



Université Senghor

Université internationale de langue française
au service du développement africain

Opérateur direct de la Francophonie

Évaluation du respect des Bonnes pratiques cliniques

Application des indicateurs de qualité des essais cliniques à l'essai

(Code HLTH-09, Alex-Rep)

Mené au Centre de Recherche Clinique d'Alexandrie

Faculté de Médecine- Université d'Alexandrie

Égypte

Présenté par

Mirette Matta ABDELKODOUS

Pour l'obtention du Master en Développement de l'Université Senghor

Département Santé

Spécialité Santé Internationale

Le 14 avril 2013

Devant le jury composé de :

Directrice :

Dr. Nihal ELHABACHI
Prof. Assistante de Physiologie,
Directrice du Centre de recherche clinique
d'Alexandrie
Faculté de Médecine-Université d'Alexandrie

Dr. Christian MESENGE Président
Directeur du Département Santé, Université
Senghor d'Alexandrie
Dr. Nihal ELHABACHI Membre
Pr. Anne Marie MOULIN Membre
Directeur de recherche au CNRS

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier, Dr. Nihal ELHABACHI Directrice du CRC d'Alexandrie pour son encadrement, ses conseils tout au long de mon travail et son accueil durant le stage au CRC d'Alexandrie. Je remercie également Dr. Christian MESENGE Directeur du département santé de l'Université Senghor pour ses conseils et son soutien académique et personnel durant les deux années de master.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à Dr. Dina REDA, pharmacienne et coordinatrice du CRC, pour toutes ses explications et conseils liés au domaine des essais cliniques, son soutien scientifique et morale tout au long mon stage et le temps consacré à ma disposition.

Je tiens à remercier cordialement toute l'équipe du Centre de recherches cliniques d'Alexandrie pour leur accueil chaleureux et leur aide constructive, en particulier Dr. Nadia ZAKI et Dr. Nehad SABRY pour leur aide dans le recueil des données du projet.

Toutes mes reconnaissances à Dr. Mina HANNA pour être à ma disposition tout au long ma rédaction du mémoire, pour ses conseils et pour me fournir de tous les documents essentiels à mon travail en particulier la liste des indicateurs de qualité de l'ANRS et l'article qu'il a rédigé en janvier 2013.

Je tiens aussi à témoigner toute ma reconnaissance à Mme Alice MOUNIR pour sa vraie serviabilité, son soutien physique et moral et pour son encouragement durant les deux années de master.

Je remercie tous mes collègues de la XIII^{ème} en particulier, Myriam ELMORR, Reem SASSY, Agnès GUITARAHYA, Etienne BONGONO, Serge GADJI, ainsi que l'ancienne collègue Mariam MIKHAIL, pour leur aide tout au long les deux années, leur patience et leur encouragement.

Toutes mes gratitudes à ma famille pour leur patience et leur soutien physique et moral, en particulier, ma grand-mère Marie YOUAKIM, ma mère Mirna GEORGES et mon époux Georges MAGDI.

Dédicace

A toute ma famille.

A ma grand-mère Marie Youakim, ma mère Mirna Georges et mon mari Georges Magdi.

En reconnaissance de tous vos sacrifices pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.

A mes enfants Mariana et Marc, je vous souhaite une vie pleine de succès et de joie.

Mirette

Résumé

La naissance des bonnes pratiques cliniques (BPC) a développé une évolution importante de la qualité des essais thérapeutiques. Une démarche qualité est indispensable pour assurer la traçabilité des erreurs et la protection des personnes. L'application des indicateurs de qualité des essais cliniques sert à évaluer la qualité de l'essai, à identifier les erreurs et donc à proposer des mesures d'amélioration. Cependant, La démarche qualité dans les centres de recherches cliniques en Égypte reste toujours récente.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la qualité des essais cliniques locaux en Égypte par l'application des indicateurs de qualité des essais cliniques.

La méthode consiste à sélectionner les indicateurs à partir de la liste des indicateurs de qualité des essais cliniques proposés par l'ANRS et à évaluer la conformité d'une étude locale de recherche clinique (Code HLTH-09, Alex-Rep) sur la thrombocytopénie associée à l'Hépatite C en Égypte.

Nous avons constaté la non-conformité de quelques aspects de cette étude aux BPC en matière de documentation et de suivi. Nous avons recommandé la construction d'une unité de contrôle qualité au sein du CRC pour la surveillance permanente du déroulement des essais cliniques et en particulier des études locales.

Mots-clefs

Bonnes pratiques cliniques, Démarche qualité, Indicateurs de qualité, Contrôle de la qualité.

Abstract

The birth of Good Clinical Practice has developed a significant evolution in the quality of clinical trials. A quality approach is essential for tracking errors and protecting people. The application of quality indicators of clinical trials is used to assess the quality of the trial, identify errors and to propose measures for improvement. Quality control in the field of clinical trials in Egypt is still under development.

The objective of this study is to assess the quality of local clinical trials in Egypt by the application of indicators of quality of clinical trials.

The method consists of selecting indicators from the list of quality indicators of clinical trials proposed by the ANRS and evaluate the compliance of a local clinical research study (Code HLTH-09, Alex-Rep) of thrombocytopenia associated with the hepatitis C in Egypt.

It was found the non-compliance of some aspects in this study to GCP for documentation and follow up. It was recommended the construction of a quality control unit within the CRC for continuous monitoring of the conduct of clinical trials and in particular for the local studies.

Key words

Good Clinical Practice, Quality approach, Quality Indicators, Quality Control.

Liste des acronymes et abréviations

Alex-Rep:	Alexandria research enhancement programme
AQ :	Assurance Qualité
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS :	Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales
ARC :	Assistant de Recherche Clinique
AURF :	Alexandria University research Fund
BPC :	Bonnes Pratiques Cliniques
CCPPRB :	Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale
CEI :	Comité d'Éthique Indépendant
CIOMS:	The Council for International Organizations of Medical Sciences
COFRAC :	Comité français d'accréditation
CQ :	Contrôle Qualité
CRC :	Centre de recherches cliniques
CRF :	Case report form (cahier d'observation de l'étude)
EIG :	Évènement Indésirable Grave
ICH :	International Conference on Harmonisation
IP :	Investigateur principal
IQ :	Indicateur de qualité
IWRS:	Interactive Web Response System
ORC :	Organisation de recherche sous contrat
PED :	Pays En Développement
POS :	Procédures d'opérations standard
STDF :	Science and technologie development fund

Table des matières

Remerciements.....	i
Dédicace.....	ii
Résumé.....	iii
Mots-clefs.....	iii
Abstract.....	iv
Key words.....	iv
Liste des acronymes et abréviations.....	v
INTRODUCTION.....	1
1. PROBLEMATIQUE.....	3
2. OBJECTIFS.....	7
2.1. Objectif principal :.....	7
2.2. Objectifs secondaires :.....	7
3. REVUE DE LA LITTERATURE.....	8
3.1. Concepts fondamentaux de la qualité.....	8
3.2. Les principes des BPC.....	12
3.3. L'ANRS et la qualité des essais cliniques.....	13
4. CONTEXTE DE L'ETUDE.....	15
4.1. Contexte socio-économique de la population égyptienne.....	15
4.2. L'épidémiologie de l'hépatite C en Égypte :.....	16
4.3. Le Centre de recherches cliniques CRC d'Alexandrie.....	17
4.4. Comité d'éthique indépendant d'Alexandrie et inspection.....	19
4.5. Le projet Code HLTH-09, Alex-Rep :.....	20
5. METHODOLOGIE.....	23
5.1. Questionnaire de satisfaction des patients.....	23
5.2. Application des IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep).....	24
6. RESULTATS.....	32
6.1. Questionnaire de satisfaction des patients.....	32
6.2. Application des IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep).....	32
7. DISCUSSION.....	37
7.1. Questionnaire de satisfaction des patients.....	37
7.2. Application des IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep).....	37
8. CONCLUSION.....	44

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....	48
ANNEXE	49

INTRODUCTION

Les recherches cliniques sur des sujets humains exigent de la qualité et donc de la conformité aux normes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans leur réalisation afin d'assurer la protection des participants et la fiabilité des résultats obtenus, ce qui garantit la sécurité des futurs malades. Aucune contrainte ne contrôlait la réalisation de la recherche sur l'homme [1] ; et conséquemment, plusieurs assemblées mondiales avaient essayé de formuler des réglementations pour contrôler le déroulement des essais thérapeutiques [2,3]. La naissance des bonnes pratiques cliniques a développé une évolution importante de la qualité des essais thérapeutiques [4]. Cependant, dans la pratique clinique, l'adhésion aux BPC est insuffisante pour assurer la qualité maximale de l'essai ; une surveillance continue de la documentation et de suivi dans une démarche qualité est indispensable pour la traçabilité des erreurs et pour assurer la protection des personnes.

Après une période de recherches dans des cabinets d'investigateurs, l'ouverture du CRC d'Alexandrie a permis à la recherche clinique de se développer en Égypte. Les études menées au CRC d'Alexandrie sont soit multicentriques internationales soutenues par des promoteurs internationaux et surveillées par une organisation de recherches sous contrat (ORC), soit locales soutenues par des fonds de recherches locaux. En outre, la notion du contrôle de la qualité dans les CRC d'Égypte reste toujours récente.

Dans ce document, notre objectif principal est d'évaluer la qualité du déroulement de l'étude (Code HLTH-09, Alex-Rep) menée au CRC d'Alexandrie. La démarche principale est d'appliquer les indicateurs de qualité des essais cliniques qui servent d'outils d'évaluation et d'amélioration continue du système.

Le travail devait initialement être mené sur une étude internationale, mais pour des raisons de confidentialité, nous avons dû adopter une étude locale de l'université de médecine d'Alexandrie sur la Thrombocytopenie associée à l'Hépatite C et soutenue par le programme du développement de la recherche (Code HLTH-09, Alex-Rep) qui a été financé par le fond de recherche de l'université d'Alexandrie (AURF). Et comme dit le proverbe Français : « *le hasard fait bien les choses* », malgré les difficultés auxquelles nous avons été confronté dans l'application des IQ dans cette étude (à cause de l'absence des fiches du monitoring de l'ORC) nous avons pu mettre le doigt sur les défauts qui nécessitent bien un changement et qui constituent un vrai obstacle à la qualité des essais cliniques en Égypte. Une bonne partie des essais se déroule localement après avoir obtenu l'avis du comité d'éthique indépendant et l'approbation du ministère de la santé, sans être soumise à des méthodes de vérification rigoureuses. Le modeste budget attribué à ces études est la cause principale des problèmes de qualité liés à ce genre d'études.

Dans notre étude, nous allons vérifier la conformité aux BPC et aux réglementations par l'application des IQs. à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep project). La méthodologie se résume en (i) un questionnaire par entretien téléphonique pour évaluer la satisfaction des patients ayant participé à l'essai ; (ii) une application des IQs : nous avons choisi les IQs qui nous paraissaient intéressants et qui pouvaient être appliqués en Égypte. Pour cela, nous avons utilisé la liste d'IQs proposée par l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS) pour établir une liste d'IQs utile pour une nouvelle unité de contrôle qualité au CRC d'Alexandrie.

1. PROBLEMATIQUE

1.1. Histoire des essais cliniques dans le monde et évolution de la réglementation :

L'expérimentation thérapeutique chez l'homme a commencé depuis des siècles dans le monde, afin de tester l'efficacité d'un médicament, d'un vaccin ou d'un processus médical. Néanmoins, aucune contrainte n'était imposée et la vie humaine était victime du progrès médical scientifique. Le choix tombait souvent sur des prisonniers, des enfants orphelins ou handicapés, et même sur des personnes socialement défavorisées. On considérait que le sacrifice de ceux-ci est justifié par le bien rendu à l'humanité. « A human life is nothing compared with a new fact in science... the aim of the science is the advancement of human knowledge at any sacrifice of human life ». [1]

En 1947, le **Code de Nuremberg** a été élaboré suite au procès de Nuremberg contre certains médecins ayant réalisé des expérimentations sur des prisonniers des camps de concentration nazis. Il a insisté sur le principe du respect de la personne et du recueil du consentement éclairé comme un préalable à la conduite des essais cliniques. Ce code a été succédé par plusieurs assemblées médicales qui imposaient des règles pour la conduite des essais cliniques. La **Déclaration d'Helsinki** a été adoptée pour la première fois en Finlande en Juin 1964, et amendée ultérieurement plusieurs fois [2]. C'est à cette époque qu'on a favorisé l'essai clinique en double aveugle randomisé contre placebo ou contre produit de référence définis dans un protocole [3].

Dans les années 70, certains investigateurs commençaient à falsifier et même inventer les données. A cette époque, les comités d'éthique ne faisaient pas le contrôle de qualité des essais cliniques. Ce qui a incité le législateur américain, au milieu des années 70, à obliger les promoteurs de recherche clinique à faire un monitoring périodique de chaque site [3].

Ensuite, les **Organisations de recherche sous contrat** (ORC) apparaissaient, auxquelles les promoteurs pouvaient déléguer leurs responsabilités de gestion des essais cliniques dans le cadre du contrôle de qualité [3].

En 1988, la **Loi Huriet- Sérusclat** a été élaborée en France, elle est fondée sur la protection des personnes participantes à un essai clinique. La loi a imposé le consentement éclairé et la soumission au comité d'éthique, Le non respect de cette loi est sanctionné par la justice [2].

La **Conférence Internationale d'Harmonisation** « International Conference on Harmonisation ICH » en 1996 a lancé les lignes directrices concernant les BPC. Des représentants des USA, de l'Union Européenne et du Japon, sont chargés d'harmoniser la totalité des procédures des essais cliniques des médicaments avant leur évaluation et leur

enregistrement. La conférence ayant tenu des sessions successives, chaque session a abouti à une décision numérotée et datée en fonction de l'ordre des sessions [4].

La partie (E6 implémentation) concerne les BPC dont les règles comprennent :

- d'une part la protection des personnes participant aux essais. Ce sont des obligations généralement reprises dans les lois nationales dont la violation peut être sanctionnée par la justice.
- d'autre part des recommandations relatives à la qualité des données et à la crédibilité des conclusions. Elles définissent le rôle et les responsabilités des différents acteurs d'un essai clinique. Aussi, elles couvrent les aspects de monitoring, le reporting, l'archivage des essais cliniques...etc. La violation de ces dispositions pourra entraîner le refus de prendre en compte les résultats de l'essai [5].

1.2. Contrôle de la Qualité des essais cliniques :

Les BPC deviennent ainsi une réussite importante de la qualité en recherche clinique, et constituent donc la base première de cette politique qualité. Le respect des BPC garantit au public que les droits et la protection des sujets participants aux essais sont protégés ainsi que les données sont fiables [6]. Elles sont imposées d'une façon obligatoire à toutes les études destinées à la constitution de dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [7].

Il est bien évident maintenant qu'un essai clinique réalisé sur des sujets humains nécessite de la précision dans sa réalisation afin d'assurer la protection de ces personnes et d'obtenir des résultats fiables sur un médicament sûr et efficace [7].

C'est dans ce but, que le promoteur délègue le moniteur ou **l'Assistant de Recherche Clinique ARC** afin de suivre le déroulement de l'essai clinique chez l'investigateur [5]. L'audit, qui est un personnel qualifié indépendant de l'étude, lui aussi est responsable de la vérification des procédures menées au CRC, durant et après l'étude, telles que l'application du protocole, des POS, des BPC et de la réglementation locale [2].

Mais, quel que soit le soin apporté à la planification d'une étude, sa réalisation peut être entachée d'erreurs, d'oublis et de négligences. L'essai, même bien réalisé devient alors inacceptable, et l'utilisation de ses résultats sera dangereuse pour les malades futurs. De là, la nécessité d'un **contrôle qualité** tout au long de l'essai clinique afin de s'assurer que l'essai soit bien réalisé conformément aux normes et distinguer les résultats vérifiés des conclusions erronées [5].

Mais, dans la pratique clinique, il est bien évident que les trois éléments clefs de BPC (procédures, monitoring, audits) sont insuffisants pour assurer la qualité des études cliniques [8] et qu'un département interne de contrôle qualité basé sur d'autres référentiels est bien indispensable pour la qualité maximale de la totalité des activités menées au CRC. Un audit interne est ainsi chargé de la surveillance du respect des normes et du contrôle permanent de la qualité au sein du CRC.

Il s'agit alors d'élaborer une démarche qualité, basée sur l'amélioration continue du système et sur l'évaluation du risque et du coût de la non-qualité [5], celui-ci est généralement plus pesant que celui de la qualité elle-même. « La qualité coûte cher, mais il existe quelque chose de plus coûteux que la qualité : son absence » [9].

« Le problème fondamental est bien de définir les critères qui permettront d'assurer la subjectivité de l'évaluation, d'évaluer l'atteinte des objectifs qualités choisis et d'y mettre des actions correctives » [7]. Il est donc intéressant de disposer des indicateurs de qualité IQ, qui vont nous indiquer si la fréquence des erreurs, des oublis ou des opérations non-conformes augmente ou diminue en fonction du temps [5]. Et alors, la définition de ces indicateurs va sans doute contribuer à l'amélioration du système.

En plus, l'application des indicateurs dans une démarche qualité peuvent être d'un grand intérêt pour les centres de recherches cliniques. D'abord, ça sert à appuyer la demande d'autorisations, à suivre la performance de l'établissement et à soutenir les démarches d'amélioration de la qualité des essais cliniques. Ce qui peut avoir un impact important sur la favorisation d'un site à un autre dans le choix des sites d'investigateurs.

1.3. La Qualité des essais cliniques en Égypte :

En Égypte, étant encore un pays en développement, il n'existe pas de législations concernant la recherche Clinique ; pourtant le ministère de la santé avait imposé quelques réglementations concernant la conduite des essais cliniques dans les hôpitaux publics et universitaires pour assurer les droits des égyptiens participants. Il faut soumettre l'étude à un comité d'éthique, avoir l'approbation du ministère de la santé et recueillir le consentement éclairé du patient pour la mise en œuvre d'un essai clinique. Des facteurs sociaux comme la pauvreté et le manque d'accès aux soins de santé peuvent rendre les individus vulnérables à la coercition, à l'exploitation ou à d'autres risques, ce qui exige une application rigoureuse des règles concernant la recherche clinique.

D'abord, la recherche clinique était menée dans des cabinets d'investigateurs publics ou privés, là où le respect des BPC était à quelque mesure négligé. L'ouverture du Centre de

Recherches Cliniques d'Alexandrie en 2006, est considérée comme la naissance de la Recherche Clinique dans les hôpitaux en Égypte. Cependant, il demeure toujours le seul centre en Égypte consacré à la recherche clinique de toutes les spécialités, alors que d'autres recherches cliniques particulières sont menées dans les différents départements universitaires. Et bien que le concept qualité soit plus ou moins établi dans l'industrie égyptienne, ça demeure toujours récent dans le domaine de la recherche clinique en Égypte.

Il reste toujours des études locales en Égypte, dont la qualité est plus ou moins modeste, et qui exigent un intérêt exclusif auprès des responsables pour assurer le bien être et la protection des participants qui sont généralement modérément instruit et aussi pour obtenir des résultats fiables sur lesquels on peut compter.

1.4. La Question et l'Hypothèse de recherche :

Au regard de ce qui précède, Nous allons appliquer les IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep) pour vérifier sa conformité aux normes.

Notre **Question de Recherche** est : Est-ce que l'essai est bien réalisé conformément aux BPC et aux réglementations ? Notre **Hypothèse** est que cet essai n'est pas conforme aux normes puisqu'il n'a pas été surveillé par le moniteur. Nous allons vérifier dans ce document de recherche la justification de notre hypothèse. D'autres questions se poseront : Quelles sont les raisons de la non-conformité de cette étude ? Comment peut-on améliorer la qualité des essais locaux en Égypte ? Peut-on arriver à l'étape où les CRC en Égypte commencent à appliquer la démarche qualité dans leurs systèmes ?

2. OBJECTIFS

En effet, nous avons comme première préoccupation de choisir un sujet qui répond aux besoins du CRC. Celui-ci nécessite la présence d'une unité de contrôle qualité en premier lieu. Donc, la disposition et l'application des indicateurs de qualité des essais cliniques comme outils d'évaluation et de contrôle de la qualité sont indispensables.

2.1.Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la qualité du déroulement des essais cliniques locaux en Égypte par l'évaluation de la qualité de la phase B du projet (Code HLTH-09, Alex-Rep) mené au CRC d'Alexandrie comme un exemple des études locales menées en Égypte.

2.2.Objectifs secondaires :

- a.** Sélectionner les indicateurs de qualité les plus intéressants de la liste des IQs proposée par l'ANRS.
- b.** Analyser la conformité de la conduite de l'étude (Code HLTH-09, Alex-Rep) aux référentiels internationaux et aux BPC par l'application de ces IQs.
- c.** Proposer des recommandations pour l'amélioration de la qualité des essais locaux menés en Égypte.

3. REVUE DE LA LITTERATURE

3.1. Concepts fondamentaux de la qualité

3.1.1. La Démarche Qualité en Santé

La qualité en santé est un nouveau domaine de recherche dont très peu nombreux de travaux ont été réalisés [10]. Elle englobe la qualité des soins et des services offerts et en conséquence la sécurité et la satisfaction des patients. Eva Giesen a bien défini la démarche qualité en général comme une démarche d'amélioration continue : « *C'est une démarche organisationnelle de progrès et d'amélioration continue [...] elle considère non seulement le résultat, mais encore l'ensemble des processus nécessaires pour y parvenir* » [7].

Dans le cadre d'amélioration de la qualité en santé en France, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) a mis en place un Programme Recherche en lançant des projets chaque année concernant la démarche qualité en santé et ses indicateurs [10].

Pour une nouvelle unité de contrôle qualité qui souhaite aller dans une démarche qualité, il doit y avoir des référentiels sur lesquels nos indicateurs sont formulés et dont le choix se fait en fonction du résultat souhaité, soit une normalisation technique, attestation d'une compétence ou certification iso 9001 [7].

La qualité des essais cliniques constitue une section très importante de la qualité en santé. Sauf que pour les essais cliniques, d'autres référentiels doivent intervenir.

Les normes utilisées pour les essais cliniques peuvent être résumées en :

a. Règles de Bonnes pratiques cliniques BPC : Ce sont les normes de qualité éthiques et scientifiques internationales harmonisées lors de la Conférence Internationale d'harmonisation. Leur contenu peut servir de base pour une politique de qualité des essais cliniques [5].

b. Réglementation Nationales : Ce sont des dispositions permettant d'assurer la sécurité et le respect des personnes participantes à l'essai. Ce sont des obligations définies par des textes législatives dont la violation est sanctionnée par la justice [5].

c. Normes Internationales ISO : L'organisation internationale de normalisation ISO a vu le jour en 1947, elle regroupe aujourd'hui 158 organismes de normalisation représentant 157 pays [7]. L'adoption des normes ISO est une démarche volontaire, éventuellement constatée lors de la certification par un organisme certificateur indépendant, mais non sanctionnée par une inspection officielle [5]. Par exemple, La norme ISO 9001 qui

est utilisée complémentaire des BPC sur de nombreux points et qui peut être adapté à l'exercice de la recherche clinique [6,8].

À noter que l'ISO établit seulement les standards, mais la certification des institutions est attribuée à un tiers organisme (organisme certificateur), qui en France par exemple est accrédité par le Comité français d'accréditation (COFRAC) « *Accrédités par le COFRAC, de nombreux cabinets de conseil sont devenus organismes certificateurs. Pour la plupart, les certificateurs ne connaissent pas le monde de la recherche fondamentale ou appliquée ; [...] très peu de laboratoires de recherche ou leurs services d'appui sont certifiés ; peu de certificateurs partagent donc notre culture* » [7].

En France, une autre organisation est aussi chargée de la normalisation, c'est l'Association Française de Normalisation (AFNOR), elle a été créée en 1926 (7). Elle est composée de près de 2500 entreprises en France. Sa mission est d'élaborer des normes et de promouvoir leur application en France [11].

3.1.2. Indicateur de qualité :

Selon le Grand Robert un indicateur est un instrument servant à fournir des indications quantitatives (sur un phénomène, un processus) à l'utilisateur. La norme ISO 8402 définit un indicateur comme une « information choisie, associée à un phénomène, destinée à en observer périodiquement les évolutions au regard d'objectifs périodiquement définis » [12]. Un bon indicateur doit avoir quelques caractéristiques essentielles telles que la validité du contenu : avec quel degré d'exactitude l'indicateur mesure-t-il ce qu'il est supposé de mesurer ? ; La reproductibilité : est-ce que l'indicateur serait-il le même si la méthode par laquelle il a été produit était à nouveau appliquée ? ; L'acceptabilité : dans quelle mesure l'indicateur est-il acceptable pour les personnes évaluées et pour les évaluateurs ? ; La faisabilité : est-ce que des données valables, fiables et cohérentes peuvent être recueillies ? La fiabilité : y a-t-il une précision de mesurage ou dans quelle mesure les résultats pourraient-ils être reproduits s'ils devaient à nouveau être recueillis par un autre organisme ? ; La sensibilité au changement : dans quelle mesure l'indicateur a-t-il la possibilité de détecter des changements dans l'unité de mesurage ? ; Et enfin la validité prédictive : dans quelle mesure l'indicateur peut-il prédire de façon précise ? [13].

3.1.3. Organisation de recherche sous contrat ORC

Personne ou organisme à qui le promoteur a confié par contrat le suivi de l'essai pour s'assurer s'il est bien réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires et que les données soient produites, enregistrées et présentées conformément à ces mêmes directives [6]. Il délègue les ARC afin de réaliser cette vérification.

3.1.4. Assistant de recherche clinique ARC, moniteur :

Le moniteur est une personne (salarié ou prestataire) mandatée par le promoteur désigné pour suivre le déroulement de l'étude chez l'investigateur.) Il a un accès direct à tous les rapports et documents concernant l'essai. Il laisse une trace écrite datée et signée de toutes ses interventions [5].

3.1.5. Système d'Assurance Qualité AQ

Système mis en place par l'ORC afin d'assurer la qualité et l'intégrité des données relatives à l'essai [6].

3.1.6. Contrôle de la qualité CQ

Techniques et activités opérationnelles s'inscrivant dans le système d'assurance de la qualité pour vérifier si les exigences relatives à la qualité des activités liées aux essais ont été respectées [6].

3.1.7. Audit

L'audit est une personne mandatée aussi par le promoteur mais ne fait pas partie des fonctions courante de surveillance, il est indépendant de l'essai et responsable de la vérification et l'évaluation du déroulement de l'essai et de sa conformité au protocole et aux normes. Les observations et les conclusions du vérificateur doivent être consignées par écrit [6].

3.1.8. Audit interne

Un membre du personnel de l'organisation responsable d'auto-évaluation du risque à travers chaque processus (au delà des BPC) et de délivrer un rapport au niveau du conseil. [14].

3.1.9. Comité d'éthique indépendant

Un comité qui donne son avis sur l'acceptabilité éthique de l'essai et de ses amendements pour les personnes qui y participeront du point de vue d'éthique et de protection [6].

3.1.10. Inspection

Examen officiel réalisé par les autorités compétentes nationaux, pour les documents, installations, dossiers, personnel, déroulement de l'essai, locaux et matériels et toute autre ressource liée à l'essai pouvant se trouver chez le promoteur, l'investigateur ou même chez l'ORC. (5,6) Plusieurs organisations internationales, comme l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux FDA, le Centre de recherche et d'évaluation des médicaments (CDER) et L'Agence européenne des médicaments EMA, font aussi régulièrement de l'inspection des sites d'investigateurs dans le monde entier. [15,16].

3.1.11. Qualité du laboratoire

La certification du laboratoire et le contrôle qualité régulier de ses procédures sont d'une exigence indispensable afin d'assurer la précision des résultats obtenus. La vérification et la documentation des procédures laboratoires comme la manipulation, le stockage, et l'analyse des échantillons biologiques assurent la sécurité des patients et l'intégrité scientifique de l'essai. Mais faut-il considérer le coût de la certification et de son renouvellement ; les fonds locaux ne sont pas toujours suffisants ce qui nécessite la contribution du promoteur à cet égard [16]. Une démarche qualité dans un centre de recherche clinique ne peut être accomplie sans la certification de son laboratoire surtout si les échantillons biologiques de l'essai sont analysés, comme c'est le cas de notre étude, dans le laboratoire local du centre.

3.1.12. Promoteur

Le promoteur est celui qui initie et fait réaliser l'essai. C'est souvent la société pharmaceutique qui développe le médicament étudié. Dans d'autres cas, il peut être un organisme de recherche indépendant [5]. Ex. ANRS Agence Nationale de recherches sur le Sida et les Hépatites virales, qui anime et finance des recherches sur le sida et les hépatites virales B et C [17].

3.1.13. Investigateur

Personne responsable de la réalisation de l'essai clinique sur les lieux de l'essai. Si l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur joue le rôle de chef d'équipe et peut être appelé «investigateur principal» [6].

3.1.14. Évènement Indésirable Grave

Un effet qui entraîne le décès du sujet, met sa vie en danger, nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation, entraîne une invalidité / une incapacité permanente ou importante, ou une anomalie/malformation congénitale [6].

3.2. Les principes des BPC

Les principes des BPC établis par la Conférence Internationale d'Harmonisation constituent les normes de base pour tous les essais cliniques menés sur des sujets humains. Les règles essentielles des BPC concernent principalement la protection des personnes et le bon déroulement des essais cliniques. Nous pouvons récapituler les éléments essentiels en :

- 1) Il faut évaluer le rapport bénéfice / risque de l'essai pour le sujet participant et la société. Un essai peut uniquement être réalisé et poursuivi si les bénéfices dépassent les risques.
- 2) Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets doivent surmonter les intérêts de la science et de la société.
- 3) Des renseignements cliniques et non-cliniques sur le produit de recherche doivent être fournis
- 4) Les essais cliniques doivent être scientifiquement sûrs et décrits selon un protocole clair et bien détaillé.
- 5) Le protocole doit recevoir l'approbation favorable préalable du CEI. L'essai doit être réalisé conformément au protocole.
- 6) Toute personne participant à la réalisation de l'essai doit être qualifiée d'exécuter les tâches qui lui sont attribuées.
- 7) Il faut obtenir le consentement libre et éclairé de tous les sujets avant leur participation à l'essai.
- 8) La confidentialité des dossiers d'identifiants des sujets doit être assurée.
- 9) Les produits de recherche doivent être fabriqués, manipulés et conservés conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et utilisés conformément au protocole.
- 10) Des systèmes comportant des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai doivent être mis en place. [6]

En plus, le document concernant l'E6 implémentation explique clairement les responsabilités de chaque acteur de recherche clinique telles que : le CEI, l'investigateur, le promoteur et l'ORC. Et finalement, des renseignements sur le protocole, la brochure de l'investigateur et les documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique [6].

3.3. L'ANRS et la qualité des essais cliniques

L'ANRS se consacre à la recherche clinique sur le SIDA et les Hépatite virales. Il s'intéresse à assurer la qualité maximale de la recherche sur l'homme dans les pays du sud. Les efforts exercés par l'équipe ANRS dans ce domaine peuvent se résumer en :

3.3.1. Élaboration de la charte d'éthique et des indicateurs de qualité

L'ANRS a élaboré en 2002, avec ses partenaires dans les PED, deux documents : (a) la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement et (b) le questionnaire éthique lié à cette charte. Une version révisée a été publiée en octobre 2008. La charte contient des règlements imposés sur tous les travaux de recherches nord-sud soutenus par l'ANRS et réalisés sur des sujets humains. Les travaux de l'ANRS dans les PED doivent respecter ces deux documents [16,18].

L'ANRS a joué un rôle très important pour la construction de la liste des IQ des essais cliniques dans les pays à ressources limitées. En Mai 2008, la première réunion a eu lieu au siège de l'ANRS à Paris, afin de proposer les indicateurs basés sur les lignes directrices des quatre documents essentiels : (1) BPC de la conférence internationale d'harmonisation ICH E6 (1996) ; (2) Conseils de CIOMS, lignes directrices internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains (2002) ; (3) Déclaration d'Helsinki (Octobre 2004) ; (4) La charte d'éthique de l'ANRS (2008) [16].

3.3.2. Les sites ANRS et la recherche sur le SIDA et les Hépatites virales.

Depuis 1994, l'ANRS a soutenu des sites en Afrique sub-saharienne, au Moyen-Orient, en Asie et en Amérique du sud pour la recherche du SIDA et des hépatites virales. Chaque site est supervisé par deux coordinateurs : un de l'équipe locale, l'autre de l'équipe française de recherche. On dit Sites ANRS sur les Pays avec lesquels l'ANRS a signé une convention de partenariat avec les Autorités de santé et/ou de recherche du pays. En 2012 les sites ANRS sont la Côte d'Ivoire, le Sénégal, le Burkina-Faso, le Cameroun, le Vietnam, le Cambodge, l'Égypte et le Brésil [16].

La recherche sur l'hépatite c en Égypte constitue une préoccupation majeure des institutions et chercheurs qui travaillent dans le domaine des maladies hépatiques. Le site ANRS de l'Égypte a été créé en 2007, deux sites d'étude : une cohorte en milieu rural, à Zawiat Razin, et, au Caire, deux "fever hospitals" [19].

L'ANRS a aussi contribué au développement d'infrastructures de recherche clinique à la faculté de médecine de l'université d'Ain Shams. Les recherches ont contribué au plan national égyptien pour le contrôle de l'épidémie. On a effectué plusieurs études sur l'hépatite

C, dans le domaine de la science fondamentale, la recherche préclinique et clinique, la santé publique et l'épidémiologie [19].

4. CONTEXTE DE L'ETUDE

Notre travail de recherche est une évaluation qualitative de l'étude locale (Code HLTH-09, Alex-Rep) menée au CRC d'Alexandrie. C'est une étude de l'étiologie et d'efficacité du DANAZOL thérapie, réalisée sur des malades égyptiens de la Thrombocytopenie associée à l'hépatite C. Et afin d'avoir une vision globale du contexte de l'étude, nous allons étudier le contexte socio-économique de la population égyptienne, ainsi que l'épidémiologie de l'Hépatite C en Égypte et enfin nous allons avoir une vision sur le CRC, le comité d'éthique d'Alexandrie à qui l'étude a été soumise et sur les modalités du projet.

4.1. Contexte socio-économique de la population égyptienne

Notre travail se déroule en Égypte, un pays en voie du développement avec une très grande population, à croissance d'environ un million habitants par an, et un large secteur de la population (22%) sous la ligne de la pauvreté et environ 30% de la population analphabète (Tableau 1) [20, 21]. Le pays marque une inégalité et une distinction des classes bien évidente entre les différents secteurs de la population, un grand écart entre riches et pauvres, Au niveau social, une discrimination entre riches et pauvres, hommes et femmes, ...etc. Ainsi, le pays marque un manque important d'accès aux médicaments essentiels surtout dans le secteur public, en plus de l'élévation des prix des médicaments au secteur privé. Toutes ces conditions mènent à un besoin d'avoir accès aux essais cliniques qui d'abord, offrent un traitement gratuit et en plus, donnent de l'espoir à la guérison de sa maladie.

Tableau 1. Les données des nations unis et de la banque mondiale sur l'Égypte [20, 21].

Données	Année	Valeur	Source
Dénombrement	2009	82999000	UN data
Taux de croissance démographique (moyenne annuelle en%)	2010-2015	1,7	UN data
L'espérance de vie à la naissance	2010 à 2015	73.0/69.3	UN data
Niveau économique	2008	22% des ménages sous la ligne de la pauvreté	UN data
Taux d'alphabétisme des adultes (plus de 15 ans)	2010	72	Banque mondiale

4.2.L'épidémiologie de l'hépatite C en Égypte :

L'hépatite C est une maladie transmissible du foie qui se transmet par voie sanguine, environ 150 million d'habitants dans le monde sont infectés avec une mortalité de plus de 350 000 individu par an. L'Égypte a le taux le plus élevé dans le monde (15%) puis le Pakistan (4.8%) et la Chine (3.2%) [22].

Des recherches sur l'Hépatite C en Égypte, ont suggéré que l'origine de l'épidémie d'hépatite C, est liée aux campagnes de masse de traitement anti-schistosomiase (bilharziose) réalisée dans les années 1960 1970. Au cours de ces campagnes sur le terrain, des injections intraveineuses ont été donnés à plus de 7 millions d'individus âgés de plus de 6 ans. Grâce à une stérilisation insuffisante des injections, le VHC, est transmis entre la population [19,23].

La répartition géographique de l'Hépatite C en Égypte diffère selon la région (Figure 1) ; parmi les adultes, le taux d'infection en milieu rural est de 20%, tandis qu'en milieu urbain le taux est de 10% [19].

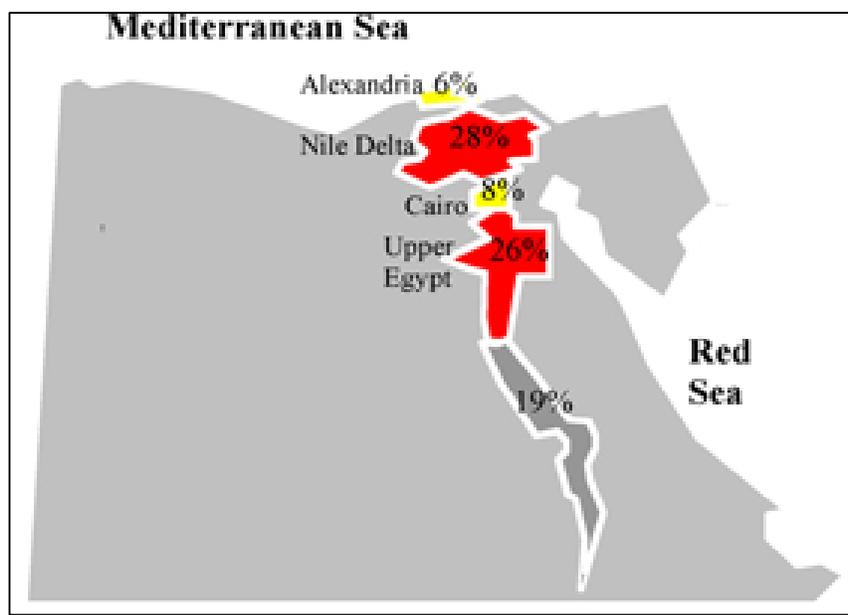


Figure 1. La répartition géographique de l'infection par VHC en Égypte [19].

4.3. Le Centre de recherches cliniques CRC d’Alexandrie

4.3.1. Histoire

Le CRC d’Alexandrie est le premier, bien établi, centre des essais cliniques en Égypte, il est fondé en 2006 avec l’assistance de l’université de Maryland sous la convention des deux villes Alexandrie et Baltimore, et devient alors la pierre angulaire de la recherche humaine au sein de l’Université d’Alexandrie.

4.3.2. Présentation

Le centre est situé au 8ème étage du nouvel Hôpital Universitaire d’Alexandrie - Faculté de médecine (Figure 2). Il est conçu de : Accueil, Huit Chambres de Patients hospitalisés, Salle de directeurs, Salle de Secrétariat, Salle de réunion, Salle de pharmaciens, Pharmacie, Salle d'examen externe, Laboratoire, 2 salles de stockage de documents de base



Figure 2. Place de la faculté de médecine d’Alexandrie.

4.3.3. Personnel

La direction du centre est menée par Dr Nihal El Habachi (Directrice académique) et Dr Nadia Zaki (directrice clinique). Le staff constitue de deux médecins subinvestigateurs (médecins internes), six pharmaciennes d'expérience en recherche Clinique, une vingtaine de médecins généralistes ou spécialistes, une technicienne de laboratoire, deux secrétaires et une comptable.

4.3.4. Activités

Le centre se consacre à la recherche clinique, il a réalisé plus de 40 études cliniques phases III (terminées ou en cours) principalement en diabétologie, rhumatologie, cardiologie, oncologie, hématologie. Aussi, il a organisé et participé à de plusieurs congrès nationaux et internationaux de recherche clinique, des ateliers et des cours d'éducation. Très bientôt, il sera consacré aussi à la phase II. Les types d'études réalisés au centre sont d'une part des essais multicentriques internationaux soutenus par des promoteurs et suivis par le monitoring de l'ORC ; et d'autre part des essais locaux soutenus par des chercheurs ou par des fonds locaux et qui ne sont pas vérifiés par le moniteur. Alors que pour les deux types d'essais, le comité d'éthique indépendant doit intervenir pour donner son accord sur l'essai. Le centre réalise environ un essai local pour 10 essais internationaux, c'est-à-dire **10%** de ses activités sont consacrées aux études locales.

4.3.5. Équipements

Les équipements disponibles au CRC sont généralement offerts par le promoteur lui-même, afin de s'en servir dans les différentes études. Par exemple : des armoires, des réfrigérateurs...etc. Néanmoins, nous avons noté l'absence de quelques équipements essentiels dans le centre comme l'ECG dont la disponibilité peut faciliter le circuit de chaque visite de l'essai clinique au lieu d'utiliser celui de l'hôpital universitaire. Aussi, l'absence d'une « salle blanche » qui est indiquée dans la préparation de quelques médicaments, surtout dans les études cliniques du cancer, (La salle blanche de l'hôpital universitaire sert à combler cet écart).

4.3.6. Gestion des données et qualité au CRC d'Alexandrie :

Trois dossiers essentiels sont destinés pour chaque étude internationale dont deux sont disponibles au centre (le dossier du patient et celui de l'investigateur sur site) et le troisième chez le promoteur (trial master). La gestion des données au CRC d'Alexandrie est accomplie via deux systèmes de logiciels principaux : (1) Le CRF Case Reporting Form (FEC formulaires d'exposé de cas) qui gère tout ce qui concerne le patient. (2) IWRS Interactive Web Response System qui gère tout ce qui concerne le médicament. Le suivi de la documentation est réalisé par le monitoring de l'ORC qui est le plus souvent Quintiles. Le CRC reçoit des visites d'audit pour la surveillance des études cliniques, il a reçu quatre audits internationaux en 2009 et 2010 avec des rapports positifs "audit vert" "Green audit".

4.4. Comité d'éthique indépendant d'Alexandrie et inspection.

Fondé en 2006, se situe à la faculté de médecine, université d'Alexandrie. D'autres comités d'éthique en Égypte se trouvent dans d'autres universités du pays. La directrice est Dr. Maha Ghanem

Le comité est responsable de l'évaluation éthique des études de la recherche, il sert à assurer que les travaux de recherche soient conformes aux normes les plus élevées en matière d'éthique et que la plus grande protection est assurée aux participants. Il a le pouvoir d'approuver, de rejeter ou d'interrompre des études ou de demander des modifications des protocoles de recherche. Aucune recherche sur des sujets humains ne peut être réalisée, ni aucun fond de recherche ne sera alloué sans l'approbation du Comité d'éthique de la recherche.

Le comité d'éthique de la recherche a pour fonction :

- de déterminer et de mesurer le rapport **bénéfice/risque** de la recherche, d'évaluer les procédures et les documents (sous forme imprimée) qui seront utilisés pour recueillir le consentement éclairé des participants.
- d'évaluer les méthodes de recrutement des sujets et les incitations éventuelles qui leur seront offertes, d'évaluer les risques pour la **confidentialité** des informations relatives aux participants.
- d'examiner toutes autres questions pouvant avoir une incidence sur **l'acceptabilité éthique** de la recherche.

Compte tenu du rôle qu'il joue dans la détermination et l'évaluation des risques et bénéfices de la recherche, le comité d'éthique inclut des personnes ayant des compétences scientifiques et médicales (12 membres) ainsi que d'autres non scientifiques (2 membres). Pour qu'un protocole de recherche soit autorisé, il doit avoir l'accord de la majorité des participants dans la réunion.

4.5. Le projet Code HLTH-09, Alex-Rep :

C'est une étude de l'étiologie de la maladie et ainsi que de l'efficacité du DANAZOL thérapie sur des malades égyptiens de la Thrombocytopénie associée à l'hépatite C à Alexandrie. L'étude est financée par le programme du renforcement de la recherche (Code HLTH-09, Alex-Rep), Alexandria research enhancement programme) ; un programme de financement des recherches mineurs de l'université d'Alexandrie qui durent d'un ou de deux ans au maximum. Le budget destiné à ce projet est de 200 mille L.E.

Le DANAZOL est une hormone sexuelle utilisée avec succès pour le traitement de l'auto-immune thrombocytopénie CITP (chronic idiopathic thrombocytopenic purpura) [23] ; de bons résultats en thrombocytopénie associée à l'hépatite C ont été présentés pour la première fois à la réunion annuelle de l'association américaine des études des maladies hépatiques AASLD à Boston le 5 novembre 2007 [24].

4.5.1. Procédures du projet :

4.5.2.1. Sujets :

L'étude est menée sur 150 sujets égyptiens avec HCV chronique dans les cliniques d'hépatologie et/ hématologie de l'hôpital universitaire d'Alexandrie et de l'institut de la recherche médicale MRI ; et sont classifiés selon le taux de plaquettes en trois groupes : (1) normal $\geq 150 \times 10^9$ / litre et éligible pour le traitement par IFN; (2) moyen $100 -150 \times 10^9$ / litre et éligible aussi pour le traitement par IFN ; et (3) faible $50- 100 \times 10^9$ / litre pas éligible pour le traitement par IFN.

4.5.2.2. Phases du projet :

Phase A : étude cas-témoins comparaison entre groupes 2 et 3 avec le groupe 1 témoins, pour investiguer les mécanismes de la thrombocytopénie associée à l'hépatite C dans tous les 150 patients de l'hépatite C de l'hôpital universitaire d'Alexandrie. Phase B : essai randomisé à double insu contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité du DANAZOL sur l'augmentation du taux des plaquettes à un taux $\geq 100 \times 10^9$ / litre, ce qui permet d'initier et/ou de continuer la thérapie par interféron/Ribavirin. L'étude est réalisée sur le groupe 3 qui est de 58 patients des malades égyptiens de la Thrombocytopénie associée à l'hépatite C.

4.5.2.3. Méthodologie de la phase B du projet :

La durée totale prévue du projet est de 24 mois, la première inclusion a débuté en Octobre 2010, les résultats sont déjà dans la phase d'analyses statistiques. Il s'agit de l'administration de 200 – 600 mg DANAZOL par jour répartis en 2-4, dans un suivi de 12 semaines (3 mois) ; divisé en 6 visites protocolaires (chaque 2 semaine). Un amendement est mis en place pour

prolonger la durée du suivi par 3 visites supplémentaires (une visite par mois) ; et enfin une visite de suivi 3 mois après la fin de l'étude.

4.5.2.4. Gestion des données

Les données sont enregistrées sous forme papier et gardées dans les dossiers du patient ; pas de base de données informatique pour l'enregistrement des données.

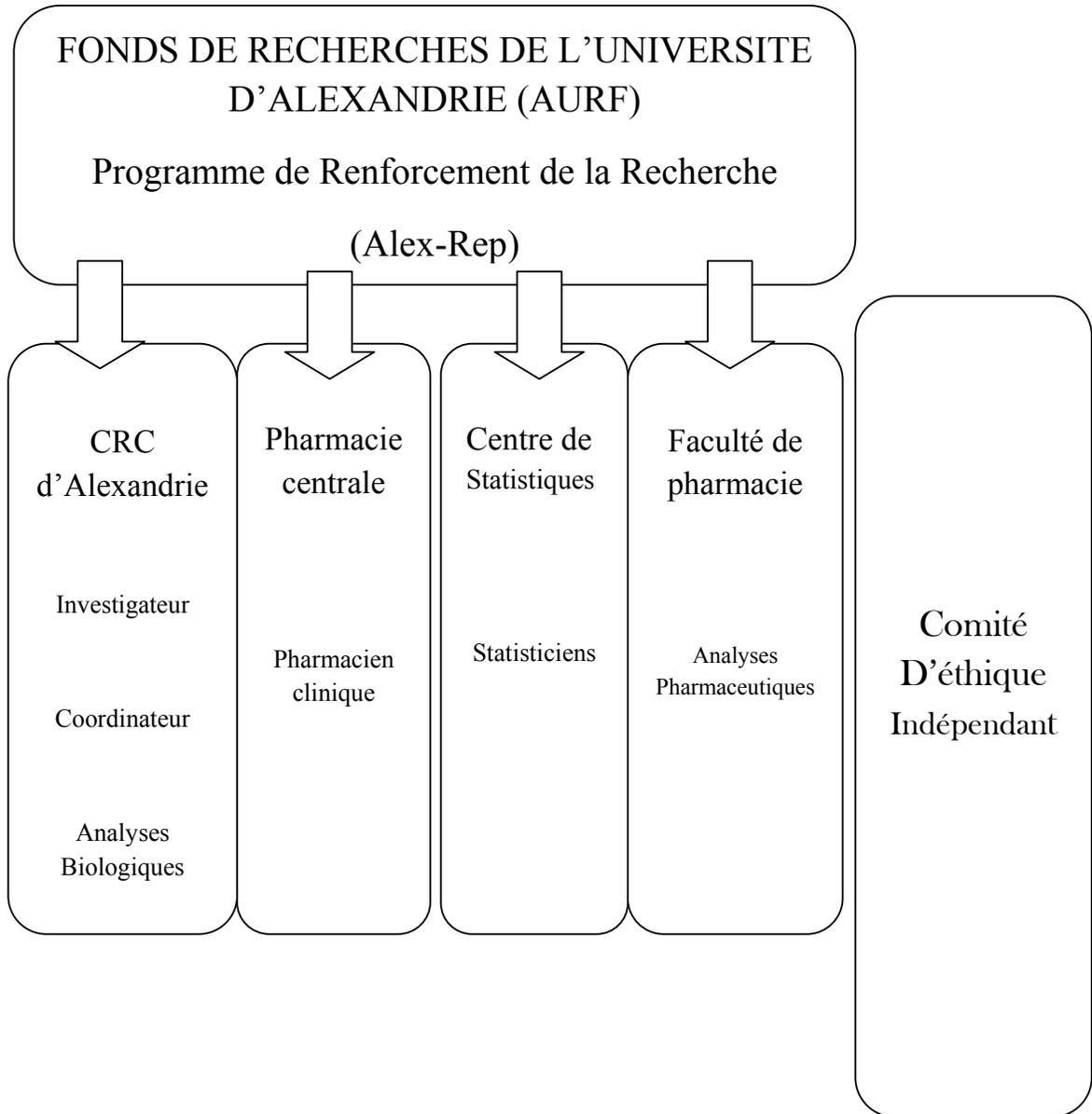
4.5.2.5. Procédures pharmaceutiques et Randomisation :

La randomisation est faite manuellement par l'équipe de pharmaciens sans insu, de la pharmacie centrale de l'hôpital universitaire. Ils sont responsables de choisir la technique de randomisation convenable sur internet selon le nombre de patients, pair ou impair.

4.5.2.6. Analyses laboratoires :

Concentration du DANAZOL dans le plasma est analysée par une Chromatographie liquide à haute pression (High Pressure Liquid Chromatography-HPLC) menée à la faculté de pharmacie université d'Alexandrie afin de déterminer les pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du DANAZOL. Les Tests Biologiques sont menés au laboratoire local du CRC.

**Organigramme des acteurs de recherche
de la phase B du projet
(Code HLTH-09, Alex-Rep)**



5. METHODOLOGIE

Dans ce chapitre, nous allons évaluer la qualité de la phase B de l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep) comme un exemple des études locales menées en Égypte. Cette évaluation nous permettra d'identifier les erreurs et conséquemment d'améliorer la qualité des autres études locales. Notre travail de recherche comprend deux niveaux :

5.1.Questionnaire de satisfaction des patients.

Nous avons essayé de recueillir l'opinion des sujets participants à l'essai comme un outil d'évaluation et d'amélioration de la satisfaction des patients [10]. Le questionnaire est réalisé par entretien téléphonique à 10 patients sélectionnés par tirage aléatoire des 58 patients ayant participés à la phase B du projet. Nous avons accès aux numéros de téléphones des patients des fiches de l'étude conservées au CRC d'Alexandrie.

Les questions posées aux patients sont les suivantes :

- Comment étiez-vous traité de l'hépatite C avant votre participation à l'étude ?
- Comment aviez-vous accès à cette étude ?
- Est-ce que vous étiez informés de tous les avantages et inconvénients de votre participation à l'essai avant d'avoir votre consentement ?
- Après la fin de l'étude, avez-vous eu accès au médicament de l'étude ?
- Êtes-vous satisfait de votre participation à l'essai, c'est à dire de l'efficacité du traitement, de l'accueil au centre, des réponses à vos questions...etc. ?

Les limites à la réalisation de cette étape :

- Les contraintes du temps font que le choix de l'échantillon soit limité à 10 patients uniquement.
- Le faible niveau d'éducation de la plupart des patients font que les réponses aux questions ne soient pas précises.

5.2. Application des IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep)

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une Évaluation Qualitative Normative de la phase B du projet (Code HLTH-09, Alex-Rep) par l'utilisation des IQ des essais cliniques. La phase B du projet étant la partie du projet concernant la recherche clinique et réalisée au CRC d'Alexandrie, c'est un essai randomisé à double insu contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité du DANAZOL.

Échantillon : Notre étude est réalisée sur le groupe 3 des sujets participants au projet (Code HLTH-09, Alex-Rep) et qui sont de 58 malades de la Thrombocytopénie associée à l'hépatite C ayant un taux faible de plaquettes $50-100 \times 10^9$ / litre. Comme nous l'avons déjà expliqué dans la partie procédures du projet.

Le Critère de jugement principal : Augmentation du taux des plaquettes à un taux $\geq 100 \times 10^9$ / litre.

La méthodologie de cette étape comprend :

- La sélection des indicateurs :

Nous avons choisi les indicateurs les plus intéressants pour établir une liste de 23 indicateurs afin qu'ils soient applicables à n'importe quel type d'étude locale ou internationale (Tableau 2). La numérotation des IQs dans notre travail suit celle du document de référence. C'est-à-dire que chaque indicateur garde son numéro initial qu'il avait dans le document de référence.

Notre document de référence est le « Fiches Techniques de Recueil des Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED), Développé par le Groupe Quali-PED de l'AC12 Version : n° 4 du 22 novembre 2012» [25] (Annexe).

- Avoir accès aux données au CRC d'Alexandrie : protocole de l'étude, dossiers des patients...etc.
- L'application des indicateurs et recueil des résultats.
- Critique des résultats et proposition des recommandations.

Les limites à la réalisation de cette étape :

- L'absence du monitoring par l'ORC et par conséquent, nous avons pris le rôle du moniteur dans le recueil des résultats, ce qui a nécessité plus d'effort dans le recueil des résultats.
- Les contraintes du temps : Pour les indicateurs qui nécessitent des calculs sur le nombre total des patients (ex. Respect du protocole et respect des critères d'inclusion), nous les avons abandonnés à présent à condition que ses indicateurs soient calculés plus tard par une équipe de travail. Tandis que pour d'autres (ex. consentement initial) nous nous sommes contentés de faire une observation générale sur la conformité aux BPC à partir d'un échantillon de 10 dossiers de patients tirés au sort.
- L'absence de la base de données informatique dans la gestion des données et conséquemment, les indicateurs qui concernent la base de données sont inapplicables à cette étude ; pourtant nous les avons inclus dans notre liste pour d'autres études en Égypte.
- Pour les indicateurs concernant l'utilisation de la bibliothèque, ils sont inapplicables en Égypte et en conséquence ne sont pas inclus dans notre liste.

Tableau 2. Liste des IQ sélectionnés de la liste proposée par le groupe ANRS Quali-PED de l'AC12, Version : n° 4 du 22 novembre 2012[25].

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de	Définition de conformité	Formule
1	Avis du comité d'éthique	Avis rendus avant application	Investigateurs	Avis initial conforme : Avis favorable sans réserve avant la date de la première inclusion ou avec réserve prise en compte avant la première inclusion. Avis conforme sur les amendements : Avis favorable sans réserve avant la mise en place de l'amendement ou avec réserve prise en compte avant la mise en place de l'amendement	Oui/Non
2	Avis du comité d'éthique	Document de notification conforme aux BPC	comité d'éthique	Un avis du comité d'éthique est conforme aux BPC s'il comporte les mentions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Date de l'avis • Référence à la version et date du protocole • Le titre de la Recherche • Composition du comité lors de la délibération. 	Oui/Non
3	Consentement initial	100% des patients inclus ont un consentement conforme	Investigateurs	Un consentement initial conforme est un consentement : (i) écrit et comportant : <ul style="list-style-type: none"> - Nom et prénom du patient - Daté - Signature manuscrite <u>ou</u> empreinte digitale <u>ou</u> croix devant un témoin - Nom et signature de l'investigateur ou d'une personne désignée par l'investigateur (ii) recueilli avant l'inclusion du patient (iii) archivé de façon sécurisée (sous clé dans une armoire dédiée au projet)	Numérateur : nombre de consentements conformes Dénominateur : nombre de patients inclus

4	Notice d'information au patient	100% des informations requises par les BPC/CIOMS sont présentes	Investigateurs	Notice conforme : comporte au minimum les informations mentionnées dans la réglementation comme obligatoires (CIOMS) pour expliquer au patient sa participation à l'étude	Numérateur : nombre d'informations présentes Dénominateur : nombre d'informations devant figurer dans la notice selon le type d'étude
5	Modification de la notice d'information liée aux amendements du protocole	100% des modifications substantielles au protocole font l'objet d'une modification de la notice d'information	Investigateurs	<p>Les modifications substantielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Changement de procédure d'examen invasif (geste et fréquence), • Changement de stratégie de traitement, • Changement de la durée de suivi, • Toutes modifications jugées substantielles par le conseil scientifique, • Autre type de changement ayant un impact sur le rapport bénéfice risque <p>Il appartient au promoteur et au comité scientifique de décider si la modification qu'il envisage implique ou non une nouvelle notice d'information.</p>	Oui/Non
7	Données informatiques sont anonymes	Aucune donnée nominative dans le système informatique	Investigateurs Gestionnaire de bases de données	<p><u>L'anonymat est respecté dans le système informatique si :</u></p> <p>(i) aucune information nominative ne figure dans la base de l'étude (ii) aucun code lié à l'étude ne figure dans la base du centre clinique</p>	Oui/Non
8	Confidentialité	Respect complet de la confidentialité	Chef de projet	<p><u>La confidentialité est respectée si :</u></p> <p>(i) le registre papier d'identification des patients (correspondance identifiant-numéro) est gardé sous clé (ii) les documents papiers sont correctement rangés et d'accès</p>	Oui/Non

				contrôlé.	
9	Secret médical	Respect du secret médical par les personnes extérieures à l'équipe	Chef de projet	Les personnes extérieures à l'équipe permanente des centres de suivis dans l'étude (stagiaires ou autres) qui auront accès aux informations personnelles des patients doivent être sensibilisées au secret médical sur quelque support que ce soit : contrat de stage, document de sensibilisation signé, charte ou accord de confidentialité de l'établissement, autre, à préciser	Oui/Non
10	Définition d'Evènement Indésirable Grave (EIG)	Définition des EIG est mentionnée dans le protocole <u>et</u> est conforme aux normes internationales	Investigateur	La définition des EIG est conforme aux normes internationales si : elle correspond aux ICH E2A et E2B (Clinical safety data management : definition and standards for expedited reporting) et E6 (point 1.50 du glossaire)	Oui/Non
11	Déclaration des EIG	100 % des EIG sont déclarés au promoteur	Investigateur	Une déclaration d'EIG doit : (i) exister, (ii) comporter au minimum <ul style="list-style-type: none"> - Identifiant de l'étude et du patient - Le type d'évènement - Schéma thérapeutique - Identifiant du médecin (centre, nom, date) 	Numérateur : nombre d'EIG déclarés au promoteur Dénominateur : nombre d'EIG identifiés
12	Délai de déclaration des EIG	100 % des EIG déclaré au promoteur dans les délais	Investigateur	Le délai de déclaration d'EIG est le temps écoulé entre la connaissance de l'EIG par l'investigateur et sa déclaration au promoteur. Le délai doit être conforme au protocole ou aux procédures de l'essai.	Numérateur : nombre d'EIG déclarés dans les délais Dénominateur : nombre d'EIG déclarés

13	Déclaration des grossesses	100 % des grossesses sont déclarées au promoteur	Investigateur	Sont à déclarer toutes les grossesses quel qu'en soit l'issue (à terme, IVG, ITG, fausse couche...)	Numérateur : nombre de grossesses déclarées au promoteur Dénominateur : nombre total de grossesses identifiées
14	Qualité de la base de données	Variables « sexe » et « âge » renseignées pour tous les sujets inclus	Gestionnaire de la base de données		Numérateur : nombre de sujets inclus pour lesquels les variables « sexe » et « âge » sont renseignées dans la base de données sans valeur aberrante. Dénominateur : nombre de sujets inclus
15	Perdus de vue	Pourcentage des perdus de vue < 5%	Investigateur	La définition des perdus de vue est celle citée dans les documents de l'étude (protocole, procédures, plan d'analyse)	numérateur : nombre de patients perdus de vue à la fin de l'essai Dénominateur : nombre de patients inclus
17	Respect du protocole relatif aux bilans biologiques	100 % des examens biologiques prévus par le protocole sont effectués	Investigateur	Cf. protocole Un bilan correspond à la liste des examens prévus à chaque visite protocolaire.	Numérateur : nombre de bilans protocolaires biologiques effectués Dénominateur : nombre de bilans biologiques prévus
19	Respect des critères d'inclusions	100 % des patients inclus présentent tous les critères d'éligibilité	Investigateur	La liste des critères d'éligibilité est celle donnée dans le protocole	Numérateur : nombre de patients pour qui le critère de jugement principal est respecté. Dénominateur : nombre total de patients inclus

21	Plan de monitoring	Existence d'un plan de monitoring au début de l'étude	Investigateur Chef de projet	Le plan de monitoring défini, à priori, la fréquence, les objectifs, les responsables, etc. des visites de monitoring dans les services participant à l'étude (clinique, laboratoires, pharmacie)	Oui/non
29	Suivi post-étude	Existence d'un engagement au suivi des patients après la fin de l'étude	Investigateur	Par engagement on entend tout document produit par les autorités de santé avant le début des inclusions garantissant quand cela est nécessaire l'accès au traitement et à la prise en charge des patients après la fin de l'étude	Oui/Non
31	Archivage des documents	Rangement conforme à un plan d'archivage	Investigateur Chef de projet	Le plan d'archivage est une liste des documents à conserver et doit définir l'organisation du rangement (lieu, personne responsable, sécurisation, ...)	Oui/Non
33	Rupture de stock des médicaments protocolaires et ARV	Absence de rupture de stock	Investigateur Chef de projet	<u>Les médicaments protocolaires sont</u> : tous les médicaments évalués dans le cadre de l'étude <u>On entend par absence de rupture de stock</u> : Aucune rupture de stock au niveau des pharmacies de l'étude durant toute la durée de la recherche	Oui/Non
34	Stockage des médicaments protocolaires dans les pharmacies de l'étude	Conditions de stockage respectées	Pharmacien Chef de projet	<u>Les conditions de stockage sont considérées comme bonnes si</u> : (i) Elles sont conformes à celles définies par le fabricant (ii) Il existe un système de contrôle des conditions de stockage : thermomètre + fiche de relevé des températures, climatisation, générateur, existence d'une procédure en cas de coupure de courant, etc. (iii) Il existe une procédure de gestion (destruction) pour les médicaments périmés	Oui/Non

35	Gestion conforme des dispensations des médicaments protocolaires	Traçabilité de la dispensation des médicaments	Pharmacien Chef de projet	<u>Le registre de dispensation spécifique à l'étude comportant au minimum :</u> <ul style="list-style-type: none"> - l'identification du patient dans l'étude - la date de dispensation - le nom du produit - la quantité délivrée 	Oui/non
39	Contrôle qualité biologique	Qualité de la mesure du ou des critères de jugement biologiques est garantie	Responsable du laboratoire	Affiliation effective du laboratoire à un système de contrôle de qualité (national ou international) portant sur l'examen réalisé pour la mesure du ou des critère(s) principal (aux) de jugement biologiques.	Oui/non

6. RESULTATS

6.1. Questionnaire de satisfaction des patients

Des 10 patients avec qui nous avons fait l'entretien par téléphone les résultats étaient les suivants :

- 3 n'ont pas répondu au téléphone
- 1 qui avait retiré son consentement, a nié sa participation à l'essai.
- 2 pour lesquels le médicament était inefficace avaient montré leur satisfaction de l'accueil au centre, mais leur non satisfaction du résultat clinique.
- 4 étaient satisfaits de leur participation à l'essai.

Tous ce sont mis d'accord sur la façon dont ils avaient eu accès à l'étude ; c'était par recommandation de leur médecin. Aucune publicité n'a été faite pour le recueil des sujets.

6.2. Application des IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep)

Après la vérification des fiches de l'étude et la comparaison des données avec nos IQ, nous avons eu les résultats suivants :

6.2.1. Indicateurs 1 et 2 : Avis du comité d'éthique.

Oui, l'étude a obtenu l'avis du CEI sans réserve avant l'application de l'étude. Elle a été soumise au CEI en 30 Mars 2010. La date de l'approbation était le 19 Mai 2010, tandis que la date de la première inclusion était en octobre 2010. L'avis comporte la date de l'avis, le titre de la recherche, la composition du comité lors de la délibération.

6.2.2. Indicateur 3 : Consentement initial

Nous avons vérifié dix consentements de patients, ils comportaient le nom et prénom du patient, datés avec la signature manuscrite ou l'empreinte digitale du patient. Mais, aucun consentement ne comportait le nom et la signature de l'investigateur ou du sub-investigateur. Les consentements recueillis sont classés dans des dossiers des patients spécifiques au projet, archivés dans une armoire fermée à clef et consacré au projet. Ils sont tous recueillis avant l'inclusion du patient.

6.2.3. Indicateurs 4 et 5 : la Notice d'information au patient

Elle était rédigée en arabe en langue facile et compréhensible. Concernant les informations, nous avons comparé les éléments présents dans la notice d'information de notre étude avec ceux proposés dans le check liste du CIOMS [25].

Tableau 3. Check liste de la notice d'information aux patients proposée par le CIOMS [25].

Concernant la participation du patient dans l'étude	Oui/non
Participation volontaire et sans obligation	Oui
Liberté pour le patient de mettre fin à sa participation à tout moment sans préjudice pour son suivi médical	Oui
Description des raisons d'inclusion	Oui
Gratification et/ou défraiement (le cas échéant, nature et quantité)	NA
Condition d'accès à ses résultats par le patient	Non
Respect de la confidentialité des données du patient	Oui
Description des modalités de protection de la vie privée	Non
Utilisation et stockage des échantillons biologiques dans l'étude	Non
Utilisation des échantillons biologiques pour d'autres études (le cas échéant)	NA
Utilisation des échantillons à des fins de recherche génétique (le cas échéant)	NA
Présence d'une alternative de soin en dehors de l'étude	Oui
Concernant l'étude	
Objectif de la recherche et justification en termes compréhensibles	Oui
Méthodologie de la recherche (randomisation, double aveugle, ...) en termes compréhensibles	Oui
Durée de l'étude	Oui
Durée de participation	Oui
Nombre de visites ou actes invasifs supplémentaires	Oui
Informations sur les possibles risques liés à l'étude	Oui

Modalités de restitution des résultats de l'étude	Non
Condition de sortie et prise en charge post étude	Non
Conduite à tenir en cas de grossesse (le cas échéant)	Oui
Possibilité d'un arrêt anticipé de l'étude	Oui
Concernant les mentions juridiques et les recours	
Respect des procédures règlementaires pour l'utilisation des échantillons biologiques	Non
Inscription à une assurance civile pour la prise en charge des préjudices liés à la participation à l'étude	Non
Concernant le promoteur et les investigateurs de l'étude	
Établissement dont relèvent les investigateurs	Oui
Nature et les sources du financement de la recherche	Oui
Engagement de l'investigateur en matière de prestations médicales au participant	Oui
Obtention de l'approbation du protocole par un comité d'éthique et/ou une autorité compétente	Oui

Nombre d'informations présentes=17

Nombre d'informations devant figurer dans la notice d'information= 24

Pourcentage = Nombre d'informations présentes / Nombre d'informations devant figurer dans la notice d'information = 70,8 %

Pour le Changement dans la notice d'information lié à l'amendement, la notice d'information a été changée après l'amendement du protocole, la version 1 comporte une visite chaque deux semaines pour trois mois, tandis que la version 2 ajoute une visite chaque mois pour 3 mois ce qui fait six mois de suivi au total.

6.2.4. Indicateurs 7, 14 et 21 : concernant le système informatique et le monitoring

Ces indicateurs sont inapplicables à cette étude à cause de l'absence de la base de données informatique dans la gestion des données. Toutes les données sont enregistrés sous forme papier et envoyés à la fin de l'essai pour l'analyse statistique finale des résultats.

Pour l'existence d'un plan de monitoring, aucun plan de monitoring n'était prévu pour l'étude sauf qu'elle a été surveillée par des visites régulières d'inspection du CEI. Pour la pharmacie clinique centrale, il existait un audit interne à des visites régulières ou brusques pour la surveillance du bon déroulement du travail dans la pharmacie.

6.2.5. Indicateurs 8 et 9 : Respect de la confidentialité et du secret médical

Dans la définition de cet indicateur, il faut que le secret médical soit respecté et que toute personne qui aura accès aux données de l'étude soit sensibilisée par un engagement écrit de confidentialité. Cependant dans cette étude, les acteurs de recherche n'ont pas signé un accord de confidentialité et j'avais accès aux données de l'étude ainsi qu'aux identifiants et numéros de téléphones des patients, sans une sensibilisation écrite au secret médical.

6.2.6. Indicateurs 11 et 12 : La définition des EIG dans le protocole de l'étude.

Il faut que le protocole comporte une définition évidente des EIG et que ce soit conforme aux BPC. Le protocole de l'étude ne comporte pas une définition des EIG pourtant la notice d'information au patient comporte tous les risques probables liés à l'administration du DANAZOL sans distinction claire entre les effets indésirables et les EIG.

Pour la déclaration des EIG, 100% des EIG doivent être déclarés au promoteur. Après la vérification des fiches des effets indésirables de l'étude, nous avons noté quelques effets secondaires qui ont été enregistré comme l'élévation des enzymes hépatiques, de la fatigue, des maux de tête, de la nausée et dont l'intensité a été jugée faible. Mais, on n'a pas enregistré des EIG durant l'étude.

6.2.7. Indicateur 13 : Déclaration des grossesses

100% des grossesses doivent être déclarées au promoteur. Dans notre étude, aucune grossesse n'a été identifiée pour les 15 femmes incluses. Selon le protocole de l'étude, le test de grossesse est réalisé à la visite de screening et à la fin de l'étude pour les femmes mariées à l'âge de procréer (plus de 60 ans).

6.2.8. Indicateur 15 : concernant les perdus de vue

Aucune définition dans le protocole du projet concernant les perdus de vue. Après la vérification des fiches de suivi des patients, nous avons pu définir le nombre des patients qui ont abandonné

l'essai avant sa fin par 9 patients du nombre total des patients (perdus au suivi ou retrait du consentement). C'est-à-dire 15.5 % du nombre total des patients inclus au début de l'essai sont perdus de vue.

6.2.9. Indicateur 29 : Suivi post-essai

Nous avons noté l'absence d'un engagement au suivi des patients après la fin de l'étude comme l'accès au traitement ou la prise en charge des patients. Seulement, selon le protocole, une visite de suivi est réalisée 3 mois après la fin de l'étude pour effectuer quelques examens biologiques.

6.2.10. Indicateur 31 : archivage des documents

Aucun plan d'archivage n'a été attribué à cette étude.

6.2.11. Indicateur 33 : Rupture de stocks

Le DANAZOL était acheté par le projet et fourni à la pharmacie clinique pour être dispensé aux patients. Aucune rupture de stocks n'a été remarquée durant l'étude.

6.2.12. Indicateur 34 : Conditions de stockage de médicaments

Le DANAZOL n'exige pas de condition stricte à son stockage, il doit être stocké à température ambiante entre 20-25 C (68-77 F) à l'écart de l'humidité, la chaleur et la lumière du soleil ; ce qui a été conforme aux conditions de stockage des médicaments dans la pharmacie. Il existe un système de contrôle des conditions de stockage (thermomètre, fiche de relevé des températures, bonne aération).

6.2.13. Indicateur 35 : Gestion des dispensations des médicaments protocolaires

Le registre de dispensation spécifique à l'essai est conforme, il comporte l'identification du patient, la date de dispensation, le nom du produit et la quantité délivrée ; ce qui assure la traçabilité de la dispensation. Cependant, Il faut noter que le placebo utilisé à cette étude ne ressemble plus au DANAZOL, on peut assez facilement distinguer les deux par la couleur de la capsule : (le DANAZOL est jaune tandis que le placebo est blanc).

6.2.14. Indicateur 39 : Contrôle qualité du laboratoire

Le laboratoire local du centre n'est pas affilié à une certification ou à un système de contrôle qualité national ou international. Cependant, il est projeté de préparer le laboratoire pour la certification CAP.

7. DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous allons développer les observations et les commentaires que nous avons pu extraire de notre enquête et nos résultats.

7.1. Questionnaire de satisfaction des patients

De ce que nous avons observé de l'entretien téléphonique aux patients, nous avons pu avoir une idée globale sur la satisfaction des patients : 4 patients sur 6 (ayant répondu au téléphone) étaient satisfaits de leur participation à l'essai. Cela est dû principalement au bon accueil au CRC, à l'efficacité du médicament de recherche et au besoin d'avoir accès aux essais cliniques dans un pays à faible revenu comme l'Égypte.

La satisfaction des patients à un essai peut donc être améliorée par l'adhésion aux BPC qui insiste sur la protection des personnes, leur respect et leurs droits, ainsi que par le respect des critères d'inclusion pour assurer l'efficacité maximale du traitement.

7.2. Application des IQ à l'essai (Code HLTH-09, Alex-Rep)

7.2.1. Indicateur 1 et 2 : Avis du comité d'éthique

L'étude a été soumise au CEI avant la date de la première inclusion, ce qui est conforme aux BPC. La soumission au CEI est indispensable pour la conduite de l'essai. En Égypte, puisqu'il n'y a pas de législation concernant les essais cliniques, le CEI est responsable de protéger les droits des sujets égyptiens participants à l'essai. En outre, l'absence du monitoring dans cette étude valorise le rôle du CEI vis à vis l'assurance de la qualité de ce type d'études et la protection des personnes.

7.2.2. Indicateur 3 : Consentement initial

Nous avons constaté que tous les consentements ne sont pas signés par l'investigateur, ce qui ne peut pas être fait par oubli mais par négligence [5]. Cependant qu'en réalité, il existe pour chaque patient, deux copies de consentements, une copie signée par le patient et l'investigateur et gardée avec le patient lui-même, l'autre qui se trouve au centre est celle de l'investigateur et c'est cette copie là qui n'a pas été signée. Pourtant, nous pensons que ce type d'erreur n'a pas un impact majeur sur la qualité de l'essai puisque la version qui concerne le patient est signée et que ça signifie que l'investigateur a participé à l'information des patients avant d'obtenir son consentement. Nous pensons que ce type d'erreur peut être rattrapable avec plus ou moins d'effort [5]. Ce sera uniquement la responsabilité de l'investigateur et son délégué de répartir la tâche entre eux pour réviser les consentements et compléter les éléments nécessaires.

7.2.3. Indicateur 4 et 5 : la Notice d'information au patient

Elle était rédigée en arabe en langue facile et compréhensible, mais en tenant compte que beaucoup de participants sont ignorants ou à éducation modeste, comme on a remarqué dans le questionnaire de satisfaction des patients, c'est difficile de s'assurer qu'ils ont bien saisi les risques liés à leur participation à l'étude. En outre, la notice a réalisé 70,8% des éléments devant se retrouver dans une notice d'information selon les CIOMS/BPC.

Deux éléments sont absents et nous paraissent indispensables pour la notice d'information :

(1) Condition de sortie de l'essai et de prise en charge post essai. Dans cette étude, on n'a pas d'accès au médicament de recherche après la fin de l'étude ni une prise en charge post essai. Ce qui, pour ceux qui ont montré de bons résultats, est une vraie déception en plus de la détérioration de leur cas clinique. Néanmoins, c'est un aspect important même pour des études internationales là où le médicament de recherche n'est pas souvent dispensé aux patients après la fin de l'étude. Nous pensons que ça nécessite des réglementations qui assurent les droits des sujets participants d'avoir accès aux soins et aux médicaments de recherche après la fin de l'essai. Parfois, dans quelques études internationales, on négocie avec le promoteur pour que le médicament de recherche soit dispensé au patient après la fin de l'étude.

(2) Inscription à une assurance civile pour la prise en charge des préjudices et risques liés à la participation à l'essai, ce qui est un élément essentiel pour la protection des droits des sujets humains participants à l'essai. Cependant, la couverture par une assurance n'est pas obligatoire dans tous les pays [5] y compris l'Égypte là où les préjudices aux essais cliniques ne sont pas assurés par une assurance civile. Ce qui a été mentionné dans notre notice, c'est la prise en charge médicale après les préjudices liés à l'essai sans aucune assurance médicale ou indemnisation. Pour la plupart des études locales en Égypte, il n'existe pas d'assurance civile pour les préjudices liés à la participation à l'essai. Pourtant, en cas des préjudices et selon le jugement de l'investigateur, on peut faire la demande pour un traitement à la charge de l'État spécialement pour les malades du cancer. Cependant, pour les études internationales, le CEI impose au promoteur de faire une assurance civile à tous les sujets participants à l'essai. Il faut tenir compte que dans les études locales, le médicament de recherche est généralement un médicament qui est déjà mis sur le marché et que sa sécurité est déjà approuvée ; tandis que pour les études internationales, le médicament de recherche est souvent une nouvelle molécule dont la sécurité n'est pas encore justifiée, ce qui exige une assurance pour la protection des personnes.

7.2.4. Indicateurs 7, 14 et 21 : concernant le système informatique et le monitoring

La documentation de cette étude est faite sous forme papier, l'absence de la base de données informatique dans la gestion des données de cette étude peut influencer la traçabilité des erreurs. Cependant, il est projeté de structurer un système de base de données informatique au CRC pour la gestion des données.

Aussi, le monitoring de l'ORC n'existe pas dans cette étude, mais il faut noter que, les projets initiés par des investigateurs (parmi lesquels est notre étude) ne sont pas généralement suivis par un ORC. En plus, un projet de recherche à budget de 200 mille L.E., qui à peine suffit pour réaliser l'essai, ne peut être suivi par un ORC. On ne peut jamais négliger le rôle du moniteur dans la vérification continue et permanente des processus de documentation et du déroulement de l'étude. Les données sont directement transmises via un « système informatique » ouvert et des « questionnaires web » sont diffusés pour assurer la vérification rapide et l'interaction directe avec l'ORC [5].

Pourtant la présence d'une unité interne de contrôle qualité peut combler cet écart et servir comme un monitoring interne des études cliniques menées au sein du centre quel que soit leur type internationale ou locale. Une étude internationale suivie par un ORC doit également être suivie par un monitoring interne qui assure une traçabilité totale des erreurs tout au long de l'essai pour une meilleure qualité.

7.2.5. Indicateurs 8 et 9 : Respect de la confidentialité et du secret médical

Avoir accès aux données de l'étude ainsi qu'aux identifiants et numéros de téléphones des patients sans accord écrit de confidentialité, Ce qui n'était complètement pas le cas pour ce que nous avons observé dans les études internationales durant le stage au CRC dont les acteurs de recherche signaient un engagement écrit pour le respect de la confidentialité.

Pourtant, j'avais en tant que stagiaire un accès limité aux données après avoir obtenu l'approbation de l'investigateur de l'étude et la directrice du centre (l'encadreur de mon mémoire) et on m'a verbalement référé à la conservation du secret médical et aux données auxquelles j'avais accès et cela signifie que le concept de confidentialité est conservé par l'équipe du CRC. Par contre pour avoir accès aux données des études internationales, auxquelles on a signé un accord de confidentialité, il fallait avoir précédemment l'approbation du promoteur.

Aux États-Unis, une réglementation est applicable depuis avril 2003, dans les organismes d'assurance-maladie et par extension dans les essais cliniques. Cette réglementation concerne la protection de données personnelles recueillies. Il s'agit principalement d'avoir un règlement interne de protection de la confidentialité, des règles d'anonymisation pour l'envoi des données dans d'autres systèmes non-protégés et un consentement des patients sur l'usage prévu de leurs données. [5]

7.2.6. Indicateurs 11 et 12 : Définition et déclaration des EIG

On ne peut vraiment s'assurer de l'absence des EIG sans une définition précise dans le protocole et sans une distinction évidente entre les EIG et les évènements indésirables mineurs. Le protocole ne répond pas aux questions concernant les EIG, à qui doivent-ils être déclarés, quels sont les processus à suivre le cas échéant ? Pourtant, que la définition des EIG est mentionnée dans les règles de BPC et c'est appliquée dans toutes les études menées au CRC.

Aussi, il faut tenir compte que les EIG sont souvent sous- déclarés par les participants de peur de perdre l'accès au traitement, en plus, le fardeau imposé aux collaborateurs de signaler les EIG et les difficultés avec l'adhésion à l'intervalle de déclaration font que les EIG ne sont pas à 100% déclarés [16].

7.2.7. Indicateur 13 : Déclaration des grossesses

Le test de grossesse est réalisé en Égypte pour les femmes mariées uniquement ce qui n'est pas précis à cause de la présence des grossesses entre les non mariées qui se retirent par crainte du rejet social. En plus, le test, selon le protocole, est réalisé au début et à la fin de l'essai uniquement, ce qui n'est pas pertinent à cause de la possibilité de grossesse à n'importe quel moment durant l'essai. En pratique, c'est différent de ce que nous avons observé dans les études internationales pendant le stage où le test était fait à chaque visite protocolaire.

7.2.8. Indicateur 15 : Concernant les perdus de vue

Beaucoup de questions se posent à cet égard : comment peut-on définir les perdus de vue, quelle approche est suivie pour leur traçabilité. Pratiquement, on inclut d'autres patients au lieu de ceux qui sont perdus de vue pour arriver au nombre défini au préalable par les statisticiens.

7.2.9. Indicateur 29 : Suivi post-essai

Pas d'engagement concernant un suivi post essai et comme c'est déjà dit, c'est une déception surtout pour ceux qui ont montré de bons résultats et un recul après avoir passé une étape à l'échelle du traitement. Ce point est déjà discuté dans avec l'indicateur 4 de la notice d'information.

7.2.10. Indicateurs 31 : Archivage des documents

Aucun plan d'archivage et cela est justifié parce que l'étude est déjà dans la phase de l'analyse finale et que l'archivage n'est pas déjà fait. À noter, qu'on a planifié de faire une chambre d'archivage au centre pour la bonne gestion des dossiers après la fin de l'étude.

7.2.11. Indicateur 33 : Rupture de stocks

L'absence de rupture de stocks est due à la bonne gestion des médicaments qui assure la disponibilité d'un mois des réserves du DANAZOL.

7.2.12. Indicateur 34 : Conditions de stockage de médicaments

Les bonnes conditions de stockage des médicaments durant l'étude sont dues à la bonne gestion des médicaments.

7.2.13. Indicateur 35 : Gestion des dispensations des médicaments protocolaires

La présence d'un registre de dispensation comprenant le nom du patient, le nom du médicament, la date de dispensation et la quantité délivrée assure la traçabilité et la bonne gestion des médicaments.

7.2.14. Indicateur 39 : Contrôle qualité du laboratoire

Le laboratoire local du centre n'est pas affilié à un système de contrôle qualité pourtant l'analyse laboratoire est la pierre angulaire sur laquelle se posent les résultats d'un essai clinique. L'erreur en recherche clinique, est très préjudiciable non seulement pour les sujets participants, mais aussi pour les malades futurs. Un niveau de précision très élevé doit être attribué au critère d'évaluation principal « critère de jugement principal ». En cas d'absence d'une certification pour valider les méthodes du laboratoire, il est souhaité de réaliser un « contrôle qualité interne » par un échantillon témoin ou une « évaluation externe » par l'envoi d'échantillons à un laboratoire de référence [5].

En plus, l'application d'un système de contrôle de l'infection au laboratoire est indispensable pour diminuer le risque de transmission de Virus de l'Hépatite C (VHC) au staff.

On a pu donc prélever les éléments qui ont dû contribuer au non qualité liée à cette étude :

- (i) Manque d'organisation et absence d'un plan d'archivage.
- (ii) Le manque de quelques informations et définitions de base essentielles à un essai clinique qui assurent la protection des personnes. Le protocole dans notre cas manquait de rigueur concernant plusieurs points comme la définition des EIG et leur déclaration, la définition des perdus de vue, les modalités de tests de grossesses, la prise en charge post essai et la protection des droits humain en cas des préjudices....
- (iii) L'absence du système informatique dans la gestion des données.
- (iv) L'absence du monitoring et de contrôle qualité pour la documentation et pour le suivi de l'essai, ce qui contribue à une défaillance majeure de la qualité liée au manque de la traçabilité des erreurs.
- (v) L'absence d'une certification concernant le laboratoire.

Une soumission à un comité d'éthique, n'est alors pas suffisante pour compter sur les résultats obtenus d'une étude de recherche, ni d'assurer la conformité totale aux BPC. Le jugement de comité d'éthique sur le rapport bénéfice/risque et les réglementations locales en Égypte ne peuvent donc pas assurer la protection totale des participants. L'absence d'une loi concernant la recherche clinique en Égypte mène à une imprécision dans la définition des conditions d'acceptation ou de rejet des études de recherche cliniques.

Nous recommandons donc :

- a. Que les membres des comités d'éthique, les investigateurs et les gestionnaires des essais cliniques remontent leur demande au ministère de la santé et au parlement pour la constitution d'une loi qui sert à harmoniser les modalités de la recherche clinique et qui règle les droits des sujets en Égypte comme l'assurance civile et la prise en charge post essai. On est donc dans une situation nationale concernant les autorités compétentes, et puisque le changement des lois n'est pas une question de quelques mois, il fallait trouver une solution plus pratique pour une meilleure conduite des essais locaux en Égypte.
- b. De constituer une unité de contrôle qualité au sein du CRC d'Alexandrie, qui, comme un projet pilote pourrait être reproduit dans les autres CRC en Égypte. Heureusement, le CRC d'Alexandrie avait reçu l'approbation au fond STDF (science and technologie development fund) qui est de 5 millions L.E. et qui pourra servir pour la constitution de l'unité de contrôle qualité et ainsi pour la certification CAP (College of American Pathologists) du laboratoire. Les efforts effectués pour la réception du fond expriment l'attention des responsables envers une démarche d'amélioration de la qualité au centre. On a négocié le fond de l'organisation STDF, qui est une organisation qui finance les centres pour être des «centres d'excellence». Le fond sera dirigé pour le financement de deux études sur l'hépatite et pour le renouvellement du centre et du laboratoire. La négociation était faite en trois phases : d'abord la présentation du projet, puis une entrevue orale pour sélectionner 61 centres parmi les 118 candidats et enfin, une visite du site pour choisir les vainqueurs.
- c. De sensibiliser les directeurs des CRC et les médecins investigateurs vers l'exigence de mener les essais cliniques dans une démarche qualité et l'importance d'en appliquer les indicateurs de qualité, par des formations et des conférences menés dans les différentes universités en Égypte.
- d. Une dernière recommandation concernant toutes les études locales sur l'Hépatite C, c'est de proposer ce genre d'études à l'ANRS pour les soutenir, puisque l'ANRS est intéressé par la recherche clinique de qualité sur l'hépatite C en Égypte. La collaboration entre le CRC d'Alexandrie et l'ANRS, peut d'abord servir à améliorer la qualité des études locales sur

l'Hépatite C et en plus établir un partage des bénéfices entre les deux institutions. Pour l'ANRS, c'est un élargissement du cadre de leurs recherches et pour le CRC c'est une bonne rentabilité et une amélioration de la qualité des études locales.

Nous sommes donc arrivés à appliquer les IQs qui, en quelques mesures, ont montré le niveau de conformité de notre étude. De même, ils seront plus facilement appliqués aux études internationales. La question est donc, comment mettre en œuvre l'utilisation des indicateurs, cette nouvelle notion serait-elle acceptée par les responsables et serait acquise facilement par les employés ? Pour les responsables du centre, c'est une démarche d'amélioration de la qualité interne et conséquemment l'image du centre ; le problème c'est l'acceptabilité des employés car il s'agit d'une surveillance permanente de leur performance. Une unité de contrôle qualité doit réussir à, d'abord, être indépendante et en plus développer des rapports au niveau de conseil et non pas au niveau de jugement.

8. CONCLUSION

Un essai clinique sur des sujets humains doit être réalisé en respectant les normes de BPC et les réglementations pour assurer la protection des participants et obtenir des résultats fiables sur l'efficacité et la sécurité du médicament de recherche, ce qui permet d'assurer la protection des futurs malades.

La surveillance permanente de toutes les étapes de suivi d'un essai est indispensable pour un essai de qualité ; la présence d'une unité de contrôle qualité ainsi que du monitoring de l'ORC sont la pierre angulaire d'un essai clinique de qualité.

Nous avons pu démontrer le non conformité de notre étude (Code HLTH-09, Alex-Rep) par l'application des indicateurs de qualité des essais cliniques qui nous ont servi d'évaluation. La liste d'indicateurs nous a permis de mettre le doigt sur les faiblesses liées à notre étude : un protocole qui manque de quelques définitions, l'absence du contrôle qualité du laboratoire, l'absence de la base de données informatique, l'absence du monitoring de l'ORC.

Les essais cliniques en Égypte exigent la constitution d'une loi qui gouverne leur déroulement et qui assure la protection des personnes. Les études locales en particulier, nécessitent un intérêt exclusif dans leur surveillance.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Slosson EE. New York Independent , 1895.
2. Culine L. Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. [en ligne] disponible sur : <http://books.google.fr/books?id=T--OuCzIqX8C&pg=PA107&dq=audit+et+inspection+recherches+cliniques&hl=fr&sa=X&ei=N1IEUcLQE8rEPM6tgNgM&sqi=2&ved=0CDgQ6AEwAA#v=onepage&q=audit%20et%20inspection%20recherches%20cliniques&f=false> consulté le 20 Février 2013.
3. Crossover Clinical research for mankind. La recherche clinique à l'hôpital. [En ligne] disponible sur : http://www.crossover-cri.com/files/media/files/48acabe8f28d76c76daab98b9986263e/LA%20RECHERCHE%20CLINIQUE%20A%20L%27HOPITAL_Final.pdf consulté le 29 septembre 2012.
4. ICH International conference on Harmonisation. Guidelines for good Clinical Practice E6 (R1). [En ligne] disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf consulté le 12 septembre 2012.
5. Spriet A, Dupin-Spriet T. Bonne Pratique des essais cliniques des médicaments. Troisième édition. Suisse : Karger, 2004.
6. Santé Canada. Ligne Directrice de l'ICH E6 : les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées. [En ligne] disponible sur : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e6-fra.pdf consulté le 10 Novembre 2012.
7. Giesen E. Démarche Qualité et norme 9001 : une culture managériale appliquée à la recherche. [En ligne] disponible sur : <http://books.google.fr/books?id=Ag6IYwGqbdIC&printsec=frontcover&dq=eva+giesen&hl=fr&sa=X&ei=c1VEUdO8EcLuOp-GgbAL&ved=0CC4Q6AEwAA> consulté le 24 Novembre 2012.
8. Fefdoc. La norme ISO, un standard de qualité applicable à la recherche clinique ? [en ligne] disponible sur : <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=2478297> consulté le 4 août 2012.
9. Jocou P. Les enjeux économiques de la qualité In : Au cœur du changement. Une autre démarche de management : la qualité totale. Paris : Dunod, 1992.
10. Grimaud D. La Qualité en santé. Rev Epidémiol Santé publique, 2005, 53 : 1S2-1S3.

11. ISO organisation internationale de normalisation. France AFNOR. [En ligne] disponible sur : (http://www.iso.org/iso/fr/home/about/iso_members/iso_member_body.htm?member_id=1738) consulté le 13 Février 2013.
12. HAS Haute Autorité de Santé. ANAES Construction et utilisation des indicateurs dans le domaine de la santé : principes généraux. [En ligne] disponible sur : (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_456514/construction-et-utilisation-des-indicateurs-dans-le-domaine-de-la-sante-principes-generaux) consulté le 25 août 2012.
13. OMS Europe. Mesure des performances pour l'amélioration des systèmes de santé : expériences, défis et perspectives. [En ligne] disponible sur : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/84362/E93698.pdf consulté le 6 octobre 2012.
14. European Forum for Good Clinical Practice. The Role of the Quality Assurance Unit. [En ligne] disponible sur : <http://www.efgcp.be/downloads/The%20Role%20of%20the%20Quality%20Assurance%20Unit-website.pdf> consulté le 23 juillet 2012.
15. European Medicines Agency (EMA). Inspection procedures and guidance for GCP inspections conducted in the context of the centralised procedure EMEA. [En ligne] disponible sur : <http://www.emea.europa.eu/Inspections/GCPproc.html> consulté le 26 Septembre 2012.
16. SAGE. Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource limited countries: ANRS. [En ligne] disponible sur : <http://ctj.sagepub.com/content/early/2013/01/22/1740774512470765> consulté le 25 février 2013.
17. ANRS. L'ANRS et ses missions. [En ligne] disponible sur : <http://www.anrs.fr/Qui-sommes-nous/Presentation-de-l-ANRS/L-ANRS-et-ses-missions> consulté le 21 Décembre 2012
18. ANRS. Ethics Charter for research in developing countries. [En ligne] disponible sur : http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte_ethiqueAngl2008.pdf consulté le 25 Février 2013.
19. ANRS. Rapport scientifique du site ANRS Égypte. [En ligne] disponible sur : <http://www.anrs.fr/Hepatites-virales-B-et-C/Pays-en-developpement/Les-pays-partenaires/Le-site-de-l-Egypte> consulté le 10 Février 2013.
20. UNdata. Egypt, world Statistics Pocketbook. [En ligne] disponible sur : <http://data.un.org/CountryProfile.aspx?crName=EGYPT> consulté le 15 janvier 2013.
21. La Banque Mondiale. Taux d'alphabétisation, total des adultes, Égypte. [En ligne] disponible sur : <http://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SE.ADT.LITR.ZS> consulté le 15 janvier 2013.

22. OMS. Centre des médias, Hépatite C, Principaux faits. [En ligne] disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/index.html> consulté le 10 Février 2013.
23. Pubmed. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt.[en ligne] disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752705> consulté le 18 Février 2013.
24. Alvarez G, et al. Danazol increases platelet counts in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C or cirrhosis: presented at 58 th annual meeting of the American Association for the study of Liver Diseases AASLD. Boston, MA- November 5, 2007.
25. Bazin B, Colin G, Rekecewicz C, et al. Fiches Techniques de Recueil des Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED), Développé par le Groupe Quali-PED de l'AC12. 2012 ; version 4.
26. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. L'essai Thérapeutique chez l'homme. Deuxième édition. Paris : Flammarion, 1981.

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figure 1.	La répartition géographique de l'infection par VHC en Égypte.....	16
Figure 2.	Place de la faculté de médecine d'Alexandrie.....	17
Tableau 1.	Les données des nations unis et de la banque mondiale sur l'Égypte.....	15
Tableau 2.	Liste des IQ sélectionnés de la liste ANRS, version : n° 4 2012	26
Tableau 3.	Check liste de la notice d'information aux patients proposée par le CIOMS	33

ANNEXE

**Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED),
Développé par le Groupe Quali-PED de l'AC12 Version : n° 4 du 22 novembre 2012 [25].**

N°	Intitulé de l'IQ	Sous la responsabilité de	Définition de conformité	Formule
1	Avis du comité d'éthique	Investigateurs	Avis favorable sans réserve avant la date de la première inclusion ou avec réserve prise en compte avant la première inclusion.	Oui/Non
2	Avis du comité d'éthique	comité d'éthique	Un avis du comité d'éthique est conforme aux BPC s'il comporte les mentions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Date de l'avis • Référence à la version et date du protocole • Le titre de la Recherche • Composition du comité lors de la délibération. 	Oui/Non
3	Consentement initial	Investigateurs	Un consentement initial conforme est un consentement : <p>(i) écrit et comportant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nom et prénom du patient - Daté - Signature manuscrite <u>ou</u> empreinte digitale <u>ou</u> croix devant un témoin - Nom et signature de l'investigateur ou d'une personne désignée par l'investigateur <p>(ii) recueilli avant l'inclusion du patient</p> <p>(iii) archivé de façon sécurisée (sous clé dans une armoire dédiée au projet)</p>	Numérateur : nombre de consentements conformes Dénominateur : nombre de patients inclus
4	Notice d'information au patient	Investigateurs	Notice conforme: comporte au minimum les informations mentionnées dans la réglementation comme obligatoires (CIOMS) pour expliquer au patient sa participation à l'étude	Numérateur : nombre d'informations présentes Dénominateur : nombre d'informations devant figurer dans la notice selon le type d'étude

Mirette Matta ABDELKODOUS - Université Senghor 2013

5	Modification de la notice d'information liée aux amendements du protocole	Investigateurs	<p>Les modifications substantielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Changement de procédure d'examen invasif (geste et fréquence), • Changement de stratégie de traitement, • Changement de la durée de suivi, • Toutes modifications jugées substantielles par le conseil scientifique, • Autre type de changement ayant un impact sur le rapport bénéfice risque <p>Il appartient au promoteur et au comité scientifique de décider si la modification qu'il envisage implique ou non une nouvelle notice d'information.</p>	Oui/Non
6	Accord de participation à l'étude	Investigateurs	<p>La liberté de choix est évaluée sur deux critères :</p> <p>(i) <u>le délai de réflexion</u> : défini comme le délai entre la visite du premier contact auquel la notice d'information est expliquée au patient et la signature du consentement. Il est fixé arbitrairement à au moins 1 jour.</p> <p>(ii) <u>la présence d'éléments témoignant de l'absence de contrainte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire d'évaluation de compréhension - Procédure mise en place pour l'explication au patient. 	<p>(i) Numérateur : nombre de patients inclus (total ou échantillon)</p> <p>Dénominateur : nombre de patients inclus après un délai de réflexion > 1 jour</p> <p>(ii) Oui/ Non</p>
7	Données informatiques sont anonymes	Investigateurs Gestionnaire de bases de données	<p>L'anonymat est respecté dans le système informatique si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - (i) aucune information nominative ne figure dans la base de l'étude (ii) aucun code lié à l'étude ne figure dans la base du centre clinique 	Oui/Non
8	Confidentialité	Chef de projet	<p><u>La confidentialité est respectée si</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) le registre papier d'identification des patients (correspondance identifiant-numéro) est gardé sous clé (ii) les documents papiers sont correctement rangés et d'accès contrôlé. 	Oui/Non
9	Secret médical	Chef de projet	<p>Les personnes extérieures à l'équipe permanente des centres de suivis dans l'étude (stagiaires ou autres) qui auront accès aux informations personnelles des patients doivent être sensibilisées au secret médical sur quelque support que ce soit : contrat de stage, document de sensibilisation signé, charte ou accord de confidentialité de l'établissement, autre, à préciser</p>	Oui/Non

Mirette Matta ABDELKODOUS - Université Senghor 2013

10	Définition d'Evènement Indésirable Grave (EIG)	Investigateur	La définition des EIG est conforme aux normes internationales si : elle correspond aux ICH E2A et E2B (Clinical safety data management : definition and standards for expedited reporting) et E6 (point 1.50 du glossaire)	Oui/Non
11	Déclaration des EIG	Investigateur	Une déclaration d'EIG doit :(i) exister , (ii)comporter au minimum : - Identifiant de l'étude et du patient - Le type d'évènement - Schéma thérapeutique - Identifiant du médecin (centre, nom, date)	Numérateur : nombre d'EIG déclarés au promoteur Dénominateur : nombre d'EIG identifiés
12	Délai de déclaration des EIG	Investigateur	Le délai de déclaration d'EIG est le temps écoulé entre la connaissance de l'EIG par l'investigateur et sa déclaration au promoteur. Le délai doit être conforme au protocole ou aux procédures de l'essai.	Numérateur : nombre d'EIG déclarés au promoteur dans les délais impartis Dénominateur : nombre d'EIG déclaré au promoteur
13	Déclaration des grossesses	Investigateur	Sont à déclarer toutes les grossesses quel qu'en soit l'issue (à terme, IVG, ITG, fausse couche...)	Numérateur : nombre de grossesses déclarées au promoteur Dénominateur : nombre total de grossesses identifiées
14	Qualité de la base de données	Gestionnaire de la base de données		Numérateur : nombre de sujets inclus pour lesquels les variables « sexe » et « âge » sont renseignées dans la base de données sans valeur aberrante.Dénominateur : nombre de sujets inclus
15	Perdus de vue	Investigateur	La définition des perdus de vue est celle citée dans les documents de l'étude (protocole, procédures, plan d'analyse)	numérateur : nombre de patients perdus de vue à la fin de l'essai Numérateur : nombre de patients perdus de vue à la fin de l'essai Dénominateur : nombre de patients inclus

16	Qualité de la base de données	Gestionnaire de la base de données	<u>Une visite protocolaire</u> est une visite prévue par le protocole	Numérateur : nombre de visites saisies dans la base de données Dénominateur : nombre de visites protocolaires effectuées
17	Respect du Protocole relative aux bilans biologiques	Investigateur	Cf. protocole Un bilan correspond à la liste des examens prévus à chaque visite protocolaire.	Numérateur : nombre de bilans protocolaires biologiques effectués Dénominateur : nombre de bilans biologiques prévus
18	Qualité de la base de données	Investigateur Gestionnaire de la base de données	<u>Un bilan biologique</u> correspond à la liste des examens prévus à chaque visite protocolaire <u>Un bilan biologique complet</u> est un bilan sans aucune valeur manquante	Numérateur : nombre de bilans complets Dénominateur : nombre de bilans saisis dans la base de données
19	Respect des critères d'inclusions	Investigateur	La liste des critères d'éligibilité est celle donnée dans le protocole	Numérateur : nombre de patients pour qui le critère de jugement principal est respecté. Dénominateur : nombre total de patients inclus
20	Recueil du critère de jugement principal	Investigateur	Le recueil du critère de jugement est complet si : - Pour un critère de jugement mesuré à date fixe , le paramètre est mesuré à la date prévue par le protocole - Critère de jugement « type survie » , le paramètre est renseigné au moment de survenue	Numérateur : nombre de patients pour qui le critère de jugement principal est respecté Dénominateur : nombre total de patients inclus
21	Plan de monitoring	Investigateur Chef de projet	Le plan de monitoring défini, à priori, la fréquence, les objectifs, les responsables, etc. des visites de monitoring dans les services participant à l'étude (clinique, laboratoires, pharmacie)	Oui/non

22	Respect du plan de monitoring	Investigateur Chef de projet	<p><u>Visite de monitoring est dite effectuée si</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - cette visite est faite conformément au plan de monitoring - et si elle donne lieu à un compte rendu/une notification de passage 	<p>Numérateur : Nombre de visites de monitoring effectuées</p> <p>Dénominateur : Nombre de visites de monitoring prévues selon de plan de monitoring</p>
23	Recherche des personnes en retard	Investigateur Chef de projet	<p><u>Une démarche peut être :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une procédure écrite - l'existence d'action mise en œuvre comme par exemple une recherche systématique des patients en retard à leur rendez-vous confirmé par toute preuve écrite : calendrier, note, registre, ... 	Oui/Non
24	Sauvegarde de la base	Gestionnaire de base de données	<p><u>Une sauvegarde est effective si</u> elle est traçable avec ou sans procédure écrite.</p>	Oui/Non
25	Sécurité de la base de données	Gestionnaire de base de données	<p><u>Un outil de protection est :</u></p> <p>Un antivirus ou un pare feu fonctionnel et actualisé sur l'ordinateur hébergeant la base de données</p>	Oui/Non
26	Traçabilité des modifications de la base de données	Gestionnaire de base de données	<p><u>Les modifications de la base sont traçables si :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> (i) le système inclus une mise en mémoire de chaque modification des tables dans la base elle-même ; ou si (ii) les versions sauvegardées successivement sont conservées en archives (à condition d'un rythme de sauvegarde complète au moins mensuel) 	Oui/Non
27	Sécurité de la base de données	Gestionnaire de base de données	<p>L'accès à la base est conditionné par l'utilisation d'un nom d'utilisateur et d'un mot de passe</p>	Oui/Non

Mirette Matta ABDELKODOUS - Université Senghor 2013

28	Sécurité du transfert de la base de données	Gestionnaire de base de données	Exemples de transfert sécurisé des données : <ol style="list-style-type: none"> 1. e-crf 2. FTP « sécurisé » 3. FTP « classique » 4. Accès sécurisé à la base de données par Internet 5. Envoi de courriel crypté 6. Transfert par CD Rom ou clé USB 	Oui/Non
29	Suivi post-étude	Investigateur	Par engagement on entend tout document produit par les autorités de santé avant le début des inclusions garantissant quand cela est nécessaire l'accès au traitement et à la prise en charge des patients après la fin de l'étude	Oui/Non
30	Préparation des patients à la sortie de l'étude	Investigateur	<u>Les conditions de sortie d'étude sont acceptables si :</u> <ul style="list-style-type: none"> - la sortie d'étude est préparée par les investigateurs - et si les patients sont informés précisément des conditions de cette sortie avant qu'elle ait lieu 	Oui/non
31	Archivage des documents	Investigateur Chef de projet	Le plan d'archivage est une liste des documents à conserver et doit définir l'organisation du rangement (lieu, personne responsable, sécurisation, ...)	Oui/Non
32	Etiquetage des unités thérapeutique	Investigateur Chef de projet	Uniquement pour les médicaments : <ul style="list-style-type: none"> -fournis gratuitement par les firmes -achetés par le projet <u>La conformité de l'étiquetage</u> est attestée par la présence des bons à tirer validés par le promoteur.	Oui/non
33	Rupture de stock des médicaments protocolaires et ARV	Investigateur Chef de projet	<u>Les médicaments protocolaires sont :</u> <p>tous les médicaments évalués dans le cadre de l'étude</p> <u>On entend par absence de rupture de stock :</u> Aucune rupture de stock au niveau des pharmacies de l'étude durant toute la durée de la recherche	Oui/Non

34	Stockage des médicaments protocolaires dans les pharmacies de l'étude	Pharmacien Chef de projet	<p><u>Les conditions de stockage sont considérées comme bonnes si :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - (i) Elles sont conformes à celles définies par le fabricant - (ii) Il existe un système de contrôle des conditions de stockage : thermomètre + fiche de relevé des températures, climatisation, générateur, existence d'une procédure en cas de coupure de courant, etc. (iii) Il existe une procédure de gestion (destruction) pour les médicaments périmés 	Oui/Non
35	Gestion conforme des dispensations des médicaments protocolaires	Pharmacien Chef de projet	<p><u>Le registre de dispensation spécifique à l'étude comportant au minimum :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - l'identification du patient dans l'étude - la date de dispensation - le nom du produit - la quantité délivrée 	Oui/non
36	Gestion des échantillons biologiques	Chef du projet Moniteur d'Études Biologiques	<p><u>L'organisation de la traçabilité doit comporter :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - (i) L'Existence d'une procédure décrivant précisément les modalités de conditionnement, transport et conservation des échantillons et - (ii) Présence d'un registre infirmier et - (iii) Un étiquetage permettant l'identification des échantillons <ul style="list-style-type: none"> • identifiant du protocole, du sujet, du centre • numéro de la visite protocolaire • date du prélèvement • information complémentaire exigé par le protocole et - (iiii) Un modèle préétabli de fiche de transfert avec <ul style="list-style-type: none"> • Type de prélèvement (sang, urine, LCR, ...) • adresse du destinataire • conditions de stockage • test biologique demandé • précaution particulière et - (iiiiii) Existence de registre à l'arrivée au laboratoire 	Oui/non
37	Qualité des échantillons	Chef du projet Moniteur d'Études Biologiques	<p>Ce critère est recueilli sur les échantillons reçu au cours des 3 mois précédents la date du recueil.</p> <p>Recherche des échantillons de mauvaise qualité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sang coagulé • quantité insuffisante • utilisation d'un tube non adapté 	Numérateur : nombre des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant une période considérée sur lesquels les examens demandés peuvent être

				réalisés Dénominateur : nombre total des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant la même période
38	Condition de traitement des échantillons	Responsable du laboratoire	Les conditions de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • aliquotage • délai de traitement • température de conservation 	Oui/Non
39	Contrôle qualité biologique	Responsable du laboratoire	Affiliation effective du laboratoire à un système de contrôle de qualité (national ou international) portant sur l'examen réalisé pour la mesure du ou des critère(s) principal (aux) de jugement biologiques	Oui/non
40	Descriptif de la biothèque	Investigateur principale Chef de projet	<u>La biothèque</u> est une collection biologique, sous quelque forme que ce soit, constitué conformément au protocole. <u>La constitution d'une biothèque est prévu si :</u> - (i) elle est citée dans le protocole et dans la notice d'information du patient. Et si - (ii) Une procédure décrivant le stockage dans la biothèque existe	Oui/Non
41	Outil de gestion de la biothèque	Chef de projet Moniteur d'étude biologique	<u>Un outil de gestion adapté comprend</u> les éléments nécessaires à la traçabilité de la biothèque (localisation précise des échantillons, gestion des emplacements, ...)	Oui/Non
42	Conditions de stockage de la biothèque (température)	Moniteur d'étude biologique		Oui/Non

Mirette Matta ABDELKODOUS - Université Senghor 2013

43	Conditions de stockage de la biothèque	Moniteur d'étude biologique Chef du projet	<p><u>Le système de secours</u> doit garantir les conditions de stockage en cas de coupure d'électricité. Il doit comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un générateur ou batterie et - Un système d'alerte et - Une procédure de gestion des alertes et - Un congélateur de secours 	Oui/Non
44	Traçabilité des échantillons stockés en biothèque	Moniteur d'étude biologique	<p><u>Une biothèque est correctement stockée si</u></p> <p>le délai mis à trouver 10 échantillons est inférieur à 60 minutes.</p> <p>Les 10 échantillons sont tirés au sort à partir de la base de données.</p>	<p>Numérateur : nombre d'échantillons trouvés dans un délai inférieur à 60 minutes</p> <p>Dénominateur : 10</p>
45	Étiquetage des échantillons de la biothèque	Chef du projet Moniteur d'étude biologique	<p><u>Les étiquettes des aliquots stockés doivent comporter au minimum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - identifiant du protocole, du sujet, Date du prélèvement, Numéro de la visite protocolaire, Contenu de l'aliquot (Sérum, Plasma, Cellules, ...) <p><u>Une étiquette est soit</u> : Une étiquette pré-imprimée soit, écriture direct sur le tube avec un stylo thermorésistant</p>	Oui/Non