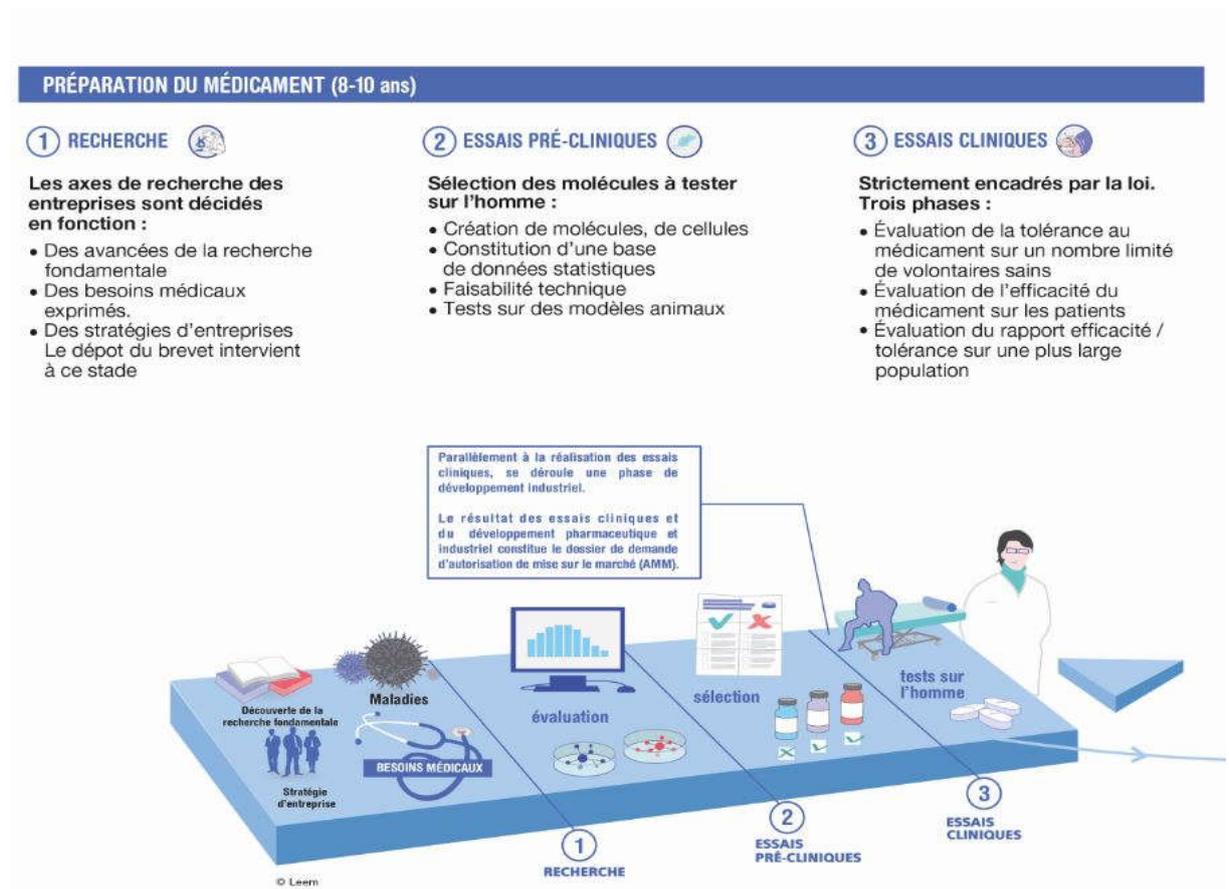


# LES ESSAIS CLINIQUES EN 10 QUESTIONS

**Les essais cliniques sont la phase "pivot" du développement d'un médicament :** après les phases de recherche en laboratoire et sur les animaux (Phases précliniques), qui permettent d'évaluer l'activité d'un produit et sa toxicité, des études cliniques, c'est-à-dire réalisées chez l'homme, sont effectuées pour évaluer et préciser la sécurité d'emploi ainsi que le devenir du produit dans l'organisme (Phase I), confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (Phases II et III) puis, suivre le médicament dans la vraie vie (Phase IV).

**Les trois premières phases d'essais cliniques sont des étapes incontournables du développement d'une molécule** car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament. Ces essais constituent le "disque dur" du nouveau médicament : parce qu'ils sont réalisés sur l'homme, ils contribuent à mettre au point un médicament efficace et sûr à partir des données accumulées dans ces étapes d'apprentissage.

## LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT



## 1- Quelles sont les caractéristiques d'un essai clinique ?

Un essai clinique peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. Un essai clinique sur un médicament vise à :

- mettre en évidence ou en vérifier les effets,
- en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour définir l'efficacité et la sécurité d'emploi du futur médicament,
- identifier tout effet indésirable.

Pour mémoire, on distingue quatre grandes phases d'essais cliniques :

Pour mémoire	Nombre de patients requis	Durée	But
• Phase I	20 à 100	Plusieurs mois	Évaluer la sécurité du médicament et estimer sa dose maximale
• Phase II	100 à 200	Plusieurs mois à 2 ans	Tolérance à court terme et surtout efficacité
• Phase III	500 à 1000	1 à 4 ans	Évaluation et comparaison des bénéfices / risques du nouveau traitement à ceux apportés par un médicament précédemment homologué dans la pathologie
• Phase IV	Plusieurs milliers	1 à 4 ans	Tolérance et recherche des effets indésirables

**Un essai clinique comporte quatre étapes successives :**

1. Une phase de préparation qui consiste à écrire de manière très précise la question scientifique à laquelle on souhaite répondre et à rédiger le protocole de recherche correspondant.
2. Une phase de validation et d'autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et le Comité de protection des personnes (CPP).
3. Une phase d'inclusion et de suivi qui marque le début "opérationnel" de l'essai avec l'inclusion des patients recrutés généralement par leur médecin, généraliste ou spécialiste, en cabinet de ville ou à l'hôpital. Les informations recueillies au cours de l'essai sont adressées, de façon anonymisée, à un centre de gestion de données, qui vérifie la cohérence des informations et centralise l'ensemble des données dans une base informatique.
4. Une phase d'analyse et de publication qui débute lorsque la base de données est complète (c'est-à-dire lorsqu'elle comporte toutes les données de tous les patients) et cohérente (c'est-à-dire qu'aucune donnée n'est en contradiction avec une autre), l'analyse à proprement parler consistant à regrouper des données et à les traiter. Les résultats font l'objet d'un rapport d'étude, d'un résumé publié sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ou [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) puis éventuellement de la communication de l'abstract de l'étude lors d'un congrès scientifique et de la publication d'un article dans une revue scientifique.

**Le protocole de recherche** comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche.

En pratique, il doit :

- avoir une légitimité scientifique (se fonder sur les dernières avancées de la science et avoir pour vocation l'amélioration de la santé de l'homme),
- respecter un rapport bénéfice/risque favorable (le risque encouru par le participant doit être en rapport avec le bénéfice escompté),
- prendre en compte les cas particuliers des personnes bénéficiant d'une protection renforcée (femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et malades en situation d'urgence ...) qui ne peuvent être inclus dans les essais sauf en cas de bénéfice majeur direct pour leur santé,
- indiquer l'objectif de la recherche. Pour ceux qui participent à une recherche en tant que volontaire, il est prévu un examen médical préliminaire, une indemnisation plafonnée à 4 500 € pour une période de douze mois consécutifs, un fichier national pour les recenser avec une période d'exclusion entre les recherches.

## 2- Comment les personnes incluses dans un essai clinique sont-elles protégées ?

Depuis le 20 décembre 1988, les essais cliniques sont régis par la loi Huriet-Sérusclat, qui s'est vue renforcée par la Directive européenne du 4 avril 2001, applicable en France depuis août 2006.

### La loi Huriet :

- stipulait que tout projet de recherche clinique impose la constitution d'un dossier et sa soumission à l'avis d'un Comité Consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Le projet doit comporter un promoteur et un investigateur principal et être autorisé par l'ANSM,
- instituait une protection obligatoire des individus qui se prêtent à des études de recherche clinique avec notamment, un devoir d'information écrite vis-à-vis de ces personnes, la nécessité de recueillir leur consentement écrit et l'obligation de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique souscrit par le promoteur.

Les essais devaient de plus s'inscrire dans le cadre des principes éthiques énoncés dans la déclaration d'Helsinki et ses amendements ultérieurs.

### La déclaration d'Helsinki :

- élaborée en 1964 par l'Association médicale mondiale et amendée huit fois depuis, la déclaration d'Helsinki est un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables,
- elle s'adresse en priorité aux médecins mais invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Ces textes avaient pour objectif d'assurer une protection renforcée des personnes se prêtant à la recherche, "*l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale primant toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société*" et d'organiser un encadrement continu de l'essai.

Pour encore mieux protéger les personnes, la France a opéré avec la loi Jardé votée en 2012 **un changement d'approche en opérant une classification des essais en fonction du risque encouru par la personne incluse dans la recherche.**

Concrètement, la notion de « l'atteinte au corps » contenue dans la loi Huriet et celle de « l'intérêt thérapeutique de la recherche » mise en avant par la déclaration d'Helsinki ont été abandonnées au profit du risque encouru par la personne incluse dans une recherche interventionnelle ou non-interventionnelle, cette dernière catégorie n'entrant pas dans le champ de la loi Huriet.

Le décret du 16 novembre 2016, relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé, traduit cette évolution de l'encadrement des recherches sur la personne humaine :

- La notion de recherche biomédicale est ainsi remplacée par la **recherche impliquant la personne humaine** qui regroupe les **recherches interventionnelles** et les **recherches non interventionnelles**, ces dernières portant sur les dispositifs médicaux et les diagnostics in vitro.
- Le décret prévoit la création de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et d'un guichet unique via le secrétariat de la commission des recherches impliquant la personne humaine avec un système d'information centralisé (encore en chantier).
- La convention unique, qui permet à un industriel de contracter avec un seul établissement coordinateur pour démarrer un essai, s'applique aux recherches interventionnelles.

### **Le règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD), la loi Informatique et Libertés (LIL) modifiée et les méthodologies de référence (MR).**

Les essais cliniques nécessitent de collecter et de traiter des données de santé. Ces données constituent des données personnelles d'une particulière sensibilité et méritent à ce titre une protection plus élevée prévue par le RGPD, entré en application le 25 mai 2018, et la LIL du 6 janvier 1978, modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018.

La CNIL a également récemment adopté cinq nouvelles méthodologies de référence (MR-001, MR-003, MR-004, MR-005 et MR-006) qui offrent un cadre sécurisé pour la mise en œuvre des traitements de recherche dans le domaine de la santé, les MR-001 et MR-003 concernant les recherches impliquant la personne humaine, telles que définies par le code de la santé publique.

## **3- Quelles autorisations sont nécessaires pour démarrer un essai clinique ?**

### **Aujourd'hui, comment démarrer un essai clinique ?**

Avant de débiter, un essai clinique doit faire l'objet d'un avis favorable d'un CPP (Comité de protection des personnes) et d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

**Les Comités de protection des personnes (CPP)** sont des structures régionales nommées par l'ARS (Agence régionale de santé) et agréées par le Ministère de la Santé pour une durée de 6 ans. On en compte 39 en France. Les 14 membres de chaque CPP sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, parmi des personnes présentées par des autorités et des organisations, recouvrant diverses compétences : **1<sup>er</sup> collège scientifique** composé de 4 personnes qualifiées en recherche biomédicale dont au moins 2 médecins et 1 biostatisticien ou épidémiologiste + 1 médecin généraliste + 1 pharmacien hospitalier + 1 infirmier. **2<sup>ème</sup> collège sociétal** avec 7 personnes qualifiées : 1 en matière d'éthique + 1 psychologue + 1 travailleur social + 2 en matières juridiques + 2 représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de soins.

### L'avis favorable du CPP

- Les Comités de protection des personnes ont pour mission de donner un avis préalablement à toute recherche biomédicale, **dans un délai de 60 jours**. Il faut l'avis favorable du CPP pour démarrer une recherche.

### Les missions du CPP

- Les CPP s'assurent de la protection des participants à la recherche impliquant la personne humaine (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion ...) et de la pertinence de la recherche. Ils vérifient que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisante et que la méthodologie est bien adaptée.
- Les membres des CPP sont bénévoles, tenus au secret professionnel, indépendants vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs.

### Les nouvelles dispositions introduites par la loi Jardé

- Le décret d'application de novembre 2016 confie à la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine la coordination, l'harmonisation et l'évaluation des Comités de protection des personnes (CPP).
- Le secrétariat de cette Commission a pour mission de procéder par tirage au sort à la désignation du CPP compétent pour se prononcer sur chaque demande d'avis : les comités perdant leur compétence régionale et devenant compétents pour l'ensemble du territoire, les dossiers de recherches sont répartis de manière aléatoire entre les Comités de protection des personnes (CPP).
- Un système d'information a été mis en place pour procéder au tirage au sort du CPP.
- Par ailleurs, la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et l'ANSM doivent être informées par le promoteur de l'essai dès qu'il est mis fin à la participation d'un investigateur ou d'une personne impliquée dans la recherche en raison d'une déviation grave ou délibérément répétée par rapport au protocole ou d'une méconnaissance grave à la réglementation ou aux bonnes pratiques cliniques et susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes ou à la fiabilité des données de la recherche.

### L'autorisation de l'ANSM

- L'ANSM procède soit parallèlement au CPP, soit avant ou après le CPP (en séquentiel) à l'examen de la demande d'autorisation de l'essai clinique. En 2020, la clé d'entrée sera un dépôt de demande sur un portail unique européen.

Afin d'harmoniser les systèmes d'autorisation des essais des différents pays européens, **la Commission européenne a élaboré un nouveau règlement publié le 27 mai 2014 destiné à remplacer la directive de 2001. Il devrait s'appliquer en 2020.**

Il prévoit que :

- l'Agence européenne du médicament devra mettre en place un portail unique par lequel transiteront les demandes d'autorisation d'essais envoyées par les promoteurs, ainsi que tous les échanges qui s'en suivront entre le promoteur, les autorités administratives des états participant à un essai ainsi que les comités d'éthique de ces pays.
- Elle devra également créer une base de données où seront visibles les essais déposés.

- Les états membres auront au mieux 60 jours pour se prononcer sur la validité d'un essai clinique sachant qu'une disposition d' "accord tacite" a été adoptée, à savoir qu'en absence de réponse des autorités au-delà de ce délai, l'essai sera considéré comme accepté.

**Depuis septembre 2015, l'ANSM a mis en place une phase pilote en Europe qui simule la nouvelle organisation imposée par le règlement européen tout en respectant la réglementation actuelle.** Elle est désormais réalisée en partenariat avec tous les CPP et les promoteurs académiques et industriels volontaires.

### **Les missions de l'ANSM**

- L'ANSM se prononce sur la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes.
- Elle est garante de la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

**Avec l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP, l'essai peut alors commencer.**

**L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) est en outre la seule autorité compétente pour l'évaluation scientifique des recherches impliquant la personne humaine.**

**Elle a un pouvoir de police sanitaire.** Elle peut suspendre ou interdire un essai ou encore, à tout moment au cours d'une recherche, demander :

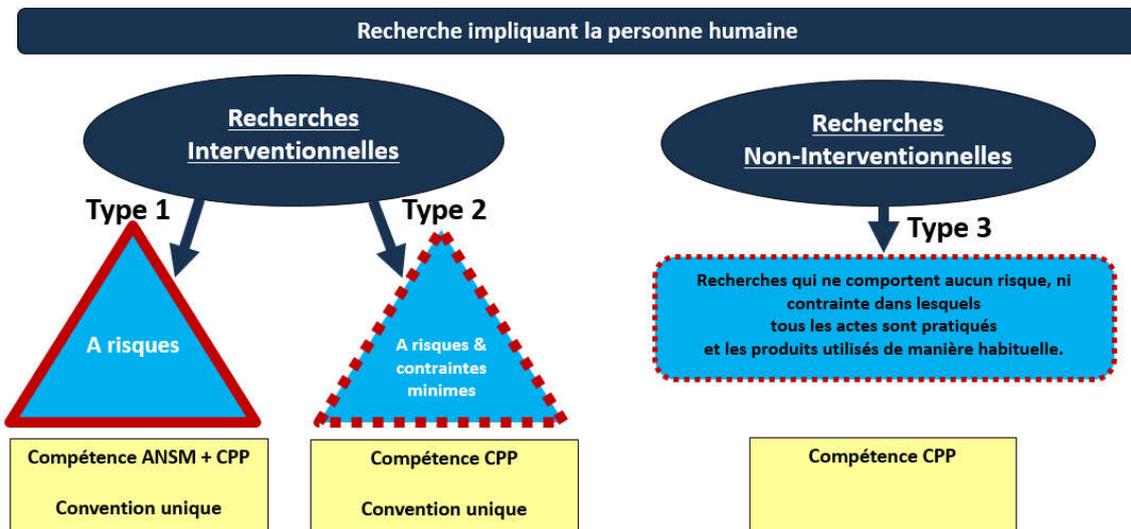
- des informations complémentaires au promoteur,
- des modifications à apporter au protocole,
- la suspension ou l'interdiction de la recherche, s'il existe des risques pour les participants ou pour la santé publique, s'il y a eu des modifications des conditions de la demande d'autorisation de la recherche ou si la loi n'est pas respectée.

## **4 - Quel est l'intérêt de la convention unique ?**

Avant 2014, les laboratoires pharmaceutiques devaient signer une convention spécifique avec chaque établissement de santé partenaire afin de mener leurs essais cliniques. Cette procédure complexe allongeait les délais de contractualisation : ils allaient de huit mois en moyenne jusqu'à plus de deux ans et demi, et retardaient les recherches.

- Les industriels disposent aujourd'hui d'une **convention unique**, pilotée par un établissement coordonnateur avec un délai de signature limité à 60 jours.
- Cette mesure initiée courant 2014 et généralisée dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé a pour but d'accélérer la mise en place des essais cliniques. Elle a vocation à être utilisée à l'identique par tous les établissements, maisons ou centres de santé français participant à une même recherche impliquant la personne humaine (types 1 et 2) à finalité commerciale.

## SCHEMA RÉCAPITULATIF DE L'ENCADREMENT DES ESSAIS CLINIQUES



### 5 - Pourquoi participer à un essai clinique ?

Parmi les avantages pour les patients, il faut distinguer ceux qui sont de nature collective de ceux qui sont de nature individuelle.

#### Au plan collectif

La mise à disposition de médicaments permet de guérir, de prévenir des maladies et participe à la qualité de vie et au bien-être des malades et de leurs proches. Ces médicaments remplissent ce rôle car ils ont fait l'objet d'études. Leur efficacité et leur tolérance ont été correctement établies, avant d'être mis à disposition. Cette sécurité des médicaments est assurée parce que des personnes ont accepté de participer à des essais cliniques.

#### Au plan individuel

- La possibilité d'accéder à un médicament nouveau, prometteur dans les meilleures conditions de sécurité, plusieurs années (3 à 4) avant sa commercialisation. Cet avantage est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles n'ont pas permis d'obtenir l'effet attendu ou ont été mal tolérés, ou ne sont pas suffisamment efficaces. Ainsi les malades atteints du Sida ont souhaité, pendant les premières années de l'épidémie, être inclus dans des essais, seul moyen pour eux d'accéder à un produit nouveau potentiellement actif.
- La loi prévoit en France que le promoteur d'une recherche clinique fournisse gratuitement les médicaments et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tel que des examens complémentaires par exemple. Cette prise en charge est aussi un avantage indéniable.

- Le patient qui participe à la recherche bénéficie en outre d'examens complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins.

## 6 - Comment la sécurité des personnes est-elle assurée lors du déroulement de l'essai ?

**L'ANSM est responsable de la mise en œuvre du système de vigilance des essais** et doit prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes dans les essais. Le promoteur de l'essai clinique doit notifier à l'ANSM :

- **de façon immédiate :**
  - tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI) ne concordant pas avec les informations disponibles,
  - toute nouvelle donnée – fait nouveau - qui remettrait en cause la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de la recherche ;
- **de façon annuelle**, le rapport annuel de sécurité (analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée et qui comprend notamment la liste de tous les effets indésirables.

**L'ANSM assure le suivi et l'évaluation de la sécurité pendant et après la fin de l'essai** à partir des notifications des effets indésirables, des données de pharmacovigilance post AMM, des faits nouveaux de sécurité et des résultats des essais ; elle échange des informations avec les agences des Etats membres de l'Union européenne et des systèmes d'alertes sont mis en place au niveau de la Commission Européenne.

### Les CPP reçoivent également

- tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) survenant en France ainsi que les faits nouveaux survenant pendant la recherche,
- une analyse semestrielle du promoteur sur les EIGI survenant à l'étranger dans l'essai concerné et dans les autres essais portant sur le même médicament expérimental étudié, ainsi que le rapport annuel de sécurité de l'essai.

**Des comités d'experts chargés de régler différents problèmes sont aussi fréquemment constitués** dans les essais cliniques. Ils peuvent prendre différentes formes :

- le comité directeur de l'essai (ou comité scientifique ou *steering committee*) chargé de la bonne marche de l'essai. Il intervient dans la rédaction du protocole de l'essai, le choix des investigateurs, le suivi du déroulement de l'essai, la décision portant sur les éventuels amendements du protocole et la décision de poursuivre ou d'arrêter l'essai clinique. Il surveille le bon déroulement de l'analyse des résultats de l'essai et la publication de ces résultats,
- le comité de sécurité (ou *data safety and monitoring board*, DSMB) constitué d'experts indépendants, non investigateurs de l'essai, chargés d'analyser en permanence les risques de l'essai pour les patients.

Le décret du 16/11/2016 relatif aux recherches sur la personne humaine renforce les mesures de sécurité des essais de première administration chez l'homme.

## 7- Comment le patient est-il informé ?

Une recherche ne peut être menée sans information de la personne sur laquelle est mené l'essai et sans qu'elle ait donné son consentement libre et éclairé. Avant d'accepter ou de ne pas accepter de participer à un essai clinique, la personne est informée par le médecin qui dirige l'essai, le médecin investigateur ou son représentant. L'information doit être objective, loyale et compréhensible par le patient. Toutes ces données sont résumées dans un document d'information écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. Le CPP donne son avis sur ce document.

Les associations de patients jouent aussi un rôle important dans la relecture préalable des documents d'information et de consentement, afin de les rendre clairs et compréhensibles.

Dans le cadre des essais cliniques, l'information des sujets ou des patients que l'on se propose d'inclure dans les essais est un élément capital de la protection de ces personnes, validée par le CPP. Tout patient susceptible de s'engager dans un protocole d'essai clinique doit signer un document dit de "consentement éclairé" garantissant qu'il a reçu de la part du médecin investigateur (ou de son représentant) toutes les informations concernant :

- les bénéfices attendus de la recherche,
- les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,
- le droit au refus de participer,
- la possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

La loi de modernisation du système de santé, promulguée le 26 janvier 2016, permet au Gouvernement de légiférer par voie d'ordonnance sur le sujet de l'adaptation au règlement de l'Union européenne des dispositions légales relatives à la recherche biomédicale.

- L'ordonnance du 16 juin 2016 adapte directement la loi française au règlement européen du 16 avril 2014 concernant les essais cliniques de médicaments à usage humain.
- Ce règlement apporte notamment deux notions nouvelles, notions concernant l'information et le consentement des personnes se prêtant à une recherche. Si une personne ayant donné son autorisation pour faire l'objet d'une recherche se rétracte, le chercheur pourra toujours utiliser les données qui ont d'ores et déjà été obtenues.
- Les personnes ayant accepté que leurs données soient utilisées pour des recherches futures, uniquement à des fins scientifiques, peuvent aussi décider de retirer ce consentement en exerçant leur faculté d'opposition à tout moment.

## 8 - Comment le patient est-il sélectionné ?

Une étude clinique est toujours réalisée sur un échantillon de personnes qui ont été sélectionnées à partir d'une population générale. On distingue des critères de sélection "positifs" dont la présence est indispensable pour que les patients puissent être inclus dans la recherche, et des critères de sélection "négatifs" (aussi appelés critères d'exclusion).

Toute personne qui se prête à une recherche biomédicale doit être **volontaire** : "Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et expresse de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur" ait fourni les informations prévues par la loi.

Dans le langage courant, on parle souvent de "sujet volontaire" pour définir les sujets volontaires sains, mais cet usage n'est pas correct puisque les malades aussi doivent être "volontaires" pour participer à une recherche biomédicale.

## 9- Comment la qualité de l'essai clinique est-elle garantie ?

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) garantissent en recherche biomédicale la qualité et l'authenticité des informations recueillies. Le respect de la loi et des règlements renforce les droits des personnes dans la recherche biomédicale.

La dernière version du texte français des BPC pour les recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain date du 24 novembre 2006.

En application des Bonnes pratiques cliniques (BPC), toute recherche biomédicale doit faire l'objet de contrôles de qualité réalisés en début et en cours d'essai sous la responsabilité du promoteur de la recherche. Cette fonction est en général assurée par les Assistants de recherche clinique (ARC) du promoteur.

## 10- Où trouver les résultats des essais cliniques ?

Tous les essais cliniques doivent être enregistrés avant le début de l'essai dans un registre public référencé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les essais cliniques de phase I à IV conduits chez les patients, ou pour l'évaluation des vaccins conduits chez les volontaires sains, sont répertoriés sur un registre internet accessible gratuitement au public : le site américain [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), le site européen [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou un autre registre national ou agréé par l'OMS, conformément aux réglementations applicables et au plus tard 21 jours après le recrutement de la première personne.

Ce registre contient les informations suffisantes pour permettre à un patient ou à son médecin traitant de connaître les modalités de recrutement, soit :

- le code de l'essai (si disponible),
- le n° National Clinical Trial (NCT), n° EudraCT, *Universal Trial Number (UTN)*,
- le titre bref et titre officiel de l'essai,
- la description et les objectifs de l'essai (traitement, diagnostic, prévention),
- le type d'intervention (vaccin, médicament),
- les conditions, la maladie,
- les principaux critères d'éligibilité (dont l'âge et le sexe),
- le statut du recrutement de l'essai,
- le lieu de l'essai, le promoteur.

Les résumés des résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, sont disponibles sur ces mêmes sites un an après la fin de l'essai.

**POUR EN SAVOIR PLUS : [www. notre-recherche-clinique.fr](http://www.notre-recherche-clinique.fr)**