

# Essais cliniques institutionnels : quel monitoring ?

Catherine Cornu<sup>1,2,3</sup>, Christine Binquet<sup>4</sup>, Claire Thalamas<sup>5</sup>, Céline Vigouroux<sup>1</sup>, Ségolène Gaillard<sup>6</sup>,  
Tiphany Ginhoux<sup>6</sup>, Bernadette Vaz<sup>1</sup>, Claire Jossan<sup>1</sup>, Alexandra Félin<sup>4</sup>, Annabelle Saily<sup>7</sup>, François Gueyffier<sup>2,3</sup>,  
Valérie Journot<sup>8,9</sup>, et Behrouz Kassai<sup>2,3,6,8</sup>

1 Inserm CIC201, CHU, Lyon, France

2 Service de Pharmacologie Clinique, Lyon, France

3 Université Lyon, UMR 5558, Lyon, France

4 Inserm, CIE1 ; CHRU Dijon Centre d'Investigation Clinique – Épidémiologie Clinique/Essais Cliniques ; Université de Bourgogne, Dijon, France

5 Inserm, CIC 9302 Toulouse ; CHU Toulouse, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Toulouse, France

6 Hôpital Louis Pradel, EPICIME-Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC201/UMR5558, Bron, France

7 Inserm CIC-P, Centre de Ressources Biologiques, CHU, Lille, France

8 F-CRIN/French Clinical Research Infrastructure Network ; US 015 - Inserm/CHU de Toulouse ; Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France

9 Inserm, CIC-EC7, Bordeaux, France

Texte reçu le 19 mars 2013 ; accepté le 4 avril 2013

## Mots clés :

essai clinique ;  
assurance qualité ;  
monitoring

**Résumé – Objectif.** Les promoteurs assument la responsabilité de la qualité des essais cliniques. Ces méthodes d'assurance qualité doivent être les plus efficaces possible, et avoir un coût maîtrisé. Nous voulions décrire les erreurs les plus fréquentes, à partir de la littérature, leur impact sur les résultats, et proposer les stratégies de monitoring les plus efficaces. **Résultats.** Les défauts rencontrés concernent la conception, les procédures, la gestion des données et l'analyse. L'impact sur les résultats est presque toujours une surestimation de l'effet traitement. Aucune méthode de monitoring n'ayant été démontrée supérieure, un monitoring économe, ciblé sur les risques d'erreurs, avec des méthodes diversifiées est préconisé. **Conclusions.** La qualité d'un essai clinique réside d'abord dans la qualité de sa conception. La conduite doit permettre d'assurer une qualité maximale sur les points essentiels, grâce à une analyse des risques d'erreur et à l'utilisation extensive de l'analyse de données recueillies.

## Keywords:

clinical trial;  
quality assurance;  
monitoring

**Abstract – Public Clinical Trials: which Kind of Monitoring Should be Used? Objective.** Sponsors must take responsibility for the quality of trials at the best possible cost. Our objective was to describe the most frequent quality failures, how they impact trial results, and identify the most efficient monitoring strategies using published articles and reports. **Results.** Errors affecting clinical trials include conception, procedures, data management, and data analysis. The consequences are usually an overestimation of the treatment effect. No study shows that monitoring reduces the risk of errors, and there is no comparison of monitoring methods. Many research organisations advocate for monitoring based on risk analysis and recommend an extensive use of centralised monitoring. **Conclusions.** Trial quality depends on trial conception and design. Study conduct should guarantee a maximum level of quality level. This should be done using risk management and extensive centralised monitoring.

**Abréviations :** voir en fin d'article.

## 1. Introduction

Les essais cliniques à promoteur institutionnel sont de plus en plus nombreux. Ils représentaient (en 2011) 30 % des essais cliniques sur le médicament, 86 % des essais hors produits de santé, et 54 % des essais portant sur des dispositifs médicaux.<sup>[1]</sup> Dans les bonnes pratiques cliniques (BPC) le promoteur est la « personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale

sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu ». Dans les essais cliniques institutionnels/académiques, c'est en général un clinicien qui prend l'initiative d'une recherche, aidé (ou pas) par une structure de gestion d'études. Il va soumettre le projet à une évaluation scientifique pour obtenir un financement public ou associatif, quelquefois privé. Le promoteur institutionnel accepte, après que le protocole ait été conçu par l'investigateur et qu'il ait été financé, d'en assumer la responsabilité.

La plupart des promoteurs institutionnels sont des centres hospitalo-universitaires (CHU), dont la Direction à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) assume les tâches de promoteur.<sup>[2]</sup> Dans le cadre des BPC, les responsabilités respectives des promoteurs et des investigateurs sont définies ; ils peuvent déléguer tout ou une partie de leurs tâches à des structures de gestion d'essais cliniques, aux appellations diverses, que nous appellerons centres de coordination (CC).

Dans les BPC, le « suivi de la recherche (« monitoring » ou monitoring) » est de la responsabilité du promoteur. C'est « l'activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche biomédicale et à s'assurer qu'elle est conduite et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ». Le terme anglo-saxon correspondant, « monitoring » a parfois été traduit par « coordination ». Cette activité commence dès la conception de l'étude et prend fin lorsque les résultats sont publiés.<sup>[3]</sup>

### 1.1. Les objectifs du monitoring

Ces objectifs sont d'assurer la sécurité des participants, la validité et l'intégrité de la recherche scientifique, renforcer l'efficacité de la gestion de l'essai pour optimiser l'utilisation des ressources, assurer la transparence vis-à-vis des éventuels conflits d'intérêts des acteurs, favoriser la dissémination des résultats vers les participants, les professionnels et le public. La participation aux essais cliniques doit aussi améliorer la formation des investigateurs et de leurs collaborateurs ; elle fait partie intégrante du développement professionnel continu des médecins en France.<sup>[4]</sup>

Outre ce suivi continu de la qualité par le promoteur, ce dernier peut diligenter des audits, examens indépendants et méthodiques des activités et documents, effectués par des personnes indépendantes de l'essai de façon systématique (la plupart des promoteurs font réaliser au moins un audit par essai) ou lorsqu'il existe un doute sur la qualité dans un centre ou une structure impliquée dans l'essai. Enfin, des inspections peuvent être réalisées par les autorités compétentes.

Notre objectif est, au travers de la littérature, de décrire les erreurs ou défauts de qualité constatés dans la conception, la conduite, l'analyse ou le rapport des essais cliniques, leur impact sur les résultats des études, et d'identifier les mesures les plus performantes pour les éviter.

### 1.2. Les référentiels du monitoring

Pour toutes les études, les référentiels sont i) la réglementation en vigueur, ii) les BPC et recommandations de la Conférence internationale d'harmonisation (ICH) ; iii) les référentiels qualité, iv) les

référentiels propres à chaque étude : le protocole et les procédures. Concernant le monitoring, il n'existe pas de référentiel détaillé indiquant ce qu'il convient de surveiller, avec quelle intensité, ni comment il faut monitorer.<sup>[3]</sup> L'EMA, la FDA ont publié des recommandations,<sup>[4-6]</sup> et plusieurs équipes ont publié leurs expériences d'essais cliniques.<sup>[5, 7-8]</sup>

## 2. Les défauts de qualité et leurs conséquences sur les résultats des études

L'histoire de l'*University Group Diabetes Program* (UGDP) en 1970<sup>[9,10]</sup> a mis en lumière la nécessité pour les organisateurs d'essais cliniques de pouvoir prouver la qualité de leurs données afin de répondre aux éventuelles critiques. UGDP a été le premier essai clinique randomisé étudiant le bénéfice cardiovasculaire d'une baisse glycémique pharmacologique (par des anti-diabétiques oraux) chez des patients diabétiques de type 2. Cet essai multicentrique, randomisé, comparait le tolbutamide à un placebo et à deux modalités d'insulinothérapie ; il a conclu à un excès de mortalité dans le groupe tolbutamide, contrairement à ce qui était attendu. Les conséquences médicales, financières, médiatiques et juridiques ont été colossales, comme les attaques portant sur une supposée absence de qualité. Certaines critiques étaient fondées (la façon dont ont été validés les décès différait entre groupes contrôles et groupes actifs), d'autres pas. C'est surtout l'absence de traçabilité, la difficulté à prouver que l'essai avait été bien conduit qui a fait défaut.

### 2.1. Erreurs dans la conduite des essais cliniques

Les erreurs rencontrées dans la conduite des essais cliniques ont été étudiées de plusieurs façons. Baigent *et al.* ont classé les défauts de qualité en défauts de conception (*design errors*), défauts de procédures (*procedural errors*), défaut concernant les données (*recording errors*), et défauts dans l'analyse (*analytical errors*). Ils distinguent aussi le fait que l'erreur soit intentionnelle (fraude), ou involontaire.<sup>[3]</sup>

#### 2.1.1. Erreurs de conception

Les erreurs de conception les plus fréquemment rencontrées sont l'insuffisance du recueil systématique des critères de tolérance,<sup>[11]</sup> une taille d'échantillon insuffisante, un suivi incomplet des patients (perdus de vue ou données manquantes sur le critère principal, qui rendent inefficace la randomisation initiale), et des possibilités de lever l'insu.<sup>[3]</sup> Mais des « erreurs » plus subtiles, dans le choix du comparateur, la dose du comparateur, le choix d'un intervalle de non infériorité, ont aussi été mises en évidence.<sup>[12]</sup> Un défaut dans l'imprévisibilité de la randomisation est associé à une surestimation de 30 % de l'effet traitement, l'absence d'insu est

associée à une surestimation de 14 % de l'effet traitement, mais n'a pas d'impact lorsque le critère principal est un critère objectif, notamment la mortalité (critère objectif).<sup>[13-16]</sup>

### 2.1.2. Erreurs de procédures

Habermann *et al.* ont effectué une enquête auprès de 1 645 coordinateurs de recherche clinique aux USA.<sup>[17]</sup> Les erreurs de procédures sont les plus fréquemment retrouvées (50 %), et concernent le non respect des critères d'inclusion / exclusion (45 %), le défaut d'observance du traitement (34 %), des défauts relatifs à la sécurité des patients (23 %), une insuffisance de supervision de la part de l'investigateur principal (9 %). Les défauts de consentement sont retrouvés dans 27 % des cas, et sont à 48 % des défauts d'information, à 24 % des défauts de documentation, à 16,9 % des défauts d'approbation d'un comité d'éthique, et à 15,4 % des consentements plus ou moins forcés. Enfin la fabrication de données ou de documents est rapportée par 14 % des coordinateurs et des falsifications par 5 %.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dans son rapport d'inspection de 2008-2009, portant sur 101 inspections réalisées, fait état de 859 observations, dont 21 (3 %) critiques, et 412 (48 %) majeures. Les non conformités sont les mêmes que pour Haberman *et al.*, et concernent les consentements, le respect des procédures, mais les inspections rapportent aussi des défauts sur la qualité des produits à l'étude.<sup>[18]</sup> Moore *et al.* ont constaté que le nombre d'articles retirés de Pubmed (quelle qu'en soit la raison, il s'agit pour les auteurs d'une bonne mesure de « l'échec » d'une publication) a été multiplié par 7 entre 2000 et 2009 (alors que le nombre total de papiers a augmenté de 35 % seulement). L'analyse des causes de retrait suggère que l'erreur est plus fréquente que la fraude.<sup>[19, 20]</sup> Cependant, la Commission européenne (DG SANCO) a adopté le 24 juin 2011 une nouvelle stratégie antifraude (SAF) afin de les limiter.<sup>[21]</sup>

### 2.1.3. Erreurs concernant le recueil et la gestion des données

La fréquence des données manquantes, y compris pour le critère principal, et leur gestion souvent inappropriée a été abondamment soulignée. La plupart des auteurs mettent en avant l'importance de la conception de l'étude dans son design et sa conduite, pour la prévention des données manquantes.<sup>[22-27]</sup>

### 2.1.4. Erreurs d'analyse

Les erreurs d'analyses et/ou d'interprétation, les plus fréquentes sont de conclure à l'absence d'effet alors qu'il y a un manque de puissance statistique, ou de surinterpréter les résultats des analyses en sous-groupes.<sup>[3]</sup>

## 3. L'assurance qualité lors de la conception des études

Plusieurs guides permettent de vérifier la qualité des études au moment de leur conception, recommandations ICH ou *European Medicines Agency* (EMA),<sup>[28]</sup> *consolidated standards of reporting trials* (CONSORT) et dérivés.<sup>[29]</sup> Globalement, un essai clinique avec randomisation centralisée, *versus* placebo, en double insu, avec un critère de jugement clinique peu influencé par l'interprétation présente un faible risque lors de la conduite de l'étude. Ainsi, la façon dont est conçue l'étude, la complexité du design, des critères de sélection des patients, du déroulement des visites, auront un impact majeur sur les risques d'erreurs. Les procédures de randomisation doivent la rendre imprévisible (procédure centralisée), les critères de sélection doivent correspondre à une population de patients réels et nombreux, cela évitera les inclus à tort et les arrêts prématurés de l'essai pour défaut d'inclusion, un suivi proche du suivi habituel évitera le risque d'inobservance. De même la conception des *case report form* (CRF), la quantité et le type de données à recueillir, l'organisation des variables, le type de support de recueil (électronique – e-CRF – ou papier) vont influencer les quantités d'erreur.<sup>[30,31]</sup> Il a été montré qu'un e-CRF comportant des contrôles en ligne, des aides au remplissage (listes pré-établies, menus déroulants), peut améliorer la qualité du recueil de données.<sup>[32,33]</sup>

Pour éviter les erreurs de conception, un circuit de validation méthodologique et organisationnel doit être mis en place et soigneusement respecté. Une revue par un comité scientifique centralisé a été proposée.<sup>[3]</sup>

## 4. Suivi de la recherche (monitoring ou monitoring)

### 4.1. Analyse des risques d'erreurs de l'étude, et plan de monitoring

Dans l'objectif de réduire les efforts (et les coûts) de monitoring, voire même leur impact écologique négatif (en raison des déplacements multiples), sans réduire la sécurité des patients ou la qualité de l'étude, de nombreux auteurs préconisent un monitoring gradué selon le risque des études, le risque méthodologique, le risque d'événements indésirables liés au médicaments, aux procédures de l'étude, ainsi que le risque pour la santé publique ou la crédibilité de la recherche.<sup>[7, 34-40]</sup> La première étape est d'évaluer le risque d'erreur dans une étude, pour chaque risque identifié, sa probabilité de survenue et ses conséquences pour la sécurité des patients et la qualité de l'étude. Les éléments à prendre en compte sont notamment la nouveauté des produits testés, l'expérience de l'équipe, la complexité des procédures, de l'organisation, le fait que l'étude soit réalisée en ouvert, la complexité des critères d'inclusion des patients, et le type de critères de jugement.

**Tableau I.** Liste d'indicateurs utilisables dans le suivi des études.

Indicateur	Type de monitoring
1. Nombre (%) de centres actifs = nombre de centres ouverts ayant recruté au moins un patient	Centralisé
2. Nombre de patients inclus, (%) des inclusions attendues (courbes) par centre	Centralisé
3. Nombre (%) d'événements indésirables graves déclarés, dans les délais	Centralisé + visites sur site (non déclarés)
4. Nombre (%) de données erronées (évolution dans le temps), par centre	Centralisé
5. Nombre (%) de données manquantes, sur les critères principal, et secondaires par centre	Centralisé
6. Nombre (%) de visites réalisées hors calendrier, par centre	Centralisé
7. Nombre (%) de bordereaux manquants, par centre	Centralisé
8. Nombre de consentements conformes	Visites sur sites (ou sur documents)
9. Nombre de patients vérifiant tous les critères d'éligibilité	Centralisé + sur site
10. Nombre de patients ayant effectué l'intégralité des visites de l'étude	Centralisé
11. Nombre de patients ayant terminé l'étude	Centralisé
12. Nombre de bordereaux reçus dans les délais requis	Centralisé

À l'issue de cette analyse, des méthodes de prévention ou de réduction des risques sont envisagées, éventuellement mises en place, et un « plan de monitoring » peut être élaboré en fonction des priorités identifiées<sup>[36]</sup> et utilisant tous les outils disponibles pour le monitoring : monitoring centralisé et sur site.

#### 4.2. Formation des intervenants

Assurer la qualité d'un essai clinique, c'est d'abord **prévenir** les erreurs. Une **formation soigneuse** des équipes du centre de coordination et des centres investigateurs, préalable à la mise en route de l'étude, permet une meilleure compréhension des actions effectuées dans le cadre des protocoles de recherche, et un meilleur respect des procédures. Cette formation tiendra elle-même compte des risques d'erreur identifiés, afin de les éviter.

#### 4.3. Les méthodes de monitoring

Un plan de monitoring est élaboré, en fonction de l'analyse des risques. Pour chaque essai, les risques pour les patients, les risques d'erreur de procédure ou dans le recueil des données sont analysés, leur probabilité de survenue, et les conséquences pour l'essai sont évaluées. Le plan de monitoring décrit les méthodes de monitoring, les responsabilités, et les exigences de l'essai. Il doit être revu par toutes les personnes impliquées dans le monitoring. Le plan de monitoring décrit les méthodes qui seront utilisées, y compris les outils, registres et modèles à utiliser pour gérer les risques identifiés lors de l'analyse de risque. Le calendrier, la fréquence et l'intensité du monitoring, les circonstances qui peuvent déclencher le monitoring,

les actions à mener pour éviter, détecter précocement et corriger les éventuelles erreurs. Des données clé à monitorer sont définies, le type de contrôle (à distance ou sur site), leur fréquence pour les contrôles systématiques, l'élément déclenchant pour les contrôles motivés, la façon de rendre compte des déviations ou manquements constatés. Ce plan précise aussi : i) la façon d'assurer la traçabilité des activités de monitoring, qu'elles soient conduites sur site ou à distance, de diffuser les informations en terme de personnes, délais, contenu et format ; ii) les bilans qui doivent être édités avant les actions de monitoring ; iii) comment gérer les non conformités ; iv) la formation nécessaire pour les différentes activités de monitoring. Il peut faire référence à des procédures, ou des modèles et être amendé en cours d'étude si nécessaire.<sup>[8]</sup>

Un **tableau de bord** permet de suivre efficacement les progrès de la recherche, à condition que les données de l'étude soient saisies « en temps réel ». <sup>[3, 31, 41-43]</sup> Le tableau I montre des exemples de listes d'indicateurs utilisables. <sup>[44, 45]</sup>

##### 4.3.1. Les contrôles à distance

Les contrôles à distance peuvent inclure des contrôles informatisés des données, de présence, de vraisemblance des variables, ainsi que des contrôles de cohérence entre variables d'une même fiche ou entre interfiches.

Le monitoring centralisé peut aussi porter des contrôles « manuels ou visuels » sur des documents reçus, par exemple des formulaires de consentement dont une copie où la partie nominative est masquée est faxée au CC, ce qui permet un contrôle de la conformité du remplissage (version, dates, informations de contact).<sup>[46]</sup>

### 4.3.2. Monitoring statistique centralisé

Le monitoring centralisé comporte un recours extensif aux contrôles informatisés des données. Bakobaki *et al.* ont en effet observé qu'une grande majorité des erreurs détectées auraient pu l'être par monitoring centralisé.<sup>[43]</sup>

Le principe du monitoring statistique centralisé repose sur la réalisation d'un grand nombre de tests ou descriptions statistiques sur les variables collectées (même les plus anodines), afin d'identifier les centres qui se distinguent des autres. Ces écarts peuvent résulter d'erreurs, de négligences, de données un peu « forcées » (pour inclure plus de patients par exemple) voire fabriquées. Les comparaisons pourront porter sur des variables prises individuellement ou des groupes de variables, dont les distributions sont comparées entre investigateurs, entre centres, entre pays... Des variables qui, prises individuellement paraissent plausibles, peuvent avoir des profils différents en analyse multivariée. Venet *et al.* montrent par exemple la distribution asymétrique de score dans un centre qui suggère que la cotation des scores a été faite de façon à faciliter le recrutement.<sup>[38]</sup> L'analyse peut porter par exemple sur la proportion de valeurs extrêmes, les moyennes, la variance inter et intra patients, nombre d'événements, la distribution des variables catégorielles, la répartition des visites sur les jours de la semaine, la proportion de données manquantes, les corrélations entre variables... Tout centre se distinguant des autres n'est pas forcément fraudeur, ou tricheur, mais cela permet de relever des signaux qui seront ensuite vérifiés.<sup>[3, 31, 38, 41, 42, 47-48]</sup>

Un autre exemple, la loi de Benford, également appelée loi des nombres anormaux, énonce que dans une liste de données statistiques, le 1<sup>er</sup> chiffre non nul le plus fréquent est 1. Cette loi, utilisée pour détecter la fraude fiscale, a été utilisée sur 20 publications de résultats d'études en anesthésie, et dont on savait qu'elles relevaient de la fraude. Les fréquences trouvées pour les chiffres 1 et 2 différaient significativement ( $p < 0,01$ ) de ce qui était attendu d'après la loi de Benford. C'est une façon de générer le doute et d'inciter à renforcer les contrôles.<sup>[49]</sup>

### 4.3.3. Les contacts avec les centres

Ils peuvent être téléphoniques, sous forme de lettres d'information, de réunions téléphoniques, réunions lors de congrès ou de journées scientifiques. Les nouveaux moyens de communication (sites web, web conférences, Facebook...) pourraient apporter des améliorations au suivi des études, notamment permettent des contacts avec les patients (l'impact de cette utilisation reste à évaluer).

### 4.3.4. Les visites de centres restent irremplaçables pour le contrôle du respect des procédures, et la prévention des erreurs « procédurales »

Nous l'avons vu, ces erreurs sont susceptibles de concerner la façon dont les procédures sont réellement appliquées. Des entretiens

avec les différents intervenants dans l'étude, l'examen des documents du site (carnets de rendez-vous, documents administratifs, pharmaceutiques, procédures d'examens paracliniques – fiches de traçabilité...) permettent de les détecter. Il s'agit notamment de vérifier comment les participants sont sélectionnés (respect des critères d'inclusion / exclusion), informés, comment est recueilli leur consentement, le respect de l'insu, de l'imprévisibilité de la randomisation, et le recueil du critère de jugement principal. Les visites de centres sont la seule occasion d'examiner de façon approfondie les dossiers médicaux des patients inclus dans le but de vérifier les critères d'éligibilité, la conformité des données recueillies aux données sources, de détecter des effets indésirables graves (EIG) et des traitements concomitants non rapportés, en conformité avec le plan de monitoring dans lequel sont définies les données clé à monitorer.

## 5. Discussion

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que le suivi des essais cliniques doit être ciblé, porter sur les éléments les plus importants pour la sécurité des patients et la validité des conclusions de l'essai. Les méthodes exposées ici incluant l'analyse des risques, l'élaboration d'un plan de monitoring adapté aux risques et le développement des techniques centralisées devraient permettre d'augmenter les performances du monitoring sur site.

Les acteurs de la recherche clinique en France s'accordent aussi sur le fait que la formation des personnels et des investigateurs à la recherche clinique doit être améliorée. Ce point a été souligné par les industriels dans leur rapport sur l'attractivité de la recherche clinique en France.<sup>[50]</sup> Des actions en faveur d'une meilleure formation des investigateurs sont en cours, des méthodes de *e-learning* et de nombreux sites web d'autoformation ont été développés. Cependant, pour que cette formation soit attractive, elle doit être gratifiante pour les investigateurs, notamment au travers de la formation médicale continue (maintenant développement professionnel continu), à moins qu'elle ne devienne obligatoire.

Par ailleurs, le personnel de recherche académique (attachés de recherche clinique, techniciens de recherche clinique, chefs de projets d'études cliniques, *data manager*...) qui a reçu une formation initiale dans ce domaine, doit pouvoir être stabilisé dans l'emploi afin que les efforts de formation puissent avoir un impact à moyen et long terme sur la qualité des études. Leur emploi actuel sur projet ne leur permet pas d'avoir une visibilité à long terme sur leur carrière professionnelle, ce qui nuit à l'efficacité de la recherche académique en raison du roulement important de ces personnels.

## 6. Conclusions

Afin de produire des études académiques de bonne qualité, tout en préservant les ressources publiques, le monitoring des études doit cibler les défauts de qualité les plus probables et les plus susceptibles



d'avoir un impact sur les résultats, utiliser largement le monitoring centralisé, et consacrer le monitoring sur site à la vérification du respect des procédures et de la conformité aux données sources.

## Remerciements

Les auteurs voudraient remercier M. Kent Neal (soutenu par le Centre Cochrane français) pour son aide de relecture et de mise en page du manuscrit.

**Conflits d'intérêts.** Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

**Abréviations.** ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament ; BPC : bonnes pratiques cliniques ; CC : centre de coordination ; CHU : centre hospitalier universitaire ; CRF : *case report form* (cahier de recueil des données d'un essai clinique) ; CONSORT : *consolidated standards of reporting trials* ; DG : direction générale ; DRCI : Direction à la recherche clinique et à l'innovation ; e-CRF : *electronic case report form* (cahier de recueil des données d'un essai clinique électronique) ; EIG : événements indésirables graves ; EMA : *European Medicines Agency* ; ESF : *European Science Foundation* ; ICH : *international conference for harmonisation* ; SAF : stratégie antifraude ; SANCO : santé communautaire ; UGDP : *university group diabetes program* ; USA : *United States of America*.

## Références

- Afssaps. Rapport annuel 2011. 2011. [http://ansm.sante.fr/content/download/.../Afssaps\\_Rapport-annuel-2011.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/.../Afssaps_Rapport-annuel-2011.pdf)
- Jaillon P. Organisation of clinical research in France: the new missions of inter-regional delegations for clinical research. *Bull Acad Natl Med* 2008 May; 192(5): 929-37; discussion 37-9
- Baigent C, Harrell FE, Buyse M, *et al.* Ensuring trial validity by data quality assurance and diversification of monitoring methods. *Clin Trials* 2008; 5(1): 49-55
- HAS. Développement professionnel continu. Méthodes et modalités de DPC. Décembre 2012. [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/liste\\_methodes\\_modalites\\_dpc\\_decembre2012.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/liste_methodes_modalites_dpc_decembre2012.pdf)
- Cornu C, Camberlein C, Binquet C, *et al.* A manual of good professional practices for the clinical investigation centres. *Therapie* 2012 Jan-Feb; 67(1): 11-42
- Sgard F. OECD Recommendation on the governance of clinical trials. 2011. <http://www.oecd.org/sti/sci-tech/oecdrecommendationonthegovernanceofclinicaltrials.htm>
- EMA, GCP Inspectors Working Group. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf)
- Center for devices and radiological health (CDRH). Guidance for industry oversight of clinical investigations - A risk-based approach to monitoring. Food and Drug Administration; 2011. p. 18. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>
- Boissel J. Histoire subjective du souci de la qualité des essais cliniques. *La Lettre du Pharmacologue* 2008; 22(4): 25
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, *et al.* A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19(Suppl): 789-830
- Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med* 2009 Oct 26; 169(19):1737-9
- Wynia M, Boren D. Better regulation of industry-sponsored clinical trials is long overdue. *J Law Med Ethics* 2009; 37(3): 410-9, 395
- Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001 Jul 7; 323(7303): 42-6
- Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, *et al.* Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA* 2002 Jun 12; 287(22): 2973-82
- Wood L, Egger M, Gluud LL, *et al.* Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008 Mar 15; 336(7644): 601-5
- Ciani O, Buyse M, Garside R, *et al.* Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013 Jan 29; 346: f457
- Habermann B, Broome M, Pryor ER, *et al.* Research coordinators' experiences with scientific misconduct and research integrity. *Nurs Res* 2010 Jan-Feb; 59(1): 51-7
- <http://www.ansm.sante.fr>
- Moore N, Juillet Y, Bertoye PH. Integrity of scientific data: transparency of clinical trial data. *Therapie* 2007 May-Jun; 62(3): 203-9, 211-6
- Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 Oct 16; 109(42): 17028-33
- Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. 2012. <http://eur-lex.europa.eu/fr/index.htm>
- O'Neill RT, Temple R. The prevention and treatment of missing data in clinical trials: an FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clin Pharmacol Ther* Mar 2012; 91(3): 550-4
- Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ* 2001 Nov 13; 165(10): 1339-41
- Shih W. Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002 Jan 8; 3(1): 4
- Wood AM, White IR, Thompson SG. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clin Trials* 2004; 1(4): 368-76
- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999 Sep 11; 319(7211): 670-4
- Juni P, Egger M. Commentary: empirical evidence of attrition bias in clinical trials. *Int J Epidemiol* 2005 Feb; 34(1): 87-8
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. *Stat Med* 1999 Aug 15; 18(15): 1905-42
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011; 9(8): 672-7
- Guthrie LB, Oken E, Sterne JA, *et al.* Ongoing monitoring of data clustering in multicenter studies. *BMC Med Res Methodol* 2012 Mar 13; 12: 29
- Argraves S, Brandt CA, Money R, *et al.* Informatics tools to improve clinical research. *AMIA Annu Symp Proc* 2005: 883
- Nahm ML, Pieper CF, Cunningham MM. Quantifying data quality for clinical trials using electronic data capture. *PLoS One* 2008; 3(8): e3049

33. Kruse RL, Mehr DR. Data management for prospective research studies using SAS software. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 61
34. Brosteanu O, Houben P, Ihrig K, *et al.* Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. *Clin Trials* 2009 Dec; 6(6): 585-96
35. European Science Foundation. Forward look - investigator-driven clinical trials. 2009. [http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL\\_IDCT.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf)
36. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products. MRC/DH/MHRA Joint Project; 2011. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websitesresources/con111784.pdf>
37. Hogel J, Gaus W. The procedure of new drug application and the philosophy of critical rationalism or the limits of quality assurance with good clinical practice. *Control Clin Trials* 1999 Dec; 20(6): 511-8
38. Venet D, Doffagne E, Burzykowski T, *et al.* A statistical approach to central monitoring of data quality in clinical trials. *Clin Trials* 2012 Dec; 9(6): 705-13
39. Lienard JL, Quinaux E, Fabre-Guillevin E, *et al.* Impact of on-site initiation visits on patient recruitment and data quality in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Trials* 2006; 3(5): 486-92
40. Liberati A, Moja LP, Moschetti I. The future of clinical research: why do we need an ecological approach? *Recenti Prog Med* 2006 Nov; 97(11): 604-10
41. Buyse M, George SL, Evans S, *et al.* The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. *Stat Med* 1999 Dec 30; 18(24): 3435-51
42. Brandt CA, Argraves S, Money R, *et al.* Informatics tools to improve clinical research study implementation. *Contemp Clin Trials* 2006 Apr; 27(2): 112-22
43. Bakobaki JM, Rauchenberger M, Joffe N, *et al.* The potential for central monitoring techniques to replace on-site monitoring: findings from an international multi-centre clinical trial. *Clin Trials* 2012 Apr; 9(2): 257-64
44. Rancinan C, Lanoy E, Lemahieu V, *et al.* Measurement of clinical site quality in clinical trials: experience of the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS), 2003-2006. 28th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics; 2007; Alexandroupolis, Greece; 2007
45. Hanna M, Minga A, Fao P, *et al.* Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource-limited countries: the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) experience. *Clin Trials* 2013; 10(2): 300-18
46. Journot V, Pérusat-Villetorte S, Bouyssou C, *et al.* Remote pre-enrollment checking of consent forms to reduce nonconformity and preserving participant anonymity during remote pre-enrollment consent form checking. *Clin Trials* 2013 Mar 25 [Epub ahead of print]
47. Vickers AJ, Scardino PT. The clinically-integrated randomized trial: proposed novel method for conducting large trials at low cost. *Trials* 2009; 10: 14
48. Pogue JM, Devereaux P, Thorlund K, *et al.* Central statistical monitoring: detecting fraud in clinical trials. *Clin Trials* 2013; 10(2): 225-35
49. Hein J, Zobrist R, Konrad C, *et al.* Scientific fraud in 20 falsified anesthesia papers : detection using financial auditing methods. *Anaesthesist* 2012 Jun; 61(6): 543-9
50. Lassale C, Sibenaler C, Béhier JM, *et al.* État des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : 6<sup>e</sup> enquête du Leem. *Thérapie* 2013; 68(1): 1-18

---

**Correspondance et offprints :** Catherine Cornu, Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Louis Pradel, 28 avenue du Doyen Lépine, 69500 Bron, France.  
E-mail : catherine.cornu@chu-lyon.fr