioration des connaissances et sur l'acceptation de participer à un essai clinique.

Nous souhaitons comparer, par le biais d'un questionnaire, les connaissances avant et après une information donnée.

Dans cette étude, nous souhaitons donc étudier le bénéfice d'une information personnalisée concernant la recherche clinique.

2) Quelle est la méthodologie ?

Cette étude prévoit de recruter 52 patients hospitalisés dans le service de cardiologie de l'hôpital Arnaud de Villeneuve de Montpellier, réalisée sur une durée de 2 mois.

Si vous acceptez de participer à cette étude, un premier questionnaire vous sera proposé. Ce questionnaire comporte 15 questions avec la possibilité de choix multiples.

A l'issue de ce premier questionnaire, une formation de 10 minutes portant sur la recherche clinique vous sera délivrée par un attaché de recherche clinique.

Le lendemain de la délivrance de cette information spécifique, vous aurez à remplir un second questionnaire, strictement identique au premier.

3) Aspect confidentiel des données

Aucune autre donnée n'est nécessaire à la réussite de cette recherche. Les informations concernant votre identité ne seront pas récoltées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110802&oldAction=rechCodeArticle>
2. LEEM. Recherche et développement.
<https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
3. LEEM. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux.
<https://www.leem.org/index.php/linnovation-therapeutique-un-processus-long-et-couteux>
4. 250719-BilanEco2019.pdf
<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019.pdf>
5. INSERM. La recherche fondamentale. Inserm - La science pour la santé.
<https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-fondamentale>
6. La recherche et le développement.pdf
<https://www.leem.org/sites/default/files/PDF%2018.pdf>
7. LEEM. La recherche cognitive, aux origines de tout.
<https://www.leem.org/la-recherche-cognitive-aux-origines-de-tout>
8. LEEM. Le développement préclinique ou la première évaluation.
<https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
9. LEEM. Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché.
<https://www.leem.org/le-developpement-clinique-prelude-la-mise-sur-le-marche>
10. ANSM. Glossaire relatif aux essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>
11. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/2)
12. Repositionnement des médicaments. France Parkinson. 2017.
<https://www.franceparkinson.fr/repositionner-medicament/>
13. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.

14. Qu'est-ce que la recherche clinique ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.
<https://www.chu-toulouse.fr/qu-est-ce-que-la-recherche-clinique>
15. INSERM. La recherche clinique. Inserm - La science pour la santé.
<https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique>
16. Le regard des Français sur la recherche clinique. IFOP.
<https://www.ifop.com/publication/le-regard-des-francais-sur-la-recherche-clinique/>
17. 1060-1-study_file.pdf.
https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/1060-1-study_file.pdf
18. Essai clinique BIA-102474-101 du laboratoire BIAL - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/(offset)/0)
19. Vioxx - Société Chimique de France.
<http://www.societechimiquedefrance.fr/Vioxx.html>
20. Liste des documents ANSM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Liste-des-documents-ANSM/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Mediator-R/Liste-des-documents-ANSM/(offset)/3)
21. Définitions : expérimentation - Dictionnaire de français Larousse.
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/exp%C3%A9rimentation/32242>
22. Éthique et recherche biomédicale : perspective historique | article | Espace éthique/Ile-de-France.
<http://www.espace-ethique.org/ressources/article/ethique-et-recherche-biomedicale-perspective-historique>
23. Amiel P. Expérimentation sur l'être humain. :12.
24. Ibn Sīnā (c.1012 CE; c.402 AH). The James Lind Library. 2010
<https://www.jameslindlibrary.org/ibn-sina-c-1012-ce-c-402-ah/>
25. Bacon, Roger (1266). The James Lind Library. 1266.
<https://www.jameslindlibrary.org/bacon-roger-1266/>
26. Sidebottom E. Roger Bacon and the beginnings of experimental science in Britain. J R Soc Med. juin 2013 ;106(6):243- 5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705416/>
27. Paré A (1575). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/pare-a-1575/>

28. Paré A. Œuvres complètes d'Ambroise Paré revues et collationnées sur toutes les éditions, avec les variantes. J.-B. Baillière; 1840. 420 p.
<http://archive.org/details/uvrescompltesd04par>
29. Encyclopédie de Diderot - INOCULATION.
<http://xn--encyclopdie-ibb.eu/index.php/physique/2039444813-medecine-chirurgie/1131969627-INOCULATION>
30. Bernard C. INTRODUCTION À L'ÉTUDE DE LA MÉDECINE EXPÉRIMENTALE. :316.
31. pse_Debru1.pdf.
https://www.academie-sciences.fr/archivage_site/activite/hds/textes/pse_Debru1.pdf
32. Universalis E. MÉDECINE EXPÉRIMENTALE : CLAUDE BERNARD. Encyclopædia Universalis.
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/medecine-experimentale-claude-bernard/>
33. Fagot-Largeault A. L'émergence de la médecine scientifique: Sciences et philosophie. Éditions Matériologiques; 2018. 451 p.
34. Medic@ - Résultats — BIU Santé, Paris.
<https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/index.php?p=339&cote=31054&do=page>
35. Larousse É. Définitions : méthodologie - Dictionnaire de français Larousse.
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9thodologie/50970>
36. METHODOLOGIE DE RECHERCHE.
http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JMrv5q8NEckJ:www.issep-ks.rnu.tn/fileadmin/templates/Fcad/introduction_1.pdf+&cd=13&hl=fr&ct=clnk&gl=fr
37. Hippocrates (5th century BCE). The James Lind Library. 2012.
<https://www.jameslindlibrary.org/hippocrates-5th-century-bce/>
38. Hippocrates: timeless still. The James Lind Library.
<https://www.jameslindlibrary.org/articles/hippocrates-timeless-still/>
39. texte H (0460-0377 av J-C) A du. Oeuvres complètes d'Hippocrate : traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions, accompagnée d'une introduction de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques, suivie d'une table générale des matières. Tome 6 / par É. Littré. 1839.
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k62671033>
40. al-Razi (10th century CE; 4th century AH). The James Lind Library. 2010
<https://www.jameslindlibrary.org/al-razi-10th-century-ce-4th-century-ah/>

41. Universalis E. RHAZÈS, arabe ABU BAKR MUHAMMAD IBN ZAKARIYA AL-RAZI. Encyclopædia Universalis.
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/rhazes-arabe-abu-bakr-muhammad-ibn-zakariya-al-razi/>
42. Méthodologies des essais cliniques. EUPATI. 2015.
<https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/>
43. Nettleton T (1722). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/nettleton-t-1722/>
44. Thomas Nettleton and the dawn of quantitative assessments of the effects of medical interventions. The James Lind Library.
<https://www.jameslindlibrary.org/articles/thomas-nettleton-and-the-dawn-of-quantitative-assessments-of-the-effects-of-medical-interventions/>
45. James Jurin and the avoidance of bias in collecting and assessing evidence on the effects of variolation. The James Lind Library.
<https://www.jameslindlibrary.org/articles/james-jurin-and-the-avoidance-of-bias-in-collecting-and-assessing-evidence-on-the-effects-of-variolation/>
46. Jurin James.
<http://publimath.univ-irem.fr/glossaire/JU002.htm>
47. Cheselden W (1740). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/cheselden-w-1740/>
48. Lind J (1753). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/>
49. Netgen. La véritable expérience du Dr James Lind. Revue Médicale Suisse.
<https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-355/La-veritable-experience-du-Dr-James-Lind>
50. L'essai clinique contrôlé randomisé. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007.
<http://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-controle-randomise/>
51. Haygarth J (1800). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/haygarth-j-1800/>
52. Haygarth J, Literary and Philosophical Society of Bath, University of Leeds. Library. Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body: exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions ... : read to the Literary and Philosophical Society of Bath. Bath: Printed by R. Cruttwell, and sold by Cadell and Davies, Strand, London; 1801. 64 p.
<http://archive.org/details/b21514859>

53. Larousse É. Définitions : placebo - Dictionnaire de français Larousse.
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/placebo/61264>
54. Haygarth, Dr John, of the Imagination as a Cause and Cure of Disorders of the Body, Exemplified by Fictitious Tractors. *Ann Med Year.* 1800;5:133- 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111928/>
55. Löhner G, on behalf of a Society of truth-loving men (1835). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/lohner-g-on-behalf-of-a-society-of-truth-loving-men-1835/>
56. Stolberg M. Inventing the randomized double-blind trial: the Nuremberg salt test of 1835. *J R Soc Med.* déc 2006 ;99(12):642- 3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1676327/>
57. . . : Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II [Lettre d'information (RBM)].
<http://www.cpp-sudmed2.fr/Lettre-d-information-RBM,107>
58. Balfour TG (1854). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/balfour-tg-1854/>
59. Chalmers I, Toth B. Nineteenth-century controlled trials to test whether belladonna prevents scarlet fever. *J R Soc Med.* 2009;102(12):549- 50.
60. Vorderman AG (1897). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/vorderman-ag-1897/>
61. Vandenbroucke JP. Adolphe Vorderman's 1897 study on beriberi: an example of scrupulous efforts to avoid bias. *J R Soc Med.* mars 2013 ;106(3):108- 11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3595404/>
62. Pearson K (1904). The James Lind Library. 2010
<https://www.jameslindlibrary.org/pearson-k-1904/>
63. O'Rourke K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *J R Soc Med.* déc 2007 ;100(12):579- 82.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2121629/>
64. Martini P (1932). The James Lind Library. 2010
<https://www.jameslindlibrary.org/martini-p-1932/>

65. Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung - P. Martini, G. Oberhoffer, E. Welte - Google Livres.
https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=_-G0BgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA116&dq=methodenlehre+der+therapeutisch-klinischen+forschung,+berlin,+springer+1932&ots=DwD_bV4u5L&sig=ZHIwoTzhGAYCU1Cg_SQF6KeoaBc#v=onepage&q=methodenlehre%20der%20therapeutisch-klinischen%20forschung%2C%20berlin%2C%20springer%201932&f=false
66. Hill AB (1937). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/hill-ab-1937b/>
67. PRINCIPLES OF MEDICAL STATISTICS. The Lancet. 13 févr 1937 ;229(5920):402- 5.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360077365X>
68. Kendrick P, Eldering G (1939). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/kendrick-p-eldering-g-1939/>
69. Shapiro-Shapin CG. Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the Pertussis Vaccine. Emerg Infect Dis. août 2010 ;16(8):1273- 8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298325/>
70. Medical Research Council (1948). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/medical-research-council-1948b/>
71. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2091872/>
72. Amann J-P. Chapitre 5. La philosophie de l'essai clinique selon Austin Bradford Hill. Editions Matériologiques; 2012.
<https://www.cairn.info/l-emergence-de-la-medecine-scientifique--9782919694280-page-113.html>
73. Medical Research Council (1944). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/medical-research-council-1944/>
74. Philip Montagu D'Arcy Hart (1900-2006). The James Lind Library.
<https://www.jameslindlibrary.org/articles/philip-montagu-darcy-hart-1900-2006/>
75. Chalmers I, Clarke M. Commentary: the 1944 patulin trial: the first properly controlled multicentre trial conducted under the aegis of the British Medical Research Council. Int J Epidemiol. avr 2004;33(2):253- 60.
76. Hill AB (1960). The James Lind Library. 2012.
<https://www.jameslindlibrary.org/hill-ab-1960/>

77. Chalmers I. UK Medical Research Council and multicentre clinical trials: from a damning report to international recognition. *J R Soc Med.* déc 2013 ;106(12):498- 509.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842859/>
78. Leitch I (1959). *The James Lind Library.* 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/leitch-i-1959/>
79. Read « Proceedings of the International Conference on Scientific Information: Two Volumes » at NAP.edu.
<https://www.nap.edu/read/10866/chapter/40>
80. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) (1986). *The James Lind Library.* 2011.
<https://www.jameslindlibrary.org/gruppo-italiano-per-lo-studio-della-streptochinasi-nellinfarto-miocardico-gissi-1986/>
81. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet Lond Engl.* 22 févr 1986;1(8478):397- 402.
82. Simes RJ (1986). *The James Lind Library.* 2011.
<https://www.jameslindlibrary.org/simes-rj-1986/>
83. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* oct 1986;4(10):1529- 41.
84. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains.
<https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
85. Board TVIIE. Devons-nous enregistrer notre essai clinique? Pourquoi? Où?. *Research ethics simplified™.* 2014.
<https://researchethicssimplified.com/devons-nous-enregistrer-notre-essai-clinique-pourquoi-ou/>
86. OMS | Système d'enregistrement international des essais cliniques. WHO.
<https://www.who.int/ictrp/fr/>
87. Dickersin K, Min YI, Meinert CL (1992). *The James Lind Library.* 2011.
<https://www.jameslindlibrary.org/dickersin-k-min-yi-meinert-cl-1992/>
88. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA.* 15 janv 1992;267(3):374- 8.
89. Standards of Reporting Trials Group (1994). *The James Lind Library.* 2014
<https://www.jameslindlibrary.org/standards-of-reporting-trials-group-1994/>

90. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA*. 28 déc 1994;272(24):1926- 31.
91. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JPA, Schulz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JAC (2012). The James Lind Library. 2012
<https://www.jameslindlibrary.org/savovic-j-jones-he-altman-dg-harris-rj-juni-p-pildal-j-als-nielsen-b-balk-em-gluud-c-gluud-ll-ioannidis-jpa-schulz-kf-beynon-r-welton-nj-wood-l-moher-d-deeks-jj-sterne-jac-2012/>
92. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 18 sept 2012;157(6):429- 38.
93. Van Helmont JB (1648). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/van-helmont-jb-1648/>
94. www.bibliopolis.com. *Ortus medicinae, id est initia physicae inaudita. Progressus medicinae novus, in morborum ultionem ad vitam longam. Edente authoris filio F. M. van Helmont Bound with Opuscula medica inaudita by Jan Baptist van HELMONT.* Michael Laird Rare Books.
<https://www.michaellaird.com/pages/books/1435/jan-baptist-van-helmont/ortus-medicinae-id-est-initia-physicae-inaudita-progressus-medicinae-novus-in-morborum-ultionem>
95. Pourquoi et comment randomiser un essai thérapeutique ? - EM|consulte.
<https://www.em-consulte.com/rmr/article/143633>
96. Laporte S, Quenet S, Mismetti P. La randomisation. *Médecine Thérapeutique*. 1 juill 2007 ;13(4):250- 4.
http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/la_randomisation_275934/article.phtml?tab=texte
97. Haffkine WM (1900). The James Lind Library. 2011.
<https://www.jameslindlibrary.org/haffkine-wm-1900/>
98. Haffkine WM (Waldemar MW, Royal College of Physicians of Edinburgh. On preventive inoculation. London : Harrison and Sons, printers; 1899. 30 p.
<http://archive.org/details/b21952127>
99. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - Waldemar Haffkine.
<https://www.larousse.fr/encyclopedia/personnage/Haffkine/103402>
100. Choksy NH (1900). The James Lind Library. 2011.
<https://www.jameslindlibrary.org/choksy-nh-1900/>

101. Furnival WmJ. LEADLESS CERAMIC ENAMELS. The Lancet. juill 1900 ;156(4013):291.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600657987>
102. Ramanna M. Nasarwanji Hormusji Choksy (1861–1939): a pioneer of controlled clinical trials. J R Soc Med. mars 2014 ;107(3):120- 2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3938127/>
103. Lustig A, Galeotti G (1901). The James Lind Library. 2011.
<https://www.jameslindlibrary.org/lustig-a-galeotti-g-1901/>
104. Lustig A, Galeotti G. The Prophylactic and Curative Treatment of Plague. Br Med J. 26 janv 1901 ;1(2091):206- 8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2400174/>
105. Trattato di patologia generale. Vol. I - Alessandro Lustig - Galeotti - - Libro Usato - Società Editrice Libreria - | IBS.
<https://www.ibs.it/trattato-di-patologia-generale-vol-libri-vintage-alessandro-lustig-galeotti/e/5000000237700>
106. Chalmers I. Joseph Asbury Bell and the birth of randomized trials. J R Soc Med. juin 2007 ;100(6):287- 93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885384/>
107. Bell JA (1941). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/bell-ja-1941/>
108. Bell JA. Pertussis Prophylaxis with Two Doses of Alum-Precipitated Vaccine. Public Health Rep 1896-1970. 1941 ;56(31):1535- 46.
<https://www.jstor.org/stable/4583816>
109. Favereau J. La lutte contre la pauvreté à l'épreuve des essais cliniques. Réflexion sur l'approche expérimentale de l'économie du développement. :36.
110. Doll R, Pygott F (1952). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/doll-r-pygott-f-1952/>
111. Doll R, Pygott F. FACTORS INFLUENCING THE RATE OF HEALING OF GASTRIC ULCERS ADMISSION TO HOSPITAL, PHENOBARBITONE, AND ASCORBIC ACID. The Lancet. 26 janv 1952 ;259(6700):171- 5.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673652914050>
112. Chalmers TC (1968). The James Lind Library. 2014.
<https://www.jameslindlibrary.org/chalmers-tc-1968/>
113. Chalmers T. WHEN SHOULD RANDOMISATION BEGIN? The Lancet. 20 avr 1968 ;291(7547):858.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673668903164>

114. Dickersin K, Chalmers F. Thomas C Chalmers (1917–1995): a pioneer of randomised clinical trials and systematic reviews. *J R Soc Med.* juin 2015 ;108(6):237- 41.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480560/>
115. Black W (1788). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/black-w-1788/>
116. Black W. A Comparative View of the Mortality of the Human Species, at All Ages And of the Diseases and Casualties by Which They Are Destroyed or Annoyed. Illustrated With Charts and Tables. 2019.
<http://www.gutenberg.org/ebooks/59846>
117. Hawkins FB. Elements of medical statistics; containing the substance of the Gulstonian lectures delivered at the Royal college of physicians: with numerous additions, illustrative of the comparative salubrity, longevity, mortality, and prevalence of diseases in the principal countries and cities of the civilized world. London, Longman, Rees, Orme, Brown, and Green; 1829. 266 p.
<http://archive.org/details/39002086290872.med.yale.edu>
118. Hawkins FB (1829). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/hawkins-fb-1829/>
119. Louis PCA (1835). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/louis-pca-1835/>
120. Louis PCA (1787-1872) A du texte. Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires, et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie / par P.-Ch.-A. Louis. 1835.
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k103986t>
121. Gavarret J. Principes généraux de statistique médicale. Bechet jeune et Labé; 1840. 376 p.
122. Gavarret LDJ (1840). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/gavarret-l dj-1840/>
123. Médecine fondée sur des preuves.
</m%C3%A9decine-fond%C3%A9e-sur-des-preuves>
124. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 13 janv 1996;312(7023):71- 2.
125. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ.* 29 avr 1995 ;310(6987):1122- 6.
<https://www.bmj.com/content/310/6987/1122>
126. HIPPOCRATE : sa vie.
<http://remacle.org/bloodwolf/erudits/Hippocrate/intro.htm>

127. Tricot J. Éthique à Nicomaque. :237.
128. Science sans conscience n'est que ruine de l'âme (Rabelais).
<https://la-philosophie.com/science-sans-conscience>
129. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - éthique médicale.
https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/ethique_medicale/185907
130. Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789 | Légifrance, le service public de la diffusion du droit.
<https://www.legifrance.gouv.fr/Droit-francais/Constitution/Declaration-des-Droits-de-l-Homme-et-du-Citoyen-de-1789>
131. Royal College of Physicians of Edinburgh. Medical ethics; or, a code of institutes and precepts, adapted to the professional conduct of physicians and surgeons ... To which is added an appendix; containing a discourse on hospital duties. Manchester : printed by S. Russell, for J. Johnson ... and R. Bickerstaff; 1803. 282 p.
<http://archive.org/details/b21935014>
132. Percival T (1803). The James Lind Library. 2010.
<https://www.jameslindlibrary.org/percival-t-1803/>
133. THOMAS PERCIVAL (1740-1804) CODIFIER OF MEDICAL ETHICS. JAMA. 20 déc 1965 ;194(12):1319- 20.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/657392>
134. Annas GJ, Grodin MA, éditeurs. The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation. Oxford, New York: Oxford University Press; 1995. 394 p.
135. Goussard C. Éthique dans les essais cliniques: Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. médecine/sciences. août 2007 ;23(8- 9):777- 81.
<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20072389777>
136. Déclaration universelle des droits de l'Homme de 1948. justice.gouv.fr.
<http://www.textes.justice.gouv.fr/textes-fondamentaux-10086/droits-de-lhomme-et-libertes-fondamentales-10087/declaration-universelle-des-droits-de-lhomme-de-1948-11038.html>
137. WMA - The World Medical Association-Code International d'Éthique Médicale de l'AMM.
<https://www.wma.net/fr/policies-post/code-international-dethique-medicale-de-lamm/>
138. Machiavel.
<http://www.ac-grenoble.fr/PhiloSophie/logphil/auteurs/machiave.htm>

139. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriot-Sérusclat de décembre 1988 - Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *médecine/sciences*. 1 mars 2008 ;24(3):323- 7.
<https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2008/05/medsci2008243p323/medsci2008243p323.html>
140. Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf.
https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf
141. Définition consentement éclairé.
<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/consentement-eclairé>
142. HOSPITAL ACCUSED ON CANCER STUDY; Live Cells Given to Patients Without Their Consent, Director Tells Court; ALLEGATION IS DENIED; Chronic Disease Institution Defends Action—Value of Tests Is Praised. *The New York Times*. 21 janv 1964.
<https://www.nytimes.com/1964/01/21/archives/hospital-accused-on-cancer-study-live-cells-given-to-patients.html>
143. Moutel G, Wolff M, Hervé C. Le consentement dans le cadre des essais cliniques : enjeux, limites et perspectives d'une démarche éthique. 2000;(255):3.
144. Déclaration_d_Helsinki_analyse_comparée.pdf.
https://www.fondamentaux.org/wp-content/uploads/2011/09/D%C3%A9claration_d_Helsinki_analyse_compar%C3%A9e.pdf
145. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *N Engl J Med*. 16 juin 1966 ;274(24):1354- 60.
<https://doi.org/10.1056/NEJM196606162742405>
146. Curran WJ. The Tuskegee Syphilis Study. *N Engl J Med*. 4 oct 1973 ;289(14):730- 1.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197310042891406>
147. Zylberman P. Eugénisme à la scandinave: le débat des historiens. *médecine/sciences*. oct 2004 ;20(10):916- 25.
<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20042010916>
148. Larousse É. Définitions : eugénisme - Dictionnaire de français Larousse.
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/eug%C3%A9nisme/31646>
149. . . : Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II [Déclaration de Manille].
<http://www.cpp-sudmed2.fr/Declaration-de-Manille>

150. DIU-TEC-INF-LégislationRéglementation-de-la-RC-20161118_C.Auger-Mode-de-compatibilité.pdf.
https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/11/DIU-TEC-INF-L%C3%A9gislationR%C3%A9glementation-de-la-RC-20161118_C.Auger-Mode-de-compatibilit%C3%A9.pdf.
151. Déclaration de Manille | charte, déclaration, position | Espace éthique/Ile-de-France.
<http://www.espace-ethique.org/ressources/charte-declaration-position/declaration-de-manille>
152. World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017.
153. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
154. BAUMANN SB-A. Loi - Définition. Dictionnaire Juridique.
<https://www.dictionnaire-juridique.com/definition/loi.php>
155. La loi « Informatique et Libertés » | CNIL.
<https://www.cnil.fr/fr/la-loi-informatique-et-libertes>
156. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 | CNIL.
<https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
157. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
158. loihuriet.pdf.
<https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
159. Loi Huriet-Sérusclat, Recherche clinique.
<http://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php>
160. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
161. Aspects législatifs des essais cliniques.
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques>
162. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

163. Directive Européenne n°2005-28 du 8 avril 2005 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

164. L_2005091FR.01001301.xml.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0028>

165. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juill 7, 2011.

166. française LD. Historique des lois de la bioéthique.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/dossiers/bioethique/historique-lois-bioethique.shtml>

167. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.

168. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

169. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016-1537 nov 16, 2016.

170. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014.

<http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>

171. Recherches sur la personne - Sénat.

<http://www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl08-177.html>

172. Typologie et limites des RIPH.pdf.

<http://www.anrs.fr/sites/default/files/2018-10/Typologie%20et%20limites%20des%20RIPH.pdf>

173. Masson E. Loi Jardé et règlement européen sur les essais de médicaments : harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations. EM-Consulte.

<https://www.em-consulte.com/article/1105562/loi-jarde-et-reglement-europeen-sur-les-essais-de->

174. Nouvelle réglementation sur la recherche clinique – Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin.

<https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?p=7881>

175. Code de la santé publique - Article R1123-46. Code de la santé publique.

176. Journal officiel L 4/2019.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=OJ:L:2019:004:FULL&from=PL>
177. Delval DC, Nadjarian V. Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne. :25.
178. Phase pilote : application du Règlement UE N°536/2014 du Parlement européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/\(offset\)/9](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/9)
179. Demarez JP. Contribution à l'histoire des bonnes pratiques cliniques dans les essais de médicaments : l'initiative française – Contribution to the story of good clinical practices in the clinical trials: the french initiative. 2008;22:9.
180. | Inserm - La science pour la santé.
<https://www.inserm.fr/inserm-global-search?s=bonnes+pratiques+cliniques+bpc>
181. Figuerola C, Boulahdaj Y. LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES (BPC). :120.
182. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. :7.
183. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
184. ICH Official web site : ICH.
<https://www.ich.org/home.html>
185. Code de la santé publique - Article L1121-3. Code de la santé publique.
186. dir_2005_28_fr.pdf.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_fr.pdf
187. tables-valeurs.pdf.
<https://chesneau.users.lmno.cnrs.fr/tables-valeurs.pdf>
188. Déroulement d'un essai clinique.
<https://www.youtube.com/watch?v=kQ9oq7sQ8MY>
189. DIU-COMMUN-Les-incontournables-de-la-recherche-clinique-09-11-18-EMT.pdf.
<https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2018/11/DIU-COMMUN-Les-incontournables-de-la-recherche-clinique-09-11-18-EMT.pdf>

190. L'ANSM interdit un essai clinique mené sans autorisation chez des patients atteints des maladies de Parkinson et d'Alzheimer - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-interdit-un-essai-clinique-mene-sans-autorisation-chez-des-patients-atteints-des-maladies-de-Parkinson-et-d-Alzheimer-Point-d-Information>

191. Citations de Socrate. QQ Citations.

<https://qqcitations.com/auteur/socrate>



Dépôt du sujet

Thèse d'Exercice **Internat**

Ces renseignements **dactylographiés** sont à fournir au bureau des thèses, **minimum 2 mois avant la date prévue de soutenance.**

Nom : URIEN **Prénom :** Mathilde

Année d'étude : 6^{ème} année de Pharmacie, filière Industrie (2016-2017).....

Adresse : Bâtiment 4, 30 rue de la Paille, 34070 MONTPELLIER

SUJET

Thèmes abordés et mots clés :

Les thèmes abordés sont la Recherche Clinique, la connaissance et l'information des patients à la Recherche Clinique.

Titre prévu :

Recherche Clinique et information des patients

DESIGNATION ET AVIS DU CONSEILLER OU DIRECTEUR DE THESE

Nom : ODOU **Prénom :** Pascal

Fonctions (si extérieur à la Faculté) :

Remarque :

L'étudiant	Le Conseiller ou directeur de thèse	Avis et signature du Doyen
Date : 16/07/2019 Signature : 	Date : 2/09/2019 Signature : 	<input checked="" type="checkbox"/> Avis Favorable <input type="checkbox"/> Avis défavorable Date : 02/09/19  B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : URIEN
Prénom : Mathilde

Titre de la thèse :

RECHERCHE CLINIQUE ET INFORMATION DES PATIENTS

Mots-clés : Recherche Clinique – Histoire – Réglementation – Dérives - Information patients – Connaissance patients

Résumé :

La Recherche Clinique est une étape clé dans l'innovation médicale et l'avancée scientifique. Sa méthodologie et sa réglementation ont évolué au cours des siècles par les dérives humaines, la modernisation des pratiques et la mondialisation. Les personnes se prêtant à la recherche sont au cœur de ce long et fastidieux processus et doivent être informés et conscients de ce qui peut leur être proposé en matière de recherche. Malgré une réticence justifiée qui peut exister autour du médicament, les patients sont demandeurs d'information sur la Recherche Clinique.

Membres du jury :

Président :

Monsieur SIMON Nicolas, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille et Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur ODOU Pascal, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille et Praticien Hospitalier et Chef de service, CHU de Lille

Assesseurs :

Monsieur VASSEUR Francis, Docteur en Biochimie, Maître de Conférences HDR en Génétique, Praticien Hospitalier en Méthodologie Biostatistique, CHU de Lille et Vice-Président du CPP Nord-Ouest IV

Monsieur FISICHELLA Matthieu, Docteur en Biologie cellulaire et moléculaire et Directeur de la société Inbrain Pharma, Lille