

ANNEE : 2021 - 2022

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N°14

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Le monitoring et son intérêt dans la gestion de la qualité des études
dermatologiques : *in-vitro*, *ex-vivo* et sur panel de volontaires**

Par

GRALL Flore

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 MARS 2022

JURY

Président :

Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Pharmacien, Professeur Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Mme DELAGES Marie-Christine, pharmacien et enseignante à la Faculté de Pharmacie de Tours

Mme VERGOTE Jackie, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours

M VIAL Francis, directeur R&D de SPINCONTROL France

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
Lajoie	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ; En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date : 18/03/2022

L'étudiant GRALL Flore

Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué et qui m'ont aidée à la rédaction de cette thèse. Elle représente la fin d'un parcours et le début d'un autre. Il est difficile de remercier toutes les personnes qui m'ont permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

Cependant, je voudrais dans un premier temps remercier ma directrice de thèse Mme BOUDESOCQUE, Professeur à l'Université de Tours, qui m'a encadrée et guidée tout au long de ce travail.

Je remercie Mme VERGOTE et Mme DELAGES, Professeurs à l'Université de Tours, ainsi que M. VIAL, pour m'avoir accordé de leur temps et accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie également le directeur de SPINCONTROL et de BIO-EC, M. LATI Elia, de m'avoir permis d'illustrer ma thèse en acceptant mon stage au sein de ses deux laboratoires.

Je tiens à remercier le personnel de SPINCONTROL pour leur aide dans la réalisation de mon stage, ils ont partagé leurs connaissances et leurs expériences en répondant à mes très nombreuses questions qui ont enrichi ma thèse.

Je remercie mes professeurs et ma Faculté pour leur formation qui touche à son but après 6 années d'études en Pharmacie. Ils m'ont permis de trouver ma voie et de m'y épanouir.

Pour finir, je remercie ma famille qui a pris le temps de relire ma thèse et qui m'a donné les moyens de réussir

TABLE DES MATIERES

<i>REMERCIEMENTS</i>	5
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	12
<i>INTRODUCTION</i>	13
<i>PREMIERE PARTIE : ETUDES DERMATOLOGIQUES</i>	16
Chapitre 1 : Définition des études dermatologiques	16
1. Introduction sur la peau, les muqueuses et les phanères	17
1.1. La peau	17
1.2. Les muqueuses	18
1.3. Les phanères	18
2. Présentation des études dermatologiques à visée esthétique	18
2.1. Définition	18
2.2. But de ces études	19
Chapitre 2 : Les produits concernés par les études dermatologiques	20
1. Les produits cosmétiques	21
1.1. Définition	21
1.2. Le cycle de vie d'un produit cosmétique	22
1.3. Le Dossier Information Produit (DIP)	23
1.4. Les allégations	24
1.4.1. Généralités	24
1.4.2. Allégations spécifiques	25
2. Les dispositifs médicaux	26
2.1. Contexte	26
2.2. Définition	27
2.3. Réglementation	28
2.4. Cycle de vie d'un DM	29
2.5. Le marquage CE	29
3. Les compléments alimentaires	30
3.1. Contexte	30
3.2. Définition	30
3.3. Réglementation	31
3.4. Mise sur le marché d'un complément alimentaire	32
4. Les produits frontières	33
4.1. Contexte	33
4.2. Définition du médicament	33
4.3. Le produit frontière : explications et définition	34
Chapitre 2 : Les aspects éthiques et réglementaires	35
1. Environnement réglementaire des études <i>in-vitro</i> et <i>ex-vivo</i>	36
2. Environnement réglementaire des études « cliniques »	36
2.1. Historique de réglementation dans le domaine des études cliniques	36

2.2.	Les lois européennes et françaises	37
2.2.1.	La Loi Huriet-Sérusclat.....	37
2.2.2.	La Directive Européenne 2001/20/CE	37
2.2.3.	La Loi française 2004-806	38
2.3.	Les Bonnes Pratiques Cliniques – Décision du 24 novembre 2006	39
2.4.	Le Règlement général sur la protection des données –RGPD	39
3.	Les catégories d'études cliniques en France	41
3.1.	Loi Jardé.....	41
3.2.	Exclusion de la loi Jardé	42
4.	Les aspects éthiques	43
Chapitre 3 : Les centres d'étude		44
1.	Les acteurs des études dermatologiques	45
1.1.	Le Promoteur.....	45
1.2.	L'Investigateur	45
1.3.	Le coordinateur	46
1.4.	Le service qualité	46
1.5.	Le service réglementaire	46
1.6.	Les volontaires	46
2.	Les tests réalisés par les centres d'études	47
2.1.	Evaluation de l'efficacité du produit dermatologique.....	47
2.1.1.	Test in-vitro.....	47
2.1.2.	Test ex-vivo.....	47
2.1.3.	Test in-vivo	48
2.2.	Evaluation de la tolérance	49
3.	L'organisation d'une étude	50
<i>DEUXIEME PARTIE : LA QUALITE ET LES ETUDES CLINIQUES DERMATOLOGIQUES.....</i>		<i>55</i>
Chapitre 1 : La qualité intégrée aux études dermatologiques		55
1.	Les textes réglementaires et administratifs.	55
1.1.	Les Bonnes Pratiques de Laboratoire ou BPL	55
1.2.	Les Bonnes Pratiques Cliniques ou BPC	57
2.	Les référentiels ISO	58
Chapitre 2 : Le système qualité d'un centre d'étude		59
1.	Généralités	59
2.	Les 3 systèmes qualités complémentaires.....	60
2.1.	Le contrôle qualité	60
2.1.1.	Généralités	60
2.1.2.	Illustration avec l'étude Camélé-one	61
2.1.3.	Valeur ajoutée de l'activité	63
2.2.	L'assurance de la qualité.....	64
2.2.1.	Généralités	64
2.2.2.	Les améliorations du SAQ	67

2.3.	Le système de management de la qualité.....	68
2.3.1.	Les 7 fondements du SMQ.....	68
2.3.2.	La compréhension du contexte de l'entreprise	69
2.3.3.	Le leadership.....	70
2.3.4.	La gestion des ressources	70
2.3.5.	La gestion de la satisfaction client	70
2.3.6.	L'approche processus.....	70
2.3.7.	L'évaluation de la performance et l'amélioration continue	71
2.3.8.	Le management des équipes dans la qualité	71
2.3.9.	L'audit interne ISO 9001	72
Chapitre 4 : Les outils qualité.....		73
1.	La matrice SWOT.	73
2.	PDCA ou Roue de DEMING.....	73
3.	L'approche processus.....	75
4.	La méthode des « 5 pourquoi »	76
5.	L'outil QQQCCCP	77
6.	Les logigrammes	78
<i>TROISIEME PARTIE : LE MONITORAGE D'ETUDE</i>		80
Chapitre 1 : Le monitoring d'étude selon les BPC		80
1.	La définition.....	80
2.	La différence entre Audit et Monitoring.....	81
3.	Les Bonnes Pratiques Cliniques et le monitoring.....	82
3.1.	Les objectifs	82
3.2.	Le plan de monitoring.....	82
3.3.	Les types de monitoring	82
3.4.	Le monitoring selon les BPC et l'ICH E6	82
3.4.1.	La personne qualifiée	83
3.4.2.	Activités de monitoring	83
3.4.3.	Personnel compétent	83
3.4.4.	Ressources de l'étude.....	83
3.4.5.	Aspects éthiques.....	83
3.4.6.	Produits expérimentaux.....	84
3.4.7.	Documentation	84
3.4.8.	Données sources.....	84
3.4.9.	Le rapport de monitoring	84
Chapitre 2 : L'exemple de l'application du monitoring aux études dermatologiques.....		85
1.	Les aspects des BPC respectés par SPINCONTROL	86
2.	L'encadrement de l'activité	88
3.	La personne qualifiée	89
4.	La préparation	90

5.	Le monitoring sur le terrain	91
5.1.	Les prérequis	91
5.2.	Les ressources	91
5.3.	L'accueil et l'inclusion des volontaires	93
5.4.	L'acquisition des mesures	94
5.5.	Le remplissage des cahiers d'observations ou CRF et des autres documents d'étude 96	
5.6.	Les remontées du terrain	96
5.7.	Le rangement des salles	98
6.	Le rapport de monitoring	98
7.	Les améliorations possibles du monitoring	102
	Chapitre 3 : La valeur ajoutée du monitoring pour des études dermatologiques.....	103
	CONCLUSION	104
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	107

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Les différents produits dermatologiques	14
Figure 2 : Schéma simplifié de la peau (20)	17
Figure 3 : Taux de croissance du marché mondial des produits cosmétiques entre 2005 et 2019 (25).	21
Figure 4 : Cycle de vie d'un produit cosmétique.....	23
Figure 5 : Exemple d'UDI tiré du site de la FDA(49).....	28
Figure 6 : Schéma de commercialisation d'un DM	29
Figure 7 : Exemple d'un complément alimentaire du laboratoire GIPHAR(58).....	32
Figure 8 : Exemple d'un complément alimentaire du laboratoire Arkopharma (59).	32
Figure 9 : Sirop TOPLEXIL du laboratoire SANOFI (62).....	34
Figure 10 : Sirop PHYTOXIL du laboratoire SANOFI (63).....	34
Figure 11 : Image de synthèse "RGPD passer à l'action" de la CNIL(77).....	40
Figure 12 : Extrait du schéma récapitulatif interne SPINCONTROL "démarches réglementaires initiales selon la catégorie de l'étude / du projet" (79)	41
Figure 13 : Schéma des démarches réglementaires selon la catégorie de l'étude (82).	42
Figure 14 : Promotion du produit fictif « Camélé-one ».....	45
Figure 15 : Photos avant et après l'utilisation de mascara.	49
Figure 16 : Page de couverture du protocole de notre étude fictive (79).....	51
Figure 17 : Déroulement de l'étude Camélé-one.....	52
Figure 18 : Analyse statistique du mascara "Hello Morning »(79)	53
Figure 19 : Schéma récapitulatif de l'étude Camélé-one	54
Figure 20 : Coupe de peau entière des marqueurs évalués après irradiation à la lumière visible et marqueurs évalués après irradiation aux rayons infrarouges (images tirées du site internet de BIO-EC (97)).	56
Figure 21 : Les trois systèmes qualités	59
Figure 22 : Exemple de la hiérarchie du système documentaire de SPINCONTROL	64
Figure 23 : Exemple de la politique qualité de SPINCONTROL pour l'année 2017(107).....	65
Figure 24 : Logigramme de l'organisation des études.....	66
Figure 25 : Cycle de certification.....	68
Figure 26 : Exemple de matrice SWOT.....	73
Figure 27 : Cycle PDCA de la norme iso 9001 : 2015(100).....	74
Figure 28 : Schéma du PDCA et amélioration continue de la qualité	75
Figure 29: Modèle de représentation schématique du processus au sein de SPINCONTROL (79)..	76
Figure 30 : Les "5 Pourquoi" appliqués à un constat de monitoring	77
Figure 31 : symboles utilisés dans les logigrammes (112)	79
Figure 32 : Extrait de la check-list de monitoring SPINCONTROL(79).....	88
Figure 33 : Schéma du déroulement d'un monitoring chez SPINCONTROL.....	90
Figure 34 : Evaluation de la tolérance de l'étude Camélé-one	95
Figure 35 : Logiciel SPINCONTROL de recueil de la tolérance (79).....	96
Figure 36 : Exemple des "5 Pourquoi"	97
Figure 37 : Extrait de l'évaluation de la satisfaction des volontaires chez SPINCONTROL(79).....	98
Figure 38 : Extrait du corps de la check-list de monitoring chez SPINCONTROL (79).....	99
Figure 39 : Extrait du bilan du monitoring chez SPINCONTROL(79)	100
Figure 40 : Schéma du monitoring chez SPINCONTROL	101

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau de synthèse des chapitres de la décision du 24 novembre 2006(74).....	57
Tableau 2 : tableau de synthèse des systèmes qualité.....	60
Tableau 3 : Synthèse des avantages et des inconvénients à la mise en place d'un contrôle qualité systématique des documents d'étude.....	63
Tableau 4 : Exemple de QQQQCCP.....	78
Tableau 5 : Tableau comparatif du monitoring selon les BPC et du monitoring réalisé par SPINCONTROL	87
Tableau 6 : Constats du monitoring pour l'étude Camélé-one.....	100

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

ARC : Attaché de recherche clinique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CE : Conformité Européenne

CA : Complément alimentaire

CNIL : Comité National de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form (correspond au cahier d'étude)

CRO : Contract Research Organization (= société de recherche contractuelle)

CSP : Code de la Santé Publique

DM : dispositif médical

EI : Evènements indésirables

EIG : Evènements indésirables graves / EI : évènements indésirables

ISO : International Organization for Standardization soit l'Organisation internationale de normalisation

ICH : International Council for Harmonisation

POS : Procédure Opérationnelle Standard, en anglais l'acronyme est traduit par SOP qui signifie « Standard Operating Procedure »

RE : Règlement Européen

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SD : Système Documentaire

SAQ : Système d'Assurance de la Qualité

SCQ : Système de Contrôle de la Qualité

SMQ : Système de Management de la Qualité

INTRODUCTION

De tous temps, l'Homme a su utiliser et fabriquer des produits issus de son environnement afin de modifier ou d'embellir son apparence physique. Le but de l'utilisation de produits sur la peau et les critères de beauté changent selon les époques mais l'utilisation de produits visant à modifier l'aspect de la peau reste constante et a évolué avec l'Homme et les progrès.

Dès le début de son Histoire, l'Homme savait se parer d'artifices afin de modifier son apparence. Il utilisait des peintures corporelles à base de pigments pour des raisons diverses : pour se différencier entre ethnies ou pour réaliser des rites notamment funéraires (1–5).

Les pratiques ont évolué dans l'Antiquité. L'époque a connu l'essor de produits à base de matières premières provenant de l'environnement afin de corriger l'aspect de la peau, des phanères et des muqueuses avec des rituels de soins. Les plus connus sont ceux des égyptiens, qui utilisaient des matières de leur environnement naturel afin d'embellir leur apparence, d'hydrater leur peau, de se nettoyer et se parfumer (1–5). Il en va de même pour les peuples grecques et romains. L'utilisation de ces produits n'était pas purement esthétique. En effet, la majorité des produits utilisés par ces populations ont des vertus médicinales et/ou de soins du corps. Par exemple, le noir de fumée ou de galène était utilisé dans la fabrication du khôl égyptien afin de maquiller les yeux. Le but de cette procédure était de protéger les yeux. En effet, le khôl a des vertus anti bactériennes permettant de prévenir les infections oculaires nombreuses à cette époque dans la région (6). Le produit dermatologique de cette époque se rapproche plus de nos produits pharmaceutiques d'aujourd'hui.

A partir du Moyen Age, l'utilisation de bains se fait plus rare et la peur de l'eau, suite à l'épisode de peste noire qui a frappé l'Europe au XIV^{ème} siècle, a permis l'essor du parfum pour ses propriétés médicinales et désinfectantes (7). De plus, le manque d'hygiène et les odeurs qui en découlent ont nécessité l'utilisation d'artifices olfactifs pour camoufler les odeurs désagréables. Les progrès technologiques, notamment la distillation, ont permis d'utiliser des parfums plus complexes, c'est l'essor du parfum (1–3,5,7,8).

A la Renaissance, les produits cosmétiques ont vocation à parfumer et embellir mais surtout à protéger la peau des effets du soleil. En effet, les peaux foncées par le soleil sont synonymes de travaux en extérieur, avoir un teint pâle signifie un haut rang social. Cette pratique est encore visible dans certains pays, notamment asiatiques (3,4).

Au XVII^{ème} siècle, l'utilisation de produit à visée esthétique devient excessive. Les hommes et les femmes abusent de senteurs et de fards malgré l'interdit religieux. Ces abus ont été stoppés avec la Révolution française (1,3). Le maquillage se fait discret.

L'industrialisation et les progrès chimiques et technologiques contribuent, au XX^{ème} siècle, à la démocratisation des produits esthétiques, avec le développement des instituts de beauté.

Au début du XXI^{ème} siècle, les codes changent suite aux polémiques sur la composition de ces produits. Le domaine a su se réinventer et les produits à visée esthétique n'ont jamais été aussi nombreux. L'engouement pour l'entretien de son aspect a poussé les pays à légiférer et codifier afin

de protéger leurs utilisateurs. Même si le domaine est majoritairement féminin, le secteur ouvre de plus en plus de gammes de soins voire de maquillage pour homme.

Aujourd'hui, comme dans l'Antiquité, les soins et les produits dermatologiques mêlent parfumerie, cosmétologie et pharmacie. Prendre soin de sa peau participe au maintien de la santé des individus puisque la santé est définie par l'OMS comme étant :

« un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (9).

Les produits dermatologiques ne se limitent pas aux produits cosmétiques comme le montre la Figure 1. On trouve des médicaments, des dispositifs médicaux, des compléments alimentaires, et d'autres produits à visée esthétique.

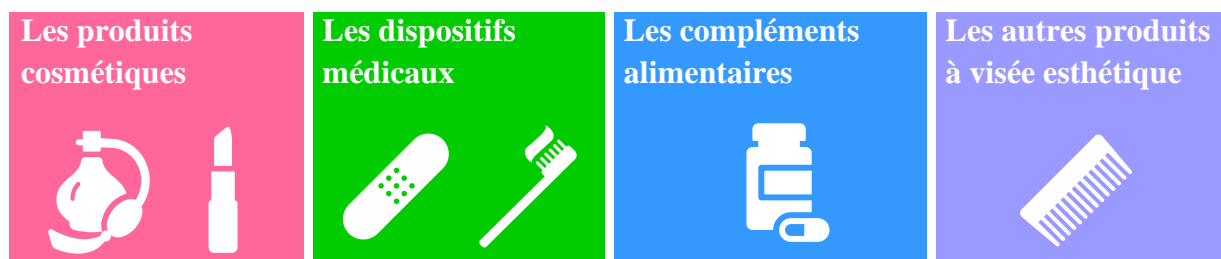


Figure 1 : Les différents produits dermatologiques

L'essor de ces produits nécessite des contrôles avant que ceux-ci ne soient entre les mains du consommateur. La réglementation a évolué depuis les années 2000 afin d'assurer une plus grande sécurité des consommateurs vis-à-vis de ces produits. Ces évolutions sont régulièrement liées à des scandales sanitaires tel que le scandale des parabènes présent dans de nombreux produits, y compris les produits cosmétiques (10–13). En 2004, les parabènes, utilisés alors comme conservateurs antimicrobiens, sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. En mimant les propriétés de certaines hormones naturelles du corps, ces substances entraîneraient des effets sur la fertilité et un risque plus important de développer des cancers hormono-dépendants (13). Ce scandale a poussé les industriels du secteur à revoir l'utilisation de ces produits.

En France et dans l'Union Européenne, il est obligatoire pour les fabricants de produits dermatologiques de tester leurs produits. Ces contrôles obligatoires permettent de prouver la qualité et l'innocuité de ces produits au moyen d'études, c'est-à-dire que les produits ne doivent pas présenter de risques pour les personnes qui les utilisent. Ces études permettent aussi de prouver l'efficacité des produits afin de pouvoir promouvoir les revendications marketing.

Les études peuvent être multiples :

- *In-vitro* : le produit est utilisé sur des échantillons de modèles animaux ou humains comme des cellules.
- *Ex-vivo* : le produit est utilisé sur des explants de modèles vivants, c'est-à-dire des échantillons de peaux, de cheveux, d'ongles, ...
- *In-vivo* : le produit est utilisé sur des modèles vivants. Les études sur des modèles animaux pour ces tests ne sont plus autorisées depuis 2004 (14), elles sont donc réalisées sur un panel de volontaires représentatif de la population ciblée par le produit testé. Les études étant réalisées sur des personnes humaines, des précautions sont indispensables pour garantir leur

sécurité. L'enjeu de ces études est important. Les données recueillies sont la base des revendications du produit mais sont aussi la preuve de l'innocuité pour le consommateur.

La réglementation autour de ces études est en constante évolution tant sur le plan éthique, que sur la protection des sujets qui se prêtent à ces recherches et sur les conditions de réalisation de celles-ci. Ces exigences réglementaires de plus en plus strictes et régulièrement mises à jour permettent d'assurer le bon déroulement des études en accord avec l'éthique afin de récolter des données fiables et reconnues. Les études doivent être gérées et leur qualité doit être assurée.

Outre le respect de la réglementation, la mise en place d'un système d'assurance de la qualité des études permet d'assurer la crédibilité, la fiabilité et la recevabilité des données et de l'analyse qui en découle peu importe le type de l'étude. Ce système d'assurance de la qualité est construit autour de procédures (décrit la manière de faire), de spécifications (décrit les exigences), et d'enregistrement (rend compte de ce qui a été fait). Ce système est complété par un contrôle qualité des documents, des données et des résultats d'étude. La mise en place d'un système d'assurance de la qualité applicable aux études cliniques peut s'étendre à l'ensemble de l'entreprise avec la mise en place d'un système de management de la qualité.

Un des outils pour contrôler et améliorer la qualité des études dermatologiques est le monitoring qui consiste à en surveiller l'intégralité. Cependant l'activité est très peu développée dans le domaine des produits dermatologique à visée esthétique.

Au travers de ce travail, les études dermatologiques, leur gestion de la qualité et l'activité de monitoring vont vous être décrites afin de répondre à la problématique suivante :

Pourquoi appliquer l'activité de monitoring aux études dermatologiques (*in-vivo*, *ex-vivo* et panel de volontaires) pour améliorer leur qualité en France ?

Ce travail débute par une première partie sur les études dermatologiques qui vont être définies ainsi que les produits qu'elles concernent. Les aspects réglementaires seront par la suite abordés pour finir par les centres d'études et leur fonctionnement.

Dans une seconde partie, la qualité de ces études va être exposé en dépeignant le contexte règlementaire et normatif associé aux études dermatologiques. S'en suit la présentation du système qualité composé par les systèmes de contrôle, d'assurance et de management de la qualité seront présentés et illustrés avec l'exemple de la CRO (Contract Research Organisation) SPINCONTROL.

Enfin, en dernière partie, nous examinerons l'activité de monitoring et son application aux études dermatologiques.

La thèse se terminera par une conclusion sur l'intérêt de cette activité dans la gestion de la qualité des études dermatologiques en France et ses perspectives d'amélioration.

PREMIERE PARTIE : ETUDES DERMATOLOGIQUES

Dans cette première partie, nous allons comprendre le fonctionnement général des études dermatologiques en France.

Dans un premier temps, les études dermatologiques à visée esthétique seront définies. Puis les quatre types de produits pouvant être testés au cours de ces études seront décrits, avec une présentation plus importante des produits cosmétiques qui représentent une part importante de ces études. Le troisième chapitre posera le cadre réglementaire et éthique, qu'il soit européen ou français. Enfin, le dernier chapitre de cette première partie illustrera les propos précédents avec l'exemple du fonctionnement d'un centre d'étude : le laboratoire SPINCONTROL.

Chapitre 1 : Définition des études dermatologiques

Initialement, la dermatologie est définie comme étant :

« La partie de la médecine qui étudie et soigne les maladies de la peau, des phanères (cheveux, ongles) et des muqueuses »(15).

Avec les progrès techniques, la dermatologie ne se limite pas aux peaux pathologiques. Elle s'étend aux peaux saines, avec de nouveaux actes dermatologiques visant à améliorer l'esthétique de la peau, des phanères et des muqueuses. Ainsi, les dermatologues sont devenus spécialistes de l'esthétique de la peau; de la correction des cicatrices, des séquelles des maladies de la peau et des dommages cutanés de l'âge et du soleil (16) comme le souligne l'article « Les actes dermatologiques » (16) de la société Française de dermatologie.

Afin de corriger l'aspect de la peau, des phanères et des muqueuses, la dermatologie s'intéresse aussi aux produits à visée esthétique (17) que ce soit des DM (dispositifs médicaux), des CA (compléments alimentaires) ou des produits cosmétiques. Par exemple, les cosmétiques actuels possèdent des ingrédients actifs qui peuvent agir sur les parties superficielles ou les muqueuses du corps humain afin de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. L'évolution de ces produits permet l'essor de la dermatologie esthétique et complète la dermatologie médicale. Cependant, même si ces cosmétiques ont des propriétés bénéfiques, ils n'ont pas de rôle thérapeutique, ce qui signifie qu'ils ne soignent pas et ne guérissent pas les maladies de la peau (18).

Cela permet donc de différencier deux dermatologies. La dermatologie médicale, dont le but est d'étudier et de traiter les pathologies maladies de la peau, des phanères et des muqueuses, et la dermatologie esthétique, dont le but est de corriger et/ou d'améliorer l'aspect de la peau, des phanères et des muqueuses. De ces deux termes découlent deux types de produits, les produits dermatologiques catégorisés en médicaments et nécessitant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), et les autres produits à visée esthétique ne nécessitant pas d'AMM tels que les produits cosmétiques.

La suite de ce travail concernera les études dermatologiques à visée esthétique, les études dermatologiques à visée médicale ne seront pas abordées.

1. Introduction sur la peau, les muqueuses et les phanères

La dermatologie, qu'elle soit médicale ou esthétique, concernent trois zones du corps humain : la peau, les muqueuses et les phanères.

1.1. La peau

La peau est l'enveloppe du corps humain, c'est un organe permettant de protéger le corps de son environnement tout en maintenant des échanges thermiques et hydriques avec celui-ci (19). Elle est composée de 3 couches successives visibles sur la Figure 2 : l'hypoderme, le derme et l'épiderme.

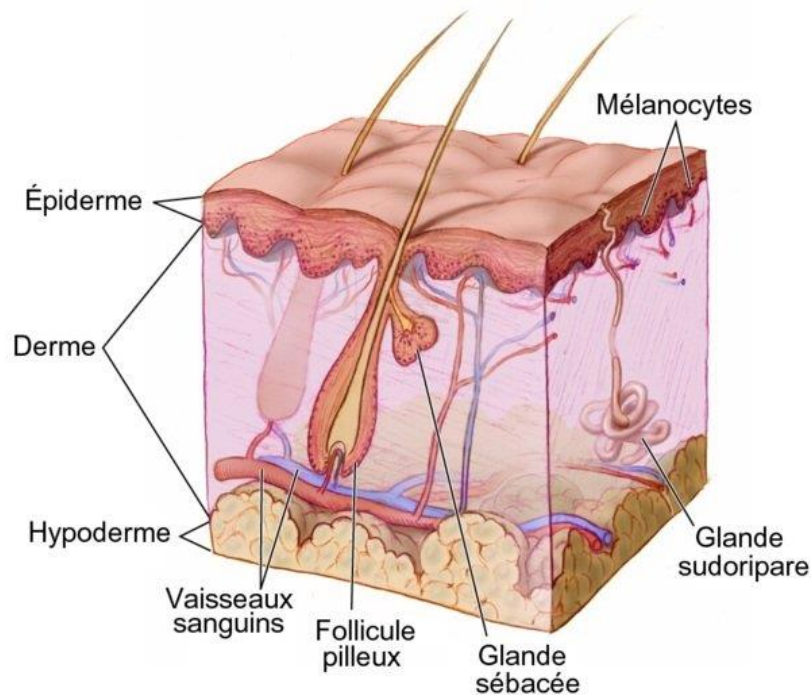


Figure 2 : Schéma simplifié de la peau (20)

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau, située entre les muscles et le derme. Majoritairement composé de tissu adipeux, on y trouve le réseau vasculaire horizontal sur sa partie superficielle. Ce réseau remonte ensuite perpendiculairement dans le derme. L'hypoderme est un tissu de stockage assurant une réserve énergétique en cas de jeûne. Cette partie est variable selon l'âge et le sexe (19).

Au-dessus de l'hypoderme se trouve le derme. Il s'agit du tissu responsable de la souplesse de la peau et de sa résistance grâce au collagène et aux fibres élastiques qui le composent. On y trouve les cellules du système immunitaire et celles responsables de la cicatrisation (19).

Le derme est séparé de l'épiderme par la couche basale. Dans cette couche, naissent les kératinocytes qui migrent vers la surface de l'épiderme. Au cours de cette migration, ces cellules se différencient en cornéocytes qui forment la couche cornée. Cette barrière est une réelle protection contre les agressions extérieures car elle s'oppose à la pénétration de molécules dans le corps mais laisse échapper l'eau permettant ainsi une régulation hydrique et thermique. Cette couche imperméable est

une protection contre les rayonnements ultraviolets. C'est aussi une barrière immunologique qui se défend contre les agressions virales, bactériologiques et chimiques venant de l'extérieur. L'épiderme est constitué d'autres cellules, notamment les mélanocytes produisant des pigments responsables de la teinte de la peau (15). L'épiderme est le terminus d'une innervation complexe permettant à l'individu de ressentir le toucher, la chaleur et la douleur.

La peau est aussi le siège de nombreuses glandes, comme les glandes sébacées responsables de la sécrétion de sébum et de l'acné, ou encore les glandes sudorales responsables de la sueur.

La peau n'est pas la seule zone d'échange entre le corps et son environnement.

1.2. Les muqueuses

Les muqueuses sont des zones d'échanges entre l'extérieur et l'intérieur du corps. Il s'agit de tissu non recouvert par la peau et que l'on retrouve à l'intérieur des organes ainsi que dans les nombreuses cavités composant l'organisme humain (cavité buccale, nasale, vaginale, anale, etc) (16). De par leur composition particulière, leur traitement dans le cadre de pathologies est tout aussi particulier (21). En effet, ces zones extrêmement vascularisées permettent un passage sanguin plus simple que par voie orale. C'est une caractéristique utilisée dans les traitements locaux ou systémique avec des formes spécifiques telles que les ovules (usage local pour les pathologies gynécologiques) et les suppositoires (usage général permettant une meilleure absorption du médicament).

Les muqueuses et la peau ne sont pas les seules cibles des produits dermatologiques.

1.3. Les phanères

Les études dermatologiques visent aussi l'évaluation de produit qui cible ou s'applique sur les phanères. Ceux-ci correspondent aux ongles, aux poils et aux cheveux. Ils sont composés de cellules épithéliales complexes.

Les ongles sont résistants grâce à leur assemblage de fibres kératines produites par les kératinocytes.

Les cheveux et les poils sont constitués d'une racine, siège d'une activité métabolique importante, d'où part le bulbe, base du cheveu. De la même façon que pour la peau, les kératinocytes migrent et prolifèrent du bulbe. Comme pour les ongles, les kératinocytes produisent de la kératine qui se rassemble en fibre responsable de la résistance du cheveu. Les mélanocytes installés dans le bulbe produisent des pigments responsables de la teinte du cheveu (19).

La dermatologie concerne ces trois zones : la peau, les muqueuses et les phanères. Ce sont ces zones qui vont être observées et analysées lors des études dermatologiques.

2. Présentation des études dermatologiques à visée esthétique

Avant qu'un produit à visée esthétique ne soit commercialisé, il est soumis à des contrôles. Parmi eux, la qualité, la sécurité/l'innocuité et l'efficacité de celui-ci sont évalués au travers d'études dont le type va varier en fonction de l'objectif voulu.

2.1. Définition

Les études dermatologiques esthétiques sont des recherches réalisées en *in-vitro*, *ex-vivo* ou *in-vivo* sur la peau, les cheveux, les poils ou les ongles. Ces études sont obligatoires et les exigences liées à celles-ci sont différentes d'une catégorie de produit à l'autre. Cependant, la logique reste la même

malgré une nature différente. Par exemple, pour un DM, les études doivent apporter la preuve de la performance du produit, cette performance peut être assimilée à l'efficacité d'un produit cosmétique.

Leur déroulement reste identique dans l'ensemble même si des spécificités sont exigées selon le produit et la nature de l'étude.

Le principe d'une étude est, à partir d'un protocole, de mettre en place tous les moyens nécessaires afin de recueillir des résultats fiables et crédibles. Ces résultats sont ensuite traités et analysés afin de conclure sur leur significativité, c'est-à-dire leur capacité à ne pas être dûs au hasard. Un résultat significatif prouve que l'analyse n'est pas due au hasard. Cette analyse permet de conclure sur l'une des caractéristiques du produit : la qualité, l'efficacité ou la sécurité.

Ces études ont été imposées par la réglementation dans un but bien précis : protéger les consommateurs.

2.2. But de ces études

Avant d'être mis sur le marché, européen ou français, chaque produit dermatologique comme les produits de santé, que ce soit des DM, des CA, des médicaments ou autres, font l'objet de tests préalables.

Ces études n'ont pas les mêmes contraintes selon le produit concerné car chaque produit n'est pas soumis aux mêmes règles : un médicament, disponible uniquement en pharmacie avec une distribution très encadrée, ne dispose pas de la même souplesse réglementaire qu'un produit cosmétique que le consommateur peut se procurer en parfumerie ou en grande surface.

Les produits concernés par les études dermatologiques esthétiques sont ceux qui ne nécessitent pas d'AMM. Ainsi, parmi eux, on trouve :

- Les produits cosmétiques comprenant les parfums, les produits de beauté et de soin, les produits d'hygiène toilette, le maquillage, les produits capillaires, les produits d'hygiène dentaire, les produits d'hygiène pour bébé.
- Les dispositifs médicaux en contact avec une zone dermatologique comme une brosse à dent ou les lentilles.
- Les compléments alimentaires ayant un impact sur la peau, les cheveux, les ongles ou les poils, comme par exemple les compléments alimentaires renforçant les ongles et les cheveux.
- Les autres produits considérés comme hors produits de santé puisqu'ils ne satisfont à aucune des catégories précédemment citées ou aux médicaments : sèche-cheveux, brosse lissante, ...

Comme expliqué précédemment, ces études ont pour but d'évaluer la qualité, la sécurité/l'innocuité et l'efficacité de ces produits afin de protéger le consommateur.

La qualité d'un produit ou d'un service est définie comme étant la capacité à satisfaire les clients (22). On y inclut l'atteinte des fonctions et des performances prévues et voulues par le fabricant mais aussi la valeur et le bénéfice qui en seront tirés par le client ou le consommateur (22). Evaluer la qualité d'un produit, c'est garantir la qualité de sa composition par la satisfaction des exigences réglementaires et par la satisfaction du client final, ici l'utilisateur du produit. Prenons l'exemple d'une crème hydratante pour les mains. Celle-ci doit répondre à des exigences réglementaires dans sa composition et doit être fabriquée en respectant les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)

Cosmétique explicitées par la norme ISO (23)22716, nous cherchons à ce que celle-ci soit sous forme de crème applicable facilement sur les mains avec un effet hydratant.

Pour la sécurité, elle est définie comme étant une « *situation dans laquelle quelqu'un, quelque chose n'est exposé à aucun danger, à aucun risque* »(24). Pour les produits à visée esthétique il s'agit de garantir que ceux-ci ne présentent pas de risque pour le consommateur. L'innocuité correspond à une absence de toxicité du produit. Reprenons notre précédent exemple, la crème pour les mains ne doit pas entraîner d'effets indésirables ni de gêne pour le consommateur et ne doit pas être toxique.

L'efficacité du produit est testée pour s'assurer de son action sur les zones ou les parties du corps souhaitées. Pour l'exemple de la crème pour les mains, nous cherchons à augmenter la concentration en eau au niveau du derme lorsque celle-ci est appliquée sur les mains. Il ne faut pas que celle-ci ait une action sur la couleur de la peau par exemple.

Ces aspects sont évalués pour s'assurer que le produit commercialisé est sûr, de qualité et efficace.

Selon la catégorisation du produit (en DM, CA ou produit cosmétique), les exigences sont différentes, les effets attendus étant différents. Ces tests ont aussi pour but de prouver les allégations utilisées par les marques à des fins marketing. Selon le produit, l'effet recherché peut être identique mais l'étude sera différente. Prenons l'exemple d'un produit amincissant au niveau des hanches, celui-ci peut se présenter sous la forme d'un DM ou d'une crème qui s'applique sur la zone visée. La mise en place de l'étude sera différente car les exigences du produit seront différentes. Cependant cet effet doit être quantifié avec des données scientifiques significatives en faveur de cet effet. C'est une protection du consommateur.

Chapitre 2 : Les produits concernés par les études dermatologiques

Les produits dermatologiques peuvent être évalués par le fabricant lui-même, mais pour des raisons d'impartialités, elles sont majoritairement réalisées dans les sociétés de recherche contractuelle (CRO). Elles sont effectuées dans le but d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité des produits dermatologiques. Les types de produit testés sont nombreux et ont chacun leurs spécificités et leur réglementation : produits cosmétiques, compléments alimentaires, dispositifs médicaux, cosmétotextiles, produits frontières, etc. L'identification du type de produit est importante avant de mettre en place une étude car les démarches réglementaires seront différentes selon la catégorie de produit. Certains produits testés ont une réglementation en matière d'étude clinique plus souple et plus simple dans leur mise en place. Ces dernières années sont apparus des produits dits frontières qui profitent d'un « flou juridique » pour procéder à des recherches plus souples et moins strictes.

Dans ce chapitre, les différentes catégories de produits vont vous être présentées, leurs contextes et leurs marchés, les particularités et les exigences de chacun. Les propos seront illustrés à l'aide d'exemples concrets d'études réalisées au sein de deux CRO dans lesquelles j'ai effectué un stage : SPINCONTROL et BIO-EC

1. Les produits cosmétiques

Le secteur est dynamique avec un taux de croissance du marché mondial des produits cosmétiques oscillant entre 3 et 5% par an (cf. *Figure 3*). On peut noter sur le graphique une diminution sur les années 2008 accentuée en 2009. C'est une conséquence de la crise économique mondiale de 2008, en effet, le pouvoir d'achat des consommateurs a été impacté ayant pour conséquence une baisse de la consommation de produits cosmétiques.

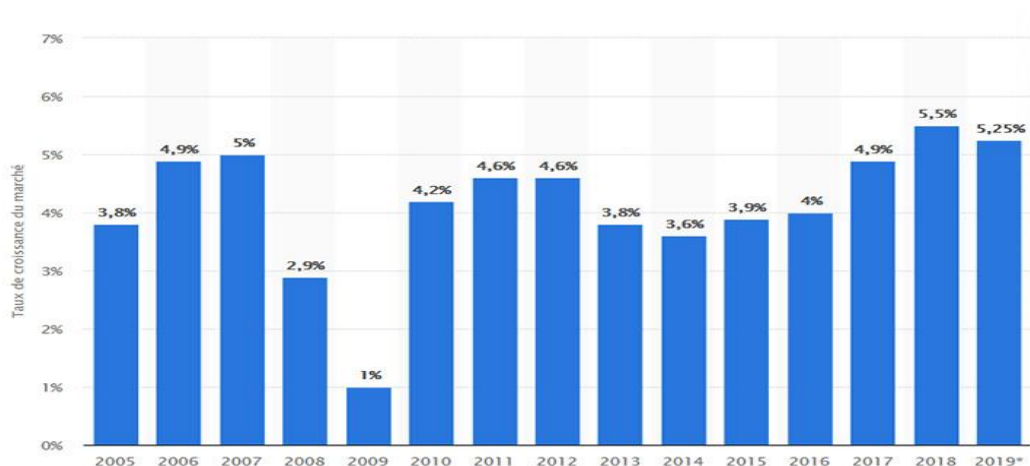


Figure 3 : Taux de croissance du marché mondial des produits cosmétiques entre 2005 et 2019 (25).

La France est le leader du marché avec 24 milliards d'euros de chiffre d'affaires total en 2018 (26). Le secteur est en plein essor, que ce soit en France ou dans le monde, avec un marché en évolution perpétuelle. Les demandes des consommateurs évoluent et le marché s'adapte.

1.1. Définition

D'après l'Article 2 du Règlement Européen N°1223/2009 repris par l'Article L5131-1 du Code de la Santé Publique français :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (27).

Cette définition rassemble une grande diversité de produits appliqués en surface du corps humain, comprenant les parfums (*parfumer*), les produits de beauté et de soin (*modifier l'aspect ou protéger*), les produits d'hygiène toilette (*nettoyer, corriger, maintenir protéger*), le maquillage (*modifier l'aspect*), les produits capillaires, les produits d'hygiène dentaire, les produits d'hygiène pour bébé.

A la différence du médicament sous forme topique (médicament qui agit uniquement à l'endroit où il est appliqué, sur la peau ou sur une muqueuse (28)), le produit cosmétique n'a pas pour but *« d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »*(29). La composition des deux produits sera différente car un cosmétique ne peut pas être composé de substances actives à usage thérapeutique. Par exemple, un gel contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien type Diclofénac, ne pourra pas être un produit cosmétique mais un médicament. La différence entre les

deux produits ne réside pas uniquement dans leur composition mais aussi dans sa présentation, c'est-à-dire qu'un même produit présenté différemment n'aura pas le même statut. Prenons l'exemple de l'eczéma. Il s'agit d'une pathologie dermatologique caractérisée par une sécheresse de la peau associée à l'apparition de squames et de rougeurs. Pour traiter l'eczéma, il est généralement recommandé d'utiliser des produits d'hydratation, en particulier de type crème. Si la revendication de la crème est composée par l'un ou les termes « traitement » ou « lutte contre l'eczéma », alors le produit sera catégorisé en médicament. Si le produit présente une revendication « apaisante » ou « hydratante », alors le produit sera catégorisé en produit cosmétique, pourtant il pourra être utilisé pour la sécheresse liée à l'eczéma.

Il est à noter qu'une catégorie spécifique de produits inventés par le laboratoire Pierre Fabre (30–32) se trouve à mi-chemin entre le produit cosmétique et le médicament : le dermocosmétique. Il s'agit d'un cosmétique qui répond à des attentes dermatologiques et pharmaceutiques et vendu sur conseil pharmaceutique. On y trouve des marques comme Dexeryl® connu pour sa gamme qui formule ses produits pour résoudre les problèmes liés à la sécheresse cutanée.

1.2. Le cycle de vie d'un produit cosmétique

Avant de pouvoir être commercialisé, un produit cosmétique passe par plusieurs étapes (33,34) résumées dans la *Figure 4*.

La première d'entre elles est la phase de conception du produit. L'idée d'un nouveau produit va être réfléchi suite à un besoin des consommateurs identifié ou suite au développement d'une innovation. Un cahier des charges est établi, après avoir identifié la cible (femme et/ou homme, tranche d'âge, type de peau,...) , le type de produit et sa fonction (crème / sérum / baume / ...) , la formulation en lien avec les effets revendiqués et les allégations voulues (produits naturels ,...), les zones et la fréquence d'application, ...

Ces éléments sont recueillis dans un cahier des charges pour le service Recherche et Développement qui concevra le produit en recherchant la formulation la plus appropriée et les matières premières à utiliser. Au fur et à mesure de l'avancée dans les prototypes du produit, la formulation sera adaptée : pour qu'il soit agréable et attractif pour le consommateur, on jouera sur l'odeur, la texture, le toucher...

Lorsque le prototype devient abouti, il est soumis à différents tests à finalités différentes afin d'assurer qu'il est conforme.

En France et en Europe, pour qu'un produit cosmétique soit commercialisé, celui-ci doit répondre à un certain nombre d'exigences qu'exige le Règlement Européen N°1223/2009 (35). Le produit doit être conforme dans sa composition et dans sa fabrication, le fabricant doit apporter la preuve de la stabilité et de la sécurité de son produit mais aussi la preuve de l'efficacité et donc de la revendication et/ou de l'allégation de son produit.

Une fois ces tests réalisés et les résultats conformes, le fabricant peut constituer le Dossier d'Information Produit (DIP). Ce dossier est obligatoire pour commercialiser un produit cosmétique au sein de l'Union Européenne, car il permet de démontrer que le produit est conforme et sûr. Le DIP est obligatoire mais son contrôle n'est pas bloquant pour commercialiser le produit (voir chapitre suivant). Une fois constitué, le DIP est contrôlé par les autorités compétentes de chaque Etat membre de l'Union Européenne. En France, il s'agit de l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé) et de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence de

la Consommation et de la Répression des Fraudes) (36). Dans le même temps, le Promoteur va mettre en place son circuit logistique afin de préparer une production industrielle de son produit.

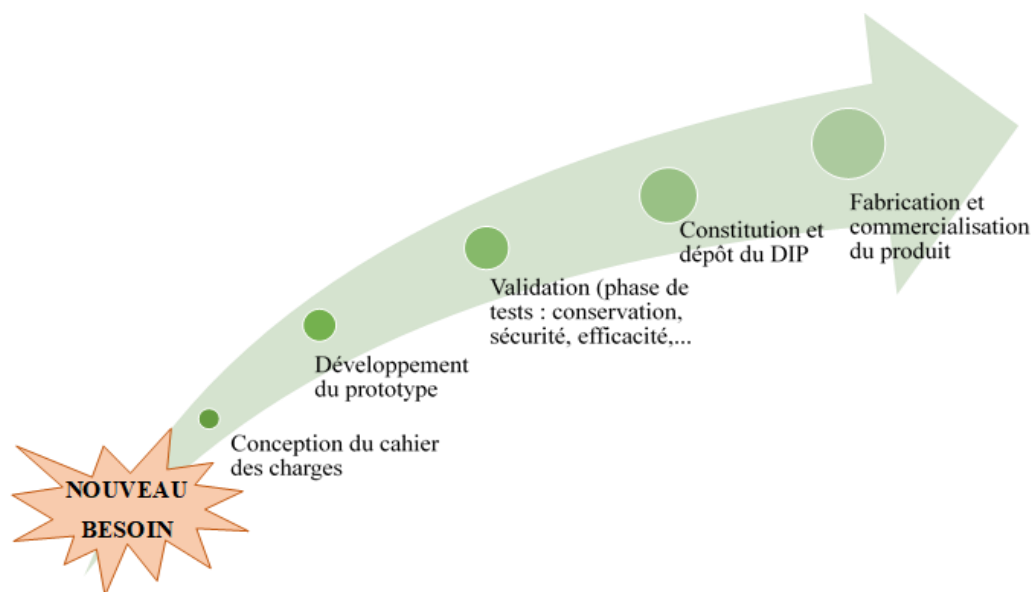


Figure 4 : Cycle de vie d'un produit cosmétique

1.3. Le Dossier Information Produit (DIP)

Pour rendre compte de la conformité de son produit avec la réglementation, le Promoteur du produit cosmétique constitue le dossier information sur le produit (DIP), qu'il met à disposition des autorités (l'ANSM et de la DGCCRF(36)).

Ce dossier comprend les informations suivantes (36):

- Une description du produit cosmétique avec son nom commercial, sa référence produit et la marque. Il peut être ajouté un visuel du produit fini avec son conditionnement ;
- Les informations sur la personne responsable ;
- L'adresse de fabrication et de conditionnement du produit et sa composition ;
- Le rapport de sécurité conforme à l'annexe I du Règlement Européen N°1223/2009 (35) ;
- La description des méthodes de fabrication et de conditionnement du produit ;
- La déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication cosmétique ;
- Les preuves des revendications/ allégations du produit.

Pour qu'un produit cosmétique soit commercialisé au sein du marché européen, celui-ci doit passer favorablement trois types de tests afin de rendre compte de la sécurité, de la stabilité, de l'efficacité et de la tolérance de la peau vis-à-vis du produit. Le test de stabilité permet de définir la durée de vie du produit en lui faisant subir un vieillissement accéléré pour s'assurer que le produit n'est pas modifié lorsqu'il est soumis au chaud, au froid, à la lumière et au temps. Ce test est complété par un « challenge test » qui consiste à contaminer volontairement le produit par un germe et vérifier que le système conservateur empêche le développement des germes. Pour le test d'innocuité, celui-ci peut prendre plusieurs formes qui varient selon la nature du produit : patch test, test de sensibilisation, test de phototoxicité, etc. Il s'agit d'évaluer la réaction dermatologique vis-à-vis du produit. Enfin les tests d'efficacité permettent de revendiquer les propriétés du produit et les allégations associées.

Selon le Règlement Européen (35), le produit ne doit pas nuire au consommateur dans les conditions normales d'utilisation du produit, c'est pour cela qu'il doit subir ces tests.

La constitution du DIP est obligatoire mais son contrôle par les autorités n'est pas bloquant. En effet, il ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) comme pour les médicaments. Pour un médicament, les Etats membres doivent donner leur accord avec une AMM obligatoire pour commercialiser son produit. Dans le cas des cosmétiques, le contrôle du DIP se fait à postériori avec un rapport d'inspection indiquant les écarts existants entre le DIP et les exigences européennes. Les autorités peuvent retirer le produit du marché européen si des risques sont identifiés par les autorités compétentes.

Ce dossier est mis à jour à chaque changement concernant le produit (changement de méthode de fabrication, de matière première, de formulation, ...) et retrace la vie de celui-ci. Cependant, chaque changement qui impacterait l'évaluation de la sécurité du produit entraîne une réévaluation de la sécurité(36,37). L'article 10 du Règlement Européen N°1223/2009 (35) spécifie que le « *Le dossier d'informations sur le produit est conservé pendant une période de dix ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit cosmétique a été mis sur le marché* » (35) .

Une fois le DIP déposé aux autorités, le Promoteur peut promouvoir son produit et le produire. Le marché des produits cosmétiques reste surveillé par les autorités concernées, afin que la santé des consommateurs ne soit pas impactée par la commercialisation de ces produits. Des contrôles de site de fabrication sont effectués et les produits sont aussi contrôlés afin de s'assurer de la sécurité des consommateurs.

Ces contrôles passent aussi par la vérification des évaluations sur lesquelles se basent les revendications et les allégations du produit.

1.4. Les allégations

La grande majorité des produits cosmétiques est accompagnée d'allégations, toujours plus nombreuses : hypoallergénique, hydratant, antirides, ...

1.4.1. Généralités

Les produits cosmétiques présents sur le marché européen, doivent être conformes à la réglementation en vigueur. Ainsi le Règlement Européen N°1223/2009 (35) par l'article 20 concernant les allégations indique que :

« *La mise à disposition sur le marché et la publicité des produits cosmétiques, le texte, les dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou non ne peuvent être utilisés pour attribuer à ces produits des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas* » (35) .

L'article évoque un « *plan d'action relatif aux allégations utilisées* » (35) établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (38). Ce texte concerne toutes les informations promouvant le produit auprès du consommateur soit « *les textes, dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou autres attribuant explicitement ou implicitement des caractéristiques ou fonctions au produit et utilisées à l'occasion de l'étiquetage, de la mise à disposition sur le marché et de la publicité de produits cosmétiques* » (38). Il permet de contrôler la promotion et la publicité faites autour des produits cosmétiques, afin d'assurer une meilleure compréhension de l'information par le consommateur.

Ainsi, le texte impose 6 critères communs qui sont : la conformité avec la législation, la véracité des informations, les éléments probants, la sincérité, l'équité et le choix des informations en toute connaissance de cause (38–41).

Tout d'abord, les allégations utilisées pour un produit doivent être conformes à la législation, c'est-à-dire que la conformité d'un produit à la réglementation en vigueur est implicite, par conséquent la marque ne peut en faire la publicité. Sur le même modèle, les allégations qui indiquent que le produit n'a pas été testé sur les animaux sont interdites puisque cette pratique n'est plus autorisée depuis 2004 (42). En effet, ce genre d'allégation pourrait faire croire au consommateur que les autres produits ne comportant pas la même allégation de conformité, ne sont pas conformes.

De plus, les allégations utilisées doivent être fondées et vraies. C'est-à-dire que la marque ne peut pas mentionner ou promouvoir un ingrédient ou un effet faisant défaut au produit. C'est dans cette optique que le législateur impose des études afin de prouver, de manière scientifique, les revendications d'effets (38–41). Toutes les informations sur lesquelles la marque s'appuie pour communiquer doivent être vérifiables.

En liaison avec la véracité, le Règlement Européen N°655/2013 (38) indique que les allégations implicites ou explicites relatives aux produits cosmétiques doivent s'appuyer sur des éléments « *adéquats et vérifiables* » (38). Ainsi, chaque allégation utilisée par la marque, comme les effets « anti-rides » ou « hydratant », doit être justifiée par des études d'efficacité prouvant les effets revendiqués par le produit. De plus, toutes les informations concernant le produit doivent être prises en compte, c'est-à-dire que les éléments probants issus d'une autre étude que celle du Promoteur doivent être utilisés. Le niveau de preuve demandé est en lien avec le type d'allégation revendiquée, plus celle-ci est importante plus les preuves demandées doivent être importantes. Dans ce but, la nature des tests utilisés pour prouver l'effet doit être indiquée dans la publicité du produit comme par exemple la durée d'utilisation du produit ou le nombre de participants pour des études *in-vivo*. La publicité doit rendre compte des résultats de l'étude, avec des données chiffrées, statistiquement significatives, pour prouver que les effets revendiqués ne sont pas dûs au hasard.

De plus, les allégations utilisées doivent être sincères (38–41). En effet, les effets revendiqués ne doivent pas être supérieurs aux effets démontrés par les études sur le produit. De la même façon, si l'effet revendiqué est lié à des conditions d'utilisation particulières, cette information et les conditions d'utilisation doivent être clairement indiquées.

Les allégations doivent être équitables (38–41) entre tous les produits concurrents afin d'assurer une équité de chaque produit sans que l'un ne dénigre l'autre ou que les allégations ne soient trop différentes entre elles, créant une confusion chez le consommateur.

Enfin, toutes les informations à propos des allégations doivent être claires et sans ambiguïté pour le consommateur et compréhensibles (38–41). L'utilisateur doit disposer de toutes les informations sur les produits afin de pouvoir choisir son produit en toute connaissance de cause. C'est dans ce but que la communauté européenne a légiféré l'utilisation des allégations.

1.4.2. Allégations spécifiques

Des allégations spécifiques peuvent être utilisées dans des conditions particulières et sont listées dans les recommandations des produits cosmétiques (version 8 en vigueur le 1er juillet 2019) de l'ARPP (Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité) (40). C'est le cas pour les allégations suivantes :

- L'allégation « nouveau » ;
- L'allégation « sans » ;
- L'allégation « environnementales » ;
- L'allégation « hypoallergénique » ;
- L'allégation « amincissement/cellulite » ;
- L'allégation « anti-âge/antirides » ;
- L'allégation « chute de cheveux » ;
- L'allégation « hydratation » ;
- L'allégation « peau sensible ».

D'autres allégations sont possibles pour des produits particuliers comme pour les produits cosmétiques naturels, les produits cosmétiques biologiques, les produits cosmétiques de protection solaire, les produits de soin ou d'hygiène pour les peaux à tendance acnéique et les produits de soin et d'hygiène bucco-dentaire.

Ces dernières années, le domaine des produits cosmétiques est en plein essor avec un taux de croissance important. Cette catégorie de produits devient un produit d'usage courant, tant pour les femmes que pour les hommes.

2. Les dispositifs médicaux

Comme pour le produit cosmétique, les dispositifs médicaux connaissent une évolution importante ces dernières décennies avec un usage qui ne se limite plus aux professionnels de santé.

2.1. Contexte

La France, depuis quelques années, connaît une hausse des maladies chroniques avec, en 2017, près de 40% des personnes de plus de 16 ans (chiffres de l'INSEE (43)) qui déclaraient présenter une ou plusieurs pathologies chroniques. A cela, s'ajoute le vieillissement de la population générale et une dépendance grandissante de cette catégorie de la population. Ces deux facteurs ont permis un essor du marché du DM en France et dans le monde. Le secteur est en évolution permanente. Les DM peuvent être utilisés dans divers domaines (orthopédie, endocrinologie, cardiologie...) et dans plusieurs espaces (à l'hôpital, en EHPAD, chez un professionnel de santé ou au domicile du patient).

Le secteur évolue car la conception est rapide. La croissance annuelle du marché mondial, de 10% (44), est liée à l'évolution médicale et numérique du secteur, notamment avec l'essor de la e-santé, des équipements et logiciels embarqués, voire autonomes (45). La recherche et le développement sont importants, avec 12 000 brevets déposés en Europe en 2017, soit 1 brevet toutes les 50 minutes (chiffre du SNITEM de 2017). Ces chiffres sont plus conséquents que pour le secteur des médicaments. De plus en plus de DM sont associés avec des médicaments pour faciliter leur utilisation (46).

En France, le dispositif médical représente plus de 1502 entreprises, principalement en Ile de France, avec 9 milliards d'euros de chiffre d'affaire à l'export et 30 milliards sur le marché français (chiffres du SNITEM 2019 (44)).

Un marché aussi important nécessite une évolution rapide dans la réglementation avec la mise en place d'un nouveau Règlement Européen N°2017/745 et un contrôle intensif de la mise sur le marché

et du marché lui-même. Ce contrôle est matérialisé par l'intermédiaire d'une procédure obligatoire de marquage CE.

2.2. Définition

Cette classe de produits rassemble de nombreux produits dont les appareils, les logiciels, les équipements, les matières, etc. La classe des DM est divisée en plusieurs catégories :

- 1^{ère} catégorie : les dispositifs médicaux à usage individuel, avec les consommables, les implantables non actifs ou actifs, matériels à usage unique ou individuel destinés à un seul patient.
- 2^{ème} catégorie : les dispositifs médicaux d'équipements incluant la e-santé, avec le matériel réutilisable après une désinfection et/ou stérilisation entre chaque patient comme les IRM ou les scanners.
- 3^{ème} catégorie : les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

La mise en place, le 26 mai 2021, du Règlement Européen 2017/745 (47) relatif aux dispositifs médicaux a modifié la définition par l'Art. 2 du Règlement :

« On entend par dispositif médical, tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le Promoteur à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- *Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,*
- *Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,*
- *Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,*
- *Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,*

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux :

- *Les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,*
- *Les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point; »(47)*

L'idée de « fins médicales » est essentielle pour catégoriser son produit en DM. Prenons l'exemple d'un patch testé dans une CRO, SPINCONTROL® ou BIO-EC®. Le patch a vocation à aider les femmes lors des inconforts prémenstruels ou menstruels par un procédé mécanique : les mouvements du corps humain au niveau du patch permettent de créer de la chaleur localement. Nous sommes d'accord sur le fait que le patch est disposé sur la peau, c'est donc un produit à usage dermatologique. Son action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme. Si le patch est présenté comme « diminuant les douleurs prémenstruelles ou menstruelles », il s'agira alors d'un DM car le produit a une fin de traitement ou d'atténuation d'une douleur. Si le patch est présenté comme « diminuant les inconforts prémenstruels ou menstruels », il ne s'agira pas d'un DM car le produit est utilisé pour le confort du patient.

Il en va de même pour l'idée « *d'action principale* ». Prenez un ciment orthopédique associé à un antibiotique (gentamycine) utilisé pour fixer un implant. Il s'agit d'un DM puisque son action principale, soit coller ou fixer, n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme et vise à remplacer une structure anatomique. L'antibiotique est accessoire car il remplit la fonction secondaire qui est de diminuer le risque d'infection post opératoire au niveau de l'implant.

2.3. Réglementation

L'évolution rapide et importante du secteur du dispositif médical a nécessité une évolution de la réglementation. Anciennement régie par les Directives Européennes 93/42/CEE et 90/385/CEE, transposées en droit national pour chaque pays de la communauté européenne, le Conseil Européen a adopté deux nouveaux Règlements Européens :

- le Règlement Européen 2017/745 (47) relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le Règlement (CE) n° 178/2002 et le Règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE ;
- le Règlement Européen 2017/746 (48) relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission.

Ces règlements renforcent les prérequis nécessaires dans le cadre de la demande et de l'obtention du marquage CE. Ils visent aussi à augmenter le niveau d'exigences concernant les preuves recueillies dans le cadre du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux, notamment sur les essais cliniques. Le Règlement Européen 2017/745 change la définition du DM et apporte des précisions sur les notions d'accessoire de dispositif médical, des dispositifs sur mesure, des dispositifs actifs, des dispositifs invasifs, des groupes génériques de dispositifs, des dispositifs à usage unique, des dispositifs falsifiés, ... (47). La traçabilité des DM est augmentée avec cette évolution réglementaire, notamment par l'obligation pour tous les DM d'être identifiables au moyen d'un identifiant unique ou UDI (Unique Devices Identification) (*Figure 5*). Celui-ci permet d'identifier chaque DM par un code qui lui est propre.

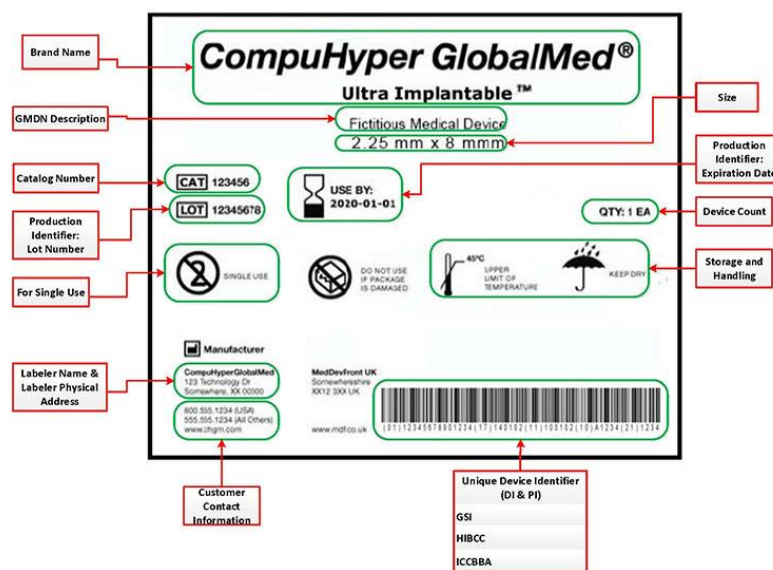


Figure 5 : Exemple d'UDI tiré du site de la FDA(49).

2.4. Cycle de vie d'un DM

La première étape est celle de la conception du DM (cf. Figure 6), le fabricant dispose d'une idée qu'il doit mettre en forme, afin que le produit réponde aux exigences réglementaires européennes et aux différentes normes qui le concernent. De plus, le produit doit faire l'objet d'une évaluation des risques par une analyse de risque. Le DM doit être ergonomique pour l'utilisateur auquel il est destiné.

L'étape suivante est la conception du prototype en fonction des données précédentes. Une fois le prototype fabriqué, celui-ci est soumis à des études pré-cliniques réalisées sur des cellules, tissus, organes ou sur des modèles animaux, afin de vérifier que le produit est conçu en répondant à toutes les exigences. Tous ces éléments permettent au fabricant de constituer un dossier de conception.

Puis, une ou plusieurs études cliniques sur des volontaires sont mises en place. Une étude de faisabilité et une étude de démonstration du bénéfice clinique sont réalisées afin de confirmer les données des études pré-cliniques ainsi que la sécurité et les performances du produit (50).

Dans le même temps, le Promoteur aura démontré que son procédé de fabrication du DM est fiable et reproductible.

Toutes les données des études cliniques et du dossier de conception permettent de constituer le dossier technique indispensable pour obtenir le marquage CE (conformité européenne) obligatoire (51).

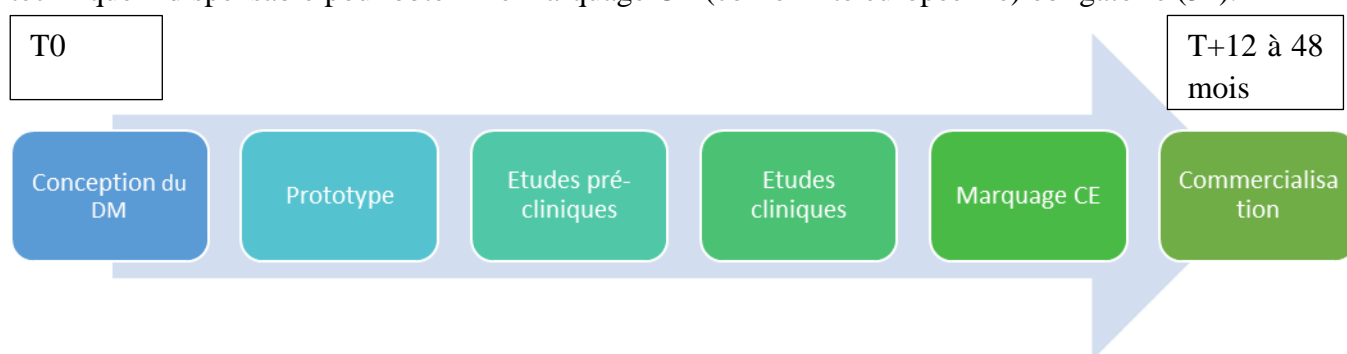


Figure 6 : Schéma de commercialisation d'un DM

2.5. Le marquage CE

Le marquage CE est une exigence européenne pour permettre à un DM d'être commercialisé sur le marché européen. Il permet d'évaluer et de contrôler la sécurité et la performance pour chaque DM.

Suite au développement de son produit, le Promoteur va vérifier que son produit répond à la définition du dispositif médical tel que décrit dans le Règlement Européen 2017/745. Il va ensuite classer son DM en fonction de sa durée d'utilisation, de son invasivité, de sa visée (thérapeutique, diagnostic ou bien-être), de la partie du corps concernée, de la destination (soit son usage : dermatologique, bien-être, ophtalmologique,) et s'il est réutilisable ou à usage unique. L'évaluation de la sécurité et de la performance est obligatoire pour un DM via une évaluation clinique. Ces informations permettent au fabricant de classer son DM en fonction du risque dans l'une des 4 classes suivantes (50):

- Classe I : faible niveau de risque (ex : compresses, lunettes, ...)
- Classe IIa : niveau de risque moyen (ex : lentilles de contact, ...)
- Classe IIb : niveau de risque élevé (ex : pompes à perfusion, hémodialyseurs, ...)
- Classe III : niveau de risque majeur (ex : stimulateur cardiaque, ...).

Le Promoteur s'assure ensuite que son produit répond aux exigences européennes, puis constitue son dossier clinique et technique avec toutes les informations concernant le produit. Ce dossier est soumis

à un organisme notifié chargé d'évaluer le DM, pour vérifier qu'il est conforme avec la réglementation. A l'issue de ce contrôle, l'organisme décide d'accorder ou non le certificat de marquage CE au fabricant pour son DM et valable pour une durée de 5 ans. Une fois le marquage obtenu, le produit peut être commercialisé au sein du marché européen. Ce marché est surveillé par les différentes autorités de santé européennes dont l'ANSM en France. L'ANSM est chargé d'approuver les essais cliniques avec des DM sur son territoire, d'inspecter les organismes notifiés et les fabricants et de la matériovigilance(46).

Pour les DM de classe I, c'est le Promoteur qui évalue son DM, il n'y a pas d'évaluation par un organisme notifié.

Comme nous pouvons le voir, les dispositifs médicaux se développent de plus en plus et nécessitent d'être davantage encadrés mais aussi évalués pour garantir une utilisation optimale pour le consommateur. C'est un domaine en progrès avec des produits qui sont de plus en plus intégrés et adaptés à la vie des français.

3. Les compléments alimentaires

Comme le DM, les compléments alimentaires intègrent l'alimentation d'un grand nombre de français. L'étude Inca 3 (étude individuelle nationale des consommations alimentaires), réalisée entre 2014 et 2015, le démontre parfaitement, avec 22% des adultes et 14% des enfants qui consomment des compléments alimentaires quotidiennement.

3.1. Contexte

Les Français ont une consommation annuelle de compléments alimentaires qui ne cesse d'augmenter, avec une croissance de 1,90% en France. En 2020, le marché des compléments alimentaires en France pesait 2,138 milliards d'euros (52). Cette augmentation est liée au fait que les Français ont une bonne image des compléments alimentaires, associée à une idée de naturel. Cette catégorie de produit faisait partie du panier de 2 français sur 3 au cours de l'année 2020. Cependant, leur consommation n'est pas sans risque, entraînant la mise en place d'un système de nutrivigilance, englobant la surveillance des événements indésirables liés à la consommation de denrées alimentaires y compris de compléments alimentaires sous la responsabilité de l'ANSES et de l'EFSA (53,54).

Le marché en croissance a aussi nécessité de le réglementer par la mise en place de la Directive Européenne 2002/46/CE (55), régulièrement mise à jour, en relation avec certaines catégories de compléments alimentaires, avec des Règlements ou Directives Européens.

3.2. Définition

Les compléments alimentaires sont régis par la Directive 2002/46/CE (55) transposée en droit national par le Décret n°2006-352. D'après l'article 2 du Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (56):

« On entend par " Compléments alimentaires ", les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les

flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (56)

Les CA sont pris en complément d'une alimentation saine et variée, certains sont formulés pour répondre à des besoins esthétiques. Il s'agit de denrées alimentaires qui ont pour but de booster les cellules du corps humain et *in fine* améliorer la santé dermatologique des phanères, de la peau et des cheveux. Ces produits sont qualifiés de « nutricosmétiques ». L'apport de nutriments comme des vitamines, minéraux, fibres, probiotiques, etc par les CA, est formulé pour pallier aux carences nutritionnelles. Nous pouvons retrouver des CA ayant une action sur la peau comme par exemple des CA à base de kératine dont l'action permet de retarder les signes du vieillissement cutané en boostant la production de kératinocytes. Les CA peuvent viser les cheveux ou les ongles pour améliorer leur qualité.

La réglementation européenne et française encadrent le secteur du complément alimentaire.

3.3. Réglementation

Comme évoqué précédemment, les compléments alimentaires font l'objet d'une Directive Européenne : Directive 2002/46/CE (55) . Celle-ci encadre le marché européen des compléments alimentaires.

Cette Directive décrit, dans les articles 4 et 5 (55) et par les annexes I et II, ce que peuvent contenir les compléments alimentaires conformément aux listes d'ingrédients autorisés par l'Union Européenne et par conséquent par ses Etats membres. Légalement, les compléments alimentaires peuvent contenir seulement, les vitamines, les minéraux, des substances à but nutritionnel ou physiologique et les plantes et préparations de plantes, qui ont été clairement définis dans les listes d'ingrédients autorisés par l'Union Européennes. Cependant, le flou juridique sur la définition d'un complément alimentaire permet aux compléments alimentaires de contenir des acides aminés, des protéines, des acides gras, des enzymes ou des hormones, pour ne citer qu'eux (57).

L'article 6 (55) du même texte spécifie les revendications possibles et l'étiquetage qui en découle. Ainsi, « *l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite, n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni évoquent ces propriétés* ». Cette règle permet de protéger les consommateurs sur les revendications médicales de certains laboratoires.

Prenons l'exemple d'un complément alimentaire du laboratoire GIPHAR (voir Figure 7), il est indiqué dans la description du produit qu'il est formulé pour « contribuer à une relaxation optimale » et ainsi « améliorer la qualité du sommeil » (58). Les règles d'étiquetage sont respectées puisqu'il n'y a aucune indication sur les propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine. En effet, le laboratoire n'a pas le droit d'évoquer l'insomnie ni même de présenter les propriétés du produit comme « lutte contre l'insomnie » ou « prévient l'insomnie ».



Figure 7 : Exemple d'un complément alimentaire du laboratoire GIPHAR(58).

Un autre exemple, cette fois ci en lien avec les études cliniques dermatologiques, le complément alimentaire Forcapil® du laboratoire Arkopharma(59). Il s'agit d'un complément alimentaire à base de kératine visant à rendre les cheveux et les ongles moins cassants et de meilleure qualité.

En ce qui concerne l'étiquetage, nous pouvons remarquer que le conditionnement indique « fortifiant kératine » et « résistance, vitalité, volume ». Encore une fois, l'étiquetage est respecté puisqu'il n'y a pas d'indication ou de tournure laissant penser que le produit a des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine. Cela aurait été le cas si le laboratoire avait ajouté « lutte contre la perte de cheveux » ou le terme « traitement ».



Figure 8 : Exemple d'un complément alimentaire du laboratoire Arkopharma (59).

3.4. Mise sur le marché d'un complément alimentaire

La Directive 2002/46/CE (55) ne donne pas d'indication à ce sujet, cependant les articles 15 et 16 du Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (56) spécifie les modalités de mise sur le marché français d'un complément alimentaire (60). Celle-ci peut être facilitée dans chaque pays de l'Union Européenne par la reconnaissance mutuelle. C'est-à-dire, apporter la preuve que l'un des Etats membres de l'Union a approuvé ce complément alimentaire, permettant à celui-ci d'être accepté plus facilement dans les autres Etats membres.

Les articles 15 et 16 du Décret n°2006-352 (56) spécifient que le produit doit être déclaré à la DGCCRF par l'importateur ou le Promoteur, par le moyen d'un téléservice. La déclaration est constituée de :

- La preuve de la reconnaissance mutuelle si applicable par l'apport de tous les documents et informations permettant d'attester que la ou les substances ayant un but nutritionnel ou physiologique, ou la ou les plantes ou préparation de plantes, ou le produit, sont légalement fabriqués ou commercialisés dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou un autre Etat adhérent à l'accord sur l'Espace économique européen (comportent les 27 pays membres de l'Union Européenne ainsi que 3 des quatre membres de l'association européenne de libre-échange) ;
- L'identification du fabricant ou de l'importateur ;
- L'étiquetage du produit ;
- Un exemplaire du dossier d'étiquetage ;
- Toutes les données utiles à l'appréciation de la substance à but nutritionnel ou physiologique, de la plante ou préparation de plantes, ou du produit.

Le dossier est ensuite examiné par l'autorité compétente qui donne ou non son accord. Cet accord est obligatoire pour mettre le produit sur le marché français.

Les CA, tout comme les DM et les produits cosmétiques, sont des produits concernés par les études dermatologiques à partir du moment où leur visée est esthétique. La distinction entre les catégories de produits réside dans leur définition, c'est-à-dire que le produit est catégorisé en cosmétique s'il répond à sa définition. Cela entraîne l'apparition de produit à la limite entre deux catégories.

4. Les produits frontières

4.1. Contexte

La réglementation étant plus souple pour certaines catégories de produits, le développement des marchés pour les produits précédemment cités s'accompagne d'une augmentation des produits frontières, à la limite entre deux définitions.

En effet, comme nous avons pu le voir précédemment, les catégories de produits sont séparées par des « frontières » établies par la définition de ces produits dans leur propre texte réglementaire. Pour catégoriser un produit, il suffit de vérifier à quelle définition celui-ci répond. Pour un même produit, il peut y avoir plusieurs statuts réglementaires envisageables. Ce « flou » impacte directement les consommateurs qui peinent à faire la différence entre les catégories. Un produit frontière peut, par exemple, être présenté comme ne répondant pas à la définition du médicament mais plutôt à celle d'un cosmétique ou d'un dispositif médical mais avoir des répercussions sur la santé.

4.2. Définition du médicament

Pour comprendre la définition de ce qu'est un produit dit « frontière », il est nécessaire de rappeler la définition d'un médicament.

D'après l'Article L5111-1 du Code de la Santé Publique français :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute

substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »(29).

4.3. Le produit frontière : explications et définition

Les produits frontières désignent les produits qui ne peuvent pas être considérés comme des médicaments, mais qui ont potentiellement des répercussions sur la santé humaine (61). Il s'agit donc de produits catégorisés en dispositifs médicaux ou produits cosmétiques ou compléments alimentaires car leurs caractéristiques répondent à la définition de la réglementation mais qui pourraient être considérés sous un autre type de produit. Pour ces produits, il y a un flou sur le statut réglementaire du produit et le fabricant profite de ces limites difficiles à cerner.

L'exemple le plus parlant est celui du TOPLEXIL® et du PHYTOXIL® du laboratoire SANOFI. Le premier est un sirop dont le principe actif est l'Oxomémazine indiqué pour les toux sèches et irritatives (voir Figure 9). Il s'agit donc d'un médicament puisque qu'il répond à la définition du médicament. En effet, il possède des propriétés curatives en exerçant une fonction pharmacologique. Le deuxième est aussi un sirop mais cette fois-ci à base de plantes. Il est composé de Mauve blanche, qui calme la toux par un réflexe organique qui nettoie les bronches lors d'infections, et de miel qui stimule les sécrétions et adoucit la gorge. L'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme. Le produit répond donc à la définition du dispositif médical.

Dans les deux cas, le produit est un sirop indiqué pour la toux sèche, le PHYTOXIL® n'a pas d'autorisation de mise sur le marché et ne dispose donc que du marquage CE pour prouver sa conformité. Il sera difficile pour le consommateur de faire la différence entre les deux produits.



Figure 9 : Sirop TOPLEXIL du laboratoire SANOFI (62).



Figure 10 : Sirop PHYTOXIL du laboratoire SANOFI (63).

De la même manière, les produits cosmétiques peuvent avoir des revendications ou allégations concernant les peaux pathologiques sans qu'aucune revendication thérapeutique ne soit mentionnée, sinon on passe sur la définition du médicament. Cette définition permet l'apparition de produits frontières entre produit cosmétique et médicament avec des revendications d'effets bénéfiques sur la peau ou sur la santé ou avec des allégations à la limite du médicament. Inventé par le laboratoire Pierre Fabre, le dermocosmétique se trouve à mi-chemin entre le produit cosmétique et le médicament. Même si ce type de produit n'a pas d'existence législative, il existe quelques définitions non-officielles. La société de dermopharmacie nous renseigne en indiquant qu'il s'agit d'un cosmétique qui répond à des attentes dermatologiques et pharmaceutiques. Ils sont destinés à des patients présentant des pathologies cutanées et doivent répondre à des critères de qualité supérieurs à ceux imposés par la réglementation cosmétique européenne, à savoir le Règlement (CE) N°1223/2009(35). Il s'agit de produits dermatologiques contenant un ou plusieurs principes actifs et formulés de façon à aider la peau à retrouver son état normal, ces produits sont vendus sur conseil pharmaceutique mais sont catégorisés en tant que cosmétiques.

Un produit cosmétique peut aussi être à la limite d'un dispositif médical. Pour cela, le choix des termes est important. Prenons l'exemple d'un patch dont l'action principale « *n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme* »(64). Dans l'exemple du patch utilisé dans le cadre d'inconforts prémenstruels ou menstruels, celui-ci a un effet mécanique (le frottement du patch permet la création de chaleur avec une chaleur diffusée localement. Si le Promoteur souhaite garder la revendication « lutte contre les douleurs des règles » alors le produit sera considéré comme un dispositif médical. Si le Promoteur souhaite changer la revendication en « lutte contre les inconforts prémenstruels et menstruels » alors le produit sera considéré comme un produit cosmétique puisque ce sera un produit « *destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain* »(27).

Nous avons vu tout au long de ce chapitre que les produits concernés par les études dermatologiques sont nombreux : DM, cosmétiques, médicaments, CA. Chaque catégorie de produit a son propre référentiel réglementaire et ses propres règles. Pourtant ils ont tous en commun leur étude qui vise à évaluer leur efficacité et/ou leur tolérance en tant que produits dermatologiques. Ces études ont aussi leur propre réglementation.

Chapitre 2 : Les aspects éthiques et réglementaires

Les produits dermatologiques sont évalués sur les aspects qualité, sécurité et efficacité avant d'être utilisés par le consommateur. Les études peuvent être réalisées en *in-vitro* (sur culture cellulaire), en *ex-vivo* (sur des explants) ou en *in-vivo* (sur des animaux ou des êtres humains).

En général, les études en *in-vitro* et en *ex-vivo* permettent de prouver la qualité et la sécurité du produit ainsi que l'activité du produit au niveau cellulaire ou tissulaire. Les études cliniques (*in-vivo*) sont utilisées pour déterminer l'efficacité du produit sur la population cible. Par exemple, pour prouver qu'une crème anti-ride a une activité, il faut réaliser une étude clinique sur les hommes et les femmes présentant des rides, et prouver statistiquement l'efficacité. Les études cliniques sont donc indispensables pour justifier les revendications et les allégations des produits.

Les études cliniques étant réalisées sur des personnes volontaires vivantes, il y a des règles éthiques et des lois à suivre. Le domaine est réglementé pour que les droits et le bien-être des personnes qui participent aux études cliniques soient respectés sans dérive. Il en va de même pour les études *in-vitro* et *ex-vivo*.

1. Environnement réglementaire des études *in-vitro* et *ex-vivo*

Les études *in-vitro* et *ex-vivo* sont soumises aux BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoires) rendues obligatoires pour les études sur des médicaments (cf deuxième partie chapitre 1.1.1). Leur application est facultative dans le cadre des études dermatologiques à visée esthétique, cependant leur mise en place est un gage de qualité car elle nécessite une certification par les autorités compétentes. De plus, les études portant sur des médicaments ont un règlement qui légifère les études *in-vitro* : Règlement 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (65). Les centres d'essais peuvent s'appuyer sur ce référentiel.

2. Environnement réglementaire des études « cliniques »

En ce qui concerne les études dermatologiques réalisées en *in-vivo*, celles-ci sont régies par une réglementation européenne et française.

2.1. Historique de réglementation dans le domaine des études cliniques

La réglementation pour encadrer les études cliniques naît en 1947, avec le Code de Nuremberg (66). Ce texte est un extrait du jugement pénal rendu les 19-20 août 1947 par le Tribunal militaire américain dans le procès des médecins nazis. Les abus dans les expérimentations humaines nazis sur les déportés de la Seconde Guerre Mondiale ont impliqué la mise en place des 10 principes fondamentaux composant le Code de Nuremberg. Ce texte constitue les bases de l'éthique en matière de recherche clinique, avec notamment le principe de participation du sujet libre et éclairé.

Ainsi, les volontaires ont leurs droits qui se voient respectés, ils sont libres de participer à l'étude mais ils peuvent retirer leur participation et leur consentement à tout moment. Avec ce texte, les risques auxquels les volontaires sont confrontés lors des études doivent être inférieurs aux bénéfices et maîtrisés avec l'obtention de données précliniques en amont pour justifier de l'étude sur des volontaires.

L'application des fondements du Code de Nuremberg entraînant un grand nombre de questions, notamment liées aux évolutions techniques, l'Association médicale mondiale (the World Medical Association) a publié en 1964 la déclaration d'Helsinki (67). Les grandes lignes directrices du Code de Nuremberg y sont reprises, améliorées et approfondies.

La déclaration d'Helsinki distingue notamment deux types d'expérimentations. D'abord l'expérimentation thérapeutique, qui est réalisée au cours d'actes avec une finalité thérapeutique, et l'expérimentation non thérapeutique qui est purement scientifique, sans finalité thérapeutique pour le volontaire sujet. Il remet l'être humain au centre de tout. Ainsi, les droits et le bien être des volontaires priment toujours sur l'intérêt scientifique et économique de la recherche. Le texte pose le principe des comités d'éthiques, qui ont pour objectifs d'évaluer la méthodologie entreprise pour conduire l'étude, afin de garantir la sécurité des personnes et de leurs droits. Le texte évoque quelques principes

méthodologiques pour la mise en place de l'étude comme avec le chapitre « Exigences scientifiques et protocoles de recherche » (67) . La déclaration insiste sur les consentements libres et éclairés des volontaires qui doivent être recueillis avant l'étude et à chaque donnée nouvelle. Le texte est encore aujourd'hui le texte de référence en matière d'éthique dans le monde.

2.2. Les lois européennes et françaises

2.2.1. La Loi Huriet-Sérusclat

La Loi N°88-1138 du 20 décembre 1988 connue sous le nom de Loi Huriet-Sérusclat (68), relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, est la première loi encadrant les études cliniques. Cette Loi est française et fut par la suite intégrée au Code de la Santé Publique (CSP) français.

Le texte s'inspire de la Déclaration d'Helsinki et pose les fondements de la réglementation en recherches cliniques en France. Elle concerne toutes les études cliniques : les études concernant un médicament à usage humain, les études concernant un produit cosmétique, les études concernant un dispositif médical, les études ayant pour but le développement des connaissances médicales ou biologiques de l'être humain, etc. Elle pose les premières dispositions pour réaliser une étude clinique, tant au niveau de la méthodologie, que des ressources et des conditions scientifiques et humaines préalables.

La loi rend obligatoire l'obtention de données précliniques suffisantes avant de lancer une expérimentation sur l'être humain, ce principe découle du Code de Nuremberg et de la déclaration d'Helsinki. Sur le même principe de sécurité des volontaires, la loi impose une balance bénéfice/risque positive pour le patient.

La loi prévoit la création des Comités d'éthique et leur consultation facultative avant la mise en place de la Recherche. Ce comité évalue un dossier dont la constitution et la soumission. De plus, le protocole de recherche est évalué par le comité d'éthique, futur CPP, qui donne son avis. La loi offre une définition du Promoteur et de l'investigateur dont les rôles sont distincts.

Concrètement, cette loi permet de garantir une protection des volontaires lors de leur participation aux études cliniques, avec une obligation d'information écrite et orale des volontaires et l'obligation de souscrire une assurance pour l'étude afin de couvrir les risques liés à celle-ci. Le texte insiste sur la nécessité du recueil d'un consentement préalable libre et éclairé des personnes se prêtant à l'étude suite à leur information, qui peut être retiré à tout moment. L'information de ces personnes doit être totale, avec l'objectif de l'étude, les contraintes et les risques, ainsi que l'avis du comité d'éthique. La loi prévoit aussi le cas de la situation d'urgence vitale, dans ce cas si la situation ne permet pas de recueillir le consentement du patient (coma, perte de conscience), il est possible d'inclure un patient dans une recherche clinique si cela peut lui sauver la vie.

2.2.2. La Directive Européenne 2001/20/CE

Dans l'Union Européenne, le premier texte encadrant les études cliniques est la Directive Européenne 2001/20/CE (69) du 4 avril 2001. Celle-ci, fortement inspirée de la Loi Huriet-Sérusclat et du référentiel international ICH : E6 : Guideline for good clinical practice de 1997 (EMA/CHMP/ICH/135/1995), instaure les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Cette directive a pour but d'harmoniser, à l'échelle européenne, les démarches législatives, réglementaires et administratives des recherches cliniques impliquant la personne humaine sur des médicaments. Il s'agit de règles de base qui permettent le déroulement de l'essai de manière à respecter les droits de l'homme et la dignité humaine des personnes se prêtant à la recherche. Ces principes font écho à ceux du Code de Nuremberg (66) et de la déclaration d'Helsinki (67) et sont renforcés dans cette directive, notamment en ce qui concerne l'information qui est donnée aux volontaires de l'essai et le recueil du consentement tout en évoquant les cas particuliers tels que la participation de mineurs ou des personnes majeures non en mesure de donner leur consentement éclairé légal.

La notion de comité d'éthique créée par la Loi Huriet-Sérusclat est reprise. L'une des nouveautés de ce texte est la notion « d'avis unique » (article 7) (69). Cet avis unique est propre à un Etat membre. Lorsque plusieurs Etats membres sont concernés par un essai, il y a autant d'avis uniques que d'Etats participants. Chaque Etat a la possibilité de refuser, sans entraîner l'arrêt de l'étude. Ce refus aura pour effet que l'étude ne sera pas menée dans cet Etat, mais pourra se faire dans les Etats ayant donné leur accord. La procédure n'est donc pas bloquante pour l'étude et cela peut réduire les délais de début d'essais puisque l'étude pourra débuter dans un Etat dès lors qu'il a donné son accord.

Il y a aussi, à l'article 11, la notion « d'échange d'informations » au travers une base de données européenne enrichie par les autorités des différents Etats membres. Cette notion est complétée par les dispositions concernant les notifications d'événements indésirables et d'événements indésirables graves. On trouve aussi des dispositions concernant la suspension ou l'arrêt d'une étude clinique, ainsi que les règles de fabrication, d'importation et d'étiquetage des produits expérimentaux.

Cette directive n'étant pas applicable telle quelle, les Etats membres de l'Union Européennes ont eu la liberté de le transcrire en droit national à leur convenance. Ainsi, ces Etats étaient libres de définir et de mettre en place les moyens nécessaires pour appliquer ces principes fondamentaux.

2.2.3. La Loi française 2004-806

La France a transposé cette directive en droit national au travers de la loi 2004-806 du 9 août 2004 (Titre V chapitre 2) (70) intégrée au Code de la Santé Publique français. A la différence du texte européen, l' Art. L. 1121-1 ne limite pas ce texte aux recherches sur la personne humaine menées sur des médicaments. La loi concerne toutes les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sans exclure les autres produits : DM, produits cosmétiques, ... Autrement dit, à partir du moment où la recherche implique une intervention non justifiée par la prise en charge habituelle, la Loi 2004-806 s'applique.

Dans l'application de la Directive Européenne 2001/20/CE, la France a décidé d'aller au-delà des dispositions de celle-ci. Elle a fait le choix de mettre en place, par exemple, les éléments suivants :

- Renforcer le rôle de ses institutions par l'obtention obligatoire de l'avis des CPP et l'autorisation de l'autorité compétente (L'article L. 1121-4), à l'époque l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).
- Renforcer les dispositions concernant le recueil du consentement (article 89) et l'information du patient. Elles doivent être complètes : l'objectif, la méthodologie, la durée de l'étude, les bénéfices, les risques et les contraintes liées à la participation à l'étude. La loi impose de parler aux volontaires des éventuelles alternatives à l'étude et des modalités de prise en charge prévues à la fin de l'étude.

- Renforcer le bien-être et la protection des volontaires dès la conception de l'étude, afin de réduire autant que possible la douleur, les désagréments, les risques et les contraintes liés à l'étude.
- Définir les modalités et obligations d'indemnisation des personnes se prêtant à la recherche (art.1121-11).

Le décret 2006-477 (71) du 26 avril 2006 fait suite à la Loi 2004-806, il donne des indications sur la mise en application de la Loi. L'avis des Comités de Protection des Personnes (CPP), autrefois appelé comité d'éthique, devient obligatoire pour mener une recherche clinique en France. L'avis de l'agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), anciennement AFSAPPS, ne suffit plus seul

. L'avis obligatoire du CPP rend indispensable le regard éthique sur les recherches menées en France en complément du regard scientifique porté par l'ANSM (72).

Avec ce décret, la France va plus loin que l'Europe en matière de législation clinique.

2.3. Les Bonnes Pratiques Cliniques – Décision du 24 novembre 2006

Tout comme la Directive Européenne 2001/20/CE (69), les Bonnes Pratiques Cliniques EMA/CHMP/ICH/135/1995(73) ont été transposées en droit français par la Décision du 24 novembre 2006 (74) intégrée au CSP.

Les BPC sont définies comme étant : « *Un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.* » (74).

L'application en France de cette décision n'est obligatoire que pour les recherches interventionnelles impliquant la personne humaine et portant sur un médicament. Pour les autres études cliniques, l'application est facultative, c'est le cas des études dermatologiques à visée esthétique. Chaque centre d'étude décide ou non de les mettre en place, c'est un choix.

2.4. Le Règlement général sur la protection des données –RGPD

Lors des études cliniques dermatologiques, beaucoup de données sont récoltées : pour constituer le panel, pour sélectionner les volontaires, pour analyser les résultats, ... Ces données sont enregistrées dans la base de données volontaires pour sélectionner les candidats. Ces données sont aussi enregistrées pour les études puisqu'elles constituent la base des analyses et des résultats sur l'efficacité et/ou la tolérance des produits.

Le RGPD est un règlement européen (N° 2016/679) (75) appliqué tel quel dans tous les Etats membres de l'UE. Il vise à donner un cadre réglementaire au traitement de données personnelles et à protéger la confidentialité des personnes qu'elles concernent (76) (cf. Figure 11).

Les données personnelles correspondent à toutes les informations (papiers ou numériques) qui sont liées à une personne clairement identifiée par la ou les données ou qui pourrait être identifiée par celles-ci (la personne est « identifiable »). Les données récoltées durant les études cliniques sont des données personnelles et sont soumises au RDGD. Le RGPD impose que le recueil et le traitement de ces données soient justifiables avec un objectif afin d'éviter la collecte et l'utilisation de données inutiles. Le RGPD impose que les individus, dont ces données sont issues, soient informés et donnent leur accord.

RGPD

PASSER À L'ACTION

en 4 étapes

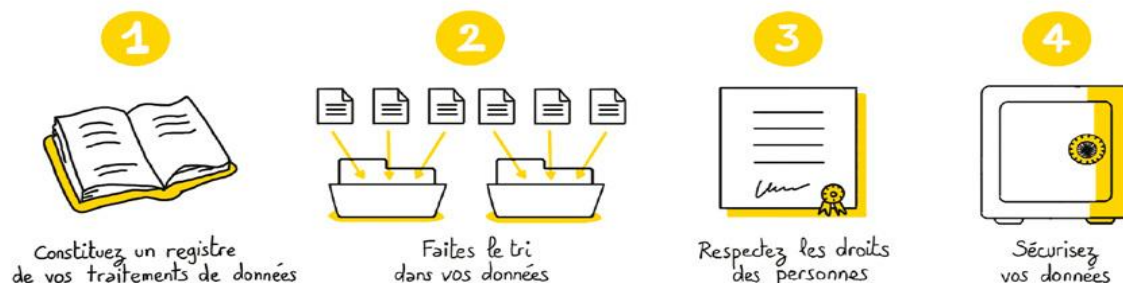


Figure 11 : Image de synthèse "RGPD passer à l'action" de la CNIL(77)

Dans le cadre des études cliniques, les données récoltées et analysées sont nombreuses, notamment avec des données médicales qui sont définies comme étant :

« Les données relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique (y compris la prestation de services de soins de santé) qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne » (78).

Par exemple, le fait ou non pour une femme d'être enceinte. Les données sont aussi issues du personnel de l'étude et du centre.

Dans le cadre de la recherche, 6 méthodologies de références spécifiques ont vu le jour suite à 6 délibérations :

- Délibération n°2018-153 ou Méthodologie de Référence N°1 (ou MR001) qui concerne le domaine de la santé avec recueil de consentement.
- Délibération n°2018-256 ou Méthodologie de Référence N°2 (ou MR002) qui concerne les études non interventionnelles de performances de DM de diagnostic *in-vitro*.
- Délibération n°2018-154 ou Méthodologie de Référence N°3 (ou MR003) qui concerne le domaine de la santé avec recueil de consentement.
- Délibération n°2018-155 ou Méthodologie de Référence N°4 qui concerne les recherches n'impliquant pas la personne humaine (catégorisées hors RIPH, voir chapitre suivant).
- Délibération n°2018-256 ou Méthodologie de Référence N°5 concernant les études nécessitant l'accès aux données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) et / ou RPU (Résumé de Passage aux Urgences) par les établissements de santé et fédérations hospitalières.
- Délibération n°2018-257 ou Méthodologie de Référence N°6 concernant les études nécessitant l'accès aux données du PMSI par les industriels de santé.

Celles qui vont particulièrement nous intéresser, dans le cadre des études dermatologiques, sont la MR001 et la MR003. Ils sont d'application obligatoire pour les recherches impliquant la personne humaine (cf. *Figure 12*).

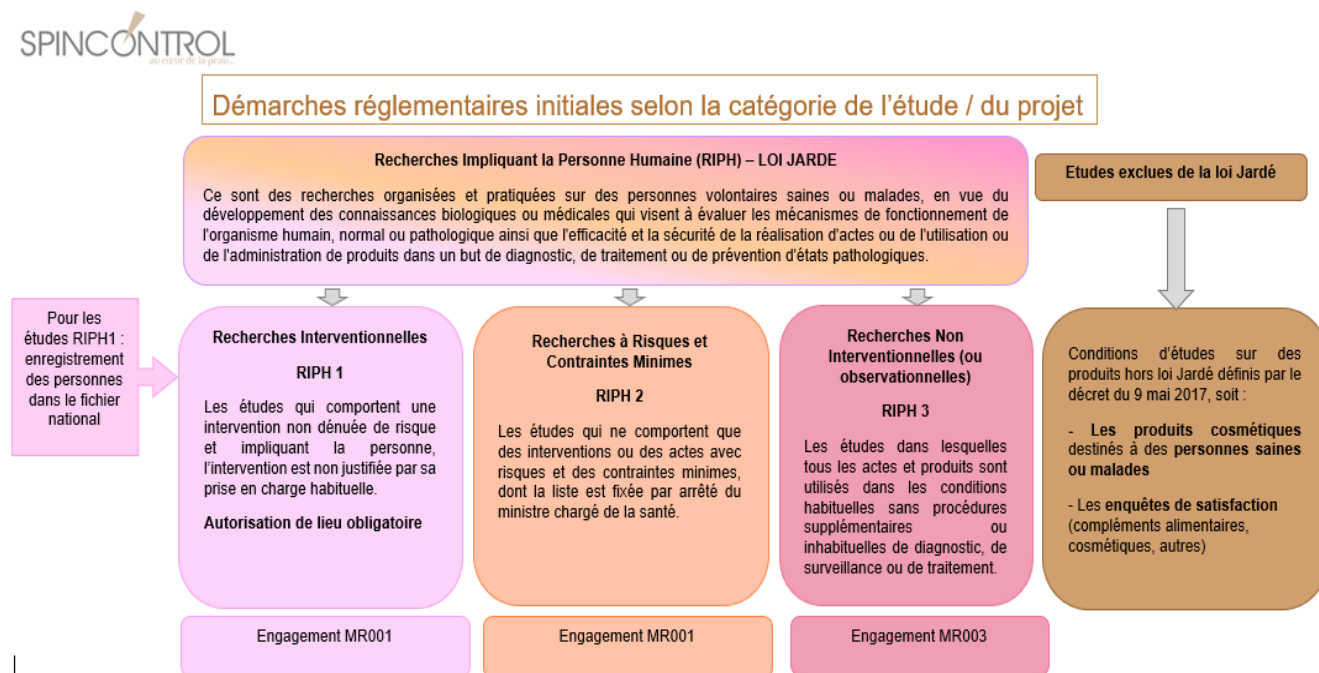


Figure 12 : Extrait du schéma récapitulatif interne SPINCONTROL "démarches réglementaires initiales selon la catégorie de l'étude / du projet" (79)

Comme nous pouvons le voir sur ce schéma, plusieurs catégories d'études sont distinctes en France. Celles-ci sont issues d'une des lois les plus importantes en matière de recherche clinique française : la loi Jardé.

3. Les catégories d'études cliniques en France

La Loi N°2012-300, aussi appelée « loi Jardé », du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, instaure des règles concernant les études cliniques. Le but de cette loi était avant tout de simplifier les démarches réglementaires et administratives, en simplifiant les règles. Cette harmonisation des règles devait augmenter le nombre d'études sur le territoire français.

3.1. Loi Jardé

Ainsi, selon la Loi Jardé, les études cliniques sont divisées en 3 catégories, selon le niveau des risques encourus par les volontaires, la catégorie RIPH 1 étant la plus risquée (voir Figure 12) :

- Les Recherches Interventionnelles (RIPH1) « *comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle* » (80) (81). Ce sont des études comportant une action ou une intervention réalisée en dehors du cadre d'une prise en charge habituelle sur le volontaire, avec des risques pour celui-ci. Cette catégorie de recherche concerne les médicaments et des produits de santé. Les Recherches à Risques et Contraintes Minimales (RIPH2) « *ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du Ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* » (80).

- Les Recherches Non Interventionnelles (RIPH3) « *ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle* » (80).
- Les autres recherches sont classées en Hors RIPH, car elles ne font pas partie de l'une de ces 3 catégories.

Selon la catégorie de la recherche, les obligations administratives et réglementaires seront différentes (voir *Figure 13*), les plus strictes étant les études classées en RIPH 1.

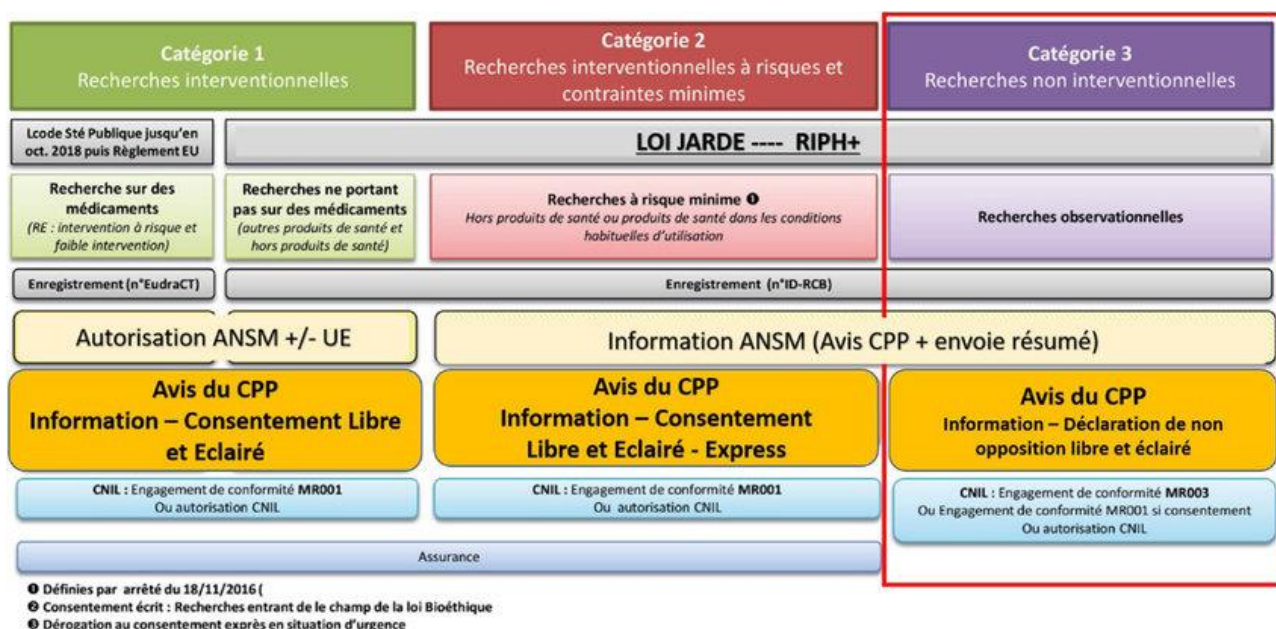


Figure 13 : Schéma des démarches réglementaires selon la catégorie de l'étude (82).

Les études catégorisées en RIPH nécessitent toutes un avis favorable du CPP. Comme vu précédemment, il s'agit d'un comité indépendant composé de deux collègues, l'un scientifique et l'autre éthique, en charge de faire respecter les droits des personnes qui se prêtent à la recherche. Selon la catégorie de la recherche, une demande d'autorisation ou une information de l'ANSM sera nécessaire. Seules les études catégorisées en RIPH 1 nécessitent une autorisation de l'autorité française compétente, l'ANSM. Les études catégorisées en RIPH 2 et 3 ne requièrent que l'information de cette autorité.

3.2. Exclusion de la loi Jardé

Avec l'application de la Loi Jardé en France, certaines études, notamment sur des produits cosmétiques, se sont retrouvées catégorisées en RIPH, entraînant une augmentation des démarches et obligations administratives et réglementaires. La réaction fut immédiate avec une diminution très importante du nombre d'études cliniques ne portant pas sur des médicaments : la loi Jardé a eu pour conséquence de faire fuir les Promoteurs vers d'autres pays.

Pour pallier à cette problématique, un décret est sorti, le Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine (83).

L'article R.1121-1. A été modifié et redéfini ce que sont les recherches impliquant la personne humaine :

« I. Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

- 1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;*
- 2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques. »(83).*

Ce même article liste les exclusions des RIPH :

« II.-1° Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent :

- a) Pour les produits cosmétiques, conformément à leur définition mentionnée à l'article L. 5131-1, à évaluer leur capacité à nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état le corps humain ou corriger les odeurs corporelles ;*
- b) A effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;*
- c) A effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ;*
- d) A réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.*

2° Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.

3° Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel mentionnées au I de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations prévu au 2° du II du même article. » (83)

Le décret n°2017-884 du 9 mai 2017 liste les exclusions de la loi Jardé. Cela permet un allègement, notamment pour les études de produits cosmétiques qui étaient catégorisées en études RIPH. Ce décret a eu pour conséquence de faire passer ces études en hors Loi Jardé (Figure 13). Les démarches sont plus simples et moins strictes, un avis du CPP n'est pas requis, ni même une information auprès de l'ANSM, pas d'obligation d'assurance, pas d'engagement MR00x. La connaissance de la loi Jardé et le décret listant les exclusions de cette loi, permettent de connaître les démarches réglementaires obligatoires et facultatives pour une étude donnée. D'un point de vue administratif et réglementaire, exclure les produits cosmétiques de la Loi Jardé permet de simplifier les études en France. Cependant, les aspects éthiques applicables aux études restent valables.

4. Les aspects éthiques

L'éthique est à différencier des textes réglementaires. Tandis que les lois sont un ensemble d'exigences juridiques codifiant et régulant une société, l'éthique correspond à un ensemble de principes et de valeurs qui guident la conduite et le comportement d'un individu.

Dans le domaine des recherches, l'éthique a souvent posé question suite à des actes justifiés par l'enrichissement de connaissances. Ce fut le cas pour le procès de Nuremberg, où 20 médecins et 3 scientifiques ont été jugés pour leur implication dans des expérimentations médicales sur des êtres humains issus de camps de concentration. Ces expériences ont participé à l'effort de guerre côté allemand. La responsabilité de ces médecins a posé question sur le domaine éthique, car, à cette époque, aucune loi ne codifiait la recherche.

L'élaboration du code de Nuremberg constitue les bases de l'éthique en matière de recherche clinique, avec l'instauration de 10 principes fondamentaux régissant la recherche médicale, notamment le principe de participation du sujet libre et éclairé.

Aujourd'hui, l'éthique clinique et la loi se mêlent, avec des lois bioéthiques. En France ces lois bioéthiques ont vu le jour en 1994, puis révisées en 2004, en 2011 et en 2019. Les révisions accompagnent les progrès du domaine. Ces lois visent à instaurer, dans le droit français, des exigences juridiques permettant d'encadrer la recherche dans le domaine de la santé et éviter les dérives. Les droits, la sécurité et la dignité des volontaires doivent toujours primer sur la science et la médecine.

Les centres d'étude ont l'obligation de réaliser leur test en conformité avec la réglementation en vigueur. Cependant, leur fonctionnement est à part, par rapport aux recherches impliquant la personne humaine avec des médicaments.

Chapitre 3 : Les centres d'étude

En général, les centres d'étude réalisent des évaluations d'efficacité et/ou de tolérance de produits dermatologiques. Nous sommes alors en fin de développement du produit pour obtenir les résultats en termes d'efficacité et/ou de tolérance afin d'être mis sur le marché. Comme nous avons pu le voir précédemment, il y a trois types d'études : *in-vitro*, *ex-vivo* et *in-vivo*. Tous les centres d'études ne réalisent pas les trois types mais ils se spécialisent dans une des catégories d'études. Leur fonctionnement reste néanmoins identique.

Pour comprendre le fonctionnement d'un centre d'études cliniques, nous allons suivre une étude fictive demandée au laboratoire SPINCONTROL. Cette étude concerne un mascara noir « Hello Morning » de la marque Camélé-one. Cette nouvelle marque connaît un grand succès pour sa collection de fards à paupière, aux couleurs étonnantes. Le service Recherche et Développement, avec l'aide du service Marketing, souhaite lancer un mascara allongeant, qui complèterait leur gamme pour les yeux et serait vendu ensemble pour les fêtes de fin d'année. Le prototype est prometteur. Ce que veut le Promoteur de l'étude, Mme DURAND, responsable de l'évaluation clinique de la marque Camélé-one, c'est prouver l'effet « allongeant » du mascara. Pour cela, le laboratoire SPINCONTROL lui propose de réaliser des mesures de la longueur des cils des deux yeux de chaque volontaire, avant puis après application du produit. Cette mesure permet de rendre compte de l'évolution de la longueur des cils des volontaires avec l'application du produit. La justification sert à prouver l'effet auprès des autorités et constitue en partie le DIP du produit. De plus, cet effet sera l'argument de vente du produit comme nous le montre la Figure 14. A l'évaluation de l'efficacité, Mme DURAND souhaiterait ajouter la mention « testé dermatologiquement ». Pour cela, le laboratoire lui propose de suivre la tolérance du produit par un ophtalmologue.



Figure 14 : Promotion du produit fictif « Camélé-one »

1. Les acteurs des études dermatologiques

De nombreux acteurs entrent en jeu dans cette étude. Leurs rôles seront décrits par la réglementation des BPL et des BPC.

1.1. Le Promoteur

Pour notre étude fictive, le Promoteur est Mme DURAND et son rôle est essentiel. Le Promoteur est une personne physique ou morale (institution ou société) ayant la responsabilité juridique, logistique et financière de l'étude. Il finance l'étude et le produit. Il est le responsable et assurera l'étude en responsabilité civile. Par exemple, si un effet indésirable lié au produit survient chez des volontaires de l'étude et qu'ils se retrouvent hospitalisés, c'est l'assurance du Promoteur qui indemniserait les volontaires. Le Promoteur est à l'initiative de l'étude clinique et gère son déroulement : l'organisation, la mise en place, le suivi, la qualité. Il va choisir le ou les centres investigateurs de sa recherche, ainsi que le ou les Attachés de Recherche Clinique (ARC). Il est le décideur final. Le Promoteur est l'interlocuteur privilégié des autorités compétentes et du Comité de Protection des Personnes (CPP). Il sera en charge des démarches administratives et législatives concernant la recherche. A l'issue de l'étude clinique, il aura la propriété des résultats et des analyses issus de celle-ci.

1.2. L'Investigateur

Le centre Investigateur est le lieu où se déroule l'essai : pour notre étude il s'agit du laboratoire SPINCONTROL. Cependant, le centre d'étude nécessite un Investigateur. C'est une personne physique, professionnel de santé, qui a la charge de l'étude. Il a pour rôle de diriger et de surveiller

la réalisation. Chez SPINCONTROL, l'Investigateur est le médecin affecté à l'étude ou le Directeur du groupe SPINCONTROL-BIO-EC qui est Docteur en Pharmacie. L'Investigateur a la responsabilité de la réalisation de l'étude. Il est notamment responsable de son personnel et de sa qualification. L'investigateur et son centre sont responsables des incidents qui peuvent se produire au cours de l'étude et qui sont liés à la mise en place de l'étude ou à l'infrastructure. Par exemple, un volontaire qui tombe dans les escaliers du bâtiment de SPINCONTROL relève de la responsabilité de l'Investigateur alors que la survenue d'un événement ou un effet indésirable tient de la responsabilité du Promoteur. C'est pourquoi, il assure son activité avec une assurance en responsabilité civile.

Quand il n'y a qu'un seul centre, on parle d'étude monocentrique. Lorsque plusieurs centres réalisent une même étude, on parle d'étude multicentrique. Le centre investigateur doit disposer de toutes les ressources pour réaliser les études cliniques : son personnel, ses locaux, ses équipements, etc.

1.3. Le coordinateur

Au sein de SPINCONTROL, une fois le devis établi et signé, les études cliniques sont confiées à des coordinateurs d'étude. Ils sont en charge de la rédaction des documents d'études, de la gestion de l'étude, de l'analyse des résultats, des dysfonctionnements liés à l'étude, des techniciens... Ils sont en lien permanent avec le Promoteur. Les coordinateurs sont les interlocuteurs privilégiés de SPINCONTROL. Ils suivent l'étude de A à Z et font le lien entre les services de SPINCONTROL et le Promoteur. Ils sont chargés, à partir des demandes et du devis, de réaliser l'étude. Ils réalisent la rédaction du protocole, l'analyse des résultats et leur mise en forme dans le rapport. Ils vont également corriger les éventuels dysfonctionnements de l'étude.

1.4. Le service qualité

Le service qualité a un rôle important tout au long des études cliniques. Il effectue le contrôle qualité des documents d'étude. Cela permet de proposer un service de qualité avec un haut niveau d'exigences dans la réalisation des études et dans l'élaboration des documents d'étude. Il va mettre en place tout le système qualité essentiel à l'étude pour donner des résultats et des conclusions non contestables.

1.5. Le service réglementaire

Le service réglementaire est contacté au moment de l'étude de faisabilité. Son rôle est de vérifier que, d'un point de vue réglementaire, l'étude est faisable. Le service a un rôle dans les démarches initiales administratives et réglementaires peuvent être effectuées par le service réglementaire de l'Investigateur ou du Promoteur.

1.6. Les volontaires

Les volontaires sont la « matière première » des études cliniques, sans volontaires il est impossible de réaliser des études cliniques. Ils sont aussi acteurs de l'étude, ils testent le produit et leur implication est très importante pour le centre car elle aura un impact sur l'étude, notamment au niveau du respect des consignes.

2. Les tests réalisés par les centres d'études

2.1. Evaluation de l'efficacité du produit dermatologique

Comme expliqué précédemment dans le Chapitre 2 : Les aspects éthiques et réglementaires, le fabricant doit apporter la preuve aux autorités des allégations et des revendications d'efficacité de son produit.

Pour un produit cosmétique par exemple, le Règlement Européen N°1223/2009 (35) précise que « *Pour l'étiquetage, la mise à disposition sur le marché et la publicité des produits cosmétiques, le texte, les dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou non ne peuvent être utilisés pour attribuer à ces produits des caractéristiques ou des fonctions qu'ils ne possèdent pas* ».

Pour cela, le fabricant réalise des études d'efficacité afin de recueillir des résultats statistiquement significatifs pour appuyer les caractéristiques ou les fonctions de son produit. D'ailleurs, les résultats de ces études sont la base de communication pour la future promotion du produit. Il existe plusieurs catégories de tests d'efficacité reconnues par l'Union Européenne. Le Promoteur a le droit d'utiliser une ou plusieurs catégories, mais doit indiquer dans la publicité qu'il fera de son produit, comment les données des revendications d'effets du produit ont été recueillies et analysées, afin de ne pas tromper les consommateurs.

Parmi les catégories de tests d'évaluation, en général nous trouvons chronologiquement les tests *in-vitro* et les tests *ex-vivo* puis les tests *in-vivo* (sur panel de volontaires) qui sont réalisés en fin de développement du produit. Le choix du type d'étude revient au Promoteur qui initie l'étude car l'Union Européenne et le Règlement Européen N°1223/2009 (35) n'imposent pas un type d'étude par catégorie de produit. La majorité des études d'efficacité du produit sont réalisées en *in-vivo* mais cela n'est pas imposé, le Promoteur peut choisir une étude *ex-vivo*. Cependant, le type d'étude choisi doit être justifiable.

2.1.1. Test in-vitro

Les tests *in-vitro* concernent les « *réactions chimiques, physiques, immunologiques ou toutes les expériences et recherches pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant. (On réalise in-vitro des cultures de tissus, la synthèse d'hormones, etc.)* »(84).

Ce type d'étude est très utilisé pour les études de sécurité ou pour prouver l'innocuité d'un produit cosmétique et vérifier que celui-ci n'entraîne pas de toxicité ou de sensibilisation au niveau des cellules. Il peut être utilisé dans certains cas pour démontrer l'efficacité du produit (85,86). Il est possible d'utiliser un test *in-vitro* pour démontrer l'effet protecteur d'un produit de protection solaire par l'évaluation des lésions de l'ADN après exposition.

2.1.2. Test ex-vivo

Les tests *ex-vivo* sont des expérimentations effectuées sur des explants en culture (87). Il s'agit de tests d'efficacité du produit cosmétique sur des cultures cellulaires humaines provenant de tissus divers appelés « *explants* » (88) (cellules épithéliales, cellules de tissus adipeux, cellules de cheveux ou cuir chevelu). Les modèles permettent de s'approcher des conditions réelles d'utilisation du produit, sans pour autant utiliser le produit directement sur des volontaires. Il est possible de tester des principes actifs ou des produits finis et de voir l'impact qu'ils ont sur les cellules humaines. Contrairement aux études *in-vivo*, pour les études *ex-vivo*, il est possible de comprendre le mécanisme d'actions du produit par des observations sur les cellules et leurs marqueurs. Il est possible aussi d'observer l'activité cellulaire et sa variation en fonction de l'utilisation de certains produits. Par

exemple, les produits à base de rétinol irritent légèrement la barrière cutanée et entraînent ainsi une augmentation de l'activité des cellules de la peau, rendant alors celle-ci plus lisse et plus homogène. Cette activité est visible et mesurable avec des tests *ex-vivo*.

Ce type d'étude est utilisé également pour démontrer l'efficacité d'un produit de protection solaire (88). Les cellules sont exposées à des sources d'irradiations lumineuses et l'on observe la morphologie cellulaire post exposition et l'apparition de marqueurs spécifiques après une exposition aux rayons UV (UVA responsables des cancers et du vieillissement cutané et UVB responsables des coups de soleil).

2.1.3. Test in-vivo

Les tests *in-vivo* représentent la grande majorité des études d'efficacité d'un produit dermatologique. Ils sont définis comme étant « *des interventions pratiquées sur l'être vivant, soit à titre d'expérimentation ou de recherche, soit dans un dessein diagnostique ou thérapeutique.* » (89). Les études sur des modèles animaux pour ces tests ne sont plus autorisées depuis 2004 (90), elles sont donc réalisées sur un panel de volontaires représentatif de la population ciblée par le produit.

Pour les tests sur un panel de volontaires, plusieurs types de tests sont possibles. On peut choisir de réaliser des tests issus de méthodes objectives qui peuvent être instrumentales et/ou sensoriels et/ou émotionnelles, ou de méthodes cliniques avec le scorage d'un ou plusieurs paramètres par un médecin, ou de méthodes subjectives avec l'auto-évaluation ou des questionnaires de satisfaction (91,92). Une même étude peut comporter plusieurs types de tests afin que les données et les analyses soient complémentaires. Pour toutes ces méthodes, le principe est de recueillir des données sur le produit et d'en faire une analyse statistique pour savoir si le résultat est ou non significatif. Un résultat significatif signifie que ce qui est observé n'est pas dû au hasard mais à l'utilisation du produit.

Parmi les méthodes objectives, on trouve les techniques instrumentales (91,92). Elles consistent à effectuer des mesures non invasives, validées par un ou plusieurs paramètres sur les volontaires à différents temps, afin de rendre compte d'une évolution en faveur ou en défaveur du produit. Les mesures sont réalisées dans des conditions environnementales contrôlées et selon un protocole strict, pour se rapprocher au maximum des conditions d'utilisation du produit et éviter les biais qui sont des erreurs liées à la mise en œuvre de la méthode. Les biais peuvent prendre plusieurs formes. Prenons l'exemple d'un cornéomètre qui mesure l'hydratation des couches superficielles de la peau. Si l'analyse des données issues de cette technique est significative avec une augmentation de l'hydratation de la peau alors le produit est hydratant et peut le revendiquer dans sa publicité. Cependant, un mauvais contrôle de l'environnement, comme par exemple la température de la pièce durant ce test, peut conduire à une hydratation qui ne varie pas, par le fait que les volontaires ont eu la peau qui se déshydratait sous la climatisation de la pièce.

Il existe de nombreuses techniques pour prouver un effet. Ces techniques peuvent être couplées à une évaluation par un médecin spécialisé dans le domaine concerné, pouvant apporter des précisions comme les caractéristiques de la peau.

Les techniques instrumentales ne sont pas la seule option pour mesurer l'efficacité d'un produit, d'autres approches sont possibles notamment une approche émotionnelle (91,92). Il est possible de mesurer les émotions et de réaliser une analyse émotionnelle au moyen de techniques non invasives, pour rendre compte de variations cognitives ou comportementales chez les volontaires. On peut ainsi mesurer l'activité cardiaque ou la réponse électrodermale d'un sujet pour établir une variation dans

les émotions de celui-ci. Ces techniques permettent de justifier des allégations émotionnelles comme des allégations « bien-être » pour des produits cosmétiques entre autres.

Il est possible de réaliser une analyse sensorielle (91,92) du produit. Il s'agit d'une analyse de données basées sur les sens avec un score exprimé par trois experts entraînés à cette approche, qui vont scorer un ou plusieurs paramètres.

Un autre type d'étude est possible avec des méthodes cliniques (91,92). Il s'agit d'études sous la supervision d'un médecin spécialiste. L'expertise de celui-ci est utilisée afin d'évaluer l'efficacité d'un produit, par un score d'un ou plusieurs paramètres cutanés, capillaires ou ophtalmologiques. L'expert est spécialisé dans le domaine de l'étude (dermatologues ou ophtalmologues). Il va procéder à un examen clinique du volontaire et établir un score basé sur une échelle gradée. C'est donc une évaluation d'un paramètre par un professionnel de santé, qui sera donnée à T0 par un score pour chaque sujet, et sera réévaluée à chaque temps pour rendre compte de variations.

Le Promoteur peut aussi choisir de réaliser des tests consommateurs (91,92). Ces tests consistent à recueillir la perception d'efficacité ressentie par le volontaire au moyen d'un questionnaire d'auto-évaluation ou de satisfaction. Un panel représentatif de la population cible est sélectionné. Les volontaires reçoivent le produit à leur domicile pour une période définie par le Promoteur. L'ensemble du panel va tester le produit et donner son avis sur plusieurs critères définis par le Promoteur, dont la perception d'efficacité. Les volontaires répondent à un ou plusieurs questionnaires, de T0 (avant le début de son utilisation) à T_{imm} (immédiatement après l'application du produit) ou à T_n (correspondant aux visites des volontaires sur site entre T0 et T_{final}). A l'issue de ce test, les réponses aux questionnaires sont récoltées, puis traitées statistiquement, pour savoir dans quelles mesures les volontaires trouvent le produit efficace ou dans quelles mesures les volontaires sont satisfaits du produit. Ces tests permettent de promouvoir le produit avec, par exemple, un pourcentage de personnes satisfaites.

Pour notre étude Camélé-one, le Promoteur a choisi de réaliser un test instrumental sur un panel de 30 volontaires. Il s'agit de prendre une photo de chaque œil avant et après l'application du mascara (voir Figure 15). L'étude se déroulera sur une journée avec un T0 puis un T_{final} correspondant à T+30minutes. Le but est d'analyser la longueur moyenne des cils sur les deux yeux et d'en montrer l'évolution suite à l'utilisation du mascara.

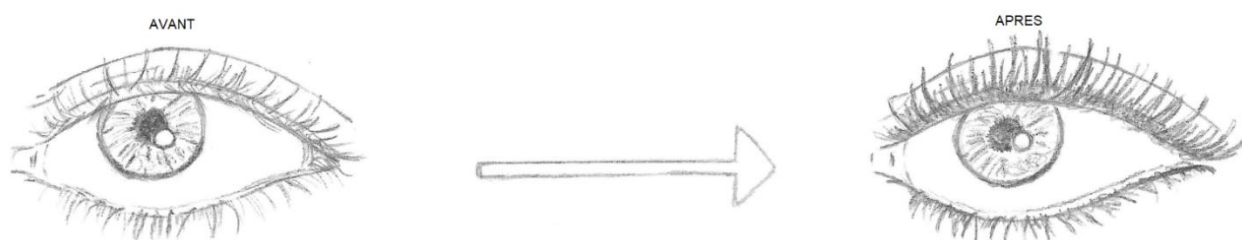


Figure 15 : Photos avant et après l'utilisation de mascara.

2.2. Evaluation de la tolérance

Les études cliniques ne sont pas seulement intéressantes pour juger de l'efficacité d'un produit mais aussi pour apprécier la tolérance dermatologique ou ophtalmologique. Ces études ont pour but d'évaluer la tolérance après l'utilisation d'un ou plusieurs produits (93). Ce genre d'étude consiste à utiliser le produit sur des volontaires (*in-vivo*) ou des cellules humaines (*ex-vivo* ou *in-vitro*), et voir si la peau ou les cellules réagissent au produit.

Les études de tolérance se font sur tous types de peau, après une seule application ou après des applications répétées, généralisées ou localisées autour ou sur la zone en contact avec le produit. A la différence de l'allergie, l'intolérance ne fait pas intervenir de composante immunologique, ni de mécanisme inflammatoire (94). Elle peut intervenir sur des peaux sensibles, appelées aussi « réactives » car elles ont, à un moment, une tolérance moindre et réagissent plus rapidement que les peaux non sensibles. L'intolérance à un produit peut aussi se produire sur des peaux non sensibles, avec une réaction à l'application du produit.

Par exemple, le laboratoire SPINCONTROL réalise des évaluations de la tolérance de produits dermatologiques par une évaluation dermatologique des volontaires avant et après utilisation du produit. Le dermatologue cherche les signes de réaction cutanée. Cette réaction peut apparaître avec des signes fonctionnels (tiraillements, picotements, brûlures, démangeaisons...) et/ou cliniques (94) (95) (rougeurs, œdèmes, pigmentation ou dépigmentation, desquamations, sécheresse, vésicules, fissures,...).

Pour notre étude « Camélé-one », un ophtalmologue va examiner la réaction dermatologique de la zone oculaire et péri-oculaire avant puis pendant 30 minutes après l'utilisation du mascara. Le praticien va recueillir les signes cliniques (rougeurs, desquamation,...) et les signes fonctionnels (démangeaison, chaleur, ...). De la même manière que pour l'efficacité, cette évaluation permettra de statuer sur la tolérance à l'échelle individuelle (pour un volontaire donné) et globale (pour l'ensemble des volontaires) pour définir la tolérance du produit.

Les possibilités d'études sont nombreuses, cela va dépendre du produit et des revendications voulues par le Promoteur, c'est une discussion entre le centre Investigateur et le client. Peu importe le type d'étude réalisée, l'organisation générale reste identique entre les centres d'étude.

3. L'organisation d'une étude

Chaque centre a ses propres procédures et son propre fonctionnement. Cependant, pour être en conformité avec la législation et les demandes du client, il est nécessaire d'avoir une organisation qui s'appuie sur les textes réglementaires et les référentiels. Les centres auront donc un fil conducteur lors de la réalisation de leurs études avec un fonctionnement commun. Les pratiques dans les centres d'études ont évolué depuis quelques années notamment en lien avec les évolutions de la recherche impliquant la personne humaine portant sur le médicament. En effet, les laboratoires d'études dermatologiques s'inspirent des BPC et des pratiques ICH E6 pour rendre son importance au respect des droits et du bien-être des volontaires dans l'organisation des études, mais aussi en termes de reconnaissance des résultats de leurs études.

Pour illustrer cette organisation, nous allons suivre ensemble l'étude Camélé-one et son nouveau mascara. L'étude va durer le temps de visite des volontaires au centre d'étude.

Le Promoteur entre en contact avec le centre investigateur avec une demande d'étude. Ensemble, ils vont convenir du cahier des charges de l'étude en prenant en compte le produit et les revendications voulues afin de définir les techniques, le nombre de volontaires et les délais. Pour rappel, le laboratoire Camélé-one veut prouver l'effet « allongeant » du mascara et ajouter la mention « testé dermatologiquement ».

La deuxième étape est l'élaboration du protocole sur la base du devis préalable. Le protocole d'étude est un document officiel important de l'étude (cf. Figure 16). En effet, celui-ci décrit la méthode de réalisation de l'étude, il doit donc être clair, écrit et détaillé pour décrire le déroulement de l'étude. Parmi les éléments qui sont importants dans la rédaction du protocole, nous trouvons la randomisation. La randomisation est utilisée pour éviter les biais qui sont sources d'erreur dans le résultat des études cliniques. Cela consiste à attribuer aléatoirement le patient dans une catégorie. On peut attribuer aléatoirement : le groupe pour des comparaisons intergroupes, ou le premier produit qui est testé, ou bien le côté de réalisation de la mesure. Pour notre étude, on attribue aléatoirement le premier œil (droit ou gauche) maquillé pour une étude mascara pour chaque volontaire.

Ce document est contrôlé, comme tous les documents d'études (les résultats et le rapport), car ces documents constituent la preuve de l'efficacité et/ou de la tolérance.

SPINCONTROL
au service de la patiente

PROTOCOLE CONFIDENTIEL
 Ref: XX-XXXX-XX-SE21

**EVALUATION DE L'EFFET ALLONGEANT D'UN MASCARA APRES APPLICATION UNIQUE
DU PRODUIT SUR UN PANEL DE 30 VOLONTAIRES FEMININ AGES ENTRE 20 ET 35 ANS**

PAR :

❑ **ANALYSE DE L'EFFET ALLONGEANT D'UN MASCARA A PARTIR DE 5 PHOTOS
NUMERIQUES DE 5 DEUX YEUX SOUS LUMIERE DIFFUSE**

PRODUIT TESTÉ:

Mascara noir "Hello Morning"

Promoteur :
LABORATOIRE CAMELE-ONE
 238 avenue du Général Reptile
 37000 TOURS
 FRANCE

Investigateur :
 Laboratoire SPINCONTROL
 Spécialisé dans l'évaluation de l'efficacité et
 de la tolérance de produits
 238, rue Giraudeau
 37000 Tours - FRANCE

Laboratoire disposant d'une autorisation de lieu délivrée
 par l'ARS "Centre-Val de Loire" pour les produits
 cosmétiques, les compléments alimentaires et les
 dispositifs médicaux

Version n°01 – SEPTEMBRE 2021

Système de management
de la qualité certifié



 Liberté • Égalité • Fraternité
 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Figure 16 : Page de couverture du protocole de notre étude fictive (79)

Une fois le protocole validé, les volontaires vont être recrutés, la phase de recrutement est essentielle pour la mise en place d'étude. En effet, avec un nombre insuffisant de volontaires, l'étude ne pourra pas avoir lieu. Pour recruter un grand nombre de personnes avec des caractères physiques particuliers et spécifiques comme la longueur de cils pour notre étude, le centre doit disposer d'un panel suffisant. Cela peut s'avérer problématique pour un centre car il faut disposer d'un panel suffisant en termes de nombre tout en étant diversifié et spécifique. Pour notre étude, le nombre de panélistes demandé est de 30 femmes âgées de 20 à 35 ans présentant des cils moyens à longs. Certains centres, comme c'est le cas du laboratoire SPINCONTROL prévoit 10% de volontaires supplémentaires pour pallier aux désistements ou sorties d'étude soit 3 personnes pour notre étude.

Les volontaires vont être triées dans la base de données du panel en fonction des critères d'inclusion tel que l'utilisation de mascara ou la longueur de leurs cils (court, moyen, long). Les volontaires présélectionnées vont être appelées pour vérifier le respect des critères d'inclusions et de non-inclusions. Si ces critères sont respectés, la volontaire disposera d'un créneau de rendez-vous pour la visite d'inclusion. Lors de cette visite, les critères d'inclusion et de non-inclusion sont revus par le technicien. Le volontaire inclus sera intégré dans l'étude et remplira les documents prouvant son information et son accord pour participer à l'étude. Les informations sur l'étude sont données aux volontaires : on leur présente les contraintes, les bénéfices, la contrepartie financière, les dates de visite, ... Le volontaire est inclus dans l'étude à partir du 1er jour de la date de signature de son consentement. Des mesures peuvent être effectuées selon la demande du client. A chaque visite, les techniques de l'étude sont réalisées par le personnel qui remplira le CRF (Case Report Form), : c'est un cahier d'observations où sont reportées toutes les informations concernant l'étude pour un volontaire donné). A la fin de la dernière visite, le CRF sera rangé dans le classeur d'étude, afin d'apporter la preuve de ce qui a été fait et cela pour chaque tâche réalisée à chaque visite.

L'étape suivante consiste à réaliser les mesures, comme le prévoit le protocole. La prise en charge des volontaires devient importante lors de la réalisation de l'étude, il faut prévoir toutes les informations sur l'étude qui sera transmis aux volontaires, car ceux-ci peuvent se retirer à tout moment. Tout doit être conforme au protocole autant que possible, cela ne signifie pas que l'étude est abandonnée si une erreur se produit. Chaque dysfonctionnement, erreur ou déviation au protocole, fait l'objet de rapport et est consigné dans le rapport d'étude.

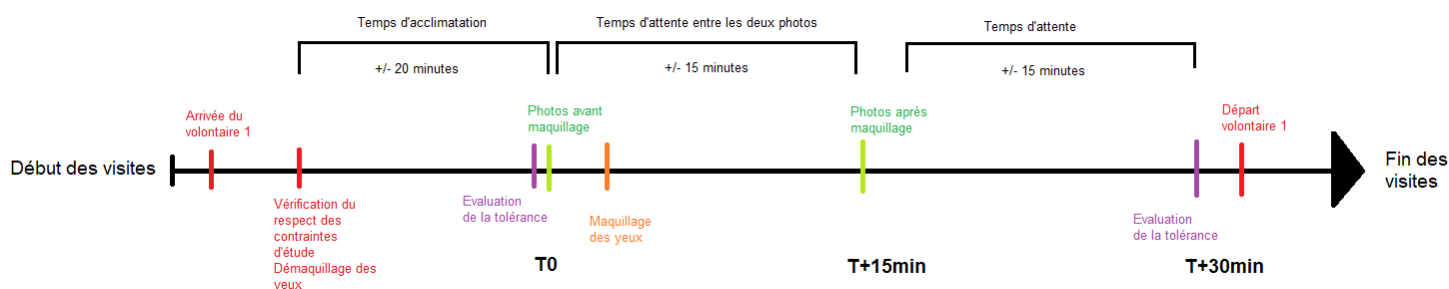


Figure 17 : Déroulement de l'étude Camélé-one.

Chaque volontaire va arriver à son heure de rendez-vous et devra attendre 20 minutes de temps d'acclimation qui permet au corps humain de revenir à des conditions normales de fonctionnement. A l'issue de cette attente, l'évaluation de la tolérance et les photos des deux yeux vont être réalisés. Puis chaque volontaire va se maquiller sous la supervision d'un technicien d'étude qui est chargé de s'assurer que les volontaires se maquillent toutes de la même manière conformément au protocole. Les volontaires vont attendre 15 minutes à l'issue duquel les photos après maquillage vont être

réalisées. L'étude comporte aussi une évaluation de la tolérance du produit à T0, puis à T+30minutes (Figure 17). Cette évaluation est réalisée par un ophtalmologiste missionné sur l'étude, qui va enregistrer à T0 puis sur les 30 minutes qui suivent l'application du mascara, les signes cliniques (rougeurs, desquamation,...) et les signes fonctionnels (démangeaison, chaleur, ...). Les données vont être recueillies puis analysées (cf. Figure 17) afin de rendre compte des résultats et de conclure sur le produit et la problématique de l'étude. Les résultats sont des données chiffrées permettant d'objectiver une allégation ou une revendication, sur un échantillon statistiquement représentatif de la population cible du produit. Dans la pratique, ce sont les données brutes issues des mesures sur les volontaires, mises en forme et analysées à l'aide d'outils statistiques. L'analyse statistique permet d'apporter la preuve scientifique et mathématique de l'efficacité du produit.

Pour notre étude, cette analyse permet de mettre en lumière une augmentation de la longueur des cils de 63%. Cela correspond à l'évolution moyenne de la longueur des cils sur les deux yeux. Cette donnée est significative, justifiée par le test de Student, avec un p -value de 7.85×10^{-20} (voir Figure 18), qui est inférieur à 5.00×10^{-2} . On peut donc conclure que l'augmentation de la longueur des cils supérieurs n'est pas due au hasard, mais bien à l'utilisation du produit. Cette augmentation est en faveur du produit, c'est ce que l'on recherche pour un effet allongeant. Cette analyse pourra donc être utilisée par le Promoteur pour le marketing de son produit : dans sa publicité, il pourra dire que le mascara augmente la longueur des cils de 63%.

XX-XXXX-XX-SE21			
Analyse de l'évaluation clinique in vivo de l'effet allongeant sur les deux yeux d'un mascara à partir de photos			
TESTS STATISTIQUES			
Test de Shapiro-wilk avec H0 : la population suit une loi normale			
		p =	
T+15minutes-T0		3,16E-02	H0 vérifié
Si H0 rejeté --> utilisation d'un test Wilcoxon			
Si H0 vérifié --> utilisation d'un test de Student			
Comparaison dans le temps			
		p =	Significativité
T+15minutes-T0	Test de Student avec un risque alpha à 5%	7,85E-20	OUI
Oui : différence significative			
Non : différence non significative			

Figure 18 : Analyse statistique du mascara "Hello Morning »(79)

La dernière étape est celle du rapport. Le rapport d'étude est un document officiel, construit à partir du protocole de l'étude. Il s'agit du protocole d'étude, écrit au passé, car au moment de sa rédaction les mesures ont été réalisées et analysées, et les résultats ont été envoyés au Promoteur. Si le protocole est le déroulement théorique de l'étude, le rapport est le reflet de la réalité de l'étude. Par exemple, au niveau des volontaires, il ne s'agit plus du nombre théorique de volontaires à recruter, mais du nombre de volontaires sélectionnés et exploités. Les volontaires sélectionnés sont ceux qui ont été

inclus dans l'étude, les volontaires exploités sont ceux qui ont été inclus et dont les données ont été exploitées. Les données non exploitées peuvent être dues à l'absence ou la sortie d'étude du volontaire, ou bien parce que les données recueillies ne sont pas techniquement exploitables. Le rapport se termine par la synthèse des conclusions positives de chaque technique. Concrètement, tous les résultats finaux sont analysés et commentés, ainsi que les événements indésirables et les déviations. La conclusion reprend toutes les analyses statistiquement significatives en faveur du produit qui permettent de justifier de l'effet du produit.

La Figure 19 schématise l'ensemble de ces étapes.

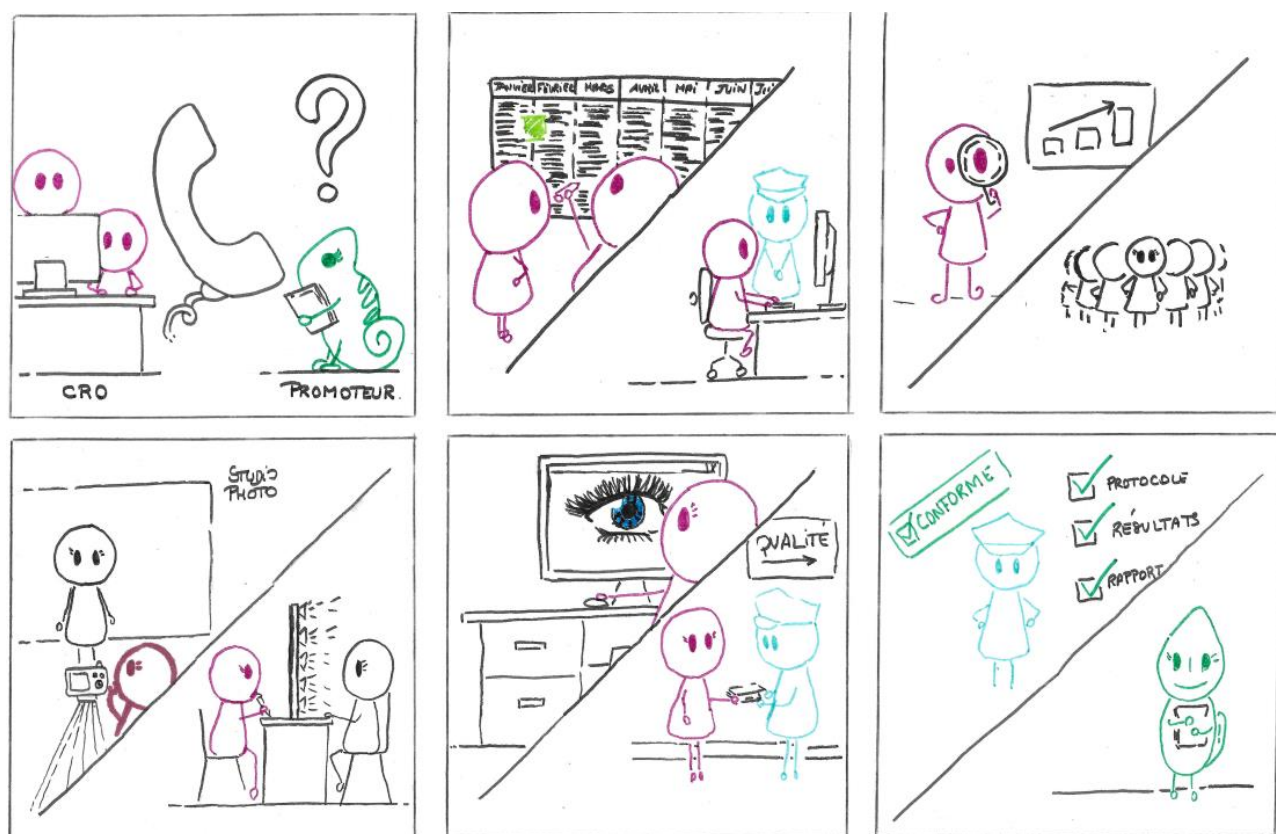


Figure 19 : Schéma récapitulatif de l'étude Camélé-one

En ce qui concerne les études *in-vitro* et *ex-vivo*, le déroulement est identique, sauf pour toute la partie concernant les mesures. Il s'agit de tests réalisés sur des cultures cellulaires ou sur des explants. Tout comme les études cliniques, l'environnement est contrôlé. Les conditions de réalisation de l'étude sont prévues par le protocole et le système documentaire du centre. Les résultats sont analysés statistiquement, contrôlés et rendus au Promoteur de l'étude via le rapport.

Pour que les résultats des études soient crédibles, non contestables et reconnus sur un plan international, le centre d'étude doit mettre en place un système qualité. Les standards qualité évoluent pour amener les centres à se rapprocher de la qualité demandée aux études portant sur des médicaments, tout en gardant une souplesse liée à leur domaine.

DEUXIEME PARTIE : LA QUALITE ET LES ETUDES CLINIQUES DERMATOLOGIQUES

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que la réglementation de la recherche clinique dans l'Union Européenne et en France, évolue rapidement. Suite à des scandales, et pour protéger le consommateur, les textes législatifs deviennent de plus en plus stricts et la loi se durcit progressivement. Pour accompagner la réglementation du domaine, la qualité, appliquée jusque-là pour des études cliniques soumises aux BPC, ou sur les sites industriels en charge de la fabrication ou du conditionnement de produits dermatologiques, s'étend maintenant à l'activité des CRO et aux études cliniques dermatologiques, pour compléter ces évolutions réglementaires importantes.

Il n'existe pas de référentiel qualité spécifique au domaine des études dermatologiques, pourtant, la qualité intervient à chaque étape de l'étude

Nous allons voir quels sont les référentiels applicables à ces études, puis illustrer cette partie par la mise en place concrète de système de contrôle qualité (SCQ), de système d'assurance de la qualité (SAQ) et de système de management de la qualité (SMQ), avec l'exemple de notre étude fictive.

Chapitre 1 : La qualité intégrée aux études dermatologiques

La qualité dans les études n'est pas seulement réservée aux études portant sur des médicaments, comme nous allons le voir au cours de ce chapitre, elle a sa place dans les études dermatologiques et peut apporter une réelle valeur ajoutée.

1. Les textes règlementaires et administratifs.

Une étude, qu'elle soit clinique ou non, nécessite de mettre en place et d'appliquer des standards qualités. Ceux-ci peuvent être obligatoires, comme les Bonnes Pratiques de Laboratoires pour les études dermatologiques *in-vitro* et *ex-vivo*, ou facultative, comme pour les Bonnes Pratiques Cliniques pour les études dermatologiques *in-vivo*. A cela s'ajoutent les référentiels ISO qui permettent d'atteindre un niveau supplémentaire en matière de qualité.

1.1. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire ou BPL

A la différence des études cliniques sur des produits dermatologiques à visée esthétique, les études *in vitro* et *ex-vivo* sont réalisées en laboratoire sans volontaires. Les tests utilisent des cultures (*in-vitro*) ou des explants (*ex-vivo*) de cellules épithéliales, cellules de tissus adipeux, cellules de cheveux ou cuir chevelu.

Les études *in-vitro* concernent les « *réactions chimiques, physiques, immunologiques ou toutes les expériences et recherches pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant. (On réalise in-vitro des cultures de tissus, la synthèse d'hormones, etc.)* » (96). Ce type d'étude est très utilisé pour les études de sécurité qui visent à prouver l'innocuité d'un produit dermatologique et vérifier que celui-ci n'entraîne pas de toxicité ou de sensibilisation au niveau des cellules. Par exemple, les

centres d'études peuvent évaluer l'activité toxique d'un produit cosmétique sur des cultures cellulaires.

Les tests *ex-vivo* sont des expérimentations effectuées sur des échantillons de tissus dermatologiques divers appelés « explants » comme des prélèvements de peau. Les modèles permettent de s'approcher des conditions réelles d'utilisation du produit, sans pour autant utiliser le produit directement sur des volontaires. Par exemple, pour mesurer l'activité de photoprotection / protection solaire à la suite de l'exposition du modèle à la lumière visible, aux infra-rouges et aux ultraviolets, le laboratoire utilise un immunomarquage de la tropoélastine (voir Figure 20). Cette molécule est le précurseur de l'élastine qui est responsable de l'élasticité de la peau : ici le but est, avec un procédé exclusif au laboratoire BIO-EC, d'exposer la peau à la lumière pour mimer l'exposition au soleil.

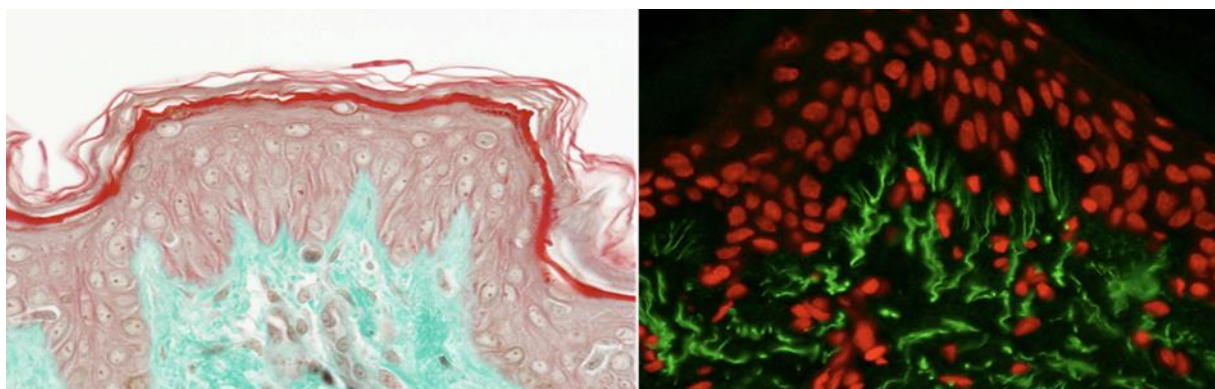


Figure 20 : Coupe de peau entière des marqueurs évalués après irradiation à la lumière visible et marqueurs évalués après irradiation aux rayons infrarouges (images tirées du site internet de BIO-EC (97)).

Ces deux types d'études sont soumis aux Bonnes Pratiques de Laboratoires ou BPL.

Il s'agit, comme pour les BPC, d'un ensemble d'exigences qualités obligatoires qui concerne toutes les étapes des études *in-vitro* et *ex-vivo* réalisées en laboratoire. Celles-ci concernent l'organisation et les conditions dans lesquelles les études de sécurité en lien avec la santé ou l'environnement, sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. Le but là encore est d'harmoniser les pratiques pour renforcer la sécurité, l'intégrité, la fiabilité et la qualité des données, pour permettre une reconnaissance internationale de celles-ci.

Ces BPL sont obligatoires par la directive 2004/10/CE pour tous les essais de sécurité non cliniques, soit les études qui « *consistent en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles on examine un élément d'essai, au laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés et/ou sur sa sécurité des données destinées à être soumises aux autorités réglementaires compétentes* » (98). Néanmoins, lorsque les études *in-vitro* et *ex-vivo* sont utilisées dans le cadre d'études d'efficacité ou de tolérance du produit, l'application des BPL n'est plus obligatoire. Cependant, les installations conformes aux BPL font l'objet d'inspections périodiques par les autorités compétentes afin de les certifier. Cette certification est un gage de qualité pour les futurs promoteurs.

Il est possible de s'inspirer de ces pratiques qui peuvent servir de référentiel qualité pour mettre en place les études dermatologiques.

1.2. Les Bonnes Pratiques Cliniques ou BPC

La grande majorité des études portant sur l'évaluation de l'efficacité de produits dermatologiques sont réalisées en *in-vivo*, c'est-à-dire sur un panel de volontaires.

Pour ce genre d'étude, il n'existe pas de référentiel qualité. Cependant, les centres d'études peuvent s'appuyer sur ce qui se fait dans d'autres études, par exemple le centre peut faire le choix de s'inspirer des Bonnes Pratiques Cliniques et de l'ICH E6 (105), dans la conception et la réalisation des études. En effet, les BPC ne sont obligatoires que pour les études cliniques interventionnelles comprenant un médicament. Le centre d'étude dermatologique ne réalise pas ce genre d'études cliniques. Cette exigence supplémentaire est mise en place notamment par les aspects éthiques de ses études cliniques, ainsi que dans la conception des documents des études cliniques, comme le consentement, et par le contrôle qualité systématique des documents d'études.

Pour rappel, les BPC sont définies comme étant :

« Un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain »(73,74) .

Leurs finalités sont multiples. D'une part, assurer le respect des droits et la protection des personnes se prêtant à la recherche. D'autre part, garantir l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier les données recueillies à l'issue des études cliniques. Ces données doivent être confidentielles. Enfin, par l'application de ces exigences de qualité, les données et les résultats doivent être plus fiables et reproductibles afin d'être reconnus à l'international. Ces exigences se découpent en 8 chapitres résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des chapitres de la décision du 24 novembre 2006(74).

Chapitre	Résumé
N°1	Les 48 termes utilisés sont définis.
N°2	Les grands principes de bonnes pratiques cliniques pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur des médicaments à usage humain, sont présentés.
N°3	Ce chapitre concerne le CPP, sa composition, son fonctionnement et la procédure de demande d'avis.
N°4	Le chapitre décrit les rôles et les missions de l'investigateur
N°5	Tout comme le chapitre 4, ce chapitre décrit les rôles et les missions du promoteur de l'essai.
N°6	Le protocole doit être conforme à l'arrêté du 24 mai 2006 qui fixe son contenu.
N°7	La brochure investigateur doit être conforme à l'arrêté du 19 mai 2006 qui fixe son contenu.
N°8	Les documents essentiels à la recherche avant l'inclusion des volontaires, pendant l'étude et après la fin de la recherche.

Ces pratiques sont un guide permettant d'apporter les exigences générales à satisfaire pour mener une étude sur les personnes humaines.

Les BPC et l'ICH E6 définissent le rôle, les missions et les responsabilités de chaque acteur : le Promoteur, l'Investigateur, le personnel du centre d'étude, l'Attaché de recherche clinique, etc. L'ICH E6 décrit les principes éthiques à respecter pour prendre en compte le patient qui testera le produit avec une importance donnée à l'information du patient et au recueil de son consentement. Le patient doit pouvoir être correctement informé tout au long de l'étude, donner ou reprendre son accord à chaque étape et voir ses droits et son bien-être respectés sur l'ensemble de l'étude. Lié aux patients et à leur bien-être, le référentiel ICH E6 apporte des détails sur l'identification et le report des effets indésirables graves, car ceux-ci peuvent amener les autorités compétentes à suspendre voire arrêter l'étude.

Les exigences concernent aussi les ressources et les installations du centre d'étude décrite brièvement dans le chapitre 4 qui concerne l'investigateur et son centre.

En matière de documentation, les BPC et l'ICH E6 sont plus explicites sur les exigences documentaires et le contenu de ces documents : protocole, amendements, fiche d'informations, etc. Tout ce qui est planifié, réalisé, modifié, collecté, analysé doit être consigné et vérifié. Tout cela pour assurer l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier les données recueillies à l'issue des études cliniques.

Depuis 2004, EMA/CHMP/ICH/135/1995 Guideline for good clinical practice E6(R2)(73), plus communément appelées ICH E6, ont été mises à jour et consolidées, avec une dernière version rentrant en application le 14 juin 2017.

Globalement, le texte a été étoffé tout en gardant le même sommaire. D'autres parties ont été mises à jour avec les nouveaux textes qui lui sont liés. Le chapitre « 4.14. Confidentialité des données » a par exemple été supprimé suite au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

Comme nous avons pu le voir, les BPC sont assez restrictives pour garantir la réalisation d'une étude clinique conforme pour un médicament. Cependant, pour les études cliniques dermatologiques, ces règles sont beaucoup trop strictes, mais l'esprit des BPC peut être appliqué à ces études comme le fait le laboratoire SPINCONTROL, en complément d'autres référentiels comme les normes ISO.

2. Les référentiels ISO

La qualité d'un service ou d'un produit est définie comme étant la capacité de celui-ci à répondre, par ses caractéristiques, aux besoins de ceux qui l'utilisent (99). La qualité est encadrée, entre autres, par les normes « ISO 9000 » qui sont au nombre de 3 :

- ISO 9000 – Principes essentiels et vocabulaire(22) ;
- ISO 9001 – Exigences(100) ;
- ISO 9004 – Lignes directrices pour obtenir des performances durables(101).

La qualité a toute sa place dans les études cliniques dermatologiques, car elle conditionne la bonne réalisation des études. Elle garantit l'exactitude, l'authenticité, la cohérence et la fiabilité des données et donc leur recevabilité et leur reconnaissance sur un plan scientifique.

La qualité permet aussi de garantir le respect de la réglementation en vigueur et d'assurer la satisfaction des clients. Ainsi, dans les études dermatologiques, la qualité permet de garantir l'authenticité et la crédibilité des résultats et des conclusions, complétées par l'application des Bonnes Pratiques Cliniques. Ces dispositions permettent de limiter les erreurs et les oublis qui pourraient biaiser le recueil, l'analyse et l'interprétation des données. La qualité intervient à toutes les étapes de l'étude, de la construction à la réalisation du rapport final (102,103).

Le système qualité s'articule autour de trois systèmes, qui sont apparus successivement au cours de l'Histoire, avec un objectif différent résumé dans la Figure 21 :

- Le système de contrôle de la qualité (SCQ), qui permet de vérifier la qualité du service produit, ici il s'agit d'un contrôle des études cliniques et de leurs documents.
- Le système d'assurance de la qualité (SAQ), qui permet de prévoir et d'anticiper ce qui va être produit par l'entreprise, grâce à la mise en place de procédures, de spécifications et d'enregistrements.
- Le système de management de la qualité (SMQ), afin d'améliorer ce qui a été fait et mis en place, pour augmenter l'efficacité et la performance de l'organisation.

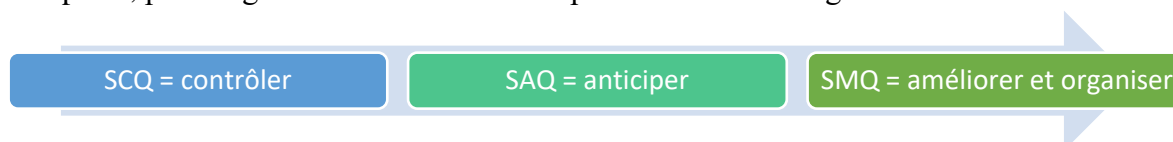


Figure 21 : Les trois systèmes qualités

D'autres référentiels peuvent être utilisés comme la norme ISO 14155, la référence de l'industrie en matière de bonnes pratiques des essais cliniques (104) qui sont utiles pour les CRO réalisant ces études. Cette norme ressemble aux bonnes pratiques cliniques car son but est de « *protéger les droits, la sécurité et le bien-être des personnes participant aux essais et comprend des exigences relatives à une méthodologie appropriée garantissant la crédibilité scientifique des données cliniques* » (104).

Un système qualité s'appuie sur trois sous-systèmes complémentaires qui doivent être adaptés au domaine des études dermatologiques.

Chapitre 2 : Le système qualité d'un centre d'étude

1. Généralités

Comme déjà évoqué précédemment, la qualité est un pilier important dans les études dermatologiques quel que soit leur type car elle permet aux résultats d'être reconnus et non-contestables.

Comme dans tous les secteurs, le système qualité est articulé autour de trois systèmes (cf. Tableau 2) au sein du laboratoire : le système de contrôle de la qualité, le système d'assurance de la qualité et le système de management de la qualité. Chacun complémentaire des autres, ils n'ont pas les mêmes buts.

Tableau 2 : tableau de synthèse des systèmes qualité

	But	Mise en place	Exemple
SCQ	Contrôler	On contrôle la qualité des produits et services	Contrôle des documents d'études, monitoring,...
SAQ	Anticiper	On prévoit par la mise en place d'un Système Documentaire (SD).	SD : une politique qualité, des procédures, des spécifications, des enregistrements...
SMQ	Améliorer	On perfectionne ce qui est déjà mis en place pour atteindre une plus grande performance pour la CRO et la satisfaction client.	Application de l'ISO 9001, audits internes, indicateurs de surveillance et de performance...

La qualité est un élément fondamental pour une entreprise, comme le souligne la définition de la norme ISO 9000 au chapitre 2.2.1 :

« Un organisme axé sur la qualité favorise une culture se traduisant par un comportement, des attitudes, des activités et des processus qui fournissent de la valeur par la satisfaction des besoins et des attentes des clients et des autres parties intéressées pertinentes »(22).

Le centre d'étude fournit un service, la réalisation des études cliniques, et cherche à satisfaire ses clients, les Promoteurs d'études. Pour satisfaire ses clients, la CRO réalise des études qui répondent aux exigences des devis et à la réglementation. Parmi les exigences contractuelles avec le client, les plus importantes sont de fournir aux clients des études de qualité pour apporter les résultats et les conclusions des études leur permettant de justifier l'efficacité de leur produit d'un point de vue réglementaire et marketing.

2. Les 3 systèmes qualités complémentaires

2.1. Le contrôle qualité

La réalisation des études cliniques implique un contrôle de la qualité de celles-ci, ainsi que des documents produits. Ce contrôle permet aussi de s'assurer de la satisfaction des exigences contractuelles, de s'assurer du respect des textes en vigueur et de produire des documents de qualité approuvant les allégations des produits sans contestation possible. Les nombreuses étapes de validation permettent de limiter le risque d'erreur et de produire des résultats crédibles, cohérents et exactes.

2.1.1. Généralités

Comme son nom l'indique, le système de contrôle qualité a pour but de mesurer et de contrôler le service ou le produit fourni par l'entreprise. Dans le domaine de la recherche clinique, il s'agit de garantir, par le contrôle qualité, l'exactitude, la cohérence et l'intégrité des données. A cela s'ajoutent le contrôle du respect des droits et de la confidentialité des personnes se prêtant à l'essai, et la garantie que l'étude clinique est réalisée conformément au protocole et aux dispositions réglementaires en

vigueur. Cette activité qualité intervient à toutes les étapes de l'étude clinique, de l'établissement du devis à l'envoi du rapport.

Le contrôle qualité peut être réalisé à trois niveaux : par les autorités compétentes, par le Promoteur ou par l'Investigateur.

Au niveau de l'autorité compétente, le contrôle qualité s'exerce au moment des démarches administratives et réglementaires. Ainsi, lorsque l'on dépose un dossier d'étude, soit pour informer l'ANSM dans le cadre des RIPH 2 et 3, soit pour demander l'autorisation de l'ANSM pour les RIPH1, l'autorité compétente va vérifier nos documents d'études : le protocole, la fiche d'informations, le consentement, parfois les CRF ,... Dans ce cas, il est important de noter que seules les recherches impliquant la personne humaine sont concernées. Cependant, suite à un incident ou de sa propre initiative, l'autorité compétente peut décider de venir contrôler la qualité de la réalisation de l'étude.

Du côté du Promoteur, le contrôle qualité se fait via l'envoi, sur le site investigateur, d'un Attaché de Recherche Clinique. L'ARC est chargé de contrôler le déroulement de l'étude au moyen d'un ou plusieurs monitorages. De plus, en amont, le Promoteur s'assure des méthodes de travail du centre investigateur, par un audit des différents centres candidats à l'étude.

Pour le contrôle qualité réalisé par l'investigateur, qui est responsable des activités de son centre, il s'agit de vérifier que les études sont réalisées conformément aux documents de l'étude, aux dispositions législatives en vigueur ainsi qu'aux procédures internes du Promoteur et du centre.

Au sein du laboratoire, il s'agit d'un contrôle par l'investigateur pour l'investigateur. Le contrôle qualité des études peut prendre différentes formes. On peut contrôler l'étude lors du double contrôle des données d'études. Cette étape consiste à faire vérifier l'enregistrement des données du premier par un deuxième technicien. Ce double contrôle permet de s'assurer de l'exactitude des données brutes recueillies, c'est une étape incontournable avant de mettre en forme les données.

Une autre façon de réaliser le contrôle qualité des études est d'effectuer un monitoring. Cette activité consiste à surveiller le bon déroulement de l'étude clinique, afin de faire ressortir des points forts, des axes d'améliorations et des non-conformités. Ce bilan permet de réaliser des actions pour remettre l'activité en conformité avec les dispositions prévues par la réglementation et par le système d'assurance de la qualité.

Un niveau de qualité spécifique n'est pas exigé par les autorités, c'est au bon vouloir du centre investigateur. Le laboratoire peut décider de contrôler tous les documents produits et toutes les études réalisées ou bien contrôler ponctuellement. Quel que soit son choix, le centre devra le justifier car la qualité représente un coût, il s'agit de trouver un équilibre entre un niveau de qualité et une rentabilité de l'activité.

2.1.2. Illustration avec l'étude Camélé-one

Le premier document produit lors d'une étude est le protocole. Pour rappel, le protocole est un document d'étude qui décrit la méthode de réalisation de l'étude, il doit donc être clair, écrit et détaillé pour décrire le déroulement et la mise en place de l'étude. Il aborde tous les éléments importants de l'étude : les conditions de réalisation de l'étude, le résumé du déroulement de l'étude, la méthodologie qui sera employée ainsi qu'une description des analyses statistiques et enfin les aspect éthiques et réglementaires de l'étude.

Le protocole va être repris intégralement par le service qualité. Selon le centre et le niveau de qualité qu'il impose à sa structure, le contrôle sera plus ou moins poussé. Le principe reste le même.

Pour auditer, il faut reprendre le protocole et les exigences du client. Par exemple, pour notre étude, le service qualité s'est appuyé sur la spécification qui constitue le modèle d'où est parti le coordinateur pour rédiger le protocole, c'est une trame qui est à compléter. On s'appuie sur le devis et les échanges entre le Promoteur et le coordinateur, afin d'identifier les demandes du Promoteur. Ces demandes doivent toutes être prises en compte et satisfaites à la fin de l'étude. Le service reprend le classeur administratif de l'étude où sont consignés tous les échanges avec le Promoteur et toutes les informations à propos de l'étude (le devis, cahier des charges, les certificats, ...). Il permet de clarifier toutes les exigences clients dans la rédaction du protocole. Le devis est la base de l'étude, il est indispensable lors de l'audit du protocole. On va vérifier la construction du protocole en s'assurant que la trame est complétée avec les demandes du promoteur et que les modules insérés sont corrects.

Les audits des documents tiennent compte de :

- La connaissance que l'on a du client, les habitudes et spécifications des clients réguliers. Elles peuvent devenir des demandes implicites.
- L'orientation du client : selon le produit de l'étude et la revendication par le Promoteur.
- La mise en place de l'étude si l'étude est longue et contraignante dans l'application des produits ou dans ses restrictions ; ou courte et simple.

Les critères qualités seront donc différents selon le type d'étude et le produit testé. Il s'agit de s'assurer de la conformité du document aux demandes clients, aux exigences réglementaires et aux procédures du centre. La véracité et la cohérence des informations présentées sont contrôlées, comme le respect des droits et du bien-être des volontaires.

Les résultats, comme le protocole, vont être contrôlés. Pour rappel, les résultats sont des données chiffrées permettant d'objectiver une allégation ou une revendication sur un échantillon statistiquement représentatif de la population cible du produit. Si les données sont non-significatives et donc dues au hasard, les données ne seront pas exploitables, c'est pour cela que c'est important de vérifier que l'analyse ne comporte pas d'erreurs. Si le coordinateur montre une significativité qui dans la réalité n'existe pas, le Promoteur va faire la promotion d'une revendication ou d'une allégation due au hasard. Le centre d'étude sera responsable de l'erreur.

C'est pour cela que le contrôle qualité des résultats d'études est indispensable pour le centre. Dans la pratique, ce sont les données brutes issues des mesures sur les volontaires, mises en forme et analysées à l'aide de tests statistiques. Cette mise en forme permet de présenter les données de manière à simplifier leur lecture.

Les résultats doivent être cohérents et crédibles, c'est la base des conclusions et de l'analyse du rapport. Le client va se baser sur cette analyse statistique et sur la conclusion de l'étude pour justifier et utiliser une revendication ou une allégation autorisée. Cet audit est particulier par rapport aux autres, car il s'agit de vérifier que les données brutes et le traitement statistique sont justes pour pouvoir être interprétés dans le rapport.

L'analyse doit être réalisée en doublon avec deux méthodes différentes pour s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur. Les deux « versions » d'analyse statistique sont ensuite comparées pour vérifier les divergences. Si une divergence est établie, alors il faudra tenter de trouver l'erreur pour que le coordinateur reprenne son analyse.

Le dernier document contrôlé sera le rapport. Pour rappel, le rapport d'étude est un document officiel, clair, écrit et détaillé, construit à partir du protocole de l'étude. Si le protocole est le déroulement théorique de l'étude, le rapport est le reflet de la réalité de l'étude. On y décrit la méthodologie employée, les éventuelles déviations au protocole, les résultats et la conclusion. Il faut vérifier que les résultats sont bien ceux qui ont été audités et correspondant à l'étude, qu'ils sont correctement insérés et que l'interprétation est conforme et cohérente. Le client va se servir des conclusions du rapport pour en tirer une revendication ou une allégation, c'est le but même pour lui de la mise en place de l'étude. Ces données doivent être correctement présentées de manière lisible et compréhensible.

L'auditeur vérifie les déviations, les données non exploitées, les interprétations et les événements indésirables. La conclusion est vérifiée pour savoir si les résultats et la revendication voulue coïncident. Si les résultats de l'étude sont mauvais, une investigation qualité est ouverte (non-conformité) afin d'identifier la cause.

Ce contrôle permet de vérifier les données et les interprétations qui seront envoyées au client. Comme pour les résultats, une information mal interprétée ou erronée causerait du tort à l'entreprise et à son image. Cela pourrait impacter sa satisfaction client. Cela pourrait même causer du tort au Promoteur, si celui-ci ne voit pas l'erreur de lui-même. L'erreur pourrait par la suite être soulevée par les autorités compétentes.

Le contrôle s'effectue avec un regard éthique, réglementaire, qualité et scientifique qui représente un coût en termes de temps et de ressources.

2.1.3. Valeur ajoutée de l'activité

Le contrôle nécessite une personne à plein temps qui, 70% de son temps, va réaliser le contrôle qualité des documents d'études. Cette activité permet de diminuer le nombre d'erreurs dans le document avec une vérification complète du document.

Tableau 3 : Synthèse des avantages et des inconvénients à la mise en place d'un contrôle qualité systématique des documents d'étude

Avantages	Inconvénients
Conformité réglementaire	Consommation de ressources et de temps
Conformité aux dispositions internes	Surcoût pour le Promoteur
Garantir la satisfaction des clients	
Documents complets et cohérents	
Documents d'études de qualité avec une probabilité d'erreur diminuée	
Garantir la véracité des données et des analyses	

Le CQ est une activité importante (cf. Tableau 3) pour une CRO qui ne peut pas se permettre de diffuser aux Promoteurs des documents de mauvaise qualité, car ce sont ces documents qui représentent la vitrine de l'entreprise. En effet, si l'entreprise fournit un service, que sont les études cliniques, *in fine* elle produit des documents qui serviront de supports aux Promoteurs qui n'ont pas assisté aux études. Ceux-ci sont donc la vitrine de la qualité des études et de l'excellence du savoir-faire du centre. C'est pour cette raison que la CRO a fait le choix d'un contrôle qualité total des documents d'études. L'organisation peut être modifiée mais le principe de contrôle systématique demeure au fil des années.

2.2. L'assurance de la qualité

Au système de contrôle de la qualité (SCQ) s'ajoute un système d'assurance de la qualité, mis en place avec la création et la mise à jour de procédures, de spécifications et d'enregistrements. Ce système documentaire permet d'harmoniser les pratiques au sein d'une entreprise et d'instaurer des règles de réalisation des tâches composant les activités. Ces tâches réalisées doivent être conformes aux critères explicités par les spécifications et tracées à l'aide des enregistrements.

2.2.1. *Généralités*

L'assurance de la qualité est définie par la norme ISO 9000 (22) comme étant : « *la partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité* »(22).

Comme son nom l'indique, le système d'assurance de la qualité (SAQ) a pour but d'anticiper les dysfonctionnements, pour pouvoir agir avant la survenue de la non-conformité. Pour cela, un système documentaire (SD) performant est nécessaire, celui-ci permet de standardiser la production de produits ou de services, de donner les éléments d'exigences essentiels, mais aussi de tracer et de surveiller l'activité. Ce système concerne toutes les activités de l'entreprise.

Le système documentaire est basé généralement sur une hiérarchie, représentée par la pyramide ci-dessous (Figure 22), en fonction du type de document.

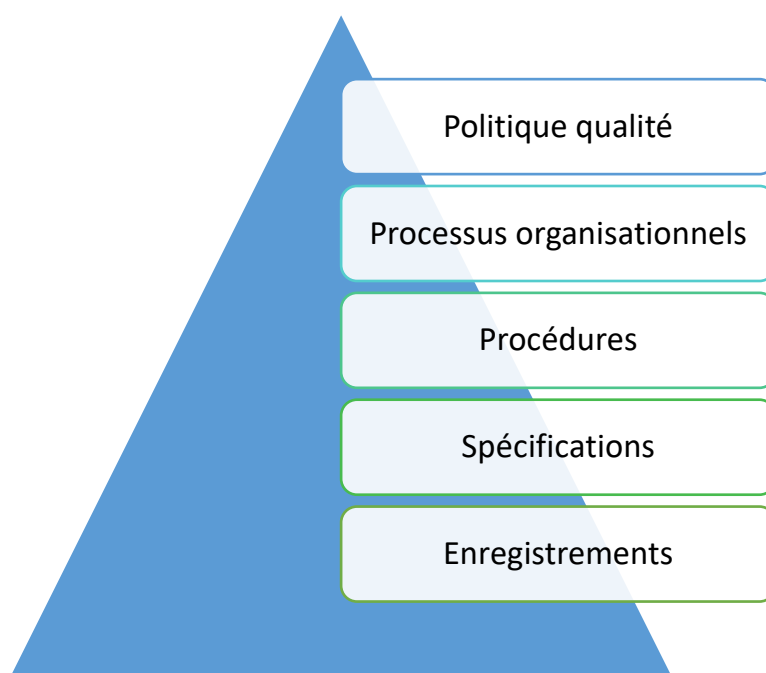


Figure 22 : Exemple de la hiérarchie du système documentaire de SPINCONTROL

Au sommet de ce SD, on trouve la politique qualité. Celle-ci est définie par le chapitre 3.5.8 de la norme ISO 9001 : 2015 comme étant les « *Intentions et orientations d'un organisme, telles qu'elles sont officiellement formulées par sa direction* » (100). Ainsi, elle est définie par la direction de l'entreprise et mise à jour chaque année pour traduire les grands axes d'améliorations à suivre pour l'année à venir, comme nous le montre l'exemple de la politique qualité de SPINCONTROL (cf. Figure 23). A partir de la politique qualité, l'entreprise va pouvoir atteindre les objectifs qualités fixés (105,106). Cela permet de définir un « chemin qualité » à prendre, commun à toutes les entités d'un même organisme. Elle constitue la vitrine de cet organisme. A partir de ces objectifs qualités, chaque service va décider de ses propres objectifs à atteindre dans l'année. Les objectifs de service sont intégrés dans chaque tableau de bord du service sur lequel on s'appuie lors de la réalisation de l'audit interne (voir Partie deux Chapitre 4). Les objectifs de service ne découlent pas forcément des objectifs qualités, mais les objectifs qualités sont forcément intégrés aux objectifs des services concernés. L'atteinte des objectifs de la politique qualité est évaluée semestriellement.

Cette politique est reprise et détaillée dans le Manuel Qualité, ainsi que dans les processus qui constituent l'entreprise et permettent son fonctionnement. A noter que ce manuel a été obligatoire mais est devenu facultatif depuis l'instauration de la politique qualité.

Des indicateurs de surveillance et de performance vont être créés à partir des objectifs qualités et des objectifs de services. Ils seront actualisés afin de rendre compte de l'atteinte totale ou partielle de ses objectifs qualités (105,106). Ces indicateurs sont intégrés au tableau de bord des différents services.

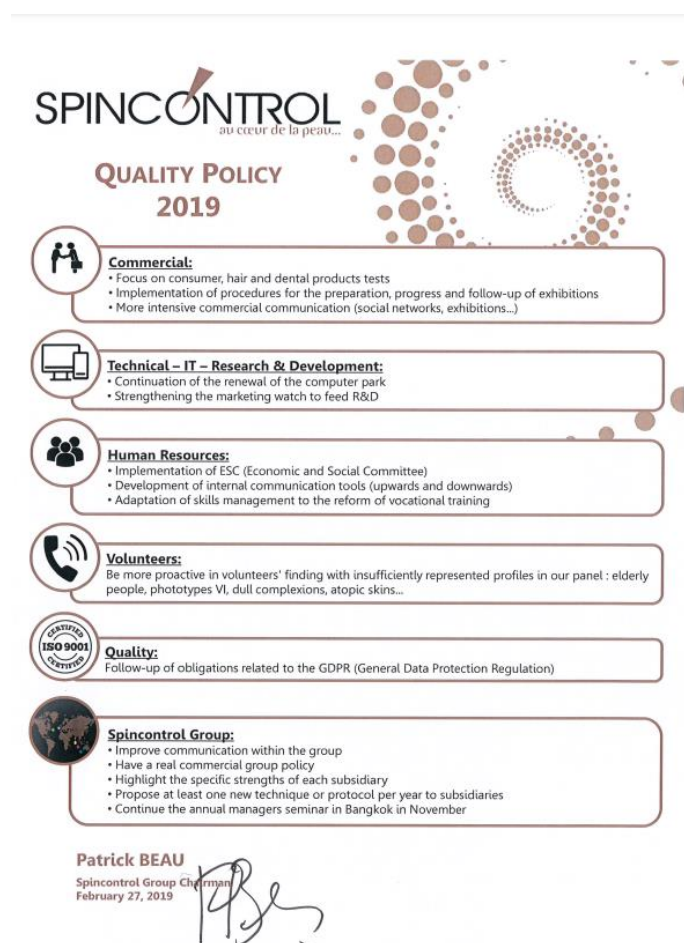


Figure 23 : Exemple de la politique qualité de SPINCONTROL pour l'année 2017(107)

Les processus organisationnels sont au deuxième niveau, ils permettent de structurer l'organisation générale de l'entreprise. Ces processus sont un ensemble d'étapes constituant l'activité, permettant de transformer des éléments d'entrée en éléments de sortie avec une valeur ajoutée. Ces processus doivent être décrits et identifiés pour surveiller et maîtriser les interactions entre les processus, et, *in fine*, maîtriser l'élément de sortie. On trouve trois types de processus pour une activité donnée :

- Le processus opérationnel qui est constitué des tâches de réalisation, de production ;
- Le processus support qui vient en soutien des tâches de réalisation ;
- Le processus de management qui regroupent les étapes permettant de piloter les deux processus précédents.

Ces processus peuvent être mesurés et améliorés au cours du temps. Les interactions des uns avec les autres favorisent l'obtention de résultats cohérents, permettant d'atteindre des objectifs communs. Cette organisation permet de structurer et maîtriser l'activité.

Pour illustrer le propos, reprenons notre étude mascara. Notre étude nécessite de nombreux documents du SD. L'organisation des tâches qui composent l'étude sera décrite dans plusieurs processus organisationnels des services. Par exemple, la réalisation des documents fera l'objet d'un processus spécifique tout comme le déroulement des visites et le contrôle qualité (voir *Figure 24*). Cette organisation structure l'activité de réalisation d'études.

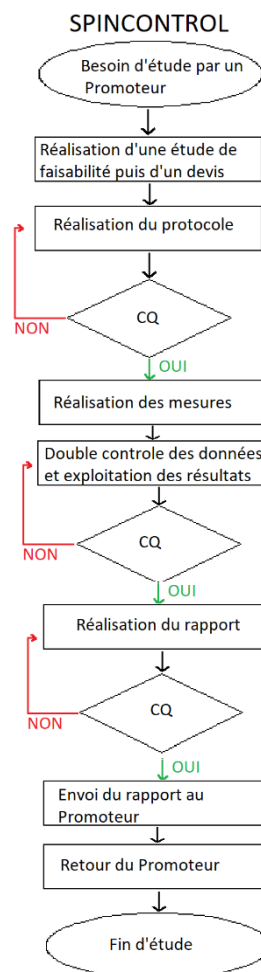


Figure 24 : Logigramme de l'organisation des études

Au troisième niveau, on trouve les procédures (codées POS) qui sont définies par la norme ISO 9000 (22) comme étant : « *La manière spécifiée de réaliser une activité ou un processus* » (22).

Pour simplifier, ce sont des documents propres à l'entreprise qui décrivent la manière de faire, c'est un mode d'emploi pour effectuer une activité. Le but est de standardiser la réalisation des tâches, pour avoir une homogénéisation des pratiques, et ainsi diminuer le nombre de non-conformités liées au mode de réalisation. Par exemple pour notre étude mascara, la prise de photos numérique d'un œil fait l'objet d'une procédure spécifique chez SPINCONTROL. Celle-ci décrit comment la photo doit être prise, la position du sujet, les réglages d'appareil photos, l'enregistrement des photos, le nom de chaque fichier (le code volontaire-le coté de prise- numéro de la prise : VEGF1-CD-01), etc.

Au quatrième niveau, les spécifications, codées SPE, qui sont définies par la norme ISO 9000 (22) comme étant : « *les besoins et les attentes formulées, généralement implicites ou obligatoires* » (22).

L'entreprise doit répondre à ces exigences lors de la réalisation de l'activité, c'est pour cela que les exigences sont inscrites sur les spécifications. Ces exigences peuvent être légales, réglementaires ou qualité et doivent être satisfaites lors de la réalisation d'une activité. Par exemple, nous avons vu précédemment que la constitution d'un protocole s'appuie sur une trame, un modèle complété par le coordinateur. Cette trame est une spécification car elle est constituée de toutes les exigences concernant un protocole d'étude.

Les spécifications vont donner des indications sur les valeurs et les besoins à atteindre en réalisant la tâche. Pour notre étude mascara, la prise de photo fait l'objet de spécifications, il y a un nombre de pixels minimal des cils pour que ceux-ci ne soient pas trop courts pour l'analyse (il faut qu'une évolution de la longueur des cils soit visible, pour cela les cils ne doivent pas être trop courts).

Au dernier niveau, on trouve les enregistrements (codés ENR) qui sont définis par la norme ISO 9000 (22) comme étant : « *Les documents faisant état de résultats obtenus ou apportant la preuve de la réalisation d'une activité* » (22).

Ces documents rendent compte de ce qui a été fait. Ils assurent une traçabilité de l'activité qui permet de « *retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement d'un objet* » (22). Les enregistrements vont recueillir toutes les preuves de la réalisation des tâches. Pour la prise de photos lors de notre étude, le technicien va devoir rendre compte sur un enregistrement spécifique des réglages de l'appareil photo pour prouver que celles-ci ont été réalisées selon les standards demandés par la procédure.

L'ensemble de ces documents n'est pas figé, il est en mouvement et vit avec le centre d'étude.

2.2.2. Les améliorations du SAQ

Le SD doit être géré et amélioré, il n'est pas statique dans le temps mais en perpétuelle évolution. Les documents sont définis comme étant les « *supports d'informations et l'information qu'ils contiennent* » (22), ils sont importants et doivent être gérés correctement. Ils sont modifiés en fonction des textes réglementaires sur lesquels ils s'appuient et en fonction de la structure. Pour illustrer, le SD de SPINCONTROL a été mis à jour suite à la modification des Bonnes Pratiques Cliniques. En effet, l'ancienne version française s'appuyait sur les ICH E6, elle datait du 24 novembre 2006 (74) et avait été mise à jour par l'EMA en 2017 (73). La dernière version en vigueur est donc celle de 2017. Le document de référence doit être modifié dans la majorité des documents composant le SD, puisque le laboratoire travaille en s'inspirant des BPC.

La mise en place de ce SD permet de standardiser, de mesurer, de surveiller et de tracer les activités de l'entreprise.

2.3. Le système de management de la qualité

L'application d'un système de management de la qualité (SMQ) complète ce schéma en permettant au laboratoire d'étude de prendre en compte de nouveaux acteurs comme les volontaires. En effet, les volontaires doivent être satisfaits, au même titre que les clients, c'est pourquoi on met en place un contrôle de leur satisfaction, ainsi que des procédures, des spécifications et des enregistrements. Le SMQ (108) va dans le même temps permettre d'atteindre la satisfaction client tout en améliorant la performance de l'entreprise.

Garantir la qualité du service permet de s'assurer que le service proposé, la réalisation d'études cliniques, satisfait les clients, que sont les Promoteurs, ainsi que toutes les parties prenantes de l'entreprise.

L'application de la norme ISO 9001 et du SMQ apporte des avantages réels pour l'entreprise. De plus, c'est l'entreprise qui décide d'appliquer la norme pour être certifiée.

L'audit de certification initial permet la certification pour 4 ans, avec un audit de surveillance tous les 12 mois. A la fin de ces 4 années, un audit de renouvellement permet à l'établissement de garder sa certification pour 5 années supplémentaires avec un audit de surveillance tous les 20 mois (cf. Figure 25).

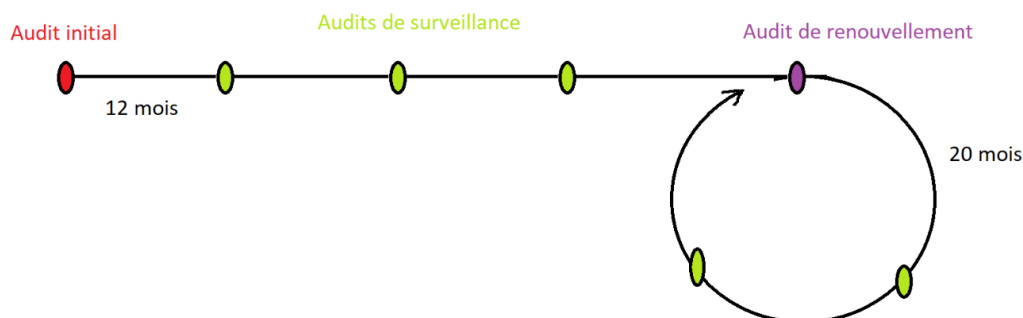


Figure 25 : Cycle de certification

L'application de cette norme permet à l'entreprise d'identifier les opportunités et les risques, en interne et dans son environnement, de les analyser afin d'en tirer un rapport « bénéfices/risques » qui aide la direction et l'entreprise à prendre les « bons risques » pour s'améliorer. Ce SMQ implique tous les acteurs en simplifiant la démarche. La norme n'explicite pas la manière de mettre en place le SMQ. En effet, chaque entité adapte les grands principes de la norme à son fonctionnement, ce qui permet une marge de manœuvre plus importante pour les entreprises et une mise en place plus simple.

2.3.1. Les 7 fondements du SMQ

Ce système prône l'amélioration continue de la qualité par l'application de 7 grands principes :

- L'orientation client : Le client et sa satisfaction sont au cœur du management de la qualité. La mise en place de réseaux de communications adaptés et l'identification des besoins explicites et implicites des clients sont essentielles pour satisfaire leurs attentes et établir un contrat entre le client et l'organisme.

- L’engagement de la direction ou leadership : La direction établit la politique qualité et ses objectifs et prend ses responsabilités dans la mise en place de moyens adaptés pour les atteindre. C’est la direction qui décide des risques à prendre.
- L’implication du personnel : Le personnel doit être compétent, formé et informé pour comprendre l’impact qu’entraîne un non-respect des règles en vigueur. Le personnel est sensibilisé à la qualité et doit comprendre le sens de ses actions.
- L’approche processus : Les activités de l’organisme se découpent en processus, qui correspondent à un ensemble d’actions qui transforment des éléments d’entrée en éléments de sortie, avec une valeur ajoutée. Cette approche permet à l’organisme de comprendre, maîtriser et améliorer les processus qui composent son activité, avec la mise en place de points de surveillance et d’en maîtriser les interactions.
- L’approche par les preuves : « Les décisions fondées sur l’analyse et l’évaluation de données et d’informations sont davantage susceptibles de produire les résultats escomptés » (Norme ISO 9000 chapitre 2.3.6 Prise de décision fondée sur des preuves (3)). Le principe réside dans l’analyse et l’utilisation de données et d’informations qui constituent des preuves permettant de prendre une décision en toute connaissance de cause.
- L’approche par les risques : L’approche par les risques est un principe du SMQ. Elle permet, grâce à des analyses de risque, d’identifier et d’évaluer les risques, afin de mettre en place les actions nécessaires sans diverger. C’est un gain de performance.
- Le Management des parties intéressées : Les parties intéressées correspondent à toutes « les parties intéressées pertinentes qui présentent un risque significatif pour la pérennité de l’organisme si leurs besoins ne sont pas satisfaits » (Norme ISO 9000 chapitre 2.2.4 parties intéressées (3)).
- La dynamique d’amélioration

L’entreprise doit démontrer sa conformité à la norme, ce qui nécessite un système de preuves documentaires. L’organisme apporte la preuve de ce qu’il met en place et de son activité par un système documentaire constitué de documents permettant de structurer et de garder une trace des informations. On retrouve les spécifications, les enregistrements et les procédures. Ceux-ci constituent des informations documentées qui sont définies comme étant toutes les « *informations devant être maîtrisés et tenues à jour par un organisme ainsi que le support sur lequel elles figurent* » (Norme ISO 9000 chapitre 3.8.6 (3)).

Au sein d’une CRO, cette documentation est intégrée au système documentaire, que ce soit en version informatique ou en version papier.

2.3.2. La compréhension du contexte de l’entreprise

Comme vu précédemment, l’application de la norme ISO 9001 permet à l’entreprise d’identifier et d’analyser son contexte, afin de s’adapter au mieux et de maintenir ou améliorer sa performance.

D’après la norme (chapitre 4 (100)), l’entreprise va définir ses objectifs et ses enjeux par rapport à sa finalité et son orientation stratégique. Elle doit surveiller et revoir les informations relatives à ses enjeux externes et internes qui peuvent influencer sur l’atteinte de résultats attendus. Ces éléments sont à prendre en compte pour définir, puis adapter, la politique et les objectifs.

L’entreprise doit identifier et comprendre les besoins et les attentes des parties intéressées. Celles-ci correspondent à toutes les entités qui gravitent autour de l’entreprise. Une meilleure compréhension

des acteurs de l'entreprise et des parties intéressées entraîne une adaptation du système qualité, élargi aux prestataires externes, aux collectivités, aux autorités, aux fournisseurs, etc.

L'entreprise définit son domaine d'application du SMQ, c'est-à-dire que l'on définit ce qui est concerné par le SMQ et ce qui en est exclu, sachant que toutes les inclusions font l'objet de documents et d'un système de preuves documentées (ou informations documentées).

Enfin l'entreprise identifie ses processus afin d'en maîtriser les éléments. La compréhension de son contexte permet à l'entreprise de maîtriser les risques connus et de prévenir les risques connus ou inconnus.

2.3.3. Le leadership

La direction a un rôle dans ce SMQ, et la version 2015 de la norme insiste sur ce point. La direction, comme son nom l'indique, dirige et donne le cap, notamment via son rôle d'établir, de diffuser et de tenir à jour la politique qualité de l'entreprise. Elle définit les rôles et les responsabilités de chacun.

2.3.4. La gestion des ressources

L'entreprise doit fournir les ressources nécessaires à son fonctionnement, ces ressources sont humaines (les compétences, les formations, les habilitations, ...), d'infrastructures, de communication (en interne et en externe), d'environnement (sociaux, psychologiques, physiques) et de surveillance. Ces ressources doivent être précisément adaptées aux besoins de l'entreprise, un surplus n'est pas exigé car il représente une perte. Ces ressources sont gérées et surveillées.

2.3.5. La gestion de la satisfaction client

L'évaluation de la satisfaction du client est un critère de la norme ISO 9001 : 2015 (chapitre 9.1.2 (100)). Prenons l'exemple de notre étude Camélé-one : à l'issue de celle-ci, le centre d'études SPINCONTROL procède à l'envoi d'un questionnaire au client, soit le laboratoire Camélé-one. Ce questionnaire comprend plusieurs items et a pour objectif d'évaluer le degré de satisfaction du client, le Promoteur de l'étude. Le questionnaire prend en compte les aspects suivants :

- La mise en place de l'étude (réactivité du service commercial, pertinence des méthodes d'évaluation proposées par l'entreprise, la prise en compte des impératifs de délais, la qualité de sélection du panel) ;
- Le déroulement de l'étude (qualité de rédaction des documents d'études, qualité d'expression et d'interprétation des résultats, communication entre le coordinateur et le client, respect des délais d'envoi des documents, gestion des EI) ;
- La satisfaction globale.

Pour chaque aspect, une note est attribuée par le client. Le retour de questionnaire est partagé en interne, pour que tout le personnel en soit informé. L'évaluation de la satisfaction du Promoteur est inscrite dans un enregistrement qui synthétise le suivi des audits des différentes études. Lors d'un retour négatif de la part d'un client, le service qualité et le service des études mettent en place une investigation afin de comprendre la raison de cette note. Cette investigation permet d'améliorer le fonctionnement et le service proposé par SPINCONTROL.

2.3.6. L'approche processus

Pour rappel, un processus est défini par la norme ISO 9000 (22) comme étant : « *Un ensemble d'activités corrélées ou en interactions, qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté* »(22).

Ces processus sont mesurés et améliorés tout au long de l'année, afin de satisfaire les objectifs de l'entreprise. Cette approche permet d'identifier, d'analyser et d'organiser les activités qui composent l'entreprise. Elle permet ainsi d'obtenir des résultats plus efficacement et avec une meilleure performance, car les processus et leurs interactions sont maîtrisés et surveillés par l'organisme, soit l'entreprise.

2.3.7. *L'évaluation de la performance et l'amélioration continue*

L'entreprise met en place des éléments pour surveiller et mesurer la performance de ce système, car, pour rappel, la performance est l'un des objectifs du SMQ. Ce que l'on surveille est déterminé : comment on s'y prend, à quel moment et quand les résultats de la surveillance et de la mesure doivent être analysés et évalués. Tous ces éléments sont conservés au cours du temps. On analyse les données comme la conformité, le niveau de satisfaction client, etc.

L'amélioration est définie par la norme ISO 9000 (chapitre 3.3.1) comme étant « *l'activité menée pour améliorer les performances* »(22) de l'organisme. Le chapitre suivant définit la notion d'amélioration continue comme étant « *l'activité récurrente menée pour améliorer les performances* » (22).

Cette amélioration continue est réalisée quotidiennement, notamment avec les investigations qualité qui font suite à des non-conformités ou des incidents, mais aussi grâce à l'activité de monitoring. Nous verrons dans la troisième partie que cette activité entraîne un bilan des axes d'améliorations et des non-conformités sur la réalisation d'une étude donnée. Lors de ces investigations ou des monitorages, on cherche à identifier les causes, afin de mettre en place des actions d'améliorations ou de corrections.

2.3.8. *Le management des équipes dans la qualité*

La qualité est une activité transversale, elle concerne tous les autres services et nécessite donc une coopération entre le service qualité et les autres services. Pour appliquer la qualité, il faut amener les autres services à travailler et à penser « qualité ». Il s'agit donc d'un travail d'équipe, pour pousser cette réflexion sur la qualité. L'idée étant de ne pas imposer une vision mais de convaincre sur l'intérêt de la qualité pour pousser les équipes à utiliser les outils qualité dont ils disposent.

Convaincre est une affaire de tous les instants, et toutes les occasions sont mises à profit. L'exemple de l'audit interne illustre cela. Au cours de celui-ci, les éléments du tableau de bord du processus sont revus et mis à jour avec le pilote. Cet audit est l'occasion de voir avec le pilote les éléments suivants :

- La localisation des documents importants, comme la politique qualité, le tableau de bord qualité, etc. Les oublis sont possibles et acceptés, c'est pour cela qu'on effectue des rappels ;
- L'utilité du tableau de bord et comment le pilote peut l'utiliser dans son activité ;
- Les outils qualités simples pouvant être utilisés par les autres services, comme le SWOT, le PDCA, la cartographie du processus, etc. Ces outils, réutilisables par tous, promeuvent la qualité et son utilité ;
- Les indicateurs de performance et de surveillance, qui sont repris par les services, comme par exemple, pour le service recrutement, l'indicateur supplémentaire du taux de désistement qui est repris par le service pour essayer d'en identifier les causes.

Un autre exemple sont les investigations qualités. Ces investigations font suite à une non-conformité et le service concerné coopère avec le service qualité, pour corriger le problème et mettre en place des actions pour que la non-conformité ne se reproduise pas. Cette investigation, et les actions qui en

découlent, sont là encore l'occasion de promouvoir la qualité auprès des autres services, qui saisissent l'importance de la démarche.

Il s'agit donc de sensibiliser au quotidien le personnel, ces actions de sensibilisation ont plus d'impacts que des formations en interne.

2.3.9. L'audit interne ISO 9001

L'audit est un outil d'amélioration du système de management de la qualité. L'organisme, soit l'entreprise, doit planifier les audits. Sa fréquence est déterminée par une analyse de risques. Il faut définir le périmètre de l'audit et déterminer des critères, savoir qui va auditer sachant que les personnes doivent être des personnes formées et habilitées de l'entreprise.

L'audit interne a plusieurs buts. En premier, celui de vérifier que les constats de l'audit précédent ont été pris en compte pour entrer en conformité avec la norme. L'audit permet de rendre compte de la performance du SMQ mis en place. Le deuxième but est de rendre compte à la direction de l'entreprise de l'efficacité du système de management de la qualité, et de vérifier et de documenter la conformité du système de management avec la norme.

Durant cet audit, le contexte de l'organisme est repris en fonction de son évolution et les parties prenantes sont revues. On s'assure que les risques sont bien identifiés en utilisant une matrice SWOT (Strengths - Weaknesses - Opportunities – Threats). Le processus et ses composants sont actualisés. Les indicateurs de performance et de surveillance sont revus pour s'assurer de leur pertinence par rapport aux objectifs du processus. Si besoin, on en ajoute ou on en supprime. Ils doivent rester utiles et crédibles, ils sont validés et en nombre restreint.

Cet audit permet de revoir l'approche processus et les outils qualité avec les pilotes de processus, cela permet de promouvoir l'approche par le SMQ auprès du personnel en dehors du service qualité. Il est important d'impliquer les personnes dans le SMQ pour qu'elles puissent juger par elles-mêmes de l'intérêt de la démarche. L'audit va permettre une sensibilisation du personnel à la qualité et de faire un point avec eux sur leur activité, par exemple, savoir si les ressources allouées par l'entreprise sont suffisantes.

Autre point positif, c'est la revue complète de tous les processus, la mise à jour des tableaux de bord, processus ou qualité. Elle permet de maintenir ou d'améliorer la performance et la surveillance des processus composant l'activité de l'entreprise, via l'actualisation, le calcul et la mise à jour des indicateurs. Certains sont modifiés, d'autres sont ajoutés ou supprimés, pour que leur utilisation soit toujours optimale. Cette activité participe à l'amélioration continue du SMQ.

Enfin, les résultats de l'audit interne permettent de consigner des constats repris lors de la revue de direction. Il s'agit d'une réunion à intervalles planifiés à l'avance, pour revoir le SMQ, afin de s'assurer qu'il est approprié. On prépare la réunion en traitant des éléments d'entrée pour aboutir à la fin de réunion à des éléments de sortie.

La réalisation de l'audit interne nécessite du temps et des ressources. De plus, sa planification reste compliquée, car il faut que les pilotes soient disponibles pour réaliser cette activité. Certains services peuvent même considérer l'activité comme inutile. C'est pour cela que la réalisation de l'audit nécessite du tact et de la diplomatie, c'est une coopération pour amener le personnel à s'intégrer à la démarche.

Chapitre 4 : Les outils qualité

Pour compléter ce système qualité, plusieurs outils qualité peuvent être exploités. Leur utilisation optimise les ressources et simplifie la démarche qualité du laboratoire.

1. La matrice SWOT.

Le SWOT est un acronyme pour Strengths , Weaknesses, Opportunities , Threats, que l'on traduit par Forces, Faiblesses, Opportunités ,Menaces. Il s'agit d'un outil qui permet d'analyser le contexte dans lequel se trouve l'entreprise et d'aider à la prise de décision. Dans les faits, il s'agit de lister les enjeux pertinents externes et internes, négatifs et positifs, ayant un impact et auxquels est ou pourrait être confronté l'entreprise (cf. Figure 26).

	Enjeux positifs	Enjeux négatifs
Enjeux internes	S (Strengths)	W (Weakness)
Enjeux externes	O (Opportunities)	T (Threats)

Figure 26 : Exemple de matrice SWOT

Ces enjeux sont ensuite analysés, et selon leur niveau de risque, des plans d'actions seront mis ou non en œuvre par la Direction. C'est donc un outil permettant l'identification et l'analyse de l'environnement de l'entreprise et de chaque processus, et qui permet, *in fine*, la planification, le suivi et l'évaluation de plans d'actions (109,110).

Par exemple, chez SPINCONTROL, cette matrice est utilisée dans le tableau de bord des services, afin de réévaluer, chaque année, les enjeux positifs, internes et externes et les enjeux négatifs, internes et externes.

2. PDCA ou Roue de DEMING

Il s'agit d'une méthode d'amélioration continue développée par William DEMING. Cette approche est très utilisée dans le domaine qualité et reprise par la norme ISO 9001 v2015 au chapitre 0.3.2 « *Le cycle PDCA peut s'appliquer à tous les processus et au système de management de la qualité dans son ensemble* » (100).

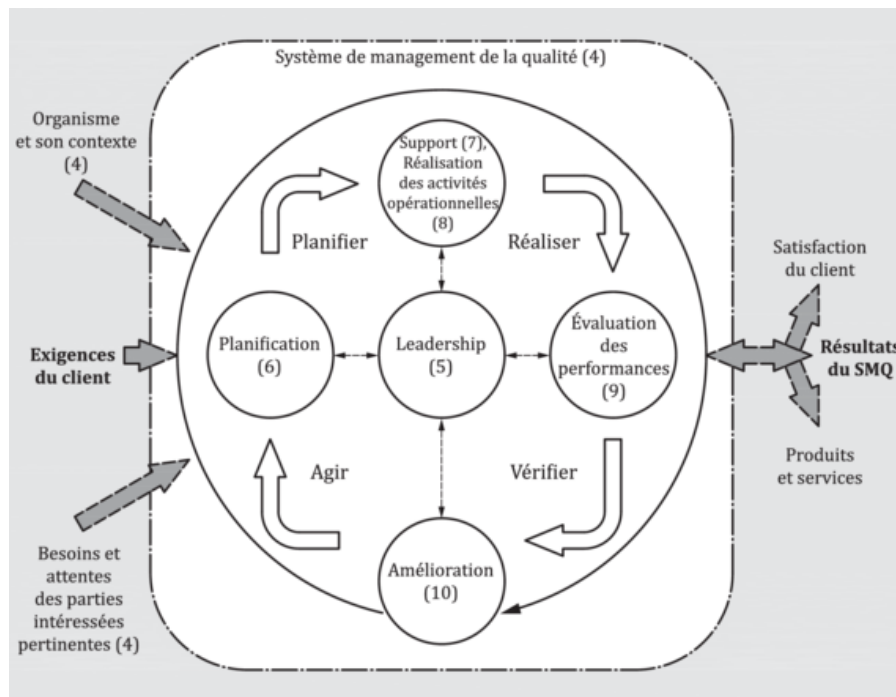


Figure 27 : Cycle PDCA de la norme iso 9001 : 2015(100)

Le PDCA est un cycle constitué de 4 étapes successives (cf. Figure 27) qui permettent l'amélioration :

- **Plan-Planifier** : Pour commencer, on va préparer la démarche en identifiant la situation ou le problème. Il faut bien borner la situation pour ensuite l'analyser. Cette analyse va permettre de faire ressortir des actions et des solutions possibles pour résoudre le problème. A partir des solutions trouvées, on réfléchit à un plan d'actions adéquat et optimal, en sélectionnant les meilleures solutions. Le premier plan n'est pas forcément celui qui sera mis en place, c'est une étape longue de discussions et de réflexions, pour trouver le « chemin » qui permet le moins de dysfonctionnements, tout en restant performant. Des objectifs à atteindre vont être décidés, en lien avec le plan d'actions choisi.
- **Do-Faire** : On continue en mettant en œuvre le plan retenu lors de l'étape précédente. Des imprévus peuvent se glisser et nécessiter une seconde réflexion identique à la première phase.
- **Check-Vérifier** : A cette étape, on va contrôler la réalisation du plan, déjà pour vérifier qu'il a été mis en place conformément à ce qui avait été décidé, et si non pourquoi. Cela permet de comprendre pour ensuite s'améliorer (étape suivante). De plus, on va évaluer les résultats faisant suite aux actions et aux solutions mises en place. L'atteinte des objectifs fixés à la 1^{ère} étape est vérifiée.
- **Act-Agir** : La dernière étape est une phase d'amélioration, on va s'assurer que la solution est pérenne, qu'elle sera stable dans le temps. Si c'est le cas, on va pouvoir l'intégrer à notre système documentaire, en mettant à jour les procédures, les spécifications, et les enregistrements, en lien avec les modifications apportées par le plan d'actions. On va aussi chercher à s'améliorer en identifiant des points d'améliorations possibles. Si la solution n'est que temporaire, alors on repart à la première étape pour refaire un cycle.

C'est une démarche d'amélioration continue, c'est-à-dire que la roue doit tourner pour s'améliorer continuellement et augmenter ses exigences (voir Figure 28).

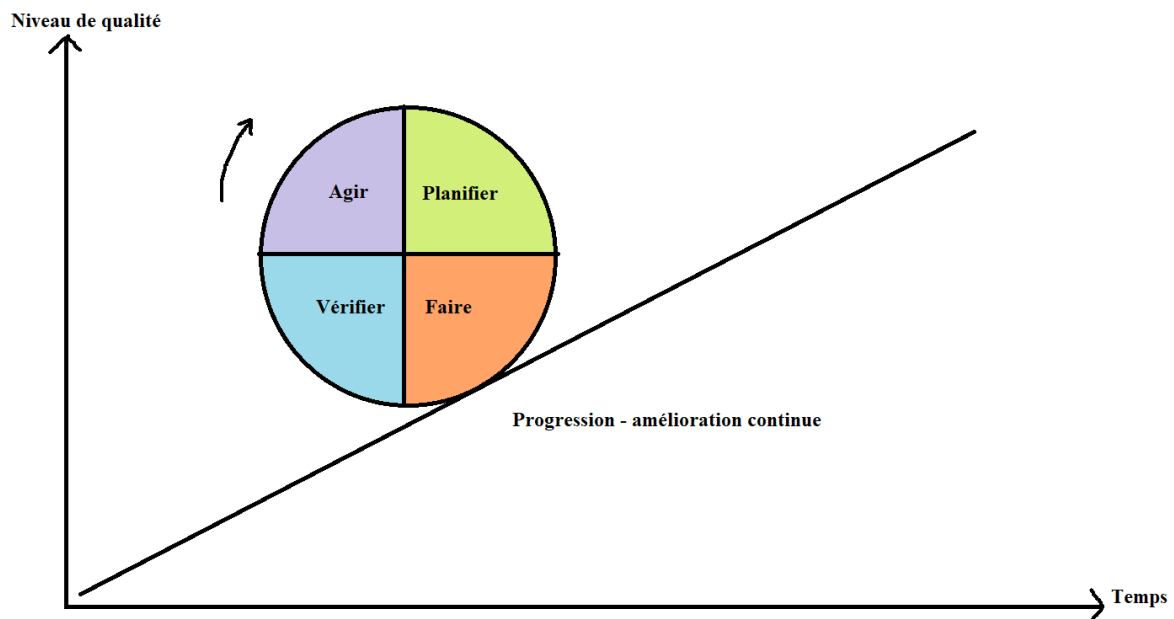


Figure 28 : Schéma du PDCA et amélioration continue de la qualité

3. L'approche processus

L'approche processus est l'un des 7 grands principes de la norme ISO 9001 : 2015. Un processus est un « *ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforment des éléments d'entrée en éléments de sortie* » (111).

Cette transformation est mesurable par des objectifs et des indicateurs (de surveillance ou de performance), afin de s'assurer de la création de valeur ajoutée par le processus et de la performance de celui-ci.

Au minimum, un processus est composé des éléments suivants :

- un pilote qui est responsable du processus ;
- des ressources qui sont nécessaires au fonctionnement du processus ;
- des éléments d'entrée qui peuvent être des données, des personnes, etc ;
- la valeur ajoutée qui sera mesurée ;
- des éléments de sortie qui peuvent être des données, des produits, etc ;
- un système de mesure, de surveillance et de contrôle associé au processus.

L'approche processus est un outil de management qui permet d'identifier et de décrire, de façon méthodique, une organisation ou des activités, pour repérer les ressources, détecter et comprendre les points faibles, les axes d'améliorations, les interactions et les interdépendances entre les différents processus. Tout cela a pour but de mieux maîtriser les processus de l'organisation, d'initier des actions d'amélioration, pour augmenter l'efficacité et la performance de chaque processus et l'efficience de l'organisation.

Reprenons l'exemple de notre laboratoire SPINCONTROL. Les activités du laboratoire sont découpées par processus. Par exemple, le processus « Réalisation des études » ou le processus

« Commercial ». Pour chaque processus, l'organisme a mis en place une représentation schématique du processus (voir *Figure 29*), pour montrer l'interaction et les interdépendances entre processus. Ces processus sont revus chaque année, à l'occasion de l'audit interne, par le Responsable du processus et le Responsable du SMQ. Cette approche permet l'amélioration du SMQ par la maîtrise de tous les processus composant l'entreprise.

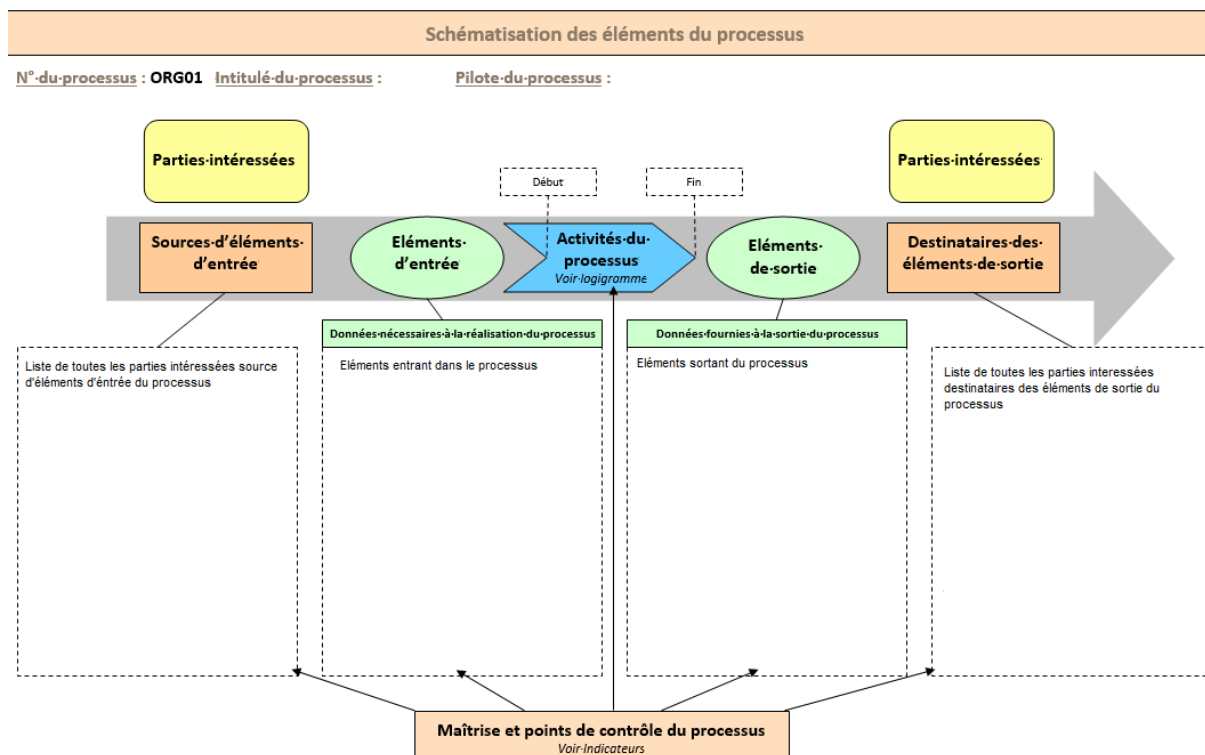


Figure 29: Modèle de représentation schématique du processus au sein de SPINCONTROL (79)

4. La méthode des « 5 pourquoi »

La méthode des « 5 pourquoi » a été créée par le japonais Sakichi TOYODA, qui n'est autre que le fondateur de TOYOTA. Il s'agit d'une méthode d'analyse des causes racines d'un problème. Elle peut aussi être utilisée pour comprendre et analyser un phénomène ou une situation. Le principe est de se poser la question « pourquoi ? » cinq fois de suite pour trouver la cause racine d'un dysfonctionnement ou d'un problème. L'obtention de la cause racine permet de proposer des actions pertinentes vis-à-vis de celle-ci.

Pour illustrer cette méthode, prenons l'exemple de notre étude mascara. Durant l'étude, le service qualité a fait le constat du bruit important d'une climatisation. Le bruit nécessitait que le technicien hausse la voix et le bruit était gênant pour les volontaires. On pourrait se dire que la climatisation dysfonctionne et que la solution est de la réparer. Mais le problème est plus compliqué. Pour connaître la cause de ce problème, on va analyser la situation avec les « 5 pourquoi ». Si l'interlocuteur ne peut pas nous répondre, on change d'interlocuteur pour aller chercher la réponse. Dans l'exemple de la Figure 30, « 4 pourquoi » ont suffi, il n'est pas nécessaire d'utiliser cinq « pourquoi », on pose la question jusqu'à avoir la cause racine.

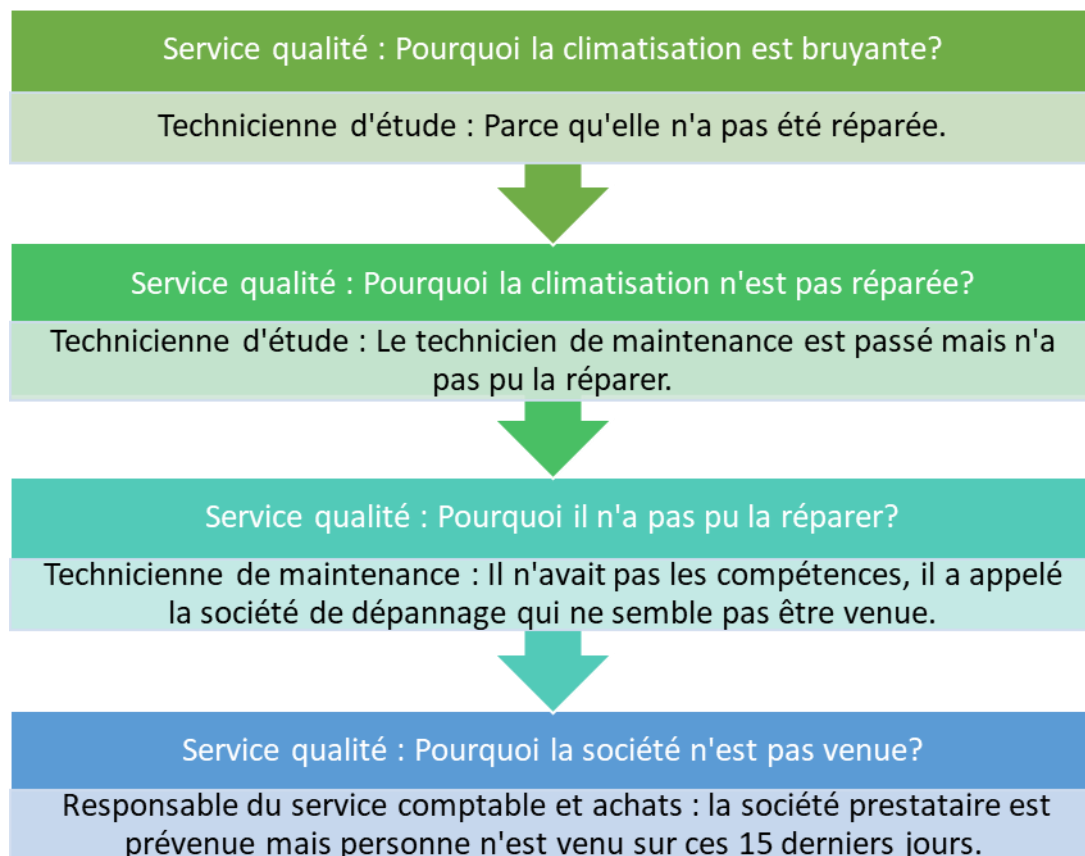


Figure 30 : Les "5 Pourquoi" appliqués à un constat de monitoring

Ici, la cause racine est le problème avec la société prestataire de climatisation, l'action mise en place est un rappel de la société, la réalisation d'une fiche de signalement en interne et une évaluation de cette société pour envisager d'en changer si le problème persiste.

5. L'outil QQQQCCP

Le QQQQCCP est une technique utilisée pour structurer l'information, et ainsi mieux la cerner, et donc mieux comprendre une situation ou un problème. Il permet simplement d'analyser sans oublier d'éléments indispensables. On utilise 7 questions avec cette méthode (cf. Tableau 4) :

- Qui : identifier le responsable de la tâche ;
- Quoi : définir la tâche concernée ;
- Où : identifier le lieu de réalisation de la tâche ;
- Quand : comprendre la durée de la tâche ;
- Comment : connaître la façon et les étapes de réalisation de la tâche ;
- Combien : définir les coûts ou les quantités de ressources mises en jeu ;
- Pourquoi : justifier la situation ou le problème et identifier la cause.

Pour illustrer, prenons l'exemple avec le cas d'une erreur de remplissage de CRF ou cahier d'observation durant l'étude de notre mascara. Le document rapporte tous les éléments concernant un volontaire donné pour une étude donnée. Il y a autant de CRF pour une étude que de volontaires inclus. Il faut investiguer sur l'erreur car il s'agit d'une non-conformité qui impacte la qualité de l'étude.

Tableau 4 : Exemple de QQQCCP

Question	Erreur de remplissage de CRF (case report form)
Qui	Les techniciennes sont chargées de remplir les CRF.
Quoi	La tâche réalisée est le remplissage des CRF.
Où	On remplit les CRF au sein du laboratoire SPINCONTROL
Quand	La tâche s'effectue durant les visites des volontaires, aucun remplissage avant, aucun remplissage après.
Comment	Ce remplissage doit être conforme à la procédure
Combien	Après investigation, deux CRF sont mal remplis avec une perte d'informations, l'investigation a nécessité une heure et un membre du personnel.
Pourquoi	La tâche n'a pas été effectuée selon les règles de la procédure. Un rappel des règles de remplissage est nécessaire.

La rapidité de cette méthode permet de l'appliquer assez facilement, en minimisant la perte de temps. On obtient les éléments essentiels pour comprendre la situation ou le problème.

6. Les logigrammes

Il s'agit d'un outil représentant une série d'étapes ou d'actions réalisées dans un ordre chronologique. Cette représentation d'un enchaînement simple et linéaire permet de résumer et de visualiser une procédure ou un processus.

La construction d'un logigramme obéit à des règles (voir Figure 31), les symboles ne sont pas choisis au hasard.

La conception d'un logigramme n'est pas une chose simple. Il faut d'abord représenter le processus et le séquencer de façon logique avec le lien des étapes entre elles. Cette construction est réalisée en s'appuyant sur une compréhension logique et commune. Toute la difficulté est là, il est compliqué d'obtenir une vision claire et commune. Les logigrammes sont largement répandus, ils sont notamment utilisés dans les procédures, pour illustrer un mode opératoire.






	Première étape et dernière étape
	Etape
	Un choix, une décision répond toujours par Oui ou Non
	Document lié à une étape
	Lien entre 2 activités

Figure 31 : symboles utilisés dans les logigrammes (112)

Nous avons vu que ces 3 systèmes, de contrôle, d'assurance et de management de la qualité (SCQ, SAQ et SMQ), sont complémentaires et ont vocation à atteindre la qualité voulue par l'entreprise, pour son organisation et pour ses études. La mise en œuvre entre la théorie de ce chapitre et la pratique au niveau du centre d'étude peut s'avérer compliqué, c'est pour cela que les outils qualité et les référentiels guident les centres dans la mise en œuvre de la qualité. Tous ces outils permettent de rendre plus simple et plus accessible la qualité. Toute l'entreprise peut les utiliser ce qui rend plus attrayant le SCQ, SAQ et SMQ.

La transposition de la qualité et de son système au domaine des études dermatologiques est possible. D'autres activités sont transposables comme l'activité de monitoring, obligatoire pour les recherches portant sur un médicament mais facultative pour les autres.

TROISIEME PARTIE : LE MONITORAGE D'ETUDE

Dans cette partie, nous allons comprendre en quoi consiste le monitoring, et l'intérêt d'appliquer cette activité aux études dermatologiques, avec l'exemple du centre d'études SPINCONTROL.

Le monitoring, aussi appelé monitoring, est une activité obligatoire pour être conforme aux Bonnes Pratiques Cliniques. Elle n'est donc pas obligatoire dans le cadre des études dermatologiques puisque celles-ci ne comportent pas d'évaluation de médicament et n'ont pas pour obligation de se conformer aux BPC. Cependant, nous allons voir l'intérêt de monitorer des études dermatologiques avec un exemple de monitoring inspiré par les BPC et appliqué à ce type d'étude.

Dans un premier temps, le monitoring va être abordé selon les BPC, avec une description des grands principes de monitoring. Dans un second temps, le monitoring réalisé au sein du laboratoire SPINCONTROL, pour des études dermatologiques, sera décrit en comparant l'activité avec les BPC. Cette partie se termine par une conclusion sur la valeur ajoutée apportée par cette activité pour l'entreprise en termes de qualité.

Chapitre 1 : Le monitoring d'étude selon les BPC

1. La définition

Le monitoring est une activité qui fait partie du Contrôle qualité de l'étude et relève, comme le reste de l'étude, de la responsabilité du Promoteur. Comme décrit au chapitre 5.1 des BPC concernant l'Assurance et le Contrôle de la qualité :

« Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les recherches biomédicales sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux présentes bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. »(74).

Cette activité est définie par les Bonnes Pratiques Cliniques dans le chapitre 1.47 comme étant :

« 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 » (74).

Le monitoring consiste en un suivi et un contrôle de l'étude. Il est essentiel au bon déroulement des études. Il s'agit d'une investigation sur le terrain, au cœur de l'étude, menée par une personne qualifiée qui est chargée d'évaluer la mise en place, le déroulement et le suivi de la recherche. Cette activité est documentée pour rendre compte de la conformité du déroulement de l'étude ou, à défaut, pour permettre des actions correctives ou préventives que le ou les responsables jugeront nécessaires.

Pour rappel, le monitoring d'étude est obligatoire pour toutes les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) de catégorie 1, portant sur un médicament car celles-ci sont soumises aux BPC et à l'ICH E6. Il s'agit donc des études comprenant l'administration ou l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments sur des volontaires humains. L'obligation permet à ces études de se dérouler de la même façon quel que soit le laboratoire qui les réalise en garantissant les mêmes exigences pour tous.

Pour les études dermatologiques, les BPC n'étant pas d'application obligatoire, l'activité de monitoring est facultative et sa mise en place ne suit pas obligatoirement les BPC. Peu de CRO ont décidé de la mettre en place car elle représente un surplus d'activité et donc un coût pour l'entreprise. Cependant, ce référentiel peut être un outil pour assurer la qualité des études et pour mener un monitoring.

Le monitoring selon les BPC est réalisé par le Promoteur sur son activité ou celle de l'Investigateur et de son centre. Mais il est possible pour le centre investigateur de réaliser un monitoring pour son propre compte, ce qui permet de surveiller ses études et d'anticiper les visites de monitoring du Promoteur.

2. La différence entre Audit et Monitoring.

Le monitoring d'étude est à différencier de l'audit. En effet, les deux activités sont complémentaires mais leurs objectifs sont différents.

Le monitoring fait partie des activités de contrôle qualité des études. Ce contrôle qualité est défini par les BPC comme étant :

« Les techniques et activités à caractère opérationnel mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de la qualité, pour vérifier que les exigences de qualité applicables aux activités liées à la recherche sont satisfaites » (74).

Les buts sont de garantir le respect des personnes se prêtant à l'étude, de garantir l'exactitude et l'intégrité des données, ainsi que de garantir que l'étude a été menée en conformité avec la réglementation en vigueur et avec le protocole et les procédures mises en place. Ainsi, le monitoring est spécifique à chaque étude afin d'en contrôler son déroulement. Il s'agit d'une activité de suivi d'étude.

L'audit fait partie de l'assurance qualité. Il peut être réalisé pour choisir le centre investigateur, en routine ou suite à un ou plusieurs incidents survenus avec un ou plusieurs centres, c'est ce que l'on appelle l'audit pour cause. Cette activité est définie par les BPC au chapitre 1.4 comme étant :

« L'examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche ont été réalisées et si les données y afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées préétablies, des bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur » (74).

L'objectif principal de l'audit est d'évaluer les conditions de réalisation des études, indépendamment des activités de suivi de la recherche ou de contrôle de qualité. L'audit a aussi pour but d'évaluer l'efficacité et la pertinence du système qualité mis en place par le centre investigateur ou par le Promoteur. L'audit évalue également le respect du protocole, des Bonnes Pratiques Cliniques, des procédures et de la réglementation en vigueur.

Il est possible que les constats établis par le rapport de monitoring puissent amener le Promoteur à auditer l'étude ou le système qualité du centre. L'activité est réalisée en conformité avec le référentiel ICH E6.

3. Les Bonnes Pratiques Cliniques et le monitoring

Le monitoring, ou monitoring est une surveillance des études du centre investigateur. Les BPC et l'ICH E6 décrivent comment celui-ci doit procéder pour mettre en place l'activité.

3.1. Les objectifs

La supervision de l'étude est réalisée dans plusieurs buts. Premièrement, celui de vérifier que l'étude est menée avec cohérence, en conformité avec le protocole, les procédures et la réglementation en vigueur. De plus, le monitoring a pour objectifs d'assurer l'exactitude, la traçabilité et la cohérence des données recueillies. Enfin, il permet de s'assurer que la protection, le bien-être et le respect des personnes sont respectés. Ainsi, les aspects éthiques de l'étude sont contrôlés à chaque étape du monitoring. Hormis les objectifs de contrôle qualité, le monitoring permet aussi d'améliorer le SMQ, par l'identification, l'anticipation et la correction de dysfonctionnements qui pourraient impacter les études et le fonctionnement de l'entreprise.

3.2. Le plan de monitoring

Le monitoring suit un plan (113), conçu en amont et adapté aux caractéristiques et aux risques de l'étude. Il s'agit d'un cahier des charges du monitoring réalisé par la personne qui en est responsable (le Promoteur ou l'Investigateur).

Le plan de monitoring décrit la stratégie voulue pour le monitoring. Cela permet de s'assurer que tous les processus critiques de l'étude pour l'obtention des données seront surveillés. Ce plan est donc spécifique aux caractéristiques de l'étude et décrit le déroulement du monitoring, les exigences, le niveau de surveillance en fonction du niveau de risque de l'étude et les responsabilités au cours du monitoring. Le plan doit se référer aux documents qualifiés mis en place par le centre comme sa politique interne qualité et ses procédures opératoires normalisées (SOP) (74).

Pour un monitoring optimal, il est préférable de prévoir dans le plan de monitoring, à minima, une visite sur le lieu de recherches, avant, pendant et à la fin de la recherche (74). La fréquence et le déroulement des visites sont prévus.

3.3. Les types de monitoring

Il existe deux types de monitoring (113), réalisés simultanément avec un objectif différent : le monitoring à distance et le monitoring sur site. Un monitoring à distance dans le cadre de l'utilisation d'un e-CRF (cahier d'observations informatisé) dont les données peuvent être contrôlées à distance. Ce monitoring n'est pas systématique car il nécessite d'utiliser un e-CRF qui n'est pas obligatoire. Le centre peut utiliser un CRF en version papier comme c'est le cas pour la CRO SPINCONTROL.

Le monitoring sur site est, quant à lui, systématique, puisqu'il s'agit du suivi de l'étude, afin de s'assurer que celle-ci est conduite conformément au protocole ainsi qu'aux dispositions réglementaires et éthiques. C'est ce monitoring qui est décrit dans le chapitre suivant.

3.4. Le monitoring selon les BPC et l'ICH E6

Ces référentiels donnent beaucoup d'indications sur le déroulement de l'activité de monitoring et guident les centres d'étude pour la mettre en place.

3.4.1. La personne qualifiée

Le moniteur a la charge du monitoring de l'étude et son rôle est défini par les BPC comme étant :

« Personne choisie et mandatée par le Promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai. Il sert de lien entre le Promoteur et l'Investigateur et rend compte de son activité au Promoteur » (74) .

Ainsi, le moniteur est une personne qualifiée, envoyée par le Promoteur, pour assurer le suivi de l'étude. Cette personne a les connaissances et l'expérience nécessaires pour mener le monitoring d'étude, avec une connaissance sur les spécificités de l'essai. Sa compétence doit être documentée pour justifier d'un suivi de l'étude adéquat et optimal. Dans le cadre d'un monitoring effectué par le centre d'étude pour son propre compte, le moniteur sera envoyé par celui-ci.

3.4.2. Activités de monitoring

Comme expliqué dans les BPC, *« Le moniteur s'assure que la recherche est conduite correctement et fait l'objet d'une documentation appropriée » (74)*. Ainsi, il est chargé de vérifier que l'étude est menée conformément aux BPC et à l'ICH E6 (v 2017)(73,74), aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux procédures internes du centre Investigateur et du Promoteur.

3.4.3. Personnel compétent

Au cours du monitoring, le moniteur s'assure que le personnel dispose des compétences nécessaires et adaptées à l'étude. Celui-ci doit disposer d'une formation initiale et continue, en accord avec les activités du centre Investigateur. L'Investigateur doit apporter la preuve de cette compétence, essentielle au déroulement de l'étude en accord avec les BPC.

3.4.4. Ressources de l'étude

Le moniteur vérifie pour l'investigateur que les ressources allouées à l'étude sont adaptées au besoin et en quantité suffisante comme indiqué au chapitre 4.2 des BPC(73,74) :

« L'Investigateur dispose, pour la durée prévue de la recherche, de personnel compétent en nombre suffisant et de conditions matérielles et techniques (y compris de laboratoire) adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche » (74).

Le moniteur vérifie que le personnel, les installations, les ressources et le planning réservés pour l'étude, sont appropriés et conformes au besoin, pour permettre le bon déroulement de l'étude. Tout doit être prévu et disponible pour réaliser l'étude dans les conditions optimales.

3.4.5. Aspects éthiques

Le moniteur vérifie aussi que toutes les personnes participantes à l'étude ont donné leur consentement libre, écrit et éclairé et que leur confidentialité, leurs droits et leur bien-être, sont respectés tout au long de l'étude. Comme décrit au chapitre « 4.3. Soins pour les personnes qui se prêtent à la recherche et continuité des soins » des BPC (74), l'Investigateur est responsable des soins apportés aux personnes se prêtant à la recherche. Les soins doivent être adaptés avec un suivi approprié. La personne volontaire doit être informée de chaque donnée le concernant et de chaque donnée nouvelle concernant le produit qu'il teste, afin d'être en mesure de maintenir son consentement ou de le retirer.

3.4.6. *Produits expérimentaux*

Comme indiqué par les BPC « *Le promoteur veille à ce que la fabrication, la préparation, l'importation [...], l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux soient effectués dans le respect des exigences législatives et réglementaires* » (74). Pour cela, le circuit des produits testés, des médicaments expérimentaux pour les BPC (73,74), est vérifié au cours du monitoring de l'étude et doit être conforme avec une durée et des conditions de stockage adéquats. La réception, l'utilisation et le retour sont documentés et contrôlés par le moniteur. Le produit doit être dispensé selon les dispositions du protocole, avec une dispensation, une utilisation, une manipulation, une conservation et un retour conformes.

3.4.7. *Documentation*

En ce qui concerne la documentation, l'Investigateur doit veiller à la qualité des documents d'étude. Ainsi, le moniteur vérifie que cette obligation est remplie et contrôle les données sources recueillies, les conditions dans lesquelles elles ont été acquises, le recueil des données dans les cahiers d'observations (113) ou CRF, ainsi que dans les autres documents d'étude. Tout doit être documenté au cours de l'étude, afin de garder la preuve de ce qui a été fait.

Toutes les actions prévues par le protocole (visites, tests, ...) et non réalisées doivent être documentées, y compris les actions non réalisées par les personnes se prêtant à la recherche, avec une explication. Il en va de même pour les événements indésirables (EI) et les déviations au protocole, qui doivent être rapportés selon les règles de traçabilité définies par le protocole et par la réglementation en vigueur.

Le moniteur vérifie que les conditions de conservation des documents essentiels de l'étude sont respectées. Il est chargé de vérifier que tous les signalements devant être fait par l'Investigateur pour une déviation au protocole ou aux POS ou au BPC, sont prévus et réalisés et que des dispositions ont été mises en place par l'Investigateur pour éviter leur survenue.

3.4.8. *Données sources*

Le moniteur vérifie que tous les documents sources, soit tous les « *Documents originaux, données et enregistrements présentant un intérêt pour la recherche [...].* » (BPC chapitre 1.17) (74), sont exacts, originaux, datés, enregistrés au fur et à mesure, clairs, complets, signés ou attribuables à une personne, lisibles et correctement conservés et maintenus à jour dans le système documentaire pour avoir une traçabilité de tout ce qui a été fait (74). Il en va de même pour toutes les données sources.

Ainsi, parmi les enregistrements complétés durant l'étude, le moniteur porte une attention particulière au Case Report Form (CRF) et aux documents sources ou enregistrements. Ces documents rapportent les données relatives à l'étude, il faut donc s'assurer que les données recueillies sont exactes et acquises en conformité avec les conditions fixées par le protocole. En effet, les données requises par le protocole doivent être exactes, cohérentes, complètes et crédibles, pour ne pas être remises en question. Leur enregistrement, correction, ajout, suppression ou modification sont suivis, datés, signés et justifiés, pour assurer une traçabilité maximale des données.

3.4.9. *Le rapport de monitoring*

Après chaque visite de monitoring, les activités font l'objet d'un rapport qui constitue l'enregistrement du monitoring. Le but du rapport est de faire ressortir les éléments importants. Il doit être concis et les informations doivent être pertinentes. Ce bilan est construit selon les procédures

(du Promoteur ou de l'Investigateur selon le responsable du monitoring) qui définissent les modalités de rédaction, les délais, les modalités de validation et de transmission du rapport.

A minima, d'après les BPC, le rapport contient les éléments suivants (74) :

- Les informations sur le monitoring : la date, le lieu, le nom du moniteur et de l'Investigateur ;
- Un résumé des éléments contrôlés par le moniteur ;
- Les observations du moniteur : constats, non-conformités, déviations et insuffisances, axes d'améliorations ;
- La conclusion du rapport et les mesures prises et recommandées.

L'activité de monitoring décrite par les BPC est complète et prévue pour les études portant sur un médicament. Le statut particulier du produit impose un encadrement de l'étude et donc une surveillance poussée et pointue où rien n'est laissé au hasard. Tout est pris en compte dans le monitoring puisque c'est une exigence réglementaire. Cependant, les BPC ne sont pas obligatoires pour les études dermatologiques et l'activité imposée pour les études médicales ne peut pas être appliquée de la même façon aux études dermatologiques à visée esthétique. Le monitoring prévu par les BPC est trop lourd et trop strict pour le domaine dermatologique.

Chapitre 2 : L'exemple de l'application du monitoring aux études dermatologiques

Le monitoring doit être adapté aux études dermatologiques. Pour cela, nous allons analyser l'exemple du laboratoire SPINCONTROL, où le monitoring y est réalisé de façon non systématique. En effet, celui-ci concerne des études particulières, par leur nature ou par le nombre de techniques, la catégorisation de l'étude ou les spécificités demandées par le Promoteur. Ce sont des études plus compliquées dans leur mise en place et dans leur déroulement, qui nécessitent une surveillance. Le monitoring est réalisé au minimum au T0 et au Tfinal, en accord avec la procédure, en suivant une check-list de monitoring, qui est la formalisation du plan de monitoring d'étude.

Le monitoring s'appuie sur les BPC pour tous les aspects documentaires, notamment sur le consentement éclairé, les aspects éthiques des études et en termes de traçabilité.

Toutefois, le laboratoire ne travaille pas en accord sur les BPC de façon totale, le monitoring ne peut donc pas suivre totalement le monitoring selon les BPC. Toutes les étapes du monitoring sont suivies et tracées, pour prouver que le monitoring a été correctement réalisé en accord avec les informations du système qualité.

A l'issue de ce monitoring, des non-conformités et des axes d'améliorations ressortent et sont inscrits dans le rapport de monitoring pour appuyer la mise en place d'actions correctives. Les actions et le monitoring sont tracés dans le système documentaire.

Ce chapitre va suivre la réalisation du monitoring pour l'étude Camélé-one, il s'agit ici d'un nouveau client.

1. Les aspects des BPC respectés par SPINCONTROL

Le monitoring représente un coût en termes de temps et de ressources (financières et matérielles) surtout pour une PME (petite et moyenne entreprise) comme le laboratoire SPINCONTROL. En effet, le peu d'effectif (moins de 50 personnes) impose une gestion stricte du personnel et des ressources.

Pourtant le laboratoire a fait le choix d'un monitoring spécifique avec une partie de l'activité de monitoring réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, car l'activité permet d'augmenter la qualité des études. Il s'agit d'adapter cette surveillance de recherche au domaine des études dermatologiques afin de trouver un équilibre entre consommation de ressources et qualité.

Le monitoring réalisé chez SPINCONTROL respecte les BPC sur les aspects éthiques. Le respect des droits, de la sécurité et de la protection des personnes se prêtant à l'étude est vérifié au cours du monitoring, car il doit être garanti tout au long de l'étude.

En matière de documentation, les formulaires de consentement et les fiches d'informations sont conformes aux BPC I'ICH E6 (v 2017) (73,74). Les protocoles et les rapports d'études sont, quant à eux, en partie conformes aux BPC, puisque le laboratoire n'a pas d'intérêts à créer des documents d'études aussi poussés que pour une étude RIPH 1 sur un médicament, le risque étant bien moins élevé. La documentation est vérifiée au cours du monitoring réalisé chez SPINCONTROL comme indiqué dans les BPC. C'est-à-dire que toutes les procédures, les spécifications et les enregistrements en lien direct avec l'étude vont être revues. De plus, les documents qui sont à remplir au cours de l'étude sont aussi vérifiés par le moniteur.

La surveillance d'étude est intégrale, du devis au rapport final : toutes les étapes de l'étude sont contrôlées par le moniteur ce qui est en fait une activité permettant de rendre compte de la réalité du terrain, que ce soit la réalisation de l'étude elle-même mais aussi toutes les activités qui gravitent autour de celle-ci.

Toutefois, d'autres points ne sont pas en accord avec les BPC, comme par exemple la cinétique. Le monitoring de SPINCONTROL n'est pas réalisé systématiquement pour chaque étude, mais selon le niveau de risque de celle-ci, et, lorsque l'activité est réalisée, ce n'est pas obligatoirement à chaque cinétique de l'étude, mais à minima au T0 et au Tfinal. En pratique, pour une étude qui nécessite une visite au centre au 14ème jour et au 28ème jour, le centre peut décider de monitorer sur T0 et T+28j mais de ne pas le faire pour T+14j. La personne réalisant le monitoring, au sein de la CRO, est qualifiée par sa formation en interne. Il n'y a pas d'obligation sur un niveau de formation ou sur un niveau d'expérience.

Le circuit du produit est différent, cela s'explique par le fait que les produits testés par SPINCONTROL ne sont pas des médicaments, il n'y a donc pas besoin d'un pharmacien pour dispenser les produits, et le circuit est moins sécurisé. Le circuit est cependant vérifié, notamment le lieu de conservation des produits. Le monitoring effectué par SPINCONTROL contrôle uniquement la bonne réception des produits, en quantités suffisantes et correctement gérées au cours de l'étude.

L'exemple de SPINCONTROL montre qu'il est possible d'adapter l'activité au domaine des études dermatologiques avec une balance bénéfices/coûts favorable.

Dans le Tableau 5, les différences et les similitudes entre le monitoring d'après les BPC et le monitoring réalisé chez SPINCONTROL sont résumées afin de mieux cerner les différences entre les deux approches.

Tableau 5 : Tableau comparatif du monitoring selon les BPC et du monitoring réalisé par SPINCONTROL

	Monitoring selon les BPC	Monitoring chez SPINCONTROL
Activités		
Déroulement	Préparation-Réalisation-Rapport-Mise en place d'actions	Préparation-Réalisation-Rapport-Mise en place d'actions
Activités surveillées	Toutes les étapes de l'étude	Toutes les étapes de l'étude
Différences		
Formation	Preuves des formations du personnel adaptées à leurs activités.	Personnel formé en interne
Référentiel	BPC et l'ICH E6 (v 2017)	Pas de référentiel obligatoire
Organisation	Monitoring selon un plan de monitoring	Monitoring selon une check-list de monitoring
Personne réalisant le monitoring	Personne choisie et mandatée par le Promoteur	Personne choisie et mandatée par le Promoteur OU Personne formée du service qualité
Durée	Durant toute l'étude	Au minimum à T0 et à Tfinal
Etudes concernées	Toutes les études	Des études particulières par leur nature ou le nombre de techniques, la catégorisation de l'étude ou les spécificités demandées par le Promoteur
Fréquence	Pour toutes les études	Selon une fréquence déterminée par le centre
Similitudes		
Documentation	Vérification des documents d'étude : CRF, fiche d'informations, consentement, etc	
Procédures	Procédures associées aux techniques en accord avec les BPC	
Rapport	Le monitoring est tracé dans le système documentaire	
Activités monitorées	Les mêmes activités en général sont monitorées, mais le degré de détails pour les monitorages selon les BPC est plus important	

2. L'encadrement de l'activité

Avant de pouvoir réaliser un monitoring, il est nécessaire d'encadrer l'activité par le système documentaire du centre d'étude.

Tout d'abord, le monitoring doit faire l'objet d'une procédure, celle-ci va définir par écrit la manière de réaliser le monitoring. L'outil « QQQQCCP » permet d'identifier tous les éléments essentiels à la procédure : Quoi ? Qui réalise l'activité ? Où réalise-t-on le monitoring ? Comment est réalisée l'activité ? Combien ? Pourquoi ?

Puis, on va définir les exigences liées à cette activité dans une spécification.

Enfin, pour chaque monitoring il faudra apporter la preuve de la réalisation de l'activité. Pour cela, on met en place un enregistrement, qu'il soit papier ou numérique, afin de prouver la réalisation de toutes les étapes. On peut voir cet enregistrement sous différentes formes : une liste de vérification ou check List, un tableau, un rapport ...

Par exemple, pour SPINCONTROL, il s'agit d'une tâche réalisée en remplissant une check-list de monitoring (cf. Figure 32) : pour chaque item, on remplit conforme C, Non conforme NC ou Non Applicable NA.

Monitoring du (jj/mm/aaaa) : 19/05/2021

Code de l'étude :

Temps de la cinétique (Tx) : T0

Coordinateur :

Personne(s) monitorée(s) :

Moniteur :

I. Mise en place de l'étude / Organisation

Point de la Procédure de monitoring	C	NC	NA	Remarques - Actions correctives
Documents d'étude				
Protocole audité et signé par Promoteur et Investigateur				
Procédures d'acquisition et de traitement valides (pour chaque technique)				
Consentements éclairés de participation signés par l'Investigateur (ou délégation tracée) et datés & signés par le sujet				
Cahiers d'observations correctement renseignés* (information complète, lisible et propre, pas de blanco) <small>*selon le respect des ICH-GCP</small>				
La planification				
Réservation des salles et du matériel en adéquation avec la fiche signalétique (salle et matériel identiques à toutes les cinétiques prévues au protocole)				
Planification adaptée à l'étude				
Personnel qualifié pour les techniques qui leur sont attribuées (traçabilité formation / compétences)				
Equipe technique a pris connaissance de l'étude (enregistrement « ENR-TEC-ET12-Explication études techniciennes » complété)				

Figure 32 : Extrait de la check-list de monitoring SPINCONTROL(79)

Le laboratoire SPINCONTROL a fait le choix d'instaurer un monitoring non systématique mise en place pour les études que le centre considère comme à risque :

- du personnel nouvellement engagé
- des demandes particulières de la part du Promoteur.
- un nombre de techniques réalisées supérieur à 4-5
- une nouvelle technique
- un nouveau client

3. La personne qualifiée

Dans le cadre des études dermatologiques, le moniteur peut être envoyé par le Promoteur, comme indiqué dans les BPC (74) et à l'ICH E6 (v 2017) (73,74) ou par l'Investigateur pour son propre compte. Dans la configuration d'une visite de monitoring par le Promoteur, la visite suit les procédures du Promoteur et le moniteur regarde si les activités du centre sont en accord avec les procédures du centre et celles du Promoteur. Il s'agit de vérifier que l'étude est menée conformément aux dispositions législatives et réglementaires mais aussi contractuelles. Dans la configuration d'une visite de monitoring par l'Investigateur, la visite suit les procédures du centre Investigateur et le moniteur regarde si les activités sont en accord avec les procédures internes du centre et la réglementation. Cela permet d'anticiper les futures visites de monitoring potentiel de la part du Promoteur.

Le monitoring nécessite une étape de préparation, afin de connaître les caractéristiques de l'étude et contrôler les documents nécessaires en amont (cf. Figure 33). A la suite de cette étape, la visite de monitoring permet de vérifier s'il y a des divergences entre ce qui est prévu par le protocole et par les procédures, et la réalité du terrain. Pour finir, le rapport résume les constats importants observés durant le monitoring pour que le Promoteur décide d'actions.

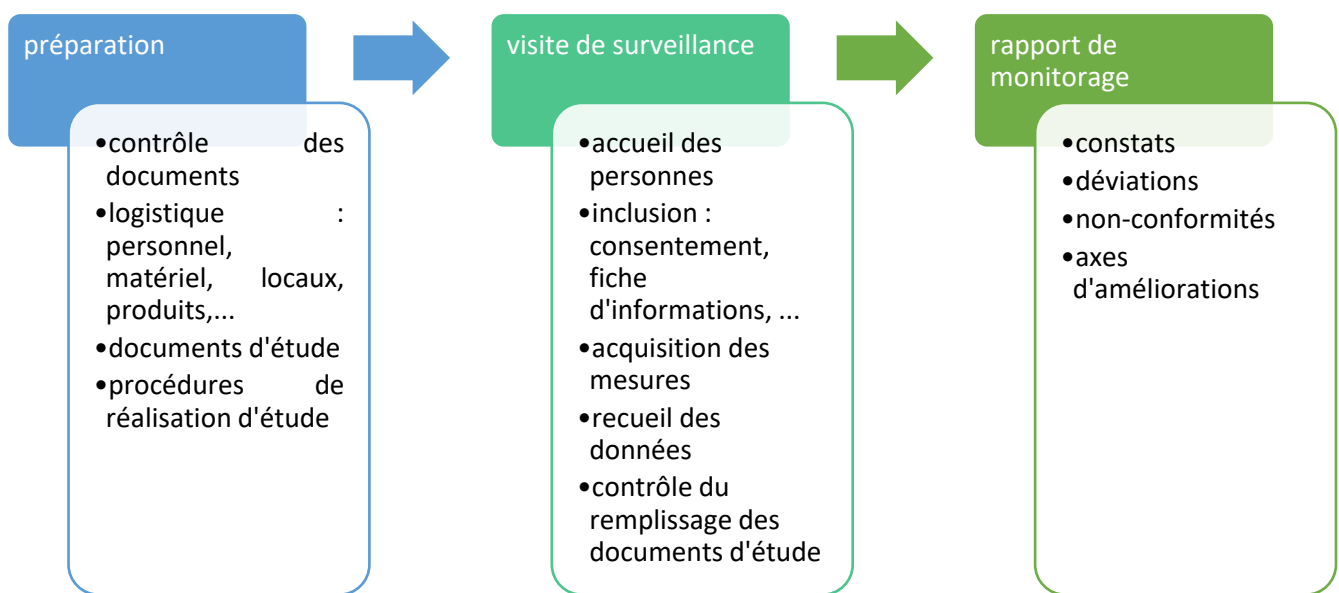


Figure 33 : Schéma du déroulement d'un monitoring chez SPINCONTROL.

Le monitoring de SPINCONTROL est une surveillance du centre investigateur par l'Investigateur lui-même.

Le monitoring est appliqué conformément à la procédure mise en place par SPINCONTROL. Il est réalisé en suivant une check-list de monitoring qui est remplie au fur-et-à-mesure de l'avancement du monitoring. La check-list, présentée en Figure 32, reprend tous les éléments qui doivent être vérifiés par le moniteur. Chaque item est complété : soit conforme noté C, soit non-conforme noté NC, soit non applicable noté NA. A cela, s'ajoutent les remarques et les observations du monitoring.

4. La préparation

Le monitoring doit être prévu suffisamment en avance car celui-ci débute par une étape de préparation, qui est indispensable afin de prendre connaissance de l'étude et confirmer la mise en place prévue avec le contrôle des documents nécessaires en amont.

Le moniteur va ainsi prendre connaissance des détails de l'étude. La prise de connaissance de l'étude par la lecture du protocole permet de s'imprégner, avant le début d'étude, des points critiques de l'étude. Les échanges entre le coordinateur et le Promoteur complètent les informations du devis.

Le moniteur va contrôler les documents du système documentaire qui sont en lien avec l'étude : procédures, spécifications et enregistrements. Par exemple, il va vérifier les procédures d'acquisition et de traitement, pour s'assurer de leur mise à jour et de leur disponibilité mais aussi leur application durant l'étude. Les procédures des techniques pour la réalisation des photos et pour l'évaluation de la tolérance des deux yeux avant et après l'application du produit ont été revues, dans le but de vérifier l'adéquation du système d'assurance de la qualité avec la réalité du terrain.

Dans le même temps, le moniteur s'assure que tous les documents essentiels à la mise en place ont été fournis (certificat d'évaluation de la sécurité, données sur le produit, numéro de lots, ...) et signés

(le devis, le protocole,). Il vérifie que l'inclusion des volontaires a été réalisée avant le T0, de manière à laisser au minimum 15 jours de délai entre la signature du consentement et le T0. Pour notre étude mascara, le protocole a été vérifié ainsi que son audit (CQ du protocole). Les consentements ont été remplis et signés au préalable par les 33 volontaires de l'étude.

De plus, durant cette étape, le moniteur vérifie que la planification, l'organisation et les moyens prévus par le laboratoire sont en adéquation avec les souhaits du client et avec l'étude en elle-même. Lors de la préparation du monitoring, le moniteur s'assure que toutes les demandes du Promoteur ont été prises en compte dans le protocole et dans la planification de l'étude. En effet, le moniteur s'assure que la planification est en accord avec les besoins de l'étude pour atteindre les objectifs voulus par le Promoteur. Par exemple, cela permet de s'assurer que le nombre de techniciens prévu est conforme aux techniques réalisées et que si, par exemple, le Promoteur souhaitait un dermatologue sur l'étude, celui-ci est bien prévu. Il va contrôler que le mascara a été reçu et est en quantité suffisante pour maquiller les deux yeux des 30 volontaires de notre étude.

Le seul élément relevé a été la disparition de l'enregistrement ENR-TEC-ET12 qui n'était plus utilisé. Ce monitoring a permis de remettre à jour la check-list.

Cette étape de préparation est essentielle pour mener à bien le monitoring, car elle permet de connaître, dans les détails, le déroulement théorique de l'étude, pour le confronter au déroulement réel. Les divergences et les adéquations de ces deux déroulements permettent de mettre en lumière les conformités et les non-conformités.

5. Le monitoring sur le terrain

La suite du monitoring a lieu durant les visites des volontaires au sein du centre d'étude. Un monitoring nécessite de suivre l'étude dans son intégralité, pour s'assurer que chaque étape est prévue et adaptée à l'étude. Cela permet de s'assurer que tout est mis en œuvre pour garantir la qualité et la crédibilité des données, tout en respectant les droits et le bien-être des personnes et la réglementation en vigueur. Le monitoring de notre étude mascara est réalisé chez SPINCONTROL en suivant la « check-list de monitoring ». Il faut donc observer tout ce qui est fait et documenter afin de tracer et de prouver que tout est mis en œuvre, si ce n'est pas le cas alors une remise en conformité sera nécessaire.

5.1. Les prérequis

Avant de réaliser le monitoring sur le terrain, le personnel va être prévenu dans le but d'éviter des perturbations liées à notre intervention. En effet, les techniciens peuvent être dérangés par notre présence. Il faut prévenir que le monitoring est un suivi de l'essai et non pas un contrôle de leur travail. C'est pour cela que toutes les remarques et observations liées à leur travail ne visent pas un ou des techniciens, les noms ne sont jamais divulgués.

5.2. Les ressources

Au cours du monitoring sur le terrain, avant le début des visites des volontaires au centre, le moniteur commence par vérifier si les ressources allouées à l'étude sont adaptées. Il s'assure que la planification a été respectée lors de la mise en place de l'étude : salles, personnel, consommables, matériels,... Par exemple, lors de notre étude mascara, l'ophtalmologue a été prévu dans la salle 203 mais le jour de l'étude, celui-ci se trouvait dans la salle à côté. La planification non respectée entraîne

une non-conformité. Une investigation est lancée pour identifier et comprendre la cause. Le problème venait de la salle 203 dont la température était non conforme à cause d'une climatisation défectueuse, entraînant alors un changement de salle. Si l'on reprend l'exemple, cela peut impacter les mesures, par exemple, pour une étude sur la tenue d'un fond de teint. Le non-respect de la température des salles peut entraîner des mesures faussées : par exemple des résultats qui montrent que le produit ne tient pas alors que cela est dû à une température trop haute et donc à une transpiration des volontaires.

Les ressources doivent permettre une acquisition des mesures, en accord avec le système documentaire pour confirmer la crédibilité, la reproductibilité et l'exactitude des données recueillies sans biais de mesures. Pour chaque technique, le moniteur s'assure que l'acquisition est faite selon les procédures internes avec les appareils de mesures, les salles et les produits prévus et adaptés aux conditions de l'étude. Pour éviter les biais de mesures et assurer la qualité des données recueillies, les mesures réalisées à chaque cinétique sont effectuées par le même personnel, avec le même matériel, et dans les mêmes conditions. C'est-à-dire que les mêmes techniciens sont en charge des mêmes techniques pour les techniques manipulo-dépendantes. Les appareils sont les mêmes, à chaque temps, dans les mêmes salles, avec une hygrométrie et une température contrôlées. Ainsi, le moniteur est chargé de vérifier que les appareils de mesure sont disponibles, en accord avec la planification, et correctement calibrés. Le calibrage est renseigné et tracé dans le système documentaire. Ce matériel doit être en état de marche, propre et son entretien doit être prouvé au moyen d'informations documentées. A chaque cinétique et au cours d'un même temps, l'appareil doit être le même pour ne pas induire de biais lié au changement de matériel. Pour l'étude mascara, le moniteur va vérifier la position des volontaires, les indications données par les techniciens, la réalisation et l'enregistrement des photos, les réglages, etc.

De la même façon, le personnel technique qui réalise les mesures, doit être celui qui est prévu, en nombre suffisant, en conformité avec le protocole et les autres documents d'études, et qui a les compétences requises pour la réalisation de l'étude.

Le moniteur vérifie la conformité des salles utilisées. Il s'agit de s'assurer que le lieu est adapté aux techniques, ainsi qu'à la réalisation des mesures (température, hygrométrie, espace,...) et qu'il répond aux conditions prévues par le protocole et autres documents techniques. De plus, le moniteur doit s'assurer que le lieu est propre et sûr, c'est-à-dire qu'il ne présente pas de risques, ni pour le personnel, ni pour les volontaires.

A cela s'ajoutent désormais les mesures COVID : en raison de la pandémie, les actions de prévention sanitaire font partie des études. Il est indispensable de les contrôler pour assurer la protection du personnel du centre et celle des volontaires. Par exemple, lors de notre étude Camélé-one, il faut s'assurer que les visières de protection pour les volontaires soient en nombre suffisant. Elles permettent aux volontaires de retirer leur masque chirurgical le temps de l'acclimatation et des mesures. Il en va de même pour la quantité de gel hydroalcoolique qui doit être suffisante dans les espaces accueillant les volontaires.

En ce qui concerne les produits de l'étude, ils sont utilisés ou remis aux volontaires pour une utilisation à domicile. Les produits doivent être correctement anonymisés, y compris pour des études réalisées en « ouvert », soit les études où tous les acteurs de l'étude y compris les volontaires connaissent la nature du produit. En pratique, cela signifie que les volontaires qui testent une crème

visage connaissent à l'avance l'effet qui est testé durant l'étude, par exemple l'effet anti-rides. Le produit doit être anonymisé pour éviter que le nom de la marque ou du Promoteur impacte la perception d'efficacité du volontaire. En effet, si notre mascara n'était pas anonymisé, les volontaires pourraient être influencés par la connaissance du nom positivement (elles connaissent la marque et en ont une bonne opinion) ou négativement (elles ne connaissent pas la marque ou en ont une mauvaise opinion). La configuration « simple aveugle » est semblable à la configuration « ouverte » mais les volontaires n'ont pas connaissance de l'effet revendiqué du produit, afin d'éviter que la connaissance de l'effet n'induisse un biais dans l'étude. La configuration « double aveugle » est très rare car cela signifie que le personnel n'a pas connaissance du produit appliqué.

5.3. L'accueil et l'inclusion des volontaires

Le monitoring « terrain » est réalisé sur site, au minimum à T0 et à Tfinal, et commence par le contrôle de l'accueil des volontaires.

Lors de l'accueil des volontaires de notre étude, la personne qualifiée vérifie que la confidentialité est respectée par le personnel et que l'accueil est agréable. Ce contrôle se base sur des critères subjectifs comme la courtoisie de l'hôtesse d'accueil, la sympathie du personnel,... Au cours de cet accueil, le moniteur vérifie que les informations données oralement sur l'étude et ses caractéristiques sont conformes. La compréhension par le patient, de l'étude, de ses contraintes et autres caractéristiques, doit être acquise. Tout est dit pour permettre à chaque volontaire de donner ou retirer son consentement éclairé. Par exemple, lors de notre étude, le technicien va insister sur le déroulement de l'étude au moment de l'inclusion des volontaires afin de recueillir leur consentement libre et éclairé : jour de la visite, ne pas venir maquillée, visite de 30 minutes, dédommagement,... Puis, si le volontaire consent, le jour de la visite, les informations et les consignes sont redonnées. Ainsi le moniteur va contrôler les informations données aux volontaires et leur pertinence.

Le moniteur s'assure que l'inclusion du volontaire est faite après une vérification conforme des critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude, afin de garantir la qualité du panel sélectionné, en accord avec les techniques utilisées et la volonté du Promoteur. De plus, le moniteur s'assure que le consentement éclairé et la fiche d'informations sont remis et complétés par chaque volontaire, afin qu'il prenne connaissance du déroulement de l'étude, de la méthodologie de l'étude, des modalités d'application du (des) produit(s), des consignes à respecter et du montant de l'indemnité, avant de signer le formulaire de consentement de participation à l'étude.

Les documents remplis par les volontaires sont vérifiés pour que toutes les données soient recueillies en accord avec la réglementation et les procédures internes. De même pour les CRF, leur remplissage suit des consignes qui s'inspirent des BPC pour garantir la qualité et l'exactitude des données récoltées.

Pour le Tfinal, on s'assure que les documents (fiches de suivi d'application, fiches de suivi de l'acceptabilité cutanée si applicable etc.) et les produits devant être rapportés par les sujets le sont réellement, car l'oubli est sanctionné par une indemnisation moindre, tout comme les oublis d'application de produit supérieurs à 15% du nombre total d'applications. Par exemple, une étude de 28 jours, qui nécessite une application matin et soir, soit $28 \times 2 = 56$ applications, autorise un oubli de 15% des applications prévues, soit $56 \times 0.15 = 8.4$ applications arrondies à 9 applications oubliées. Au-delà, le volontaire n'est pas indemnisé en totalité.

L'orientation et les explications données au volontaire à chaque cinétique et pour chaque technique, sont vérifiées, afin que celui-ci soit guidé dans l'étude.

5.4. L'acquisition des mesures

Le moniteur suit l'étude et observe son déroulement.

Avant la réalisation des mesures, il s'assure que les techniciens vérifient auprès des volontaires le respect des contraintes. Par exemple, pour une étude sur un mascara, il est nécessaire que les volontaires ne se maquillent pas le jour des mesures puisque celui-ci impacterait le recueil des données.

La tenue doit être conforme et le personnel doit respecter la confidentialité de chaque volontaire, et celle du Promoteur.

Lors de l'acquisition des mesures, celle-ci doit être réalisée selon la méthode décrite dans les documents d'étude, et être effectuée par le même personnel, à chaque cinétique, pour les techniques manipulateur dépendant (cela signifie que changer le technicien qui réalise les mesures impacte celles-ci), afin d'assurer la reproductibilité des mesures et éviter les biais de mesures. Lors des mesures, les appareils doivent être ceux prévus par le protocole. Pour notre étude, l'appareil photo qui est prévu par le protocole doit être celui utilisé le jour des visites, sinon il s'agit d'une déviation au protocole. Les mesures sont réalisées sur les zones décrites par le protocole, et identiques à chaque cinétique. Cet encadrement par le système documentaire vise à harmoniser les pratiques sur le terrain et à limiter les sources d'erreurs qui impactent la qualité des études cliniques.

Reprenons notre étude Camélé-one. Durant celle-ci, en plus de l'évaluation de l'effet allongeant, une évaluation de la tolérance est réalisée par un ophtalmologue. Celui-ci va recueillir les signes cliniques et fonctionnels à T0 (avant maquillage des yeux) et à T+30min après le maquillage des yeux. En réalité, le praticien ne va pas attendre que les 30 minutes soient passées pour enregistrer les données mais il va enregistrer les signes qui peuvent apparaître sur cette période, c'est un suivi de la volontaire. Dans le cadre de notre monitoring d'étude, l'enregistrement des données brutes de tolérance est contrôlé, car un mauvais enregistrement entraîne une tolérance individuelle (tolérance d'un volontaire donné pour le produit) faussée et donc une tolérance globale faussée. En effet, la tolérance globale correspond à la somme des tolérances individuelles, par exemple, une tolérance globale est qualifiée d'excellente si toutes les tolérances individuelles le sont aussi. Une tolérance globale est qualifiée de bonne à partir du moment où une des tolérances individuelles n'est pas excellente. Cette tolérance globale conditionne l'apposition sur le produit de la mention « testé dermatologiquement ».

Les études de tolérance ophtalmologique sont assez rares au sein du centre SPINCONTROL et l'ophtalmologue est assez peu habitué au logiciel utilisé. Le personnel est formé mais peu habitué, ce qui explique pourquoi lors du remplissage pour le sujet N°1, le praticien a commis une erreur. Le signe physique « rougeur » sur la « paupière droite » d'intensité « moyenne » est apparu à T0 pour ce patient. Au bout de 30 minutes, la rougeur est notée comme ayant augmenté de T0 à Tfinal. Si la rougeur a augmenté, soit la localisation est plus étendue, soit l'intensité est augmentée. Or, sur l'enregistrement, ces deux critères ne sont pas renseignés, on ne sait pas si l'erreur provient d'une fausse évolution ou bien d'un oubli de remplissage de l'intensité et/ou de la localisation. Le problème de cette erreur est que, sans le monitoring, il est impossible pour la personne qui reprend et analyse cette donnée de connaître la nature de l'erreur. Cette analyse survient plusieurs jours voire plusieurs

semaines après la réalisation des mesures et l'ophtalmologue peut ne pas s'en souvenir ou bien se souvenir partiellement ou faussement de la situation. L'analyste ne va pas exploiter cette donnée et préférera la considérer comme « non exploitable » ce qui signifie que le laboratoire perd une donnée qui aurait pu être exploitée. La tolérance de l'individu N°1 est sortie de l'étude.

Identification du sujet		Sphere cutanée : données brutes des signes physiques à T0								
N°	Code	Nature du signes	Description du signe "autre"	Intensité	Localisation	Précisions sur la localisation	Lien avec la période de wash-out	Commentaires/précisions		
1		Rougeur		moyen	Une partie de la zone	Paupière droite	Non			
Identification du sujet		Sphere cutanée : données brutes des signes physiques à T+30 minutes								
N°	Code	Nature du signes	Description du signe "autre"	Intensité	Localisation	Précisions sur la localisation	Lien avec la période de wash-out	Commentaires/précisions	Evolution / T0	Exclu
1		Rougeur							augmenté	Exclu

Figure 34 : Evaluation de la tolérance de l'étude Camélé-one

Dans ce cas, le signe n'est pas imputé au produit, ce qui signifie que le signe n'impacte ni la tolérance individuelle ni la tolérance globale du produit. Cependant, si cela avait été le cas et que la donnée avait été exploitée, la tolérance individuelle et globale seraient biaisées puisque le centre d'étude n'est pas capable de connaître la fiabilité de la donnée de tolérance de l'individu N°1. Dans ce cas, la qualité des données et de leur analyse ainsi que l'étude dans son intégralité avec les conclusions sur le produit auraient été impactées.

Retirer la donnée n'est pas une situation idéale puisque l'on retire une donnée qui potentiellement pouvait impacter notre tolérance globale du mascara. Sans savoir la réalité de la donnée, il est nécessaire de faire le choix de ne pas exploiter cette tolérance de l'individu N°1.

Cet exemple montre deux choses :

- Le logiciel pourrait être modifié afin d'éviter ou limiter ce genre d'erreurs. En effet, le logiciel est une création du centre lui-même, c'est un logiciel « maison » qui est très peu ergonomique, tant pour un nouvel utilisateur, qu'un utilisateur plus aguerri. Comme nous le montre la Figure 35, le remplissage est très difficile et très peu sécurisé car des erreurs ou des aberrations peuvent être enregistrées. C'est pour cela que la mise à jour du logiciel est importante pour ajouter une sécurité dans l'entrée de données d'étude.
- Les praticiens doivent être reformés.

Sphère	Signe	Description du signe "Autre"	Intensité maximale	Localisation/ zone d'application	Localisation(s) précise(s)	Relation avec le wash-out	Commentaires/précisions		
Cutanée	Aucun		Très légère	Totalité de la zone		Non	xxxxxxxx	Valider après modification	Supprimer
Cutanée								Valider	Supprimer

Figure 35 : Logiciel SPINCONTROL de recueil de la tolérance (79)

Ce constat a fait l'objet d'actions pour non-conformité. La surveillance de l'étude a permis d'identifier l'erreur au moment de sa survenue ainsi que de la corriger immédiatement puisque le moniteur a vu le praticien entrer la donnée.

Le monitoring a donc augmenté la fiabilité et la cohérence des données brutes de tolérance ainsi que de toute l'analyse qui en découle.

L'activité de monitoring permet aussi d'identifier des erreurs qui sont intégrées dans les pratiques du personnel d'étude. Ces petites erreurs comme le non-respect de la surveillance de la température peuvent avoir un réel impact sur la qualité.

Le monitoring est une occasion de vérifier les pratiques et de former ou reformer le personnel d'étude, comme les praticiens, afin d'éviter ou de limiter l'erreur humaine.

5.5. Le remplissage des cahiers d'observations ou CRF et des autres documents d'étude

Les documents remplis en cours d'étude, permettent une traçabilité de ce qui a été fait, comme par exemple lors du calibrage d'un appareil, et apporte la preuve des données recueillies. Parmi les documents d'études, on retrouve le cahier d'observations ou CRF et les documents techniques comme le document attestant du calibrage des appareils, la fiche de contrôle d'enregistrement des données en fin de journée etc.

Ainsi, au cours du monitoring, le moniteur va vérifier que le remplissage des documents d'étude est réalisé en accord avec les procédures mises en place.

Les CRF, ou cahiers d'observations, rassemblent toutes les données recueillies lors des visites, pour chaque volontaire. Il y a donc autant de CRF que de volontaires. Chaque CRF retrace toutes les visites réalisées au cours de l'étude.

Les règles de remplissage des CRF, imposées par les BPC, sont reprises en intégralité chez SPINCONTROL. Le remplissage fait l'objet de deux procédures, l'une spécifique aux études RIPH et l'autre spécifique aux études hors RIPH. Ainsi, le remplissage de ces documents est vérifié lors du monitoring et chaque document doit être rempli de manière complète, lisible et propre, conformément à la procédure. Toute erreur sur les documents d'étude, dont le CRF, doit être rayée de manière à pouvoir lire l'ancienne inscription, et la donnée corrigée réécrite à côté, suivie de la date et des initiales de la personne concernée ou de sa signature.

5.6. Les remontées du terrain

Dans le cas de monitoring réalisé par le service qualité, l'activité est une opportunité afin d'observer les difficultés rencontrées sur le terrain par les techniciens et les volontaires. Au cours de la visite de

monitorage, le moniteur va questionner le personnel sur les problèmes rencontrés au quotidien et évaluer leur impact.

Par exemple, au cours du monitorage de l'étude Camélé-one, le technicien de l'étude se déroulant dans la pièce voisine est venu trouver le moniteur, profitant de sa présence, pour signaler un dysfonctionnement. Il s'agissait du laser permettant de bien placer le visage pour réaliser une mesure au niveau de la ride de la patte d'oie. Le non-fonctionnement de ce laser entraînait un problème de positionnement du visage. Le technicien devait repositionner plusieurs fois, de plus la zone de mesure n'était pas exactement la même. Ce problème a nécessité une investigation réalisée avec l'outil des « 5 pourquoi » repris par la Figure 36.

Ici, l'outil a permis de mettre en évidence un problème au niveau du signalement des dysfonctionnements d'appareils d'étude. Le problème a été signalé une fois oralement, sans utiliser l'outil de signalement et l'information s'est perdue.

Ces remontées du terrain montrent que l'activité de monitorage permet de révéler les « non-dits » et les erreurs ou problèmes inscrits dans les habitudes comme nous le montre ce problème avec le laser. Cependant, l'activité de monitorage ne doit pas être le seul moment de remontées du terrain, il est nécessaire de continuer à promouvoir les remontées spontanées de dysfonctionnements. Le monitorage sert de rappel aux problèmes récurrents ou persistants.

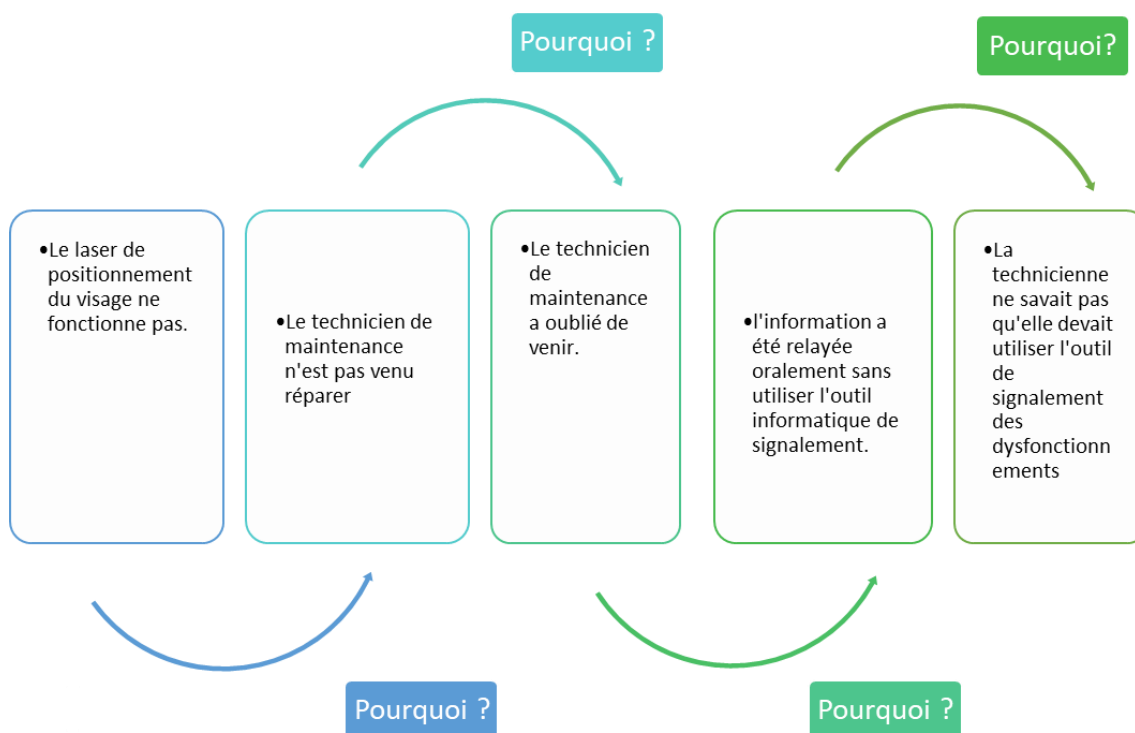


Figure 36 : Exemple des "5 Pourquoi"

L'exercice est identique pour les volontaires avec un entretien pour ceux qui le veulent, afin d'évaluer leur degré de satisfaction et apporter des solutions aux problèmes rencontrés (voir Figure 37).

I. Satisfaction des sujets

Mesure de la satisfaction : note de 0 à10, commentaires, suggestions

Sujet(s)	Note	Commentaires / Suggestions
	/10	
	/10	

Figure 37 : Extrait de l'évaluation de la satisfaction des volontaires chez SPINCONTROL(79)

La satisfaction des volontaires est un élément important. En effet, les volontaires sont la matière première des études cliniques, s'ils ne sont pas satisfaits cela peut les amener à ne plus faire d'études cliniques chez SPINCONTROL. Sans volontaires ou avec un panel de plus en plus faible, les études ne pourront plus se faire.

5.7. Le rangement des salles

A la fin des mesures, le moniteur vérifie que chaque salle est laissée propre et rangée, ainsi que les vestiaires. Les produits reliquats doivent être identifiés et stockés en salle des produits. Le but est de permettre la bonne réalisation de l'étude suivante, mais cette étape n'a pas d'impact sur la crédibilité des données, ni sur le respect des droits et du bien-être de la personne.

Cette étape de monitoring sur le terrain permet de mettre en lumière les dysfonctionnements et les problèmes techniques, éthiques et réglementaires durant la réalisation de l'étude.

6. Le rapport de monitoring

Le monitoring est réalisé en suivant la « check-list de monitoring » interne au laboratoire. Ce document reprend l'ensemble des éléments vus au chapitre 2 afin de définir si l'élément est en conformité ou en non-conformité par rapport au POS (voir Figure 38).

Le rapport est établi sur la base de constats de monitoring puis discuté en interne afin de définir la démarche d'amélioration ou de mise ne conformité qui doit être appliquée. Les constats seuls ne suffisent pas, ils doivent être utilisés.

Lorsque le monitoring sur le terrain est terminé, le moniteur s'appuie sur les constats de monitoring pour dresser la liste des conformités et non-conformités, ainsi que les commentaires de ces observations dans la check-list. Celle-ci servira d'enregistrement du monitoring au sein du système qualité documentaire (Figure 38).

Pour chaque non-conformité et axe d'amélioration, les risques et les conséquences sont identifiés. Les risques liés aux non-conformités sont inscrits, afin d'analyser et de rendre compte du niveau de risque pour décider des actions à mettre en place.

Monitoring du (jj/mm/aaaa) :
Code de l'étude :
Temps de la cinétique (Tx) :
Coordinateur :
Personne(s) monitorée(s) :
Moniteur :

I. Mise en place de l'étude / Organisation

Point de la Procédure de monitoring	C	NC	NA	Remarques - Actions correctives
Documents d'étude				
Protocole audité et signé par Promoteur et Investigateur				
Procédures d'acquisition et de traitement valides (pour chaque technique)				
Consentements éclairés de participation signés par l'Investigateur (ou délégation tracée) et datés & signés par le sujet				
Cahiers d'observations correctement renseignés* (information complète, lisible et propre, pas de blanco) <small>*selon le respect des ICH-GCP</small>				

Figure 38 : Extrait du corps de la check-list de monitoring chez SPINCONTROL (79)

Le bilan permet d'analyser et de rendre compte des impacts des non-conformités et des constats de monitoring, avec une investigation sur les causes et les conséquences de ces dysfonctionnements (voir Figure 39). Des actions pour améliorer la réalisation d'étude sont proposées aux responsables des services concernés.

Le bilan est transmis au Responsable Qualité et aux Responsables des autres services, afin de décider des actions à mettre en place.

A partir du bilan transmis aux Responsables, des actions sont décidées et un plan d'actions est défini. La mise en application de ce plan d'actions est documentée avec la check-list de monitoring. L'efficacité des actions mises en place est évaluée selon un calendrier décidé conjointement entre les services concernés.

Ces actions visent à corriger et améliorer la réalisation des études cliniques par SPINCONTROL. Le bon déroulement des études conditionne la qualité du service réalisée par le laboratoire.

A l'issue du monitoring, on établit un suivi avec des dates de suivi. Régulièrement, le service qualité évaluera l'efficacité des actions mises en place. A la date limite, une action non mise en place fera l'objet d'une remise en conformité.

I. Bilan

Monitoring de l'étude à Tx..... :

Points forts :

Axes d'amélioration :

Non conformités :

Actions correctives définies	Resp.	Traitement de l'action (date si possible)	Efficience*

*Efficience : 1 pour une action traitée et efficace ; 0,5 pour une action en cours de traitement et/ou partiellement efficace ; 0 pour une action non traitée ou inefficace.

Axes d'amélioration	Resp .	Commentaires	Efficience*

*Efficience : 1 pour une action traitée et efficace ; 0,5 pour une action en cours de traitement et/ou partiellement efficace ;

Figure 39 : Extrait du bilan du monitoring chez SPINCONTROL(79)

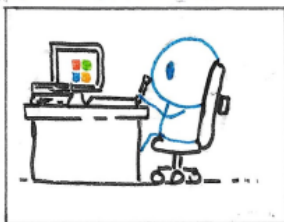
La figure 40 résume la réalisation de notre monitoring dans le cadre de l'étude Camélé-one. Celui-ci a permis de mettre en évidence des dysfonctionnements dont les conséquences et les risques en termes de qualité ont été analysés permettant ainsi de trouver les solutions et de les classer en fonction de leur priorité puisque le laboratoire n'aura peut-être pas les moyens de les mettre en place immédiatement (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Constats du monitoring pour l'étude Camélé-one

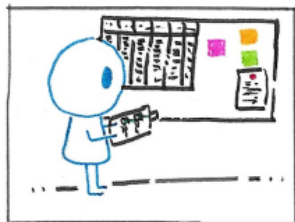
Constat	Conséquence	Risque	Solution	
Disparition de l'enregistrement ENR-TEC-ET12	Perte de temps lors du monitoring pour vérifier la tâche	+	Mettre à jour le document	5
Problème de température salle 203	Salle non opérationnelle entraînant un changement de planification	++	Faire intervenir un technicien pour la climatisation	3
Bruit important d'une des climatisations	Inconforts pour le personnel et les volontaires	+		4
Recueil de la tolérance faussée	Perte de données	+++	Formation du personnel et mise à jour du logiciel	1
Autres : Laser qui dysfonctionne pour l'étude d'un anti-rides	Mesure plus compliquée et plus longue en termes de temps, risque de mesures faussées	+++	Faire intervenir le service responsable de l'entretien matériel	2

~ LE MONITORAGE D'ETUDE CLINIQUE ~

1) LA PREPARATION



- Prise de connaissance des demandes du Promoteur
- Contrôle des documents d'étude : protocole, consentements, ...
- Prise de connaissance des procédures, spécifications et enregistrements liés à la réalisation et l'analyse des données de l'étude

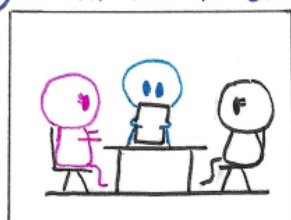


- Vérification de la planification en accord avec les besoins d'études
- Planification des ressources
- Equipe technique connaît l'étude et son rôle

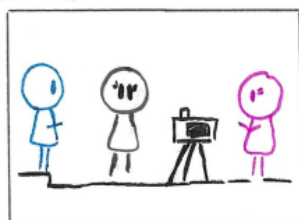


- Vérification de la réception des produits et de leur stockage
- produits prêts pour le début d'étude : étiquettes, rangés, ...

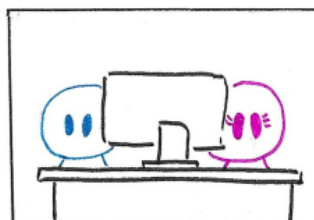
2) LE MONITORAGE SUR LE TERRAIN



- Accueil des volontaires
- Présentation des informations de l'étude
- Recueil du consentement
- Remplissage du CRF

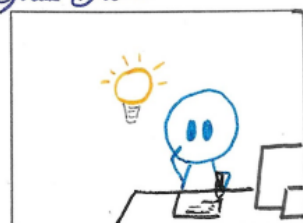


- Contrôle de la réalisation des mesures
- Contrôle du remplissage des CRF
- Respect de la confidentialité
- Contrôle des connaissances techniques
- Contrôle du respect de la planification et de la disponibilité des ressources

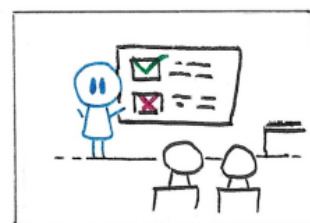


- Remontées du terrain : temps de parole et d'échange

3) LE BILAN



- Elaboration de constats, d'axes d'amélioration et de non-conformité
- Analyse
- Proposition d'actions



- Présentation des constats de monitoring et de leur analyse
- Proposition d'actions
- Discussion et prise de décisions



- Mise en place d'actions
- Evaluation des actions mises en place et suivi

Figure 40 : Schéma du monitoring chez SPINCONTROL

7. Les améliorations possibles du monitoring

Le monitoring réalisé chez SPINCONTROL retrace l'intégralité de l'étude, de sa mise en place à la fin de la réalisation des mesures. Cependant, cette activité peut être complétée et améliorée.

On peut ajouter au monitoring, le contrôle de l'étape d'analyse des données par le coordinateur. En effet, le monitoring ne prend pas en compte cette étape de double contrôle et d'analyse des données. Les étapes de contrôle qualité ne sont pas intégrées au monitoring, car c'est le service qualité qui est en charge du monitoring et du contrôle qualité, le service ne peut donc pas être juge et partie. Néanmoins, d'autres services pourraient se charger de réaliser cette partie.

Il est à noter que certaines activités sont réalisées en doublon entre le contrôle qualité des documents d'études et le monitoring. Par exemple, le contrôle qualité du protocole est réalisé et les mêmes éléments sont revus par le moniteur durant la surveillance de l'étude. Les deux tâches pourraient être couplées pour diminuer les ressources utilisées.

De plus, les mesures COVID et les gestes barrières font partie du quotidien des études, il apparaît donc normal d'intégrer ces mesures à la check list. Elles peuvent être intégrées dans les paragraphes concernés ou faire l'objet d'une partie spécifique.

Il est dommage que les constats de monitoring ne soient pas discutés avec les membres du personnel. Les personnes en première ligne dans la réalisation des études ne sont pas suffisamment impliquées dans la proposition d'actions, hormis lors des remontées demandées par le moniteur, au moment du monitoring. Les actions validées par la Direction les impactent directement et il arrive que leur application pose problème. Il est intéressant aussi de faire un mini-rapport ou une petite présentation sur les actions d'améliorations en cours et prévues pour impliquer toutes les équipes, cela permet l'approbation du personnel et l'émergence de nouvelles idées.

Le fait que la check-list soit longue, a pour principale conséquence la réalisation de peu de monitorages. Sur une année, le laboratoire compte 1 à 2 monitorages. Il serait intéressant de réaliser des mini-monitorages, moins longs, qui ne se focaliseraient que sur une partie de la réalisation de l'étude. Il serait intéressant, par exemple, de réaliser uniquement l'étape de préparation ou bien le monitoring d'une seule technique lorsque l'étude en compte plus de 3 différentes.

Sur la même idée que les mini-monitorages, le personnel qualité pourrait aller sur le terrain, en technique, là où sont réalisées les mesures, pour s'assurer du bon déroulement des études. Cela peut être rapide, mais efficace, en mettant en lumière des problèmes récurrents, comme par exemple une panne du purificateur d'air ou d'une climatisation. De plus, l'impact sur les équipes présentes en technique pourrait être positif avec une impression de réel soutien, améliorant la dynamique d'équipe, importante pour améliorer la qualité. En effet, une réflexion collective est plus productive et de meilleure qualité qu'un ensemble de réflexions individuelles.

Les axes d'améliorations proposés sont adaptés au laboratoire SPINCONTROL, ce qui prouve l'adaptabilité de l'activité au secteur des études dermatologiques et aux centres d'études. Les possibilités sont très nombreuses et tout est envisageable selon le centre et ses spécificités.

Chapitre 3 : La valeur ajoutée du monitoring pour des études dermatologiques

Comme vu précédemment, le monitoring est un choix pour le laboratoire, car, dans le cadre des études dermatologiques, l'activité n'est pas obligatoire. L'activité au sein du laboratoire est réalisée pour des études complexes nécessitant un suivi. Cependant, le monitoring s'appuie en partie sur les BPC, même si toutes les activités ne respectent pas les BPC. La surveillance d'une partie de la documentation, notamment sur le consentement éclairé, les aspects éthiques des études et de traçabilité, peut se faire selon les BPC. Toutefois, le laboratoire ne travaille pas en accord sur les BPC de façon totale, le monitoring ne peut donc pas suivre totalement le monitoring selon les BPC. Ainsi le monitoring réalisé en interne par SPINCONTROL reste moins strict que celui décrit dans les BPC, mais est un réel atout pour le laboratoire ainsi que pour son système de management de la qualité.

Outre le contrôle de la partie documentaire de l'étude, la surveillance de l'étude par un monitoring permet de vérifier les pratiques du personnel. Par exemple, l'activité permet de révéler des pratiques et des habitudes non conformes du personnel habitué et déjà formé, et également de découvrir des erreurs possibles du personnel nouvellement engagé.

Le monitoring montre la réalisation des mesures dans la pratique, étape cruciale pour l'obtention de données brutes qui seront par la suite analysées. La surveillance de cette étape augmente la fiabilité et la cohérence des données brutes et de leur analyse. Cela permet d'augmenter la fiabilité et la cohérence de la conclusion de l'étude sur l'efficacité et/ou la tolérance du produit.

De plus, il permet de mettre en lumière les dysfonctionnements ou les erreurs qui surviennent au cours de l'étude. Les constats et le bilan de monitoring permettent au laboratoire de définir des actions correctives face aux non-conformités et des actions d'améliorations vis-à-vis des axes d'améliorations soulevés. Les actions permettent, au mieux d'éviter ou au pire de minimiser, des dysfonctionnements futurs pouvant survenir en cours d'étude. Le monitoring interne permet ainsi d'anticiper les visites de monitoring du Promoteur et d'augmenter sa satisfaction, l'un des points importants de la norme ISO 9001 : 2015 (100) sur le SMQ. En ce sens, le monitoring permet une amélioration continue du SMQ comme décrit aux chapitres 10.2 et 10.3 de la norme ISO 9001 : 2015 (100).

Le monitoring permet de s'assurer que tout ce qui est prévu par les procédures est toujours ce qui est appliqué dans les faits, avec des actions pour rendre les activités conformes à la documentation prévue dans le système documentaire. *In fine*, le monitoring permet au laboratoire d'améliorer la pertinence, l'efficacité et l'adéquation du SMQ décrit dans l'ISO 9001 : 2015 (100) par l'identification et la planification des actions d'amélioration prévues à l'issue du rapport de monitoring.

Ce qui fait la force du monitoring aujourd'hui, c'est son application facultative qui permet aux centres d'étude de l'appliquer partiellement ou totalement et en l'adaptant à leur activité et leurs spécificités.

En conclusion, le monitoring réalisé chez SPINCONTROL, même moins strict que celui imposé par les BPC, permet, non seulement de vérifier la conformité durant le déroulement d'une étude, mais aussi d'anticiper les futures non-conformités et d'améliorer le SMQ mis en place. Le caractère non obligatoire de l'activité octroie une liberté dans sa mise en place intéressante pour les centres d'études qui peuvent sans problème l'adapter à leur activité sans que les coûts soient supérieurs aux bénéfices.

De plus, le monitoring en interne permet de prévenir un audit ou une inspection.

CONCLUSION

En France et dans l'Union Européenne, les produits dermatologiques, de leur développement à leur fin de commercialisation, sont soumis à une réglementation en perpétuelle évolution. Ces exigences réglementaires s'harmonisent et se renforcent pour protéger les consommateurs et utilisateurs de ces produits.

Parmi ces exigences, on trouve l'obligation, pour les marques et les fabricants, de faire tester leurs produits, afin d'obtenir des preuves des effets revendiqués, de leur sécurité et leur innocuité pour l'Homme. Les études cliniques réalisées sur des volontaires ont pour but de satisfaire la réglementation et prouver les effets du produit qui feront l'objet d'une revendication ou d'une allégation par le fabricant. Ces revendications et ces allégations sont de plus en plus nombreuses et complexes, les techniques pour les évaluer et les prouver sont de plus en plus poussées. De plus, l'apparition de produits frontières complique la tâche, et la réglementation du secteur des produits dermatologiques se complexifie dans ce sens.

Comme toutes les autres étapes de la mise sur le marché de produits dermatologiques, les études cliniques sont soumises à une réglementation européenne, et également française pour les études réalisées en France. Ces études doivent être gérées de manière adéquate pour garantir la protection des volontaires, la conformité aux exigences réglementaires, la crédibilité et la validité des données recueillies.

De nombreuses lois ont vu le jour en parallèle des évolutions du secteur, mais aussi des attentes des consommateurs. La Loi Jardé du 5 mars 2012 (80), relative aux recherches impliquant la personne humaine, instaure des règles concernant les études cliniques, mises à jour avec les exclusions de cette loi avec le décret n°2017-884 du 9 mai 2017 (83). D'autres lois réglementent le domaine des études cliniques et sont applicables aux produits dermatologiques. Ces lois et règlements permettent de garantir le bon déroulement des études cliniques, en s'assurant du respect des volontaires, de leurs droits et de leur bien-être. Ces études sont soumises à l'éthique qui doit être respectée par tous les acteurs de l'étude et à toutes les étapes.

L'application d'une partie ou de la totalité des Bonnes Pratiques Cliniques va dans ce sens et complète la réglementation des études dermatologiques. Si elles sont d'application obligatoire pour les études cliniques portant sur des médicaments à usage humain, les ICH E6 mis à jour en 2017 (73) sont applicables aux études cliniques sur des produits dermatologiques sans pour autant être obligatoires. C'est ce qui a été montré avec l'exemple du laboratoire SPINCONTROL qui travaille dans le respect d'une partie des ICH E6.

Leur application permet de garantir le respect de l'éthique et des droits des personnes se prêtant à la recherche. Ce référentiel a aussi pour but de réaliser des études conformes aux exigences légales et contractuelles, et de garantir la crédibilité, la fiabilité et la recevabilité des données ainsi que l'analyse qui en découle.

Outre le respect de la réglementation et des BPC, la mise en place d'un système qualité dans les études cliniques permet d'assurer le bon déroulement des études ainsi que de satisfaire le Promoteur, client

de l'entreprise. Le système qualité des études est variable d'un centre d'études cliniques à l'autre, et sa composition est adaptée aux activités et aux besoins de l'entreprise.

Ce système est constitué d'un système de contrôle de la qualité, d'un système d'assurance de la qualité et d'un système de management de la qualité. Ces trois systèmes permettent de gérer les études cliniques d'un point de vue qualité mais aussi les aspects éthiques et réglementaires évoqués précédemment.

Le système de contrôle de la qualité permet de fournir des documents d'études, des données et des analyses crédibles, fiables, recevables et reconnues par les autorités et les professionnels du domaine. Ce système s'appuie sur un contrôle strict de tous les documents d'étude et de toutes les données recueillies et analysées. Ce contrôle est complété par l'activité de monitoring pour les études considérées comme à risques.

Le système d'assurance de la qualité permet d'harmoniser les pratiques de l'entreprise et anticiper les dysfonctionnements. Ce système permet aussi une traçabilité grâce aux enregistrements de l'activité de l'entreprise. Les investigations qualité complètent ce dispositif performant par une analyse puis une correction des dysfonctionnements ou des non-conformités.

Enfin, le système de management de la qualité finalise le système qualité par une organisation de l'entreprise et de l'activité permettant d'atteindre une plus grande performance tout en satisfaisant ses clients. La norme ISO 9000 définit très bien ce qu'est un système de management de la qualité : « *Un SMQ comprend les activités par lesquelles l'organisme identifie ses objectifs et détermine les processus et ressources nécessaires pour obtenir les résultats escomptés* »(22). Les normes « ISO 9000 », composées des normes ISO 9000, 9001 et 9004, donnent des lignes directrices de la démarche SMQ.

Le système vit et évolue avec l'entreprise. Il n'a pas vocation à être statique, il est amené à être amélioré. Les actions quotidiennes et permanentes d'amélioration enrichissent le système qualité. Il s'agit d'un équilibre à atteindre entre haut niveau de qualité et sur-qualité, car la sur-qualité n'apporte véritablement rien de plus à l'entreprise et coûte en ressources pour celle-ci.

Le système qualité permet de garantir un certain niveau d'exigences pour les études cliniques réalisées dans les centres d'études cliniques dermatologiques. Il peut être mis à jour et adapté en fonction des risques et des opportunités auxquels fait face le centre.

D'autres activités tirées des BPC peuvent être adaptées aux études dermatologiques, comme l'activité de monitoring. N'étant pas obligatoire, le monitoring est un choix pour le laboratoire, car, dans le cadre des études dermatologiques, l'activité n'est pas obligatoire. Le contexte facultatif de l'activité est responsable de sa faible mise en place au sein des centres d'études. Loin d'être aussi strict et conforme que pour les études dermatologiques médicales, le monitoring d'études dermatologiques à visée esthétique permet une surveillance plus poussée de l'étude.

N'étant pas soumis aux BPC, les centres sont libres de réaliser l'activité comme ils le souhaitent, permettant d'adapter l'activité à la structure du laboratoire. Il peut être mise en place pour toutes les études réalisées par le centre ou seulement une partie, en se conformant totalement aux BPC ou en s'inspirant en partie du référentiel.

Même si toutes les activités ne respectent pas les BPC, appliquer un monitoring même périodique et partiel permet de garantir un suivi et un contrôle de la qualité des études. Ainsi, comme nous le montre l'exemple du monitoring réalisé en interne par SPINCONTROL, l'activité reste moins stricte que celle décrite dans les BPC, mais est un réel atout pour le laboratoire ainsi que pour son système de management de la qualité. Il permet de vérifier que le SD appliqué est toujours cohérent avec la réalité du terrain, et de contrôler les pratiques. Cette activité permet aussi de vérifier la réalisation des mesures, l'enregistrement ainsi que l'analyse des données.

Le monitoring permet d'augmenter la fiabilité des données brutes et la cohérence de leur analyse. La surveillance d'une étude est l'occasion de vérifier la pratique du personnel et de le former ou de le re-former. Les constats et le bilan de monitoring permettent au laboratoire de définir des actions correctives face aux non-conformités et des actions d'améliorations vis-à-vis des axes d'améliorations soulevés. Ces améliorations permettent d'augmenter la qualité des études et de simplifier les processus d'audit qualité. *In fine*, le monitoring permet au laboratoire d'améliorer la pertinence, l'efficacité et l'adéquation du système qualité à l'activité et aux exigences (réglementaires, éthiques et qualité).

Pour conclure, la gestion de la qualité des études cliniques en France passe par le respect de la réglementation du domaine, complété par les aspects éthiques. La conformité à la réglementation est obligatoire, mais la gestion de la qualité peut aller au-delà, notamment avec un système qualité performant et pérenne, ayant pour but de garantir la qualité du produit ou du service fourni par l'entreprise, permettant d'assurer la satisfaction des clients.

Le monitoring n'est plus seulement réservé aux recherches médicales et devient de plus en plus indispensable pour assurer la qualité des études dermatologiques. Sa mise en place permet de contrôler la qualité des études cliniques, d'anticiper les dysfonctionnements, et d'assurer la performance et l'efficacité du centre investigateur. L'activité étant facultative, elle est parfaitement adaptable au centre d'études et à ses spécificités. L'amélioration de ce système qualité permet d'assurer sa continuité en parallèle des évolutions du secteur.



BIBLIOGRAPHIE

1. PAQUET D. MAQUILLAGE. In Encyclopædia Universalis; [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.proxy.scd.univ-tours.fr/encyclopedia/maquillage/>
2. Ben Ytzhak LA du texte. Petite histoire du maquillage / Lydia Ben Ytzhak [Internet]. 2000 [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k4807889d>
3. Histoire des cosmétiques | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/histoire-des-cosmetiques/>
4. de Roeck-Holtzhauer Y. La cosmétologie à travers les âges. Rev Hist Pharm. 1988;76(279):397-9.
5. PAQUET D. LA POUDRE ET LE FARD. UNE HISTOIRE DES COSMÉTIQUES, DE LA RENAISSANCE AUX LUMIÈRES (C. Lanoë). In Encyclopædia Universalis; [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.proxy.scd.univ-tours.fr/encyclopedia/la-poudre-et-le-fard-une-histoire-des-cosmetiques-de-la-renaissance-aux-lumieres-c-lanoë/>
6. Le khôl égyptien et médecine traditionnelle : la science au service de l'art [Internet]. CultureSciences-Chimie. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-du-vivant/le-khol-egyptien-et-medecine-traditionnelle-la-science-au-service-de-l>
7. Guérer AL. Évolution du parfum au cours des siècles. Pollut Atmos [Internet]. 2017 [cité 6 août 2021];(N°234 Avril-Juin 2017). Disponible sur: <http://odel.irevues.inist.fr/pollution-atmospherique/index.php?id=6248>
8. Parfums-dossierenseignants-lycee.pdf [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: https://www.palais-decouverte.fr/fileadmin/_migrated/content_uploads/Parfums-dossierenseignants-lycee.pdf
9. Constitution [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/governance/constitution>
10. Cosmetics D. SANS PARABEN : Par quoi sont-ils remplacés dans les cosmétiques ? [Internet]. Dado Cosmetics. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.dadocosmetics.com/blogs/beaute-naturelle/sans-paraben-par-quoi-sont-ils-replaces-dans-les-cosmetiques>
11. Un conservateur allergisant interdit dans certains cosmétiques [Internet]. écoconso. 2017 [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ecoconso.be/fr/content/un-conservateur-allergisant-interdit-dans-certains-cosmetiques-0>
12. PARABENES | FEBEA [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/paraben>
13. Parabènes et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/420-paraben>

14. INTERDICTION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE | FEBEA [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/interdiction-lexperimentation-animale>
15. Larousse É. Définitions : dermatologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dermatologie/24045>
16. Dermato-Info. les actes dermatologiques [Internet]. dermato-info.fr. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/le-dermatologue,-la-consultation-de-dermatologie/les-actes-dermatologiques>
17. Dermatologie [Internet]. Elsan. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/patients/dermatologie>
18. Dermato-Info. bien utiliser les cosmétiques [Internet]. dermato-info.fr. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/fr/les-conseils-dermato_tutos-peau/bien-utiliser-les-cosm%C3%A9tiques
19. DUBERTRET L. PEAU. In Encyclopædia Universalis; [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.proxy.scd.univ-tours.fr/encyclopedie/peau/>
20. Flore cutanée résidente et transitoire - microbiologiemedicale.fr [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/flore-cutanee-residente-transitoire/>
21. LAVERGNE D. MUQUEUSE. In Encyclopædia Universalis; [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.proxy.scd.univ-tours.fr/encyclopedie/muqueuse/>
22. AFNOR. Norme ISO 9000. 2015.
23. Iso : Définition simple et facile du dictionnaire [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/iso/>
24. Larousse É. Définitions : sécurité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/s%C3%A9curit%C3%A9/71792>
25. Cosmétiques : croissance du marché mondial 2005-2019 [Internet]. Statista. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/506300/cosmetiques-croissance-marche-mondial/>
26. Le secteur en chiffres | FEBEA [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/le-secteur-cosmetique/le-secteur-chiffres>
27. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655292
28. Larousse É. Définitions : topique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/topique/78446>
29. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867
30. Nos marques [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pierre-fabre.com/fr/nos-marques>

31. de Boysson CR. Les dermo-cosmétiques: définition et cycle de vie de ces produits entre santé et beauté. :104.
32. Définition de Dermocosmétique - Soins du corps et du visage [Internet]. La Roche-Posay. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/GlossaryPage.aspx?WordId=422>
33. Combien de temps dure la conception d'un produit cosmétique [Internet]. Pole Cosmetique. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://pole-cosmetique.fr/fr/faq/duree-conception-produit-cosmetique/>
34. Cycle de vie d'un produit cosmétique | FEBEA [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.febear.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/securite-produits/cycle-vie-dun-produit-cosmetique>
35. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.
36. Qu'est-ce que le DIP (Dossier d'Information Produit) [Internet]. Pole Cosmetique. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://pole-cosmetique.fr/fr/faq/quest-ce-que-le-dip-dossier-information-produit/>
37. Le DIP Cosmétique (Dossier d'Information Produit) - Services Cosmaée [Internet]. Cosmaée. 2019 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cosmaee.fr/dossier-information-produit-dip-cosmetique/>
38. Règlement (UE) no 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :4.
39. Quels types d'allégation peut comporter un produit cosmétique ? [Internet]. Pole Cosmetique. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://pole-cosmetique.fr/fr/faq/type-allegation-sur-produit-cosmetique/>
40. Recommandation Produits cosmétiques V8 (en vigueur le 1er juillet 2019) [Internet]. ARPP. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.arpp.org/nous-consulter/regles/regles-de-deontologie/recommandation-produits-cosmetiques-v8/>
41. Le test d'efficacité | Spincontrol - Tests cosmétiques, compléments alimentaires et dispositifs médicaux [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.spincontrol.fr/fr/actualites/le-test-d-efficacite>
42. INTERDICTION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE | FEBEA [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.febear.fr/fr/interdiction-lexperimentation-animale>
43. État de santé de la population – France, portrait social | Insee [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238405?sommaire=4238781>
44. Snitem-Panorama-chiffre-des-DM-2019.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2020/01/Snitem-Panorama-chiffre-des-DM-2019.pdf>

45. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ? [Internet]. Snitem. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/le-dispositif-medical-dm/lessentiel-sur-le-dm/quest-ce-quun-dispositif-medical/>
46. Livret Dispositifs Médicaux 2018 [Internet]. calameo.com. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/snitem/read/0006105423defc68e433c>
47. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. :175.
48. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 746 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/ 79/ CE et la décision 2010/ 227/ UE de la Commission. :157.
49. Health C for D and R. UDI Basics. FDA [Internet]. 14 déc 2020 [cité 22 août 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/unique-device-identification-system-udi-system/udi-basics>
50. Romain A. Parcours du dispositif médical en France. 2017;55.
51. A quel moment réalise-t-on des essais cliniques dans le développement d'un dispositif médical ? — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#180>
52. 20210216_synadiet_chiffres_cles_2020_vf_externe.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/20210216_synadiet_chiffres_cles_2020_vf_externe.pdf
53. 20200619_enquete_opinionway_pour_synadiet.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/20200619_enquete_opinionway_pour_synadiet.pdf
54. Tout savoir sur le dispositif de nutrivigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-dispositif-de-nutrivigilance>
55. PDF.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=FR>
56. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
57. Qu'appelle-t-on complément alimentaire ? [Internet]. VIDAL. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-quoi.html>

58. Sommeil [Internet]. Laboratoire Giphar. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-giphar.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/stress-et-sommeil/sommeil>
59. Kératine + Fortifiant 3 Mois Zinc, Vitamine B Forcapil 180 gélules - Arkopharma [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.easyparapharmacie.com/fortifiant-keratine-180-gelules-arkopharma.html>
60. Compléments alimentaires - Présentation générale [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
61. Que sont les produits frontières ? [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.alexia.fr/fiche/6541/produits-frontieres.htm>
62. Toplexil sirop 150ml @ Pharma GDD  [Internet]. Pharma GDD. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/toplexil-sirop-150ml>
63. Phytosil Toux et Gorge sirop 100 ml @ Pharma GDD  [Internet]. Pharma GDD. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/phytosil-toux-et-gorge-sirop-100-ml>
64. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021964486/
65. reg_2014_536_fr_0.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/reg_2014_536_fr_0.pdf
66. inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
67. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
68. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0298 du 22/12/1988 (accès protégé) [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=mgKB9faXPQ5G0w72x6tS>
69. Directive Européenne 2001/20/CE.pdf [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=fr>
70. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1). 2004-806 août 9, 2004.
71. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) - Légifrance [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000458901>
72. Impact du décret 2006-477 [Internet]. Vigipharm. 2007 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://vigipharm.fr/impact-du-decret-2006-477/>

73. ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
74. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
75. RÈGLEMENT (UE) 2016/ 679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 27 avril 2016 - relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/ 46/ CE (règlement général sur la protection des données). :88.
76. RGPD : de quoi parle-t-on ? | CNIL [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on>
77. RGPD : par où commencer | CNIL [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-par-ou-commencer>
78. Qu'est-ce qu'une donnée de santé ? | CNIL [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-que-une-donnee-de-sante>
79. SPINCONTROL. Document interne à SPINCONTROL.
80. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300 mars 5, 2012.
81. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870/
82. Figure 2. Catégories de recherches interventionnelles selon Rat et al.... [Internet]. ResearchGate. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Categories-de-recherches-interventionnelles-selon-Rat-et-al-10-Categories-of_fig1_339269097
83. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. 2017-884 mai 9, 2017.
84. Larousse É. Définitions : in vitro - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_vitro/44141
85. Etudes in Vitro [Internet]. Eurofins Scientific. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins.fr/cosmetique/prestations/etudes-in-vitro/>
86. Tests d'efficacité in vitro de produits finis cosmétiques et matières premières I Laboratoire BIO-HC [Internet]. BIO-HC : Le laboratoire cosmétique spécialiste des tests in vitro I Bordeaux, France. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bio-hc.fr/tests-efficacite-in-vitro-produits-cosmetiques-allegation-cosmetique-laboratoire-france/>
87. Larousse É. Définitions : ex vivo - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ex_vivo/32528
88. EX VIVO – BIO-EC [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bio-ec.fr/ex-vivo/>

89. Larousse É. Définitions : in vivo - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_vivo/44143
90. INTERDICTION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE | FEBEA [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.febea.fr/fr/interdiction-lexperimentation-animale>
91. Du « sur-mesure » par essence | Spincontrol - Tests cosmétiques, compléments alimentaires et dispositifs médicaux [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.spincontrol.fr/fr/domaines-d-expertise/du-sur-mesure-par-essence>
92. Le test d'efficacité | Spincontrol - Tests cosmétiques, compléments alimentaires et dispositifs médicaux [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.spincontrol.fr/fr/actualites/le-test-d-efficacite>
93. Tolérance cutanée | Recherche Pierre Fabre [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://recherche.pierre-fabre.com/tolerance-cutanee>
94. Comment distinguer une peau sensible, réactive ou allergique ? | Spincontrol - Tests cosmétiques, compléments alimentaires et dispositifs médicaux [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.spincontrol.fr/fr/actualites/comment-distinguer-une-peau-sensible-reactive-ou-allergique>
95. Évaluation de la tolérance | Spincontrol - Tests cosmétiques, compléments alimentaires et dispositifs médicaux [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: [/fr/vos-revendications-nos-solutions/evaluation-de-la-tolerance](https://www.spincontrol.fr/fr/vos-revendications-nos-solutions/evaluation-de-la-tolerance)
96. Larousse É. Définitions : in vitro - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_vitro/44141
97. EX VIVO – BIO-EC [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bio-ec.fr/ex-vivo/#objectivation>
98. PDF.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0010&from=EN>
99. BOITMOBILE. Qualité de service - Définitions Marketing » L'encyclopédie illustrée du marketing [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/qualite-de-service/>
100. AFNOR. Norme ISO 9001. 2015.
101. AFNOR. Norme ISO 9004. 2018.
102. hcl_2019-02_1.3_mise-en-oeuvre_micallef.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: https://www.fcrin.org/sites/default/files/u1713/hcl_2019-02_1.3_mise-en-oeuvre_micallef.pdf
103. Comprendre les études scientifiques : les critères qualité incontournables [Internet]. Nutrixeal Info. 2020 [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/comprendre-les-etudes-scientifiques-les-criteres-qualite-incontournables/>
104. Mise à jour de la Norme internationale sur les essais de dispositifs médicaux [Internet]. ISO. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/news/2020/07/Ref2535.html>

105. Comment définir une politique qualité pertinente ? - Bivi - Qualite [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://bivi.afnor.org/notice-details/comment-definir-une-politique-qualite-pertinente-/1305769>
106. Politique Qualité | 9001 Facile ! [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.certification-9001.fr/definitions/politique-qualite/>
107. quality_policy_2019_signe.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: https://spincontrolgroup.com/sites/default/files/fichiers/quality_policy_2019_signe.pdf
108. 14:00-17:00. ISO 9001:2015 [Internet]. ISO. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/20/62085.html>
109. ISO 9001 / 14001 version 2015 - ANALYSE DU CONTEXTE EXTERNE [Internet]. NQC - Nord Qualité Conseil. 2017 [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.nordqualiteconseil.com/iso-9001-14001-version-2015-analyse-contexte/>
110. robert. Risques et opportunités : comment bien les identifier avec un SWOT ? [Internet]. Certification QSE. 2016 [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/risques-opportunites-bien-identifier/>
111. ANF_SOURCE-Processus_v0-5.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: http://qualite-en-recherche.cnrs.fr/IMG/pdf/ANF_SOURCE-Processus_v0-5.pdf
112. Comment créer un logigramme en utilisant les symboles de logigramme [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.edrawsoft.com/fr/logigramme/how-to-create-flowchart-using-flowchart-symbols.html>
113. Les bonnes pratiques de monitoring [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.evamed.fr/etudeCas/8/display/Les-bonnes-pratiques-de-monitoring>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Flore GRALL

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURE DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Etudiant : 21505326

N° Thèse : ...14.....

Nom et Prénom : GRALL Flore

Sujet : Le monitoring et son intérêt dans la gestion de la qualité des études dermatologiques : in-vitro, ex-vivo et sur panel de volontaires

Tours, le 04/05/2022

Le Directeur de Thèse :

L. Bordesocque


La Directrice de l'U.F.R.
des Sciences Pharmaceutiques


Pr V. MAUPOIL-DAVID

GRALL Flore	N° 14
TITRE DE LA THÈSE Le monitoring et son intérêt dans la gestion de la qualité des études dermatologiques : <i>in-vitro</i> , <i>ex-vivo</i> et sur panel de volontaires	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE La mise sur le marché français d'un produit dermatologique nécessite des preuves de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité de celui-ci avec des études dermatologiques réalisées en <i>in-vitro</i> , <i>ex-vivo</i> ou <i>in-vivo</i> . La réalisation des études de produits dermatologiques doit satisfaire un certain nombre d'exigences réglementaires mais aussi qualités. L'implication de la qualité apporte de réels avantages avec la mise en place d'un système de contrôle de la qualité, d'assurance de la qualité et de management de la qualité. Le monitoring est une activité de surveillance des études empruntée aux Bonnes Pratiques Cliniques. Son application aux études dermatologiques est rare, pourtant le monitoring apporte une valeur ajoutée à ces études.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Monitoring-études dermatologiques – gestion de la qualité – système qualité – produits dermatologiques – amélioration continue – centre d'études.	
JURY PRÉSIDENT : Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Pharmacien, Professeur Faculté de Pharmacie de Tours MEMBRES : Mme DELAGES Marie-Christine, pharmacien et enseignante à la Faculté de Pharmacie de Tours Mme VERGOTE Jackie, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours M VIAL Francis, directeur R&D de SPINCONTROL France	
Soutenue le 18 mars 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours	