



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## RECHERCHE CLINIQUE

# Manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC – version n°2

*Good professional practices of French CICs – version # 2*

**Hugues Chevassus<sup>a,b,\*</sup>, Charlène Duchesne<sup>c,d</sup>,  
Annabelle Saily<sup>e,f</sup>, Céline Vigouroux<sup>g,h,i</sup>,  
Christine Foulon<sup>j,k,l</sup>, Christine Kubiak<sup>m</sup>,  
Christine Binquet<sup>n,o</sup>, Alexandra Lamotte Felin<sup>p,q</sup>,  
Pascal Chaud<sup>e,f</sup>, Claire Thalamas<sup>p,q,r</sup>,  
Catherine Cornu<sup>g,h,i</sup>, les rédacteurs du groupe  
QUALI-CIC<sup>1</sup>**

<sup>a</sup> Inserm, CIC1411, 34295 Montpellier, France

<sup>b</sup> Centre d'investigation clinique plurithématique, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

\* Auteur correspondant. Centre d'investigation clinique, CIC1411 Inserm, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 05, France.

Adresse e-mail : [h-chevassus@chu-montpellier.fr](mailto:h-chevassus@chu-montpellier.fr) (H. Chevassus).

<sup>1</sup> Liste des rédacteurs du groupe QUALI-CIC : Laurence Attolini (Inserm, CIC1409, AP–HM, 13385 Marseille, France), Frédéric Barbot (Inserm, CIC1429, hôpital Raymond-Poincaré, AP–HP, 92380 Garches, France), Lila Bellion-Barre (Inserm, CIC1402, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France), Hélène Bertet (Inserm, CIC1411, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France), Rym Boulkedid (Inserm, CIC1426, hôpital Robert-Debré, AP–HP, 75019 Paris, France), Sylvia Boulliau (Inserm, CIC1405, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France), Adeline Bourgoin (Inserm, CIC1433, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France), Fanny Bourrée (Inserm CIC1401, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France), Vanessa Brochard (Inserm, CIC1422, hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP–HP, 75651 Paris, France), Emilie Chipon (Inserm, CIC1406, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France), Jill Niella Claude (Inserm, CIC1414, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France), Carine Coffre (Inserm, CIC1415, CHU de Tours, 37044 Tours, France), Yolande Costa (Inserm, CIC1425, hôpital Bichat, AP–HP, 75877 Paris, France), Hélène Fortin-Prunier (Inserm, CIC1412, CHU de Brest, 29609 Brest, France), Zineb Ghrieb (Inserm, CIC1427, hôpital Saint-Louis, AP–HP, 75475 Paris, France), Jeanne Haidar (Inserm, CIC1423, hôpital des Quinze-Vingt, AP–HP, 75571 Paris, France), Nadine Juge (Inserm, CIC1433, CHU de Nancy, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France), Nathalie Juteau (Inserm, CIC1415, CHU de Tours, 37044 Tours, France), Sylvie Klein (Inserm, CIC1433, CHU de Nancy, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France), Lise Laclautre Perrier (Inserm, CIC1405, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France), Claire Large (Inserm, CIC1433, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France), Amélie Le Gouge (Inserm, CIC1415, CHU de Tours, 37044 Tours, France), Xavier Lepage (Inserm, CIC1433, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France), Amandine Malivert (Inserm, CIC1435, CHU de Limoges, 87042 Limoges, France), Laurence Memes (Inserm, CIC1401, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France), Jeanne Meunier (Inserm, CIC1418, hôpital européen Georges-Pompidou, AP–HP, 75015 Paris, France), Asma Ouchoual (Inserm, CIC1404, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France), Adeline Paris (Inserm, CIC1406, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France), Stéphanie Ploix (Inserm, CIC1428, institut Gustave-Roussy, AP–HP, 75005 Paris, France), Élodie Rogeon (Inserm, CIC1402, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France), Catherine Roussel (Inserm, CIC1415, CHU de Tours, 37044 Tours, France), Isabelle Vaugier (Inserm, CIC1429, hôpital Raymond-Poincaré, AP–HP, 92380 Garches, France), Valérie Vignati (Inserm, CIC1425, hôpital Bichat, AP–HP, 75877 Paris, France), Ombeline Vérité (ECRIN, 75013 Paris, France).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.01.006>

0040-5957/© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>c</sup> Inserm, CIC1413, 44093 Nantes, France

<sup>d</sup> Centre d'investigation clinique plurithématique et biothérapies, CHU de Nantes, 44093 Nantes, France

<sup>e</sup> Inserm, CIC1403, 59037 Lille, France

<sup>f</sup> Centre d'investigation clinique plurithématique et innovation technologique, CHU de Lille, 59037 Lille, France

<sup>g</sup> Inserm, CIC1407, 69500 Bron, France

<sup>h</sup> Service de pharmacologie clinique, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

<sup>i</sup> Université Claude-Bernard-Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

<sup>j</sup> Inserm, pôle de recherche clinique, 75013 Paris, France

<sup>k</sup> CIC1415, 37044 Tours, France

<sup>l</sup> Centre d'investigation clinique plurithématique et innovation technologique, CHU de Tours, 37044 Tours, France

<sup>m</sup> ECRIN, 75013 Paris, France

<sup>n</sup> Inserm, CIC1432, 21079 Dijon, France

<sup>o</sup> Centre d'investigation clinique, épidémiologie clinique/essais cliniques, CHU de Dijon, 21079 Dijon, France

<sup>p</sup> Inserm, CIC1436, 31059 Toulouse, France

<sup>q</sup> Centre d'investigation clinique plurithématique et biothérapies, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

<sup>r</sup> Service de pharmacologie clinique, université de Toulouse 3, 31059 Toulouse, France

Reçu le 15 septembre 2016 ; accepté le 12 janvier 2017

Disponible sur Internet le 17 février 2017

## MOTS CLÉS

Investigation clinique ;  
Recherche clinique ;  
Bonnes pratiques professionnelles ;  
Assurance qualité

**Résumé** Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures publiques françaises dédiées à la recherche clinique. Le groupe de travail QUALI-CIC consacré à l'amélioration et à l'harmonisation des pratiques dans les CIC, a proposé un manuel de bonnes pratiques professionnelles (MBPP CIC). Depuis sa mise en application en 2010, la révision du manuel s'est imposée dans le but de le clarifier, de le compléter, de le renforcer sur les aspects de sécurité des participants et des données, et de l'ouvrir aux recherches sur l'innovation technologique. Dans sa seconde version, présentée ici, le MBPP CIC comporte 255 exigences réparties en 15 chapitres. Un document explicatif en cours de développement doit venir le compléter pour faciliter sa mise en application.

© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Clinical investigation;  
Clinical research;  
Good professional practices;  
Quality assurance

**Summary** French clinical investigation centers (CICs) are academic platforms dedicated to clinical research. The QUALI-CIC working group helps to improve and harmonize practices within the CIC network. After some years of implementation, the manual of good professional practices of CICs (MGPP CIC) completed in 2010, needed to be revised to best fit with the large panel of CIC activities. The aim was also to make it more accurate and to reinforce requirements about participants safety and data security. In its second version published in the present article, the MGPP CIC includes 255 items divided into 15 chapters. An explanatory document, currently being drafted, will complete the manual to facilitate its implementation.

© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

AFNOR Association française de normalisation  
AMM autorisation de mise sur le marché

ANESM Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux  
AP-HM Assistance publique des hôpitaux de Marseille  
AP-HP Assistance publique des hôpitaux de Paris

ARC	assistant ou attaché de recherche clinique
BPC	bonnes pratiques cliniques
CE (marquage)	conforme aux exigences
CHU	centre hospitalier universitaire
CIC	centre(s) d'investigation clinique
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CRF	<i>case report form</i>
DGOS	Direction générale de l'organisation des soins
DRCI	délégation à la recherche clinique et à l'innovation
ECRIN	European Clinical Research Infrastructure Network
EMA	European Medicines Agency
HPCIC	groupe de travail harmonisation des procédures des CIC (devenu groupe QUALI-CIC)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
ISO	Organisation internationale de normalisation
MBPP CIC	manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC
NSN	nombre de sujets nécessaires
QUALI-CIC	groupe de travail sur la démarche qualité dans les CIC (ex groupe HPCIC)
SPIRIT	<i>Standard protocol items: recommendations for interventional trials</i>
TEC	technicien d'études ou d'essais cliniques
UMR	unité mixte de recherche
UPCET	unité de pharmacologie clinique et essais thérapeutiques
VRB (fichier national)	volontaires en recherche biomédicale

## Introduction

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures publiques françaises dédiées à la conception et à la réalisation de recherches cliniques. Les CIC sont sous la double tutelle de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS). Ils sont implantés dans des établissements hospitaliers. Les premiers CIC ont été créés en 1992 dans le but d'aider au développement de la recherche clinique dans les hôpitaux, en particulier une recherche translationnelle, en offrant à la communauté scientifique, médicale et industrielle une expertise médicale et scientifique, méthodologique et statistique, réglementaire et éthique, logistique et en assurance qualité [1].

La France compte actuellement 36 CIC, constitués chacun de un ou plusieurs modules d'activité. Ces modules peuvent être plurithématiques –ils conduisent des études physiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques dans différentes disciplines médicales–, de biothérapie –ils réalisent des études en thérapie cellulaire et génique dans différentes disciplines médicales en collaboration avec des unités de production de cellules et/ou de gènes–médicaments et leurs vecteurs–, d'épidémiologie clinique spécialisées dans la conception, l'organisation et la conduite de grandes cohortes, la gestion de registres et l'exploitation de bases de données ou d'innovation

technologique dédiés à la conception, au développement et à l'évaluation des dispositifs médicaux. Les CIC peuvent assurer, par délégation du promoteur, la mise en place et le suivi d'études cliniques (coordination d'études, monitoring) [2–4].

Le réseau national des CIC a développé des réseaux thématiques qui réunissent plusieurs CIC autour d'un axe thématique commun [5]. Ils favorisent la conception et la réalisation de projets communs à l'échelle nationale et internationale et constituent une source importante de participants [6,7]. À ce jour, 9 réseaux sont labellisés dans les thématiques suivantes :

- cardiovasculaire ;
- gastro-entérologie-hépatologie ;
- neurosciences ;
- thrombose ;
- vaccinologie ;
- pédiatrie ;
- innovations technologiques ;
- épidémiologie clinique ;
- gynécologie-obstétrique.

Sous l'impulsion de l'Inserm en 2003, le groupe de travail inter-CIC « harmonisation des procédures des CIC » (HPCIC), actuellement groupe QUALI-CIC, a été créé pour proposer un système d'assurance qualité commun aux CIC. Il regroupe les référents qualité de la plupart des CIC et a pour objectif d'harmoniser et améliorer de façon continue les pratiques professionnelles au sein du réseau, dans le respect de la réglementation et des bonnes pratiques cliniques (BPC). Cette action doit bénéficier aux personnes participant aux études en termes de qualité de prise en charge et de sécurité, ainsi qu'aux promoteurs et aux investigateurs par une conduite optimale des études, et l'obtention de données de qualité valorisables en termes de publications et de brevets. Le travail du groupe QUALI-CIC s'est concrétisé par la diffusion en 2010 de la première version du manuel de bonnes pratiques professionnelles dans les CIC (MBPP CIC) [8]. Ce manuel constitue une référence commune pour les professionnels, les clients et les partenaires des CIC et favorise la reconnaissance du savoir-faire du réseau à l'échelle nationale et internationale. Le MBPP CIC regroupe des recommandations de bonnes pratiques professionnelles, qui peuvent être définies comme des repères, des orientations, des pistes permettant aux professionnels de faire évoluer leurs pratiques pour améliorer la qualité des prestations rendues aux usagers et de mettre en œuvre une démarche d'évaluation interne. Elles ne sont ni des dispositions réglementaires, ni une norme, ni un recueil des pratiques les plus innovantes. Elles représentent un consensus à un moment donné [9]. Le MBPP CIC est conforme à la réglementation française en matière de recherche biomédicale [10–15] et aux bonnes pratiques cliniques internationales des essais cliniques des médicaments [16]. Il s'inscrit dans une démarche qualité globale, coordonnée par le pôle recherche clinique de l'Inserm. Cette démarche a associé la formation de personnels (formation des référents qualité à l'assurance qualité en recherche clinique, formation du groupe à la rédaction d'un manuel de bonnes pratiques professionnelles, formation d'auditeurs internes au réseau national des CIC), la mise à disposition d'un outil d'auto-évaluation des CIC, une campagne d'audits

internes croisés entre les CIC et la réalisation d'une enquête sur ces audits auprès des auditeurs et des CIC audités. Cette enquête a mis en évidence des difficultés dans la mise en application du manuel et son utilisation comme support d'évaluation. Une révision de la version 1 du MBPP CIC s'est imposée pour résoudre ces difficultés.

L'opportunité de cette révision a été saisie pour renforcer les exigences concernant la sécurité des participants, la qualité méthodologique des protocoles de recherche et la qualité de la gestion informatique des études cliniques et des données rattachées, en s'appuyant notamment sur les recommandations du club phase 1 [17], du groupe SPIRIT [18,19] et du réseau ECRIN [20,21], respectivement. Cette seconde version du MBPP CIC s'inspire également des exigences de la norme ISO 9001 relative aux systèmes de management de la qualité dans les entreprises [22] et son guide d'application dans les organismes de recherche [23].

## Méthodes

### Principes retenus pour la révision

Des lignes directrices ont été proposées par le comité de pilotage du groupe QUALI-CIC et validées par le bureau du Réseau national des CIC. Elles tenaient compte des critiques et des propositions faites par les auditeurs lors de l'enquête. Les lignes directrices étaient les suivantes :

- créer un nouveau chapitre « innovation technologique » applicable à tous les CIC qui réalisent cette activité ;
- créer un nouveau chapitre « gestion des études » applicable à tous les CIC et à tous types d'études ;
- réduire le chapitre « coordination d'études par délégation formalisée du promoteur » aux exigences spécifiques à cette activité ;
- supprimer les exigences redondantes ;
- supprimer la structure à deux niveaux (critères/exigences) : transformer les critères qui s'imposent en exigences et supprimer les autres critères ;
- reformuler les exigences susceptibles d'interprétation, en veillant à ne conserver qu'une idée par exigence ;
- renforcer les exigences concernant la sécurité des personnes ;
- renforcer les exigences concernant la qualité des protocoles de recherche ;
- renforcer les exigences concernant la qualité et la sécurité des données ;
- préciser pour chaque exigence si un document est nécessaire pour démontrer sa mise en application ;
- adapter les exigences à l'évolution réglementaire récente si nécessaire.

### Organisation du travail

Les 4 groupes de travail ayant contribué à la rédaction de la version 1 du MBPP CIC ont été réactivés. Un 5<sup>e</sup> groupe de travail a été constitué pour élaborer les exigences du chapitre « innovation technologique ». L'ensemble des groupes a travaillé sur le nouveau chapitre « gestion des études ». Chaque groupe était dirigé par un membre du comité de pilotage du groupe QUALI-CIC. Les groupes étaient composés de

membres représentant la plupart des CIC et les métiers de la recherche clinique :

- référents qualité ;
- attachés de recherche clinique (ARC) ;
- auditeurs ;
- infirmier(e)s de recherche clinique ;
- chefs de projets ;
- médecins de recherche clinique ;
- ingénieurs ;
- biostatisticiens ;
- *data managers*.

Le travail a été coordonné par le pharmacien responsable qualité du CIC de Montpellier et un chef de projets recruté par l'Inserm pour cette tâche, ARC au CIC de Tours.

Une première version révisée du MBPP CIC a été revue par les coordonnateurs du travail pour vérifier le respect des lignes directrices fixées et homogénéiser la présentation (version 2 – *draft 2*). Ces ajustements ont tous été revus et validés par le comité de pilotage du groupe QUALI-CIC (version 2 – *draft 3*).

### Relecture externe

Comme pour la version 1, un circuit de relecture externe a été élaboré avec des personnes sélectionnées pour leurs compétences et leur expérience en recherche clinique et en management de la qualité et leur indépendance vis-à-vis des CIC. Les relecteurs externes ont eu à leur disposition une grille d'expertise ainsi qu'une notice explicative comportant des consignes d'analyse pour faciliter leur travail. Les questions et les suggestions des relecteurs externes ont conduit à une nouvelle évolution du document (version 2 – *draft 4*). Ces modifications ont été revues et validées par le comité de pilotage du groupe QUALI-CIC (version 2 – *draft 5*).

### Validation et diffusion

La validation finale du document par le bureau du Réseau national des CIC a conduit à la version 2 du MBPP CIC dans son format définitif du 16 novembre 2015 présentée ci-dessous, actuellement en vigueur.

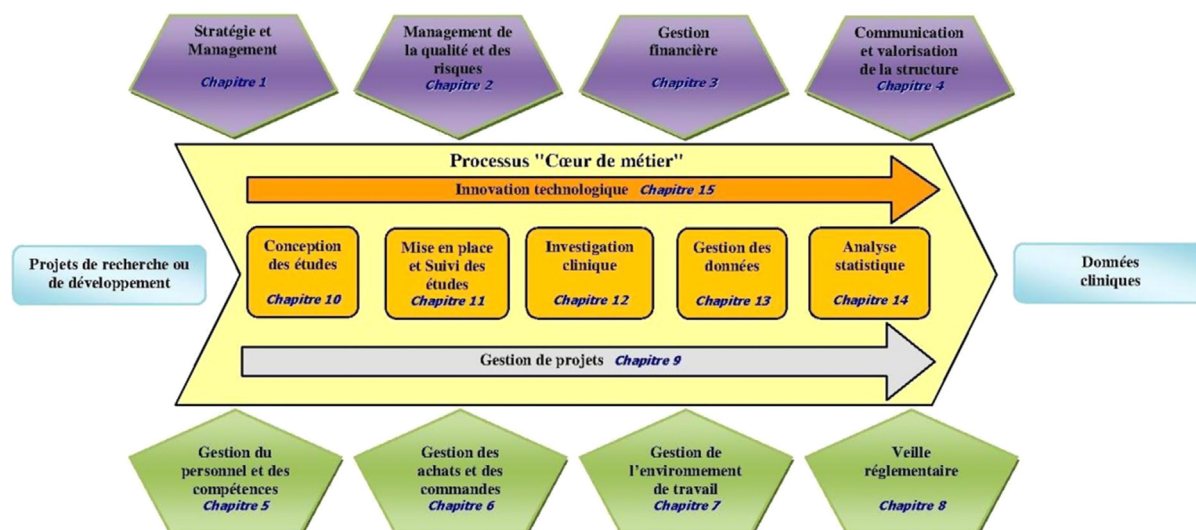
## Résultats

### Présentation de la version 2 du MBPP CIC

La version 2 du MBPP CIC (Annexe 1) rassemble 255 exigences réparties en 15 chapitres correspondant aux processus identifiés dans les CIC (Fig. 1). Il concerne tous les aspects de l'activité de recherche des CIC.

La première partie du manuel, intitulée « gestion de la structure », regroupe 97 exigences réparties dans les chapitres 1 à 8, relatifs aux processus supports et de management des CIC. La seconde partie est consacrée aux processus « cœur de métier » et regroupe 158 exigences réparties dans les chapitres 9 à 15. Deux documents supplémentaires, sur lesquels s'appuient les chapitres 10 et 13, sont annexés au manuel :

- *the SPIRIT statement* [18,19] ;



**Figure 1.** Cartographie des processus des centres d'investigation clinique (CIC) traités par le manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC.

- *requirements for certification of ECRIN data centres* [20] et leur traduction française [21].

## Champ d'application

Les chapitres 1 à 9 sont applicables à tous les CIC quelle que soit leur activité. Les chapitres 10 à 15 constituent des modules indépendants qui ne s'appliquent que lorsque le CIC réalise l'activité considérée. Dès lors qu'un chapitre est applicable, la totalité des exigences qui le composent s'applique.

## Discussion

La version 2 du MBPP CIC a été diffusée à l'ensemble des CIC, à l'Inserm et aux directions de la recherche des CHU français. Chaque CIC a la liberté de le diffuser à ses collaborateurs, ses partenaires et ses clients. Le MBPP CIC sera à nouveau mis à jour lors de tout changement majeur (réglementaire, normatif...) et sa pertinence réévaluée périodiquement par le comité de pilotage QUALI-CIC. Les suggestions d'amélioration peuvent être transmises via l'adresse électronique [contact.cic@inserm.fr](mailto:contact.cic@inserm.fr).

Un document explicatif est en cours de développement pour compléter le manuel. Ce document a pour objectifs de préciser certaines exigences, d'en faire comprendre le contexte et l'esprit et de proposer des exemples de procédures et/ou de documents pour faciliter leur mise en application. Il intégrera les fiches techniques rédigées initialement par le groupe de travail QUALI-CIC sur des sujets concrets entrant dans le champ d'application du manuel. La mise en application de la version 2 du MBPP CIC n'est pas conditionnée par la diffusion du document explicatif.

Bien que les chapitres relatifs aux processus supports et de management aient été rédigés dans l'esprit ISO 9001, la mise en application du MBPP CIC est distincte d'une démarche de certification des CIC, démarche laissée à la libre initiative de chaque structure. Ce manuel constitue

avant tout un outil destiné à aider les CIC à progresser individuellement, chacun à son rythme selon un plan d'actions personnalisé, dans un objectif de structuration et d'excellence commun aux CIC. Sa mise en application tient compte des particularités locales. Il peut être utilisé comme support pour des audits internes et externes commandités par les tutelles dans un but d'amélioration continue de leurs structures. Il n'a pas vocation à constituer un outil permettant d'établir des indicateurs en vue d'un « classement » des structures.

## Conclusion

L'expérience des audits croisés entre CIC a permis de proposer une version révisée du MBPP CIC, plus simple, plus claire, et qui sera complétée par un document explicatif. Le document explicatif est lui-même un enjeu important, puisqu'il doit permettre de faciliter la mise en application du MBPP dans les CIC. Bien qu'indépendant d'une démarche de certification ISO 9001, le MBPP CIC constitue un outil indispensable pour aider les unités de recherche clinique dans leur démarche de certification. Enfin, la parution récente d'une nouvelle version de la norme ISO 9001 [24] et l'évolution prochaine de la législation française sur la recherche impliquant la personne humaine, la législation européenne sur les essais cliniques des médicaments à usage humain et les bonnes pratiques cliniques internationales nécessiteront vraisemblablement de nouvelles adaptations.

## Remerciements

Relecteurs externes :

- Anne Donche, ARC et responsable qualité, EZUS-UPCET, faculté de médecine, Lyon, France ;
- Gilbert Farges, enseignant-chercheur (management de la qualité), université de technologie, Compiègne, France ;

- Alain Leizorovicz, directeur de recherches Inserm, UMR 5558, faculté de médecine, Réseau français des unités essais cliniques, Lyon, France ;
- Valérie Plattner, responsable promotion, DRCI, hospices civils de Lyon & groupe de travail qualité promotion, DGOS, Lyon, France ;
- Géraldine Poli, responsable qualité, pôle de recherche clinique, Inserm, Paris, France ;
- comité de validation du réseau national des CIC ;
- Marc Bardou, médecin coordonnateur du module « pluri-thématique », CIC 1432, Dijon, France ;
- Régis Beuscart, médecin délégué du module « innovation technologique », CIC 1403, Lille, France ;
- Dominique Deplanque, médecin coordonnateur, CIC 1403, Lille, France ;
- Francis Guillemin, directeur du module « épidémiologie clinique », CIC 1433, Nancy, France ;
- Evelyne Jacqz-Aigrain, médecin coordonnateur, CIC 1426, Paris-Robert-Debré, France ;
- Odile Launay, médecin coordonnateur, CIC 1417, Paris-Cochin-Pasteur, France ;
- Claire Levy-Marchal, coordinatrice du pôle recherche clinique, Inserm, France ;
- Olivier Rascol, médecin coordonnateur, CIC 1436, Toulouse, France ;
- Bernard Tardy, médecin coordonnateur, CIC 1408, Saint-Étienne, France ;
- Faïez Zannad, médecin coordonnateur, CIC 1433, Nancy, France.

Avec le soutien de :

- Édith Dauchy, coordinatrice essais cliniques, CIC 1433, Nancy, France ;
- Céline Leroy, responsable biobanque, CIC 1433, Nancy, France ;

Soutien logistique et financier :

- pôle de recherche clinique de l'Inserm (Claire Levy-Marchal) représenté par Géraldine Poli.

## Déclaration de liens d'intérêts.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Annexe 1. Manuel de bonnes pratiques professionnelles des Centres d'investigation clinique—Version 2 du 16 novembre 2015

Travail réalisé par le groupe de travail QUALI-CIC



Coordonné par Hugues Chevassus et Christine Foulon

Sous la responsabilité de Catherine Cornu, Charlène Duchesne, Annabelle Saily, Claire Thalamas, Céline Vigouroux, Christine Binquet, Alexandra Lamotte Félin, Pascal Chaud, Clémence Camberlein et Christine Kubiak

## PARTIE 1 : GESTION DE LA STRUCTURE

### CHAPITRE 1 : STRATÉGIE ET MANAGEMENT

**Exigence 1.1** : La direction du CIC est assurée par un coordonnateur

**Exigence 1.2** : Le coordonnateur nomme un responsable chargé du pilotage opérationnel des activités de la structure

**Exigence 1.3** : Le coordonnateur anime un comité de pilotage qui définit les orientations stratégiques et scientifiques du CIC

**Exigence 1.4** : Le personnel du CIC est informé des orientations stratégiques et scientifiques du CIC

**Exigence 1.5** : Les orientations stratégiques et scientifiques du CIC sont établies pour 5 ans ; elles sont actualisées régulièrement

**Exigence 1.6** : Le CIC dispose des autorisations réglementaires conformes aux activités exercées

**Exigence 1.7** : Une convention de structuration du CIC est établie entre les tutelles du CIC et les partenaires éventuels ; elle est approuvée par le coordonnateur

**Exigence 1.8** : Le CIC s'appuie sur des indicateurs pour suivre son activité

**Exigence 1.9** : Un rapport des activités réalisées et des résultats obtenus est rédigé à une fréquence définie ; il est communiqué aux tutelles sur demande

### CHAPITRE 2 : MANAGEMENT DE LA QUALITÉ ET DES RISQUES

**Exigence 2.1** : Le coordonnateur formalise l'engagement du CIC dans la démarche qualité

**Exigence 2.2** : Le CIC définit sa politique qualité et de gestion des risques dans une dynamique d'amélioration continue

**Exigence 2.3** : La politique qualité et de gestion des risques définie par le CIC est cohérente avec celles de ses tutelles, notamment en ce qui concerne la sécurité des personnes, la qualité et la sécurité des données

**Exigence 2.4** : La politique qualité et de gestion des risques est diffusée et expliquée à l'ensemble du personnel du CIC

**Exigence 2.5** : Le coordonnateur délègue la gestion du système de management de la qualité à un référent qualité compétent

**Exigence 2.6** : Le personnel du CIC est formé et régulièrement sensibilisé à la démarche qualité de façon adaptée à sa fonction

**Exigence 2.7** : Le personnel du CIC est formé au manuel des bonnes pratiques professionnelles dans les CIC (BPP CIC) de façon adaptée à sa fonction

**Exigence 2.8** : Le CIC identifie les besoins et les attentes de ses partenaires

**Exigence 2.9** : Le CIC identifie et structure ses processus d'activités

**Exigence 2.10** : Le CIC procède à une analyse des risques de ses processus d'activités

**Exigence 2.11** : Le CIC dispose d'un système documentaire décrivant son organisation et les modalités de réalisation de ses activités

**Exigence 2.12 :** La gestion des documents qualité, de leur circuit de rédaction à leur diffusion et leur archivage, fait l'objet d'une procédure documentée

**Exigence 2.13 :** Le CIC forme son personnel aux nouveaux documents qualité de son domaine d'activité

**Exigence 2.14 :** Les documents qualité sont accessibles à l'ensemble du personnel

**Exigence 2.15 :** Le CIC définit les données à enregistrer pour chacun de ses processus d'activité

**Exigence 2.16 :** La maîtrise des enregistrements fait l'objet d'une procédure documentée

**Exigence 2.17 :** Le CIC met en place des moyens de surveillance de ses processus d'activité

**Exigence 2.18 :** Le CIC analyse les non conformités liées à ses processus d'activité

**Exigence 2.19 :** Le CIC met en place des actions correctives ou préventives pour éliminer les causes des non conformités et éviter des problèmes potentiels

**Exigence 2.20 :** Le CIC planifie et met en œuvre des audits internes et/ou des auto-évaluations de la structure

**Exigence 2.21 :** Le CIC facilite la mise en œuvre des audits externes et des inspections de la structure

**Exigence 2.22 :** Le CIC mesure la satisfaction de ses partenaires

**Exigence 2.23 :** Le CIC organise une revue de direction au moins une fois par an

## CHAPITRE 3 : GESTION FINANCIÈRE

**Exigence 3.1 :** Le CIC identifie un référent budgétaire formé, chargé d'assurer le suivi financier de la structure

**Exigence 3.2 :** Le CIC assure le suivi régulier de son budget de fonctionnement avec les différentes structures dont émanent les ressources

**Exigence 3.3 :** Le CIC tient à jour des tableaux de suivi budgétaire

## CHAPITRE 4 : COMMUNICATION ET VALORISATION DE LA STRUCTURE

**Exigence 4.1 :** Le CIC met en place des moyens et des outils de communication interne pour faciliter la circulation et la compréhension des informations au sein de la structure

**Exigence 4.2 :** La communication interne est tracée

**Exigence 4.3 :** La coordination du CIC met en œuvre des moyens de communication externe pour valoriser les activités, les productions scientifiques et le savoir-faire de la structure en accord avec les tutelles

**Exigence 4.4 :** La communication externe est tracée

**Exigence 4.5 :** Le CIC veille à la valorisation des travaux auxquels il contribue

**Exigence 4.6 :** Le CIC met en œuvre une politique de valorisation scientifique de ses activités dans les communications et publications des résultats de travaux auxquels il contribue, quel que soit son degré d'implication

**Exigence 4.7 :** Le CIC s'assure que les innovations techniques (nouveaux produits ou nouveaux procédés) issues des recherches réalisées avec son concours, font l'objet d'une démarche de protection industrielle, et d'un marquage CE ou d'une AMM dès que cela est possible

## CHAPITRE 5 : GESTION DU PERSONNEL ET DES COMPÉTENCES

**Exigence 5.1 :** Le CIC définit ses besoins en recrutement de personnel en collaboration avec ses tutelles

**Exigence 5.2 :** Un profil de recrutement est établi pour tout nouveau poste afin de cibler précisément les compétences recherchées

**Exigence 5.3 :** Le CIC dispose d'un personnel dont les compétences sont en adéquation avec les missions confiées

**Exigence 5.4 :** Le CIC dispose d'un organigramme fonctionnel tenu à jour

**Exigence 5.5 :** Le CIC dispose d'une liste du personnel tenue à jour

**Exigence 5.6 :** Chaque membre du personnel du CIC dispose d'une fiche de poste qu'il signe

**Exigence 5.7 :** Le CIC dispose, pour chaque membre de son personnel, d'un dossier interne au contenu défini

**Exigence 5.8 :** Le CIC définit, pour chaque membre de son personnel, le temps de travail dédié à chacune de ses missions

**Exigence 5.9 :** L'accueil d'un nouveau membre du personnel fait l'objet d'une procédure documentée

**Exigence 5.10 :** Un document détaillant le fonctionnement du CIC est remis à tout nouveau membre du personnel

**Exigence 5.11 :** Chaque nouveau membre du personnel signe un accord de confidentialité lors de sa prise de poste

**Exigence 5.12 :** Un responsable hiérarchique et/ou fonctionnel est défini pour chaque membre du personnel

**Exigence 5.13 :** Le responsable hiérarchique et/ou fonctionnel d'un membre du personnel assure son suivi dans le respect des procédures proposées par l'institution dont la personne dépend

**Exigence 5.14 :** Un entretien d'évaluation annuel de chaque membre du personnel est réalisé par son responsable hiérarchique et/ou fonctionnel

**Exigence 5.15 :** Les besoins en formation sont régulièrement évalués pour chaque membre du personnel ; ils sont systématiquement évoqués lors des entretiens d'évaluation

**Exigence 5.16 :** Le CIC s'informe auprès de ses tutelles des offres de formation proposées et transmet l'information à son personnel

**Exigence 5.17 :** Les besoins en formation des membres du personnel sont intégrés, après validation, dans le plan de formation de la structure

**Exigence 5.18 :** Le personnel du CIC suit les formations obligatoires définies par son institution, en lien avec le poste occupé

**Exigence 5.19 :** Les formations suivies par les membres du personnel du CIC sont enregistrées ; les documents attestant de leur validation sont conservés

**Exigence 5.20 :** Le CIC accueille régulièrement des stagiaires

**Exigence 5.21 :** Les candidatures retenues pour un stage sont en adéquation avec la capacité d'encadrement du CIC, les missions et les objectifs pédagogiques identifiés

**Exigence 5.22 :** Un tuteur est désigné pour chaque stagiaire

**Exigence 5.23 :** Des objectifs de stage sont définis pour chaque stagiaire

**Exigence 5.24 :** Les exigences relatives à l'accueil d'un nouveau membre du personnel s'appliquent aux stagiaires de façon adaptée à la durée de leur présence au CIC et aux procédures de l'institution d'accueil

**Exigence 5.25 :** Chaque stagiaire est évalué en fin de stage par son tuteur ; un document synthétise les modalités et les résultats de cette évaluation

## CHAPITRE 6 : GESTION DES ACHATS ET DES COMMANDES

**Exigence 6.1 :** Le CIC identifie dans l'équipe un ou plusieurs référent(s) achats compétent(s) pour assurer la gestion des commandes nécessaires à son fonctionnement

**Exigence 6.2 :** Le CIC respecte les procédures et les circuits prévus par les tutelles pour les achats et les commandes

**Exigence 6.3 :** Le CIC s'assure de la qualité de ses prestataires

**Exigence 6.4 :** Le CIC vérifie la conformité quantitative et qualitative des commandes à leur réception ; cette vérification est documentée

**Exigence 6.5 :** Le CIC transmet aux tutelles les informations nécessaires au mandatement et à la facturation des commandes

## CHAPITRE 7 : GESTION DE L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL

**Exigence 7.1 :** L'accès aux locaux du CIC est sécurisé et limité aux personnes autorisées

**Exigence 7.2 :** Le CIC utilise un dispositif permettant la gestion des données informatiques du CIC dans des conditions garantissant leur sécurité

**Exigence 7.3 :** Le CIC tient à la disposition du personnel, le "document unique" qui transcrit les résultats de l'évaluation des risques professionnels de l'établissement dans lequel il exerce son activité

**Exigence 7.4 :** Le CIC identifie un référent "hygiène & sécurité"

**Exigence 7.5 :** Le CIC s'assure qu'un contrôle hygiène & sécurité ait lieu dans tout nouveau local avant son ouverture

**Exigence 7.6 :** Le CIC s'assure que l'entretien des locaux est réalisé en conformité avec les procédures de l'établissement qui l'héberge

**Exigence 7.7 :** Le CIC s'assure que l'entretien des locaux fait l'objet d'une traçabilité

**Exigence 7.8 :** Le CIC identifie un référent « matériel »

**Exigence 7.9 :** Le CIC identifie son matériel critique

**Exigence 7.10 :** Le CIC assure la gestion de son matériel critique en lien avec le service biomédical et/ou technique de l'établissement propriétaire

**Exigence 7.11 :** Une procédure de gestion du matériel critique est documentée

**Exigence 7.12 :** Le CIC s'assure que le service biomédical et/ou technique de l'établissement est informé de la présence d'un matériel critique dans ses locaux (acquis par le CIC ou prêté dans le cadre d'une recherche)

**Exigence 7.13 :** Le prêt de matériel fait l'objet d'une convention documentée

**Exigence 7.14 :** Le CIC procède à une analyse des risques relatifs à l'utilisation d'un matériel critique ; les résultats de cette analyse et les éventuelles précautions à prendre sont résumées dans un document écrit à la disposition du personnel

**Exigence 7.15 :** Le CIC s'assure que son matériel critique est qualifié avant sa mise en service

**Exigence 7.16 :** Le CIC connaît les performances et les limites de son matériel critique

**Exigence 7.17 :** Le CIC s'assure qu'une procédure documentée d'utilisation est disponible pour chaque matériel critique

**Exigence 7.18 :** Les membres du personnel du CIC sont formés à l'utilisation des matériels qu'ils utilisent

**Exigence 7.19 :** Le CIC s'assure que chaque matériel critique fait l'objet d'une procédure documentée de maintenance et de contrôle périodique

**Exigence 7.20 :** Le CIC s'assure que la maintenance du matériel critique est réalisée conformément aux recommandations du constructeur

**Exigence 7.21 :** Les interventions de maintenance préventive et corrective, réalisées sur du matériel critique sont enregistrées ; ces enregistrements sont conservés et archivés par le CIC

## CHAPITRE 8 : VEILLE RÉGLEMENTAIRE

**Exigence 8.1 :** Le CIC dispose d'une procédure de veille réglementaire permettant de couvrir l'évolution de la réglementation applicable à son activité

**Exigence 8.2 :** Le CIC désigne un référent veille réglementaire pour collecter et diffuser les informations reçues

**Exigence 8.3 :** Le CIC réalise une analyse d'impact de toute nouvelle réglementation concernant son activité

**Exigence 8.4 :** Selon le processus concerné et l'impact évalué, un plan d'actions est mis en place, avec l'aide du référent qualité, pour assurer la mise en conformité avec la nouvelle réglementation

## PARTIE 2 : PROCESSUS CŒUR DE MÉTIER

### CHAPITRE 9 : GESTION DE PROJETS

**Ce chapitre s'applique à tout type de projet, quelle que soit l'implication du CIC. On entend par « promoteur » la personne physique ou la personne morale responsable d'une recherche biomédicale et, par extension, de toute recherche impliquant la personne humaine.**

**Exigence 9.1 :** Le CIC sélectionne les projets à prendre en charge en s'appuyant sur des critères de qualité scientifique, d'opportunités stratégiques et de faisabilité

**Exigence 9.2 :** Une instance de pilotage est dédiée à l'expertise et à la sélection des projets à prendre en charge par le CIC ; les comptes-rendus de réunions de cette instance sont disponibles

**Exigence 9.3 :** Une analyse des risques liés à la réalisation d'un projet est effectuée par le CIC avant son intervention dans le projet

**Exigence 9.4 :** Les projets de recherche impliquant le CIC sont enregistrés sur une base de données facilitant leur suivi



**Exigence 9.5 :** Le CIC évalue le coût de son intervention

**Exigence 9.6 :** Le CIC s'assure, avant le début de son intervention pour un commanditaire externe à l'établissement, qu'une convention financière intégrant son budget est signée

**Exigence 9.7 :** Les travaux confiés au CIC font l'objet d'un accord formalisé avec le porteur de projet et/ou le promoteur de l'étude

**Exigence 9.8 :** Les modalités de valorisation de l'intervention du CIC sont définies au préalable avec le porteur de projet et/ou le promoteur de l'étude

**Exigence 9.9 :** Pour chaque projet, le CIC constitue une équipe dédiée à sa gestion, dirigée par un responsable de projet, dont la composition est adaptée à l'intervention du CIC ; la composition de l'équipe projet est formalisée

**Exigence 9.10 :** Le CIC s'assure que l'équipe projet est formée au contexte et aux spécificités du projet

**Exigence 9.11 :** Une réunion de prise en charge du projet par le CIC est réalisée avant le début de son intervention

**Exigence 9.12 :** Le CIC identifie les circuits logistiques nécessaires à la réalisation du projet et vérifie leur bon fonctionnement

**Exigence 9.13 :** Le rôle et les responsabilités des structures intervenant en complément de l'intervention du CIC sont définis

**Exigence 9.14 :** Les travaux confiés par le CIC à une structure externe à l'établissement font l'objet d'un accord formalisé entre les parties (tutelle du CIC et prestataire)

**Exigence 9.15 :** Les besoins en procédures spécifiques sont définis pour chaque projet

**Exigence 9.16 :** Le CIC s'assure que les procédures identifiées pour un projet sont rédigées, connues, accessibles et mises en œuvre

**Exigence 9.17 :** Le CIC s'assure de l'obtention des autorisations et/ou pré-requis réglementaires avant le début de son intervention

**Exigence 9.18 :** Le CIC s'assure de la disponibilité et de la conformité du matériel nécessaire à la réalisation du projet

**Exigence 9.19 :** Le CIC constitue, tient à jour et archive un dossier adapté à chaque projet ; ce dossier peut être le classeur investigateur réglementaire de l'étude

**Exigence 9.20 :** Le dossier du projet est confidentiel ; il est conservé dans un lieu sécurisé

**Exigence 9.21 :** Le CIC s'assure que le circuit de validation des documents de l'étude est respecté

**Exigence 9.22 :** L'équipe projet du CIC assure un suivi régulier qualitatif et quantitatif de l'avancement du projet ; un compte-rendu décrivant l'état des lieux et les décisions prises est formalisé

**Exigence 9.23 :** L'équipe projet du CIC aide les investigateurs avec qui il collabore à travailler dans le respect des bonnes pratiques cliniques françaises ou ICH

**Exigence 9.24 :** L'équipe projet veille de façon continue à optimiser l'avancement du projet pour atteindre les objectifs fixés

**Exigence 9.25 :** L'équipe projet fait régulièrement part de l'avancement du projet au porteur de projet et aux partenaires

**Exigence 9.26 :** L'équipe projet participe au suivi du budget des interventions qui sont sous sa responsabilité

**Exigence 9.27 :** En cas de difficulté sur un projet, le CIC transmet des propositions d'améliorations au porteur de projet

**Exigence 9.28 :** Le CIC veille au respect de la confidentialité concernant les informations relatives aux projets

**Exigence 9.29 :** Un bilan d'activité quantitatif et qualitatif formalisé est réalisé avec les partenaires en fin d'intervention du CIC

**Exigence 9.30 :** Un bilan financier est réalisé en fin d'intervention du CIC

**Exigence 9.31 :** Une enquête de satisfaction est réalisée auprès du porteur de projet en fin d'intervention du CIC

**Exigence 9.32 :** Le CIC s'assure qu'un rapport final est rédigé dans les délais prévus et qu'il est conforme au déroulement du projet

**Exigence 9.33 :** Le rapport final et/ou un résumé de ce rapport est disponible au CIC

**Exigence 9.34 :** Le CIC veille à ce que les modalités prévues de valorisation de l'intervention du CIC soient respectées

## CHAPITRE 10 : CONCEPTION DES ÉTUDES

Ce chapitre s'applique dès lors que le CIC est impliqué dans la phase de conception d'une étude clinique en tant que « méthodologiste ». La phase de conception d'une étude s'achève au début des démarches réglementaires (soumission au comité d'éthique et à l'autorité compétente).

**Exigence 10.1 :** Le CIC participe à l'élaboration du protocole de l'étude de manière à garantir sa qualité scientifique, sa faisabilité, sa conformité à la réglementation et aux règles éthiques

**Exigence 10.2 :** Dans le cas d'une étude interventionnelle, le protocole de l'étude est rédigé conformément aux recommandations du « *SPIRIT 2013 Statement* » [2,3] et à la réglementation en vigueur

**Exigence 10.3 :** Les choix méthodologiques doivent permettre de répondre aux questions posées avec le plus haut niveau de preuve tout en réduisant au minimum les risques prévisibles et les contraintes pour les participants

**Exigence 10.4 :** Les objectifs de l'étude sont rédigés dans le protocole par le porteur de projet

**Exigence 10.5 :** Les objectifs de l'étude sont assortis d'une justification scientifique et médicale documentée dans le protocole

**Exigence 10.6 :** Des critères d'inclusion permettant de répondre aux objectifs de l'étude sont définis aussi précisément que possible dans le protocole afin de minimiser la variabilité de l'échantillon tout en garantissant une représentativité acceptable

**Exigence 10.7 :** Le nombre de sujets nécessaires (NSN) est indiqué et les hypothèses nécessaires à son calcul sont justifiées dans le protocole

**Exigence 10.8 :** Le calcul du NSN est réalisé à l'aide d'un outil validé

**Exigence 10.9 :** Dans le cas d'une étude randomisée, le protocole prévoit que la randomisation est réalisée le plus près possible de l'intervention à l'étude (hors randomisation en cluster)

**Exigence 10.10 :** Dans le cas d'une étude randomisée, le protocole prévoit que la randomisation est réalisée à l'aide d'outils validés

**Exigence 10.11 :** Les critères d'évaluation ou critères de jugement sont définis dans le protocole pour répondre aux objectifs de l'étude

**Exigence 10.12 :** Les méthodes de mesure prévues dans le protocole sont standardisées ou centralisées lorsque cela est possible

**Exigence 10.13 :** Le CIC participe à l'organisation du circuit de déclaration des événements indésirables graves ; ce circuit est formalisé dans le protocole

**Exigence 10.14 :** La stratégie d'analyse statistique des données de l'étude présentée dans le protocole est conforme aux objectifs de l'étude

**Exigence 10.15 :** Les modalités de conservation des données à l'issue de l'étude sont prévues dans le protocole

**Exigence 10.16 :** Le CIC participe à l'élaboration des supports de recueil de données de manière à garantir leur conformité au protocole et leur exploitation informatique et statistique

**Exigence 10.17 :** Le CIC participe à l'élaboration des documents d'information et de recueil du consentement éclairé de manière à garantir leur conformité au protocole, à la législation en vigueur et aux règles éthiques

**Exigence 10.18 :** Le CIC participe à l'élaboration du plan de financement de l'étude

**Exigence 10.19 :** Dans le cas d'une étude interventionnelle, le CIC s'assure que la demande de promotion est faite

## CHAPITRE 11 : MISE EN PLACE ET SUIVI DES ÉTUDES (monitorage, monitoring)

Ce chapitre s'applique dès lors que le CIC a délégation du promoteur ou son représentant pour coordonner une étude clinique, c'est-à-dire la mettre en place et suivre son déroulement. La mise en place d'une étude commence au début des démarches réglementaires (soumission au comité d'éthique et à l'autorité compétente) et se termine à l'inclusion du premier patient. Le suivi d'une étude commence à l'inclusion du premier patient et se termine à sa clôture. Bien que les tâches formellement déléguées au CIC par le promoteur ou son représentant diffèrent d'une étude à l'autre, l'implication du CIC dans des tâches de coordination d'étude quelles qu'elles soient lui impose de s'assurer que la totalité des exigences du présent chapitre est respectée.

**Exigence 11.1 :** L'activité de mise en place et de suivi d'une étude s'effectue en relation étroite avec le promoteur ou son représentant, l'investigateur coordonnateur et/ou le responsable scientifique de l'étude

**Exigence 11.2 :** La répartition des tâches de mise en place et de suivi de l'étude entre le promoteur ou son représentant, et le CIC, est formalisée

**Exigence 11.3 :** L'équipe projet constituée par le CIC et dédiée à la mise en place et au suivi de l'étude, inclut au minimum les compétences suivantes : méthodologie des études cliniques, assistant de recherche clinique, data-management et biostatistiques ; elle inclut d'autres compétences si nécessaire

**Exigence 11.4 :** Le CIC participe aux démarches réglementaires préalables à la mise en place du projet

**Exigence 11.5 :** Le CIC participe à la sélection des centres investigateurs

**Exigence 11.6 :** Le CIC participe à l'organisation des comités destinés à assurer la qualité des données et la sécurité des participants lorsque ces comités sont nécessaires

**Exigence 11.7 :** Le CIC participe à l'organisation du circuit des informations concernant la sécurité des participants

**Exigence 11.8 :** Dans le cas d'une étude menée en insu, le CIC s'assure que le circuit de levée d'insu fait l'objet d'une procédure documentée, rédigée avant toute inclusion

**Exigence 11.9 :** Dans le cas d'un essai clinique de médicament, le CIC participe à l'organisation du circuit des unités thérapeutiques de manière à assurer le respect du protocole, le bon déroulement de l'étude et la sécurité des patients et des données

**Exigence 11.10 :** Dans le cas d'une étude avec prélèvements d'échantillons biologiques, le CIC participe à l'organisation du circuit des échantillons de manière à assurer le respect du protocole, le bon déroulement de l'étude et la sécurité des patients et des données

**Exigence 11.11 :** Le CIC participe à l'organisation des circuits logistiques de l'étude de manière à assurer le respect du protocole, le bon déroulement de l'étude et la sécurité des patients et des données

**Exigence 11.12 :** Le CIC participe à l'organisation du circuit des données de manière à assurer le respect du protocole, le bon déroulement de l'étude et la sécurité des patients et des données

**Exigence 11.13 :** Le CIC participe à l'élaboration du plan de monitoring de l'étude en fonction de l'analyse du risque

**Exigence 11.14 :** Le CIC participe et/ou organise les visites de mise en place de l'étude dans les centres investigateurs ; le rapport de la visite de mise en place est formalisé

**Exigence 11.15 :** Le CIC veille à ce que l'ensemble des intervenants des centres investigateurs soit formé au protocole

**Exigence 11.16 :** Le CIC s'assure que l'étude a été déclarée dans un registre international public avant son démarrage

**Exigence 11.17 :** Dans le cas d'une étude randomisée, le CIC s'assure que la randomisation fait l'objet d'une procédure documentée, validée avant toute inclusion

**Exigence 11.18 :** Dans le cas d'une étude randomisée, le CIC s'assure que les outils de randomisation sont utilisés sur site par des personnes formées au préalable

**Exigence 11.19 :** Dans le cas d'une étude randomisée, le CIC s'assure que les outils de randomisation sont conservés de façon confidentielle et sécurisée

**Exigence 11.20 :** Le CIC s'assure que les documents réglementaires sont diffusés, mis à jour et archivés dans les centres investigateurs

**Exigence 11.21 :** Le CIC participe aux modifications du protocole en cours d'étude de manière à garantir sa qualité scientifique, sa faisabilité, la conformité à la législation en vigueur et aux règles éthiques

**Exigence 11.22 :** Le CIC participe aux modifications des documents d'information et de recueil du consentement éclairé de manière à garantir leur conformité au protocole

et à ses évolutions, à la législation en vigueur et aux règles éthiques ; il précise les procédures à suivre vis-à-vis des patients déjà inclus

**Exigence 11.23 :** Le CIC participe aux modifications des supports de recueil de données en cours d'étude de manière à garantir leur conformité au protocole et à ses évolutions

**Exigence 11.24 :** Le CIC s'assure que l'ensemble des intervenants des centres investigateurs reçoit une formation adaptée aux évolutions du protocole

**Exigence 11.25 :** Le CIC s'assure que le suivi de l'étude est réalisé conformément au plan de monitoring

**Exigence 11.26 :** Un membre du personnel du CIC ne peut pas cumuler la fonction d'assistant de recherche clinique - promoteur (ARC-promoteur ou ARC-moniteur), et la fonction d'ARC-investigateur ou de technicien d'études cliniques (TEC) dans un même centre pour une même étude

**Exigence 11.27 :** Dans le cas d'une étude interventionnelle, le CIC assure une veille sur les événements indésirables en lien avec l'unité de vigilance mandatée par le promoteur ou son représentant ; il s'assure que leur notification est conforme à la réglementation et au protocole

**Exigence 11.28 :** Dans le cas d'une étude interventionnelle, le CIC assure une veille sur les faits nouveaux concernant la sécurité des participants et la pertinence de la poursuite de l'étude, en lien avec l'unité de vigilance mandatée par le promoteur ou son représentant ; il s'assure que leur notification est conforme à la réglementation et au protocole

**Exigence 11.29 :** Lorsqu'un comité de surveillance indépendant a été constitué, le CIC s'assure que les documents nécessaires à son action lui sont transmis conformément aux procédures

**Exigence 11.30 :** Lorsqu'un comité de surveillance indépendant a été constitué, le CIC vérifie que celui-ci se réunit et que ses recommandations sont diffusées conformément au protocole

**Exigence 11.31 :** Le CIC s'assure que des rapports périodiques de sécurité sont émis conformément à la réglementation par l'unité de vigilance (*a minima* annuellement)

**Exigence 11.32 :** Dans le cas d'une étude menée en insu, le CIC s'assure que les levées d'insu sont enregistrées et gérées conformément au protocole et à la procédure correspondante

**Exigence 11.33 :** Le CIC s'assure que les déviations au protocole et à la réglementation sont enregistrées et analysées, et que les actions correctives envisagées sont mises en œuvre

**Exigence 11.34 :** Le CIC s'assure que les dysfonctionnements des circuits logistiques, du circuit des unités thérapeutiques, du circuit des échantillons biologiques et du circuit des données sont enregistrés et analysés, et que les actions correctives envisagées sont mises en œuvre

**Exigence 11.35 :** Le CIC transmet au promoteur ou à son représentant et à l'investigateur coordonnateur, toute information pertinente ayant un impact sur l'étude

**Exigence 11.36 :** Le CIC participe et/ou organise la clôture des centres investigateurs

**Exigence 11.37 :** Le CIC s'assure que les démarches réglementaires de fin d'étude sont réalisées

**Exigence 11.38 :** Le CIC s'assure que l'archivage des documents de l'étude dans les centres investigateurs, est

organisé conformément à la réglementation en vigueur et aux exigences du promoteur ou de son représentant

**Exigence 11.39 :** Dans le cas d'une étude avec prélèvements d'échantillons biologiques, le CIC s'assure du devenir des échantillons à l'issue de l'étude

**Exigence 11.40 :** Dans le cas de la mise à disposition de matériel par le promoteur ou son représentant, le CIC s'assure du devenir du matériel dans les centres investigateurs à l'issue de l'étude

**Exigence 11.41 :** Le CIC participe à la diffusion des résultats globaux de l'étude en lien avec le promoteur ou son représentant, le porteur de projet et les centres investigateurs

## CHAPITRE 12 : INVESTIGATION CLINIQUE

Ce chapitre s'applique dès lors que le CIC est impliqué dans la phase clinique de l'étude. Cela inclut toute intervention médicale ou paramédicale auprès des participants, le traitement et la gestion d'échantillons biologiques, la saisie dans le cahier d'observation (*case report form* ou CRF) et la gestion de données cliniques sources.

**Exigence 12.1 :** L'accueil administratif et hôtelier des participants est assuré conformément aux procédures hospitalières locales

**Exigence 12.2 :** La couverture sociale des participants est vérifiée avant son inclusion dans l'étude ; cette vérification est tracée

**Exigence 12.3 :** Le CIC s'assure qu'une information orale et écrite sur l'étude et sur leurs droits est donnée aux participants avant leur inclusion dans l'étude, et qu'un délai de réflexion leur est proposé

**Exigence 12.4 :** Le CIC s'assure que le consentement des participants, écrit, libre, exprès et éclairé, est recueilli avant toute procédure prévue dans la recherche

**Exigence 12.5 :** Le CIC s'assure qu'au moins deux exemplaires originaux du formulaire de consentement sont datés et signés par les participants et par l'investigateur, dont un exemplaire remis aux participants et un exemplaire conservé par l'investigateur

**Exigence 12.6 :** Le CIC respecte le choix des participants de retirer leur consentement à poursuivre l'étude et engage les actions nécessaires

**Exigence 12.7 :** Lorsque cela est mentionné dans le protocole, les participants sont inscrits dans le fichier national des volontaires en recherche biomédicale (VRB) ; cette action est enregistrée

**Exigence 12.8 :** La prise en charge médicale des participants est assurée tout au long de l'étude en relation avec le médecin traitant si les participants ne s'y opposent pas

**Exigence 12.9 :** A l'issue ou en cas d'interruption de l'étude, le CIC s'assure que la continuité des soins est organisée

**Exigence 12.10 :** Une convention entre le CIC et un service d'urgence ou de réanimation est signée pour assurer la prise en charge des participants accueillis au CIC en cas d'urgence médicale

**Exigence 12.11 :** Les membres du personnel du CIC prenant en charge les participants suivent régulièrement une formation aux premiers secours, adaptée à chaque corps de métier

**Exigence 12.12 :** Une procédure documentée concernant la gestion des urgences vitales est diffusée au personnel

**Exigence 12.13 :** La procédure de gestion des urgences vitales est testée au minimum une fois par an ; ces tests organisés avec le service d'urgences ou de réanimation sont enregistrés par écrit

**Exigence 12.14 :** Le CIC suit la survenue des événements indésirables graves auprès des investigateurs et des participants

**Exigence 12.15 :** Le CIC s'assure que les événements indésirables graves portés à sa connaissance sont déclarés au promoteur ou son représentant, sans délai et en conformité avec le circuit défini dans le protocole

**Exigence 12.16 :** Le CIC veille à optimiser de façon continue le recrutement des participants à l'étude conformément aux objectifs établis

**Exigence 12.17 :** En cas de difficultés de recrutement, le CIC s'assure que des actions appropriées sont mises en place

**Exigence 12.18 :** Le CIC réalise les actes d'investigation clinique conformément au protocole

**Exigence 12.19 :** Dans le cas d'un essai clinique de médicament ou de dispositif médical, le CIC veille à ce que la dispensation du produit ou du dispositif à l'étude soit conforme au circuit logistique mis en place localement

**Exigence 12.20 :** Dans le cas d'un essai clinique de médicament ou de dispositif médical, le CIC contrôle et enregistre la date de péremption des produits ou dispositifs à l'étude, lorsqu'il en assure la dispensation au participant

**Exigence 12.21 :** Dans le cas d'un essai clinique de médicament ou de dispositif médical, le CIC évalue l'observance du participant au produit ou au dispositif à l'étude à chaque visite conformément au protocole

**Exigence 12.22 :** Dans le cas d'un essai clinique de médicament ou de dispositif médical, le CIC s'assure que les produits ou dispositifs à l'étude soient conservés dans des lieux sécurisés et dans les conditions préconisées par le fabricant, le distributeur ou le promoteur

**Exigence 12.23 :** Dans le cas d'une étude avec prélèvements biologiques, le CIC s'assure que la gestion des échantillons biologiques est conforme à la réglementation, aux procédures et au circuit définis pour l'étude

**Exigence 12.24 :** Dans le cas d'une étude avec prélèvements biologiques, le CIC assure la traçabilité des échantillons biologiques dont il a la charge, depuis son prélèvement jusqu'à son analyse, sa cession ou sa destruction

**Exigence 12.25 :** Le CIC s'assure que toutes les informations concernant la participation d'une personne à une étude sont colligées dans un dossier (dossier médical ou dossier participant) nommé dossier source

**Exigence 12.26 :** Le CIC s'assure que le cahier d'observation des participants est mis à jour conformément au dossier source dans les délais imposés par le promoteur ou son représentant

**Exigence 12.27 :** Les dossiers source et les cahiers d'observation sont confidentiels ; le CIC les conserve dans un lieu sécurisé

**Exigence 12.28 :** Les corrections des données du cahier d'observation assurées par le CIC, le sont dans les délais convenus ; elles sont validées par l'investigateur

**Exigence 12.29 :** Le CIC s'assure de la protection des données à caractère personnel faisant l'objet d'une transmission à un tiers

**Exigence 12.30 :** Le CIC transmet les résultats globaux de la recherche aux participants en ayant fait la demande ; le support de communication utilisé est adapté au grand public

**Exigence 12.31 :** Le CIC regroupe les documents nécessaires à la clôture du centre et garantit la conservation des documents d'investigation de l'étude conformément à la réglementation

**Exigence 12.32 :** La destruction des documents de l'étude est planifiée conformément à la réglementation et aux recommandations du promoteur, et tracée

## CHAPITRE 13 : GESTION DES DONNÉES DE L'ÉTUDE

Ce chapitre s'applique dès lors que le CIC a délégation du promoteur ou son représentant pour assurer la gestion des données de l'étude (data-management). Cela inclut la conception et la gestion de la base de données, et le contrôle des données de l'étude. Afin de satisfaire à un niveau de qualité suffisant dans la gestion des données de l'étude, il est recommandé au CIC de s'appuyer sur un référentiel existant, en particulier le référentiel ECRIN « *Standard Requirements for Good Clinical Practices-compliant Data Management in Multinational Clinical Trials* » [4,5]. Le CIC peut également déléguer la gestion des données de l'étude à une structure labellisée sur ce processus.

**Exigence 13.1 :** La répartition des tâches de gestion des données de l'étude entre le promoteur ou son représentant, et le CIC, est formalisée

**Exigence 13.2 :** Le CIC assure la gestion des données de l'étude conformément au protocole

**Exigence 13.3 :** Le CIC rédige un plan de gestion des données de l'étude après la finalisation du protocole ; ce document peut être amendé en cours d'étude

**Exigence 13.4 :** Le CIC justifie et trace les amendements au plan de gestion des données de l'étude

**Exigence 13.5 :** Le plan de gestion des données de l'étude et ses amendements ultérieurs sont visés par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et/ou le responsable scientifique de l'étude

**Exigence 13.6 :** Le CIC s'assure que les supports de recueil de données nécessaires à la construction de la base de données sont validés

**Exigence 13.7 :** Le CIC inclut dans la base de données de l'étude, les données disponibles de toutes les personnes ayant donné leur consentement à participer à l'étude, y compris en cas de retrait dans le cas d'une étude interventionnelle

**Exigence 13.8 :** Le CIC organise une revue documentée des données de l'étude avant le gel de la base ; dans le cas d'une étude menée en insu, cette revue a lieu en insu

**Exigence 13.9 :** Le CIC s'assure que l'ensemble de l'équipe projet, l'investigateur coordonnateur et le responsable scientifique de l'étude participent à la revue des données

**Exigence 13.10 :** Le CIC conserve la(les) version(s) gelée(s) de la base de données de l'étude

## CHAPITRE 14 : ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES DE L'ÉTUDE

Ce chapitre s'applique dès lors que le CIC a délégation du promoteur ou son représentant pour assurer l'analyse statistique des données de l'étude.

**Exigence 14.1 :** La répartition des tâches d'analyse statistique des données de l'étude entre le promoteur ou son représentant, et le CIC, est formalisée

**Exigence 14.2 :** Le CIC rédige un plan d'analyse statistique des données de l'étude après la finalisation du protocole ; ce document peut-être amendé en cours d'étude, au plus tard lors du gel de la base de données

**Exigence 14.3 :** Le plan d'analyse statistique des données de l'étude est conforme au protocole

**Exigence 14.4 :** Le CIC justifie et trace les amendements au plan d'analyse statistique des données de l'étude

**Exigence 14.5 :** Le plan d'analyse statistique des données de l'étude et ses amendements ultérieurs sont visés par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et/ou le responsable scientifique de l'étude

**Exigence 14.6 :** Le CIC réalise l'analyse statistique des données de l'étude à partir de données validées et gelées

**Exigence 14.7 :** Le CIC réalise l'analyse statistique des données de l'étude conformément à la dernière version du plan d'analyse statistique

**Exigence 14.8 :** Le CIC réalise l'analyse statistique des données de l'étude à l'aide de logiciels et/ou de programmes validés

**Exigence 14.9 :** Le CIC réalise un contrôle qualité de l'analyse statistique du critère de jugement principal

**Exigence 14.10 :** Le CIC établit un rapport d'analyse statistique des données de l'étude

**Exigence 14.11 :** Le rapport d'analyse statistique des données de l'étude est rédigé par le statisticien de l'étude

**Exigence 14.12 :** Le CIC transmet le rapport d'analyse statistique des données au promoteur ou son représentant, à l'investigateur coordonnateur et/ou au responsable scientifique de l'étude

## CHAPITRE 15 : INNOVATION TECHNOLOGIQUE

Ce chapitre s'applique dès lors que le CIC participe à des tâches de conception ou de développement de dispositifs médicaux ou de biomatériaux innovants.

**Exigence 15.1 :** Le CIC planifie les étapes de conception et de développement d'un dispositif ou d'un matériau innovant, en accord avec ses partenaires

**Exigence 15.2 :** Le CIC identifie les exigences fonctionnelles, les exigences de performance, les exigences légales et réglementaires du dispositif ou du matériau innovant ; elles sont validées par l'ensemble des partenaires

**Exigence 15.3 :** Le CIC planifie les activités de vérification de la conformité aux exigences en accord avec ses partenaires ; la planification est documentée

**Exigence 15.4 :** Le CIC trace les modifications des exigences initiales ; elles sont validées par l'ensemble des partenaires

**Exigence 15.5 :** Le CIC procède à une analyse de risques liés au cycle de vie du dispositif ou du matériau innovant ; les résultats de l'analyse et les actions menées sont

documentées et mises à jour selon les normes en vigueur tout au long de la réalisation du projet, et diffusées à ses partenaires

**Exigence 15.6 :** Le CIC s'assure que la documentation technique du dispositif ou du matériau innovant est disponible tout au long de la réalisation du projet ; la documentation est archivée en fin de projet

**Exigence 15.7 :** Le CIC s'assure que la vérification de conformité aux exigences du dispositif ou du matériau innovant est documentée et transmise à ses partenaires

**Exigence 15.8 :** Le CIC trace les modifications du plan de conception et de développement du dispositif ou du matériau innovant

**Exigence 15.9 :** Le CIC archive les données techniques et les outils ayant permis de les traiter

**Exigence 15.10 :** Le CIC s'assure que le livrable remis au porteur de projet est conforme aux exigences définies et validées par les partenaires

## Références

- [1] Inserm. Centres d'investigation clinique (CIC); 2016, <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche/centres-d-investigation-clinique-cic> [Consulté le 10 février 2017].
- [2] Corvol P, Libersa C. A meeting of clinical investigation centers. *Thérapie* 2004;59(1):143.
- [3] Montagne O, Le Corvoisier P. The clinical investigation centers in France: What's at? What for? How does it work? *J Fr Ophtalmol* 2008;31(1):87–9.
- [4] Cunisse C, Ferrari N. Proceedings of a workshop entitled "Procedures used in clinical investigation centers". *Thérapie* 2004;59(1):149–50.
- [5] Inserm. Réseau national et réseaux thématiques des CIC; 2017. <http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/reseaux-nationaux/reseau-national-et-reseaux-thematiques-des-cic> [Consulté le 10 février 2017].
- [6] Jacqz-Aigrain E, Kassai B. CIC.P. Collaborative network Presentation of the French network of paediatric clinical investigation centres (CIC.P). *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(2):105–10.
- [7] Dujardin K, Auzou N, Lhomme E, Czernecki V, Dubois B, Fradet A, et al. French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(11):696–702.
- [8] Cornu C, Camberlein C, Binquet C, Robert C, Vigouroux C, Bouyssou C, et al. Manuel de bonnes pratiques professionnelles des centres d'investigation clinique. *Thérapie* 2012;67(1):11–42.
- [9] Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM). Procédure d'élaboration des recommandations de bonnes pratiques professionnelles; 2014. [http://www.anesm.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PROCEDURE\\_D\\_ELABORATION\\_DES\\_RBBP\\_-\\_13\\_10\\_14\\_2\\_.pdf](http://www.anesm.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PROCEDURE_D_ELABORATION_DES_RBBP_-_13_10_14_2_.pdf) [Consulté le 10 février 2017 (18 pp.)].
- [10] République française. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique – version consolidée. Articles 88 à 97. *JORF* 2016. <http://www.journal-officiel.gouv.fr/> [Consulté le 10 février 2017].
- [11] République française. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1<sup>er</sup> du titre II du livre 1<sup>er</sup> de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) – version consolidée. *JORF* 2016. <http://www.journal-officiel.gouv.fr/> [Consulté le 10 février 2017].

- [12] République française. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF 2016. <http://www.journal-officiel.gouv.fr/> [Consulté le 10 février 2017 (34 pp.)].
- [13] République française. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés – version consolidée. JORF 2016. <http://www.journal-officiel.gouv.fr/> [Consulté le 10 février 2017].
- [14] Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Méthodologie de référence MR-001 pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales; 2010. <https://www.cnil.fr/sites/default/files/typo/document/MR-001.pdf> [Consulté le 10 février 2017 (17 pp.)].
- [15] République française. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique – version consolidée. JORF 2016. <http://www.journal-officiel.gouv.fr/> [Consulté le 10 février 2017].
- [16] European Medicines Agency (EMA). Guideline for Good Clinical Practice – step 5 – note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95); 2002. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf) [Consulté le 10 février 2017 (48 pp.)].
- [17] Association des professionnels du développement précoce des médicaments (le club phase 1). La sécurité des études de pharmacologie précoce; 2006. [http://www.clubphase1.com/files/cr\\_club\\_phase1\\_r\\_union\\_30\\_mai\\_2006\\_securit....upc\\_c.pdf](http://www.clubphase1.com/files/cr_club_phase1_r_union_30_mai_2006_securit....upc_c.pdf) [Consulté le 10 février 2017].
- [18] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleña-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- [19] Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.
- [20] ECRIN. Requirements for certification of ECRIN data centres with explanation and elaboration of standards. Version 3.1; 2016. <http://www.ecrin.org/sites/default/files/Data%20centre%20certification/Standards%20v31%2020160513.pdf> [Consulté le 10 février (106 pp.)].
- [21] Cornu C, Donche A, Coffre C, Le Gouge A, Rym B, Vaugier I, et al. ECRIN standard requirements for good clinical practices compliant data management in multinational clinical trials. *Thérapie* 2015, <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2015042>. <http://www.emconsulte.com/article/1094593/referentiel-ecrin-pour-la-conformite-aux-bonnes-pr> [Consulté le 10 février 2017].
- [22] Association française de normalisation (Afnor). Norme NF EN ISO 9001:2008 – version française – systèmes de management de la qualité – exigences. X50-131; 2008. [http://www.cma76.fr/medias/File/Politique\\_qualite/Norme\\_ISO\\_9001V2008.pdf?PHPSESSID=a7c0ff800be17d4017aa3bcf87159835](http://www.cma76.fr/medias/File/Politique_qualite/Norme_ISO_9001V2008.pdf?PHPSESSID=a7c0ff800be17d4017aa3bcf87159835) [Consulté le 10 février 2017 (48 pp.)].
- [23] Association française de normalisation (Afnor). Systèmes de management de la qualité -Guide d'application de l'ISO 9001 dans des organismes de recherche – spécificités de la recherche et illustrations de l'application de l'ISO 9001. GA X50-552; 2004. <https://www.boutique.afnor.org/norme/ga-x50-552/systemes-de-management-de-la-qualite-guide-d-application-de-l-iso-9001-dans-des-organismes-de-recherche-specificites-de-la-r/article/695529/fa123748> [Consulté le 10 février 2017].
- [24] Association française de normalisation (Afnor). Norme NF EN ISO 9001: 2015 – version française – systèmes de management de la qualité – exigences. X50-131; 2015. <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-9001/systemes-de-management-de-la-qualite-exigences/article/820532/fa050447> [Consulté le 10 février 2017].