

Guide d'orientation

Inspections réglementaires en recherche clinique



Présenté par



Recherche
clinique
Québec^{MD}

Propulsé par



CATALIS^{MD}

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	<u>4</u>
INTRODUCTION	<u>4</u>
PARTIE 1 – CONTEXTE ET CADRE DES INSPECTIONS	<u>5</u>
Définitions	<u>5</u>
Qui nous inspecte?	<u>5</u>
Pourquoi nous?	<u>6</u>
Quelles études peuvent être inspectées?	<u>6</u>
Quels sont les types d'inspections?	<u>7</u>
Où se déroule une inspection?	<u>7</u>
Quel est le but d'une inspection?	<u>7</u>
Combien de temps dure une inspection?	<u>7</u>
Existe-t-il des types particuliers d'inspections?	<u>7</u>
Inspection surprise	<u>7</u>
Inspection sans connaissance préalable de l'étude	<u>8</u>
Inspection à distance	<u>8</u>
PARTIE 2 – ORGANISATION	<u>9</u>
Premier contact	<u>9</u>
Procédure interne	<u>9</u>
Hôtes et points de contact	<u>9</u>
Parties prenantes à informer	<u>10</u>
Instauration des canaux de communication	<u>11</u>
Élaboration de l'agenda	<u>11</u>
Langue de travail	<u>12</u>
PARTIE 3 – RÉPARTITION DES RÔLES	<u>13</u>
Hôtes principaux	<u>13</u>
Équipe d'accueil	<u>14</u>
Rôle du promoteur	<u>14</u>
PARTIE 4 – PRÉPARATION DES ASPECTS PRATIQUES	<u>15</u>
Préparation des hôtes principaux	<u>15</u>
Rôles des parties prenantes	<u>15</u>
Préparation des équipes	<u>16</u>
Présence des hôtes principaux dans la salle	<u>16</u>
Préparation des salles	<u>16</u>
Révision des documents d'étude	<u>17</u>
Cas des <i>Notes to File</i> (NtF)	<u>17</u>
Cas des formulaires FDA1572	<u>17</u>
Accès aux systèmes électroniques	<u>18</u>
Visite de pré-inspection du site	<u>18</u>

TABLE DES MATIÈRES

Classeur d'inspection	<u>18</u>
Instructions aux équipes qui travaillent sur le site	<u>18</u>
PARTIE 5 – DÉROULEMENT DE L'INSPECTION	<u>19</u>
Arrivée	<u>19</u>
Installation	<u>19</u>
Réunion d'ouverture	<u>20</u>
Visite du site	<u>21</u>
Revue des données	<u>22</u>
Psychologie de l'inspection	<u>22</u>
Entrevue avec le CP / CQ	<u>23</u>
Entrevues	<u>24</u>
L'approche « <i>Trust, but verify</i> »	<u>24</u>
Conseils à suivre durant l'entrevue	<u>24</u>
Transparence et collaboration	<u>26</u>
Gestion des demandes durant l'inspection	<u>26</u>
Copies de documents	<u>27</u>
Problèmes rencontrés	<u>28</u>
Résolution de non-conformités pendant l'inspection	<u>29</u>
Fins de journées	<u>29</u>
Importance des deux derniers jours	<u>29</u>
Réunion de clôture	<u>30</u>
Débriefage	<u>30</u>
Célébrez!	<u>30</u>
PARTIE 6 – APRÈS L'INSPECTION	<u>31</u>
Premières étapes après l'inspection	<u>31</u>
Santé Canada – Ébauche du rapport	<u>31</u>
Santé Canada – Rapport final	<u>31</u>
Cas de la US-FDA	<u>31</u>
Réponses et CAPAs	<u>32</u>
Santé Canada – Avis d'inspection final	<u>33</u>
Clôture de l'inspection	<u>33</u>
Conséquences possibles	<u>33</u>
CONCLUSION	<u>34</u>
Être toujours prêt	<u>34</u>

AVANT-PROPOS

L'annonce d'une inspection par une agence réglementaire, comme Santé Canada ou la US-FDA, peut être une source de stress, même pour les équipes expérimentées. Pourtant, ces inspections font partie du quotidien et peuvent être une expérience enrichissante avec des impacts positifs ou négatifs, non seulement pour le chercheur principal / qualifié, mais aussi pour l'ensemble de l'établissement. Il faut donc bien s'y préparer afin d'aborder cette étape avec confiance et sérénité.

INTRODUCTION

Ce guide, élaboré par CATALIS Québec avec le soutien des membres du Réseau CATALIS, vise à aider les centres de recherche à mieux se préparer en partageant des bonnes pratiques éprouvées et en évitant les pièges courants. Conçu comme une trousse à outils, il permet de sélectionner les informations pertinentes selon vos besoins ou l'étape où vous vous trouvez. Il offre une ressource complète et pratique pour naviguer dans toutes les étapes d'une inspection, depuis la compréhension du cadre réglementaire jusqu'aux actions à mener après la visite.

Les inspections, bien qu'elles puissent susciter du stress, **représentent également une opportunité de renforcer la qualité des études et d'optimiser les processus internes**. Ce guide se veut ainsi à la fois **un outil de préparation opérationnelle** et **un support** pour instaurer une culture de conformité et d'amélioration continue au sein des établissements.

Vous trouverez en annexe de ce guide ces documents suivants :

- [Liste d'accompagnement pour l'inspection;](#)
- [Exemple d'agenda d'inspection;](#)
- [Exemples d'affiches à utiliser lors de l'inspection;](#)
- [Exemple de formulaire de suivi des demandes d'inspection.](#)

Pour faciliter la lecture, le masculin est employé de façon générique dans ce guide pour désigner les personnes. Cette convention rédactionnelle ne reflète aucun parti pris et inclut l'ensemble des personnes, quelles que soient leur identité ou leur expression de genre.

Pour toute question ou commentaire concernant ce guide, contactez info@catalisquebec.com.

À noter : Les informations et recommandations présentées dans ce guide sont fournies à titre informatif uniquement et ne sauraient remplacer les conseils juridiques ou professionnels spécifiques à chaque situation. CATALIS Québec décline toute responsabilité en cas d'interprétation erronée ou d'application inappropriée des directives présentées. Chaque établissement est invité à adapter ce guide en fonction de ses procédures internes et des exigences des agences réglementaires concernées.

PARTIE 1 – CONTEXTE ET CADRE DES INSPECTIONS

Avant d'aborder les aspects pratiques, il est important de comprendre le **contexte des inspections** et d'en démystifier certains aspects.

Définitions

Tout d'abord, il est important de distinguer un **audit** d'une **inspection**, tel que définis dans les lignes directrices sur les Bonne pratiques cliniques (BPC) de *l'International Council for Harmonisation* (ICH).

Un **audit** est un "examen systématique et indépendant des activités et des documents liés à l'essai afin de déterminer si les activités évaluées liées à l'essai ont été menées et si les données ont été enregistrées, analysées et rapportées avec précision conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés du promoteur, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables".

Une **inspection** est "un acte par lequel une autorité compétente procède à un examen officiel de documents, d'installations, d'enregistrements et d'autres ressources qu'elle juge liés à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les installations du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous contrat ou dans d'autres établissements jugés appropriés par l'organisme de réglementation".

Les audits sont le plus souvent réalisés en interne par l'établissement lui-même, mais un promoteur ou une entité tierce ayant un intérêt légitime pour une étude ou des activités spécifiques reliées à la recherche peut également en conduire un. En revanche, **les inspections sont effectuées par les agences réglementaires**. Par conséquent, si Santé Canada souhaite vérifier une étude, il s'agit d'une inspection.

Qui nous inspecte?

Les inspections sont réalisées par les agences réglementaires des pays où les médicaments ou dispositifs médicaux sont commercialisés.



Santé
Canada

Au Québec, Santé Canada est l'agence la plus susceptible d'effectuer des inspections dans les établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS).

Tout comme Santé Canada peut mener des inspections à l'étranger, **des agences de santé d'autres pays peuvent mener des inspections au Canada** si l'essai clinique est lié à l'approbation d'un médicament ou équipement dans ce pays.

La Food and Drug Administration (US-FDA) des États-Unis a mené des inspections au Québec depuis plusieurs années, tant dans le secteur public que privé.



L'Agence européenne des médicaments (EMA) s'est déjà présentée au Québec et d'autres agences internationales pourraient également y intervenir.

Chaque agence a ses propres procédures, approches et priorités. Plus rarement, d'autres pays mènent des inspections au Canada, comme le Japon, le Brésil et plusieurs autres.

Pourquoi nous?



La meilleure réponse est « Pourquoi pas? »

Les agences réglementaires mènent des inspections pour plusieurs raisons :

- **Réduire les risques** pour les participants aux essais cliniques.
- **Garantir la sécurité des produits** avant leur mise sur le marché.
- **Évaluer la conformité de la recherche** menée sur leur territoire.

Cela passe par l'évaluation d'un échantillon d'études sélectionnées selon différents critères.

Le choix des études repose notamment sur :

- le **niveau de risque** associé à l'essai clinique;
- le **nombre d'études** menées par un site ou un chercheur;
- les **résultats des inspections** précédentes.

Mais il faut noter que chaque agence applique ses propres critères de sélection.

Quelles études peuvent être inspectées?

Toutes les études relevant du **Titre 5, Partie C du Règlement sur les aliments et drogues** peuvent être inspectées. Cela inclut les essais portant sur les médicaments, les produits pharmaceutiques et biologiques, les thérapies géniques et cellulaires, les produits sanguins, les vaccins ou les produits radiopharmaceutiques. Depuis 2022, un programme d'inspection spécifique aux instruments médicaux a été mis en place. Bien que leur nature diffère des médicaments, les procédures d'inspection et leur déroulement restent globalement similaires.

Quels sont les types d'inspections?

Les inspections peuvent être de deux types :

- **Inspection de routine** : planifiée à partir d'une analyse des risques.
- **Inspection dirigée (*for cause*)** : déclenchée lorsqu'une agence réglementaire a des motifs valables de soupçonner des non-conformités majeures pouvant compromettre la sécurité des patients ou l'intégrité des données. Santé Canada appelle ce processus Vérification de conformité (VC).

Où se déroule une inspection?

Traditionnellement, **les inspections se déroulent sur site**. Toutefois, depuis la pandémie, les agences ont mis en place des inspections à distance, qui suivent globalement le même processus, avec quelques différences logistiques. Une section spécifique de ce guide leur est consacrée.

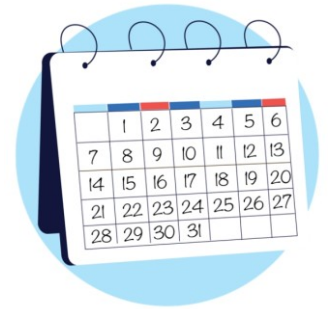
Quel est le but d'une inspection?

Lorsqu'elle n'est pas motivée par des préoccupations spécifiques, une inspection vise à évaluer :

- la **sécurité** des patients;
- le **respect du protocole de recherche**, par l'examen des données d'étude;
- la **fiabilité des processus** encadrant la recherche.

Combien de temps dure une inspection?

De façon générale, une inspection dure **environ une semaine**, du lundi au vendredi. Toutefois, il est possible que l'inspecteur enchaîne deux inspections sur un même site, par exemple pour deux études jumelles.



Existe-t-il des types particuliers d'inspections?

Inspection surprise

Ces dernières années, la US-FDA a mené au Canada des « inspections de routine surprises », d'abord dans le secteur privé (vers 2018), puis en milieu académique (en 2022). Dans ce cas, l'inspecteur se présente sans préavis un lundi matin.

Bien que la probabilité d'une telle inspection reste faible, il peut être judicieux de **préparer une procédure simple en deux pages détaillant les étapes à suivre**. Elle devrait inclure :

- la conduite à tenir pour la personne qui accueille l'inspecteur;
- la liste des personnes à avertir sur le site dès l'arrivée de l'inspecteur;

- les consignes pour la réservation rapide d'une pièce pour l'inspection;
- la liste des personnes à réunir pour une réunion d'ouverture;
- la méthode de communication pour prévenir de l'arrivée d'un inspecteur aux membres du personnel susceptibles de participer à l'inspection.

Mis à part l'aspect urgence et stress supplémentaire, le reste de ce guide reste applicable à ce type d'inspection.

Inspection sans connaissance préalable de l'étude

Dans certains cas, une agence réglementaire peut **annoncer une inspection sans préciser l'étude concernée**. C'est souvent le cas des inspections « *for cause* », où l'objectif est de s'assurer de la disponibilité des ressources sans pour autant permettre de « préparer » les données d'études.



Dans ces situations, **l'étude inspectée n'est révélée qu'au moment de la réunion d'ouverture**. L'enjeu principal devient alors de réunir rapidement toutes les données pertinentes. En matinée, l'inspecteur s'occupera probablement de la visite du site, de la rencontre du chercheur principal (CP) / chercheur qualifié (CQ) et de la prise de connaissance des procédures générales. Typiquement, il s'attendra à se lancer dans les dossiers d'étude après le lunch. À partir de ce moment, l'inspection se déroule alors comme une autre.

Il peut être utile de **déterminer les défis rencontrés par cette étude**, peut-être sur d'autres sites, pour tenter de comprendre le motif de l'inspection.

Par exemple, il est arrivé que 15 minutes après la réunion d'ouverture, on a réalisé que le site de fabrication du médicament avait rencontré des difficultés avec la détermination du délai d'expiration. Il est vite devenu évident que l'inspecteur était d'abord venu pour récupérer les échantillons conservés par la pharmacie du site afin de comparer leur analyse à celles du site de fabrication. Cela a permis de comprendre que l'objectif de l'inspection ne concernait pas directement la conformité du site lui-même et l'ambiance a tout de suite été un peu plus sereine.

Inspection à distance

Depuis la pandémie, **les inspections à distance sont devenues plus courantes**. Elles présentent de nombreux défis techniques, surtout si l'agence réglementaire ne propose pas déjà ses propres solutions :

- Définir un moyen sécuritaire de partager des documents.
- Scanner, vérifier et organiser les données d'étude est un travail énorme.
- Choisir une plateforme de communication qui sera utilisée pendant la durée de l'inspection.

C'est donc **un travail de préparation difficile** afin d'assurer la fluidité de l'inspection. Pour le reste, tenir des discussions, séances de questions et entrevues à distance ne constitue pas un changement majeur par rapport à une inspection sur site.

PARTIE 2 - ORGANISATION

Comme nous allons le voir, **l'organisation et le déroulement d'une inspection** sont tout aussi importants que la conduite de l'étude et la qualité des données évaluées.

Premier contact

L'annonce d'une inspection peut se faire de deux manières :

- **Par le promoteur**, qui informe ensuite le CP / CQ
- **Par l'agence en direct**, auquel cas le la CP / CQ doit immédiatement en informer le promoteur.

L'agence proposera une **date d'inspection**. Dans le cas de la US-FDA, cette démarche sera menée par un centre de coordination et non directement par l'inspecteur. Il est recommandé de faire preuve de flexibilité pour fixer la date.

Dès cette première étape, le CP doit **informer son établissement afin de coordonner la gestion de l'inspection**. Il est recommandé de se référer aux procédures internes de l'établissement. Il est aussi pertinent de communiquer certains éléments logistiques à l'inspecteur (ou au promoteur, s'il sert d'intermédiaire) : heures de bureau usuelles, disponibilités du CP / CQ, jours fériés éventuels.

Procédure interne

Afin de favoriser une gestion efficace des inspections, il est recommandé aux établissements de disposer d'une **procédure interne définissant les exigences de gestion d'une inspection réglementaire**, notamment en matière de communication. Cette procédure doit être connue des chercheurs et de leurs équipes. Si vos équipes connaissent cette procédure, elles sauront exactement comment se préparer à une inspection en suivant le processus tel qu'il est décrit dans ce guide.

Hôtes et points de contact

Au niveau de votre site, il est primordial de commencer par **identifier les hôtes principaux de l'étude**, c'est-à-dire les personnes qui suivront de près son déroulement et qui serviront de points de contact pour l'inspecteur, le CP / CQ, le promoteur, l'organisation de recherche contractuelle (ORC) et les équipes du site. Il est recommandé de **ne pas confier toute la responsabilité à une seule personne**, mais plutôt de désigner un duo ou une équipe complémentaire impliquant à la fois le CP et son établissement.



Les hôtes principaux doivent aussi être le point de contact privilégié, avec le CP, auprès du promoteur et de l'agence réglementaire.

Parties prenantes à informer

Lorsqu'une inspection est annoncée, plusieurs parties prenantes doivent être informées afin d'assurer une préparation efficace :

- **le promoteur** (si l'information ne lui a pas été transmise par l'agence réglementaire);
- **l'équipe de recherche;**
- **la Direction de l'établissement;**
- **le Comité d'éthique de la recherche (CÉR);**
- **les groupes de support impliqués dans l'étude** tels que les services techniques, la pharmacie ou le génie biomédical.

Chacun de ces groupes peut être sollicité pour fournir des informations ou rencontrer l'inspecteur. Il est donc important que chacun comprenne l'importance de l'exercice et la nécessité d'une réactivité rapide.

Il faut rapidement envoyer **une première communication générale** pour informer les parties prenantes de l'inspection à venir, sans entrer dans les détails. Cette communication permettra de déterminer qui devra être présent et qui sera le point de contact principal pour chaque groupe, cette personne pourrait être invitée à participer aux réunions de préparation.

Il vaut mieux informer trop de personnes que pas assez. Toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'étude peut être concernée. Ensuite, il faudra déterminer le niveau d'implication et la disponibilité nécessaire de chacun.

Le résultat de l'inspection peut avoir un impact significatif sur l'avenir des activités du site. Une « mauvaise » inspection peut prendre des proportions énormes, d'où l'importance d'un engagement collectif.

Ainsi, on préfère éviter les réponses suivantes, lors de l'inspection :

- « Il y a une inspection? On ne m'a rien dit. »
- « Désolé, mais je n'ai pas le temps de m'occuper de cela. »
- « Dis-leur de m'envoyer leurs questions. J'essaierai de répondre la semaine prochaine. »



Instauration des canaux de communication

La **communication est essentielle** pour garantir le succès d'une inspection. Recevoir une inspection est un exercice très complexe impliquant non seulement les échanges avec l'inspecteur, mais également toute la préparation, l'organisation et le suivi avant, pendant et après l'inspection, afin d'assurer une gestion fluide des journées intenses.

L'exercice est, a priori, simple. L'inspecteur aura des questions et collectera des informations pour évaluer l'étude et les processus. C'est là qu'intervient l'équipe d'accueil, qui doit veiller à **la fluidité et à la fiabilité des échanges d'informations**. Si l'inspecteur obtient rapidement les informations nécessaires, l'inspection se déroulera de manière efficace et agréable, renforçant ainsi la relation de confiance, essentielle pour le bon déroulement de l'exercice.

Dès la préparation de l'inspection, il faut donc s'assurer de **mettre en place une communication fluide au sein de l'équipe d'accueil**. Si le courriel a longtemps été un moyen de coordination efficace, les applications de communication et de collaboration comme Microsoft Teams, ou d'autres outils similaires, offrent une gestion plus optimale d'une inspection en permettant un accès en temps réel aux informations. Il est donc recommandé de créer des canaux de discussion dédiés pour les différents groupes impliqués, ainsi qu'un canal général pour les discussions transversales.

Élaboration de l'agenda

Assez rapidement, l'agence voudra valider son agenda d'inspection. Si, une à deux semaines avant l'inspection, les hôtes principaux n'ont pas encore reçu d'informations sur l'agenda, il peut être utile de relancer les contacts à l'agence à ce sujet. En effet, **l'agenda donne une idée précise du focus de l'inspection, du ratio entre les données et les processus inspectés**, et peut même permettre de préparer des rencontres avec des équipes qui auraient pu être négligées initialement.



Certaines agences, comme la US-FDA, ne prévoient pas forcément d'agenda détaillé. Cependant, il n'est pas inapproprié de leur **proposer un agenda**, car cela aide considérablement à la coordination de la visite. Il est aussi tout à fait acceptable de proposer des ajustements à l'agenda proposé par l'inspecteur, notamment si certaines ressources ne sont pas disponibles tout au long de l'inspection. Ce moment est également l'occasion de communiquer toute limitation.

Une fois que l'agenda est convenu, **il faut le communiquer à toute l'équipe**. Il est utile d'y ajouter, pour diffusion interne, les personnes requises pour chaque moment de la journée, ainsi que les lieux des différentes activités telles que les visites et entrevues. Cette version interne de l'agenda servira de guide pour l'ensemble de l'équipe.

Enfin, les discussions sur l'agenda avec l'inspecteur sont également une occasion de **déterminer ses besoins pratiques** : connexion internet, accès aux logiciels, accès aux procédures du site, ou encore une présentation PowerPoint du site. Certaines agences, comme la US-FDA, peuvent demander un transport depuis leur hôtel, mais il est important de clarifier dès le départ si cela est possible. Il est également conseillé de vérifier si la personne souhaite être attendue et raccompagnée à l'entrée de votre établissement.

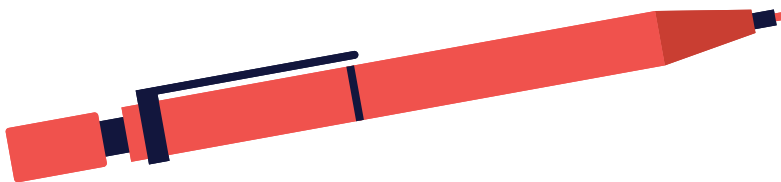
Langue de travail

La langue de travail pendant une inspection est un aspect important qui doit être abordé dès le début. Si l'inspecteur est anglophone, il faut adapter la réception de l'inspection en fonction de plusieurs facteurs :

- La langue dans laquelle sont présentées les données d'études;
- Le niveau d'anglais des membres de l'équipe;
- Le niveau de français de l'inspecteur.

Il est donc important de **discuter de la langue de l'inspection à l'avance avec l'agence réglementaire**, notamment si l'inspecteur provient de la US-FDA. Dans le cas de Santé Canada, la *Loi sur les langues officielles* garantit aux sites le droit de communiquer et de recevoir des informations dans l'une ou l'autre des langues officielles, soit l'anglais ou le français.

Dans certain cas, il pourrait être nécessaire de **faire appel à un interprète**. Cependant, il ne faut pas oublier qu'un interprète ne sera pas forcément un spécialiste de la recherche ou de votre étude. Il est donc fort probable qu'une personne connaissant bien le dossier devra être présente en permanence.



PARTIE 3 – RÉPARTITION DES RÔLES

Comme recevoir une inspection est **un travail d'équipe**, la participation de chaque membre de l'équipe doit être bien définie.

Hôtes principaux

Les hôtes principaux sont en général les personnes qui auront été en contact avec l'inspecteur depuis l'annonce de l'inspection.

L'équipe d'hôtes principaux doit :

- bien connaître l'étude et les processus du site;
- savoir à qui s'adresser pour obtenir rapidement les bonnes informations;
- être proactive et comprendre les attentes de l'inspecteur;
- anticiper et gérer le rythme de l'inspection pour éviter toute précipitation le dernier jour;
- adopter une approche axée sur la résolution de problèmes.

Bien qu'une seule personne puisse cumuler ces rôles, **un duo offre plus de flexibilité** et permet une meilleure gestion de la charge de travail.

Composition recommandée de l'équipe d'hôtes principaux :

Une personne responsable de la qualité (conformité ou assurance qualité), qui représente l'établissement et veille au bon déroulement de l'inspection. Son rôle est de :



- s'assurer du respect de l'agenda et alerter l'inspecteur en cas de retard;
 - prendre des notes en relevant les thèmes abordés, les aspects de l'étude qui ont été inspectés et tout point qui pourrait poser un problème par la suite;
 - faire un suivi de la résolution de toute question ou demande de documents de la part de l'inspecteur;
-
- répondre aux questions sur les processus et les modes opératoires normalisés (MONs) de l'établissement;
 - répondre aux questions de base au sujet de l'étude, tout en laissant les questions plus précises sur le déroulement de l'étude aux responsables de l'étude;
 - veiller à ce que l'équipe prenne des décisions concertées quant à la façon de régler un problème durant l'inspection;
 - s'assurer de la bonne communication avec l'équipe d'inspection, le CP, la direction du site et le promoteur, si nécessaire.

Une personne qui a une grande connaissance de l'étude et de son déroulement opérationnel. Cette personne représente le CP et l'équipe de recherche et idéalement est directeur des opérations, superviseur ou coordonnateur. Son rôle est de :

- répondre aux questions sur l'étude ou sur les processus;
- identifier les meilleures personnes en cas de demande d'entrevue imprévues;
- décider des meilleures actions en cours d'inspection.



Équipe d'accueil

L'équipe d'accueil est composée de **personnes qui seront potentiellement sollicitées pour fournir des renseignements dans leur domaine d'expertise.** Il est donc important d'identifier cette équipe dès le début de la préparation de l'inspection.

Former une équipe soudée dès le départ facilitera grandement le déroulement de l'inspection. Cette équipe devrait inclure les personnes qui seront les ressources clés à solliciter lors de la préparation et de l'inspection elle-même.

Rôle du promoteur

Le rôle du promoteur est essentiel dans le cadre d'une inspection réglementaire, surtout si celui-ci n'est pas le CP. Il est donc important d'**établir une communication avec un contact désigné du promoteur dès les premières étapes**, afin qu'il soit informé et impliqué tout au long de la préparation et du déroulement de l'inspection.

Il est courant que le promoteur vienne sur le site inspecté pour effectuer une visite de pré-inspection, ce qui peut être un excellent moyen de se préparer à l'inspection proprement dite. Si des représentants du promoteur ou d'une ORC souhaitent être présents lors de l'inspection, il est important de leur offrir un espace fonctionnel, privé, avec un accès à internet, et de les tenir informés du déroulement de l'inspection. Dans certains cas, la participation d'un représentant du promoteur (par exemple, un moniteur de l'étude) peut être utile, surtout s'il connaît bien l'étude et collabore étroitement avec les hôtes principaux.



Les agences réglementaires préfèrent généralement limiter leurs interactions avec le promoteur aux réunions d'ouverture et de clôture de l'inspection, si nécessaire. Toutefois, il est recommandé de **maintenir une communication quotidienne et ouverte avec le promoteur.** Typiquement, un courriel de mise à jour à la fin de chaque journée est suffisant, sauf en cas de difficultés particulières. Il est également recommandé de définir le niveau de présence du promoteur bien avant l'inspection afin d'éviter de nuire aux interactions avec l'inspecteur.

Il faut se rappeler que **l'inspection porte avant tout sur le site et le CP**, et non sur le promoteur.

PARTIE 4 – PRÉPARATION DES ASPECTS PRATIQUES

Une fois l'équipe constituée et informée, les semaines suivantes doivent être consacrées à **l'organisation de l'accueil et à la préparation** des lieux et des équipes.

Préparation des hôtes principaux

L'hôte principal responsable de la qualité doit s'occuper des aspects logistiques de l'inspection incluant:

- la diffusion de l'agenda;
- l'approvisionnement des étampes et la création de listes vierges pour la gestion des copies remises à l'inspecteur;
- la clarification des rôles de chacun et l'animation des réunions d'équipe nécessaires;
- la préparation des lieux;
- l'instauration des canaux de communication.

L'hôte principal chargé des opérations doit coordonner :

- la révision des données;
- la visite du site;
- l'accès aux systèmes informatiques.

Rôles des parties prenantes

- **Chercheur principal (CP)** : Son rôle est de démontrer son implication et son contrôle sur l'étude. Il n'a pas besoin de répondre à toutes les questions dans les moindres détails. Comme au quotidien, il peut rediriger certaines questions vers son équipe. L'entrevue sera détaillée plus loin.
- **Promoteur et/ou CRO** : Il est fort probable qu'il ne sera pas présent sur place (voir *Rôle du promoteur*). Toutefois, une personne de contact doit être identifiée en cas de question les concernant.
- **Coordonnateur de l'étude au site** : Cette personne doit s'attendre à être très sollicitée pour différents types de demandes tout au long de l'inspection.
- **Personnel de soutien, équipe de recherche, QA, CER** : Ils doivent être disponibles tout au long de l'inspection pour fournir les renseignements les concernant.

Préparation des équipes

Les semaines qui précèdent l'inspection ont deux objectifs principaux :

- Mieux connaître l'étude et anticiper les difficultés potentielles;
- Préparer l'équipe afin que l'inspection se déroule de manière fluide et efficace.

Inviter certains membres de l'équipe d'accueil à la réunion d'ouverture est plus que recommandé car cela favorisera grandement leur implication tout au long du processus.

Présence des hôtes principaux dans la salle

Il est recommandé, et généralement bien accueilli, que **les deux hôtes principaux restent présents dans la salle durant toute l'inspection**. Bien que cela ne soit pas toujours la norme, cette approche permet à l'inspecteur d'obtenir rapidement des clarifications et de résoudre tout point soulevé sans délai.

Un inspecteur courtois pourra exprimer des préoccupations quant à l'impact de cette présence sur vos tâches quotidiennes. Vous pouvez alors rassurer en expliquant que, muni d'un ordinateur portable, vous serez en mesure de poursuivre d'autres dossiers sans perturber le bon déroulement de l'inspection.

De plus, être deux dans la salle assure qu'il y ait toujours quelqu'un disponible pour répondre aux questions, évitant ainsi les temps d'attente inutiles.

Préparation des salles

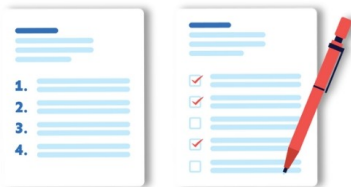
Il est important de choisir les lieux les plus adaptés pour conduire l'inspection. Deux espaces distincts doivent être prévus :



La salle d'inspection (ou *front room*) est l'endroit où se déroulera l'essentiel de l'inspection. Un petit groupe de personnes y passera de longues journées de travail intense. L'idéal est une salle spacieuse, confortable et bien éclairée, de préférence avec des fenêtres. Elle doit pouvoir accueillir plusieurs personnes, notamment lors des réunions d'ouverture et de clôture. Un accès Internet est indispensable pour l'inspecteur et les hôtes. Aucun photocopieur ne doit s'y trouver, car la gestion des copies est assurée par l'équipe d'accueil. Par souci de confidentialité, la salle ne doit pas contenir de documents liés à d'autres études. Une machine à café y sera souvent appréciée. Enfin, il est recommandé d'apposer une affiche indiquant qu'une inspection est en cours afin de limiter les interruptions et les discussions à proximité.

Le quartier général (ou *war room*) est le centre névralgique qui sert de point de coordination entre la salle d'inspection et le reste du site. On y centralise les documents demandés par l'inspecteur, qui doivent être vérifiés avant d'être remis. Une personne administrative y assure la gestion des copies, et un photocopieur/imprimante doit être disponible. Il est important que cette pièce soit située à proximité de la salle d'inspection, sans être adjacente, afin d'éviter que les discussions qui s'y tiennent soient entendues. Un quartier général trop éloigné de la salle d'inspection causera des problèmes de communication. À noter que certains inspecteurs aiment deviner où se trouve le quartier général et s'y présenter pour saluer l'équipe.

Révision des documents d'étude



Durant cette phase de préparation, il faut rapidement **se familiariser avec l'ensemble des données de l'étude** en vue de l'inspection. Si l'étude est close, elle doit être désarchivée sans tarder afin de permettre une révision complète.

Cette révision poursuit deux objectifs principaux :



- S'assurer que chaque personne susceptible d'interagir avec l'inspecteur ait une **connaissance suffisante de l'étude** pour garantir la fluidité de l'inspection;
- Anticiper les **questions potentielles de l'inspecteur** afin de préparer des réponses claires et précises.

Cas des Notes to File (NtF)

Lors de la révision de l'étude, certaines non-conformités, zones de flou ou incohérences peuvent apparaître. Il est alors important d'**évaluer si une documentation supplémentaire est nécessaire**. Un juste équilibre doit être trouvé. Il pourrait être tentant d'éviter d'attirer l'attention sur des problèmes, mais l'intérêt de l'étude doit primer. Lorsqu'une information additionnelle est requise, il est impératif de la fournir.

Bien que certaines personnes déconseillent l'utilisation des NtF, il est important de comprendre que, selon le principe du « *Si ce n'est pas écrit, ce n'est pas arrivé* », l'absence de NtF signifiera que personne n'a jamais vu, évalué, escaladé ou agi par rapport à une non-conformité. À l'inverse, le principe « *Mieux vaut tard que jamais* » s'applique : un inspecteur préférera **voir une action corrective tardive plutôt qu'aucune indication qu'un problème ait été identifié et traité**. Des exemples récents ont montré qu'une abondance de NtF peut être perçue positivement, comme un signe d'amélioration du niveau de qualité.

Cas des formulaires FDA1572

Dans le cas d'une étude conduite sous la réglementation américaine 21CFR, il faut s'assurer d'être en mesure de fournir une réponse claire et alignée avec le promoteur concernant l'éventuelle non-signature du formulaire FDA1572.

Accès aux systèmes électroniques

L'accès aux systèmes électroniques est un point important, particulièrement pour les inspections à distance. Il est essentiel d'**identifier dès le début les systèmes auxquels l'inspecteur souhaitera accéder**, de **préparer les accès adéquats** en amont et de **s'assurer qu'il pourra imprimer** les documents nécessaires, si applicable.

Si cela s'avère plus pratique et que l'inspecteur l'accepte, une alternative peut être de **l'accompagner dans la navigation des systèmes**, en désignant une personne qui possède déjà les accès nécessaires et qui pourra afficher les données demandées en temps réel.



Règles à respecter :

- L'inspecteur ne doit en aucun cas avoir accès à des études autres que celle faisant l'objet de l'inspection;
- L'inspecteur ne peut pas utiliser les identifiants d'un autre utilisateur pour naviguer dans le système.

Visite de pré-inspection du site

Il est recommandé d'effectuer **une visite du site en se mettant dans la perspective de l'inspecteur**. Cette démarche permet d'identifier et de corriger en amont tout élément pouvant projeter une mauvaise image du site ou être perçu comme une non-conformité. Veiller notamment à la propreté des lieux, aux aspects hygiène et sécurité, au rangement, à la confidentialité et aux étiquettes de maintenance et de calibration des équipements.

Classeur d'inspection

Il est conseillé de préparer **un classeur d'informations générales** incluant :

- une présentation du site et un organigramme;
- un plan physique du site;
- une liste des numéros de contact des hôtes (s'ils ne sont pas sur place);
- un rappel des procédures de copie de documents;
- une liste des politiques et procédures.

Instructions aux équipes qui travaillent sur le site

Les personnes qui travailleront sur le site doivent être informées qu'il y a une inspection et qu'il s'agit d'un processus important. Pour ceci, envoyer un courriel rappelant l'attitude professionnelle, le silence autour des salles d'audits, et la conduite à tenir si l'on est rencontré en entrevue est utile. Pensez à préparer les salles la veille de l'inspection.

PARTIE 5 – DÉROULEMENT DE L'INSPECTION

Les équipes, les lieux et les données sont prêts, et le grand jour arrive. Les jours qui suivent seront l'occasion de **récolter les fruits de la préparation** et de **travailler en équipe** pour gérer efficacement les imprévus.

Arrivée

Les inspecteurs sont généralement ponctuels. Assurez-vous que **les personnes susceptibles d'être leur premier contact sont informées** et savent qui contacter parmi les hôtes principaux. Certains inspecteurs pourraient demander d'être accueillis dès leur arrivée à l'entrée.

Il est possible, notamment avec la US-FDA, que l'inspecteur refuse de signer le registre des visiteurs du site. Il ne faut pas s'en étonner, ils évitent en général de signer tout document qui ne relève pas de leurs propres procédures. Ce principe s'applique aussi aux registres de réunions ou à d'autres formulaires utilisés par le site.

L'arrivée de l'inspecteur est un bon moment pour demander **une preuve de son accréditation** auprès des agences fédérales. Cette vérification peut aussi être faite lors de la réunion d'ouverture.

Installation

Accompagnez l'inspecteur jusqu'à la salle principale et veillez à son installation :

- Vérifiez qu'il a **accès à Internet**;
- Expliquez les **aspects pratiques** (accès au café, aux breuvages, aux toilettes, température de la pièce);
- Assurez-vous qu'il dispose de **tout le nécessaire** pour travailler confortablement.

Profitez-en pour **confirmer l'heure de la réunion d'ouverture** (*opening meeting*), en général 10 à 15 minutes après leur arrivée.

Informez les participants de l'heure exacte et rappelez-leur d'apporter une carte d'affaires, si possible, ce qui facilitera la prise de notes de l'inspecteur.

Réunion d'ouverture

Vous avez la liberté de **choisir les participants à cette réunion** : direction du site, directeurs de départements, ou toute personne impliquée de près dans l'étude que l'inspecteur pourrait rencontrer par la suite. Typiquement, le groupe sera composé de **3 à 10 personnes**. Cette réunion est une bonne occasion d'obtenir des précisions sur le contexte de l'inspection.

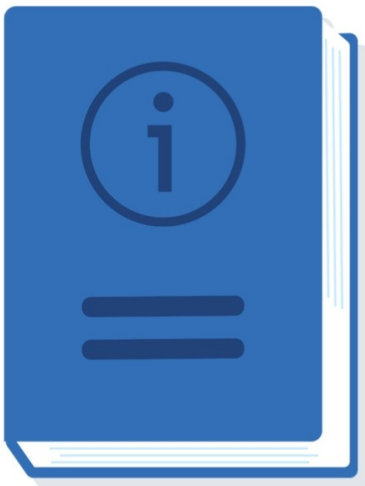
Si cela n'a pas été fait à l'accueil, commencez par vérifier l'identification de l'inspecteur. Cette démarche n'est pas perçue comme impolie, il s'agit d'une bonne pratique à laquelle ils sont habitués.

Suivant le niveau d'extraversion de chacun, l'inspecteur pourrait prendre l'initiative d'ouvrir la réunion, mais l'hôte principal peut également le faire.

Commencez par un **tour de table avec une présentation brève des participants** et, si possible, une remise de cartes d'affaires. Il peut être pertinent de proposer une **présentation générale du site**, un point qui pourra avoir été discuté au préalable lors de l'établissement de l'agenda.

Le plus souvent, l'inspecteur expliquera ensuite les raisons et le déroulement de sa visite. Il sera alors utile de revoir ensemble l'agenda et de poser toute question nécessaire à ce sujet.

C'est aussi le moment idéal pour **rappeler les règles locales et le fonctionnement pratique de l'audit**. Une bonne partie de ces informations peut être incluse dans le **classeur de bienvenue** qu'il est recommandé de présenter à ce moment.



- **Présence des hôtes** : valider la possibilité pour les hôtes de rester avec l'inspecteur, tout en lui laissant la liberté d'avoir des moments seul lorsqu'il le souhaite, car ceux-ci communiquent parfois avec leur bureau par téléphone.
- **Horaire** : rappeler les heures de début et de fin de journée attendues et discuter des prolongations possibles.
- **Transport** : vérifier si l'inspecteur a besoin d'un taxi à la fin de la journée.
- **Gestion des documents** : rappeler les politiques en matière de copies de document, d'enregistrements et de prise de photos. Toutes ces demandes doivent passer par les hôtes. Expliquer comment les copies nécessaires seront fournies.
- **Format des copies** : confirmer sous quelle forme l'inspecteur emportera ses copies ([voir section dédiée](#)).
- **Mesures d'urgence** : informer l'inspecteur des procédures en cas d'alarme incendie.

- **Repas** : certains inspecteurs apprécient une petite pause repas et un moment d'échange, tandis que d'autres ne s'arrêtent pas de travailler. Veiller donc à vous enquérir de leurs préférences pour le lunch. Contrairement aux idées reçues, héritées d'un autre siècle, il est possible de leur proposer de commander de la nourriture. Certaines agences, comme la US-FDA, acceptent cette option mais demandent le cumul des factures de leur repas pour les rembourser en fin d'inspection. Par la suite, libre à vous de les accompagner le temps du lunch. Avec un peu d'expérience, vous constaterez que ces pauses peuvent être très bénéfiques pour le déroulement de l'inspection.
- **Le cas des toilettes** : exiger d'escorter l'inspecteur à chaque fois qu'il se rend aux toilettes, surtout si elles sont proches et faciles d'accès, est une précaution dépassée. Il suffit de lui indiquer où elles se trouvent et de dire « Je n'aurai pas besoin de vous y amener. Je vous fais confiance pour ne pas vous perdre ». Il comprendra parfaitement le message et appréciera cette approche, qui contribue à instaurer une atmosphère collaborative.

La US-FDA et Santé Canada demanderont possiblement, lors de la réunion, **une liste des études réalisées ces dernières années**. Ce sera le moment d'en discuter les détails, car il faudra fournir cette liste dans les jours qui suivent.

Enfin, certains CP souhaitent parfois profiter de la présence d'un représentant fédéral pour poser des questions d'actualité réglementaire. Il est préférable de demander à l'inspecteur si ces questions peuvent être abordées et à quel moment.

Visite du site

Dans la majorité des cas, l'inspecteur commencera par **une visite du site**, parfois après quelques lectures générales. L'objectif principal sera d'observer où et comment se sont déroulées les diverses opérations liées à l'étude.

Lors de cette visite, l'inspecteur pourrait :

- demander d'examiner **les dossiers d'entretien et de calibration** de certains équipements;
- **poser des questions au personnel** sur place (il est donc important qu'ils soient préparés à d'éventuelles questions);
- visiter **la pharmacie**, lorsque cela s'applique à l'étude;
- explorer **le local des archives**, et, potentiellement, **la salle des serveurs**.

Il est conseillé de préparer cette visite en effectuant un tour du site à l'avance afin d'identifier et de corriger tout élément pouvant poser problème.



Revue des données

L'inspecteur, en fonction des objectifs de son inspection, pourra **demandeur un accès à un vaste éventail de données d'études**. En réalité, il pourra demander de consulter pratiquement tout ce qui concerne directement ou indirectement l'étude, y compris des informations sur le site et ses ressources.

Cependant, il ne demandera pas à avoir accès aux informations personnelles des participants ou aux informations financières liées aux contrats, par exemple.

Voici une liste non exhaustive des documents fréquemment demandés :



- Données d'études, y compris tout ce qui est inclus dans le TMF;
- Contrats et accords entre le site et le promoteur (excluant les informations financières);
- Tableau des dernières études conduites pas le site;
- Politiques et procédures du site;
- Organigramme;
- Dossiers de formation des membres de l'équipe;
- Registres de maintenance et de calibration des équipements;
- Rapports de validation des systèmes informatiques;
- Registres de sauvegarde des serveurs et comptes rendus de tests de récupération des données;
- Enregistrements de température et humidité;
- Sources médicales;
- Documents d'éthique ou de convenance.

Psychologie de l'inspection

Lorsqu'on accueille une inspection pour la première fois, on sous-estime souvent un facteur clé : le succès d'une inspection dépend autant de la façon dont elle est gérée que de la qualité des données inspectées.

Les inspecteurs ne sont pas plus des machines que vous. Sans pour autant devenir ami avec eux, il est toujours apprécié de leur témoigner un minimum de sympathie. Après tout, ils laissent leurs proches derrière eux pour se retrouver dans un environnement parfois inconnu, froid et où leur langue n'est pas toujours la langue principale.

Lors des pauses, il est naturel que les discussions prennent parfois un tournant plus personnel. Ils pourraient vous parler de leurs enfants ou de leurs animaux de compagnie. Ne craignez pas de suivre ces conversations, mais restez dans une certaine limite. **Il faut éviter toute discussion politique, sociale et à tonalité négative.** Avec le temps et l'expérience, vous développerez peut-être un lien humain et c'est tout à fait correct!

De plus, considérer l'aspect humain peut impacter le résultat d'une inspection et transformer un bon rapport en un excellent rapport ou encore atténuer les impacts d'un rapport plus défavorable. Pourquoi? **Parce que l'inspecteur fonde ses observations et conclusions sur sa compréhension des faits et données dans un laps de temps limité.** Même si les données sont censées parler d'elles-mêmes, il arrive qu'un inspecteur, peu familier avec certains processus locaux, ait besoin de précisions. Une donnée mal présentée ou un processus mal expliqué peut engendrer un malentendu, menant à une observation injustifiée.

De même, **un inspecteur en retard dans son agenda d'inspection** sera moins enclin à écouter des explications et se fier davantage à ses impressions. Cela peut nuire à l'issue de l'inspection, car une évaluation précipitée risque d'amplifier des problèmes mineurs ou de donner une image inexacte de la conformité du site.

L'objectif principal est d'**éviter les observations critiques ou majeures, mais aussi les observations non justifiées ou évitables**, qui peuvent résulter de simples malentendus et nécessiteront un effort important pour être corrigées. Or, ces observations apparaissent surtout lorsque le dialogue avec l'inspecteur est insuffisant ou lorsque celui-ci manque de temps pour approfondir certains points.

C'est pourquoi les hôtes doivent **éviter les retards** qui, par accumulation, peuvent rendre les deux derniers jours éprouvants, voire catastrophiques, avec trop peu de temps pour résoudre les points cruciaux.



Entrevue avec le CP / CQ

L'inspecteur souhaitera avoir une discussion avec le CP / CQ. Son but est de vérifier :

- la compétence et l'expérience du chercheur;
- si la charge de travail du CP / CQ lui permet de superviser efficacement l'étude inspectée;
- son niveau d'implication dans l'étude et le bon contrôle sur son déroulement;
- sa présence réelle et l'organisation en son absence (les inspecteurs aiment voir la signature ou ses initiales au travers de l'étude);
- sa connaissance du protocole et des procédures du site;
- son implication dans le processus de délégation;
- qui assure les responsabilités en cas d'absence du CQ / CP.

Parfois cette discussion aura lieu dès la réunion d'ouverture.

Entrevues

Le nombre et le style d'entrevues que mènera l'inspecteur dépendront de son style personnel, du déroulement de l'inspection et de ses propres procédures.

Toute personne dont la signature ou les initiales figurent dans les données d'étude ou sur le registre de délégation doit savoir qu'elle pourrait être convoquée en entrevue. L'inspecteur utilise souvent ce registre pour sélectionner les personnes à rencontrer.

L'inspecteur pourrait **laisser le choix de la personne à rencontrer**, par exemple en demandant « Puis-je discuter avec l'un des infirmiers de cette liste? ». Dans ce cas, il est conseillé d'avoir identifié à l'avance les personnes les plus à l'aise pour répondre aux questions, au cas où le choix vous était donné.

Tous les membres de l'équipe concernés doivent **avoir pris connaissance des consignes essentielles avant l'inspection** (voir section *Conseils à suivre durant l'entrevue*). Il faut breffer au préalable les personnes qui pourraient être rencontrées, notamment celles qui n'ont pas l'habitude de ce type d'exercice. Une rencontre de préparation peut être organisée au QG pour les mettre en contexte et leur rappeler les comportements essentiels à adopter.



Certains inspecteurs demanderont à l'équipe de tenir à jour **une liste des personnes rencontrées**, incluant leur noms et fonctions.

L'approche « *Trust, but verify* »

Une technique d'inspection couramment utilisée consiste à mener plusieurs entrevues le premier jour, puis à comparer les informations recueillies avec les processus décrits dans les politiques et les MONs. L'objectif de l'inspecteur est de **mesurer la fiabilité des déclarations faites en entrevue**.

Si une bonne cohérence est observée entre les explications fournies et les documents officiels, l'inspecteur accordera davantage de crédit aux réponses obtenues et passera moins de temps à examiner les procédures en détail. Cet alignement contribue à instaurer un climat de confiance et permet à l'inspection de se dérouler de manière plus fluide et efficace.

Conseils à suivre durant l'entrevue

- Ne vous rendez pas directement à la salle d'inspection. **Passez d'abord par le QG**, où un des hôtes principaux viendra vous chercher et vous informera du contexte et des attentes de l'inspecteur.
- Saluez l'inspecteur et **présentez-vous** en mentionnant votre fonction.
- Adoptez **une attitude détendue** tout en restant attentif aux propos de l'inspecteur.
- Prenez le temps de bien **comprendre la question** avant de répondre. Si elle vous semble ambiguë, demandez une **clarification**.



- Si une question ne relève pas de votre expertise, **ne supposez rien et redirigez l'inspecteur** vers une ressource plus appropriée. Les hôtes pourront également s'en charger.
 - Si vous n'êtes **pas certain d'être habilité à fournir une information**, vérifiez d'abord avec les hôtes avant de répondre.
 - Répondez honnêtement et **au meilleur de vos connaissances**. N'inventez jamais une réponse, ne mentez pas et ne spéculiez pas. Il vaut mieux être honnête, si l'on n'a pas de réponse fiable.
 - Restez concis et restez autant que possible **dans les limites de la question posée**. Évitez d'ajouter des informations superflues.
 - Ne dites jamais qu'un scénario mentionné par l'inspecteur « **ne pourrait jamais arriver** ». S'il en parle, c'est probablement c'est déjà arrivé ailleurs, expliquez plutôt pourquoi cela est peu probable sur votre site.
-
- Gardez une attitude professionnelle en tout temps. **Ne prenez pas les questions personnellement** et n'entrez pas en désaccord ouvert avec l'inspecteur.
 - Si vous n'êtes **pas certain à 100 % de votre réponse**, il est acceptable de dire : « Je suis quasiment certain, mais je vais contre-vérifier et vous revenir avec une confirmation. »
 - **Soyez attentif aux silences**. Certains inspecteurs restent silencieux après une réponse pour tester votre niveau de confiance. Ne comblez pas ce silence, attendez simplement qu'ils poursuivent avec la question suivante.
 - **Toute information donnée verbalement doit pouvoir être prouvée par un document écrit**. Rappelez-vous la règle : « Ce qui n'est pas écrit n'est jamais arrivé. »
 - Faites preuve de vigilance si l'étude inspectée est encore en cours et sous aveugle. Certaines personnes impliquées dans les discussions avec l'inspecteur pourraient être exposées à des informations compromettant leur ignorance de la randomisation. **Soyez donc attentif à qui est présent autour de la table**.
 - Si l'inspecteur vous invite à vous asseoir de son côté de la table, **évitez de regarder son écran d'ordinateur** s'il est allumé. Vous pouvez également lui indiquer que vous ne souhaitez pas voir d'informations confidentielles, ce qui démontrera votre professionnalisme.
 - Lorsque vous quittez la salle, **proposez de rester disponible** pour d'autres questions et laissez une carte d'affaires.
 - Assurez-vous, par le biais de l'hôte principal, **que tout s'est bien passé** après votre entrevue.

Transparence et collaboration

Comme mentionné précédemment, une inspection est **un exercice de communication**, où la relation avec l'inspecteur joue un rôle-clé. La confiance qu'il accorde aux réponses fournies est essentielle. Dès lors, où se situer entre ces deux approches extrêmes :

- Répondre de façon basique en fournissant l'information demandée, sans contexte supplémentaire?
- Être proactif et fournir toute information complémentaire susceptible d'aider l'inspecteur à mieux comprendre les processus et les données?

La réponse se trouve entre les deux et varie selon plusieurs facteurs :

- La confiance de l'équipe dans la robustesse des données d'étude inspectées;
- La solidité des procédures du site;
- La personnalité de l'inspecteur;
- L'expérience de l'équipe avec les inspections.

Si le déroulement de l'étude a été difficile et suscite bien des questions, il est naturel d'être plus mesuré dans les explications pour éviter d'exposer inutilement des vulnérabilités. Cependant, toute tentative de dissimulation est une très mauvaise idée.

À l'inverse, si l'équipe est expérimentée et que les données sont fiables, adopter une approche plus collaborative permet de fluidifier l'inspection et d'améliorer l'issue globale.

L'équilibre entre prudence et ouverture repose sur l'expérience et la confiance en la qualité des données et des processus. Les équipes moins expérimentées devront être plus prudentes, mais il est crucial de ne pas adopter une posture défensive ou de rétention d'information. Dans la grande majorité des cas, une collaboration avec l'inspecteur apporte plus d'avantages que d'inconvénients.

Gestion des demandes durant l'inspection

L'inspecteur peut formuler **plusieurs types de demandes** au cours de l'inspection, notamment :

- l'obtention de données originales;
- l'obtention de copies de documents;
- des réponses à des questions que les hôtes principaux ne peuvent pas traiter directement;
- la rencontre avec certains membres de l'équipe.

L'inspecteur devrait **transmettre toutes ses demandes aux hôtes principaux**, qui sont responsables de les adresser aux membres pertinents de l'équipe et de s'assurer qu'elles sont satisfaites dans les meilleurs délais. Si une demande vous est faite directement et que l'hôte principal n'en est pas informé, il est impératif de la lui transmettre. Tout retard dans la fourniture d'un document peut être perçu comme un problème, voire comme une tentative de dissimulation ou de falsification.

Un **tableau de suivi des demandes**, idéalement partagé en ligne avec l'équipe, est un outil clé pour garantir un traitement efficace.

Ce tableau doit permettre de :

- **recenser** toutes les demandes avec leur statut;
- **identifier** clairement la personne responsable du traitement de chaque demande;
- **assurer un suivi** rigoureux pour éviter tout retard ou oubli;
- **indiquer** lorsqu'une demande est complétée afin d'éviter un travail redondant.

Les hôtes principaux doivent s'assurer d'avoir bien compris et correctement communiqué chaque demande. En cas de retard ou de difficulté, ils doivent en informer l'inspecteur rapidement.

Étant donné que le volume de demandes peut être élevé et difficile à gérer, **une bonne organisation est essentielle**. On peut utiliser des « coureurs » (*runners*), c'est-à-dire des personnes qui se consacrent à la recherche des documents et réponses. Mais l'utilisation d'outils collaboratifs peut réduire la nécessité de déplacements physiques et accélérer la transmission des informations.

Enfin, l'inspecteur peut demander à avoir accès aux **communications par courriel**. Il est donc recommandé de centraliser ces échanges en amont pour éviter d'avoir à les imprimer en dernière minute.



Copies de documents

L'inspecteur demandera des copies de documents pour plusieurs raisons :

- Pour les annoter ou les vérifier durant l'inspection;
- Pour collecter des éléments dans son dossier d'inspection (sans que cela signifie qu'un problème ait été relevé);
- Comme support d'une non-conformité.

Quelle que soit la raison, il est impératif de **garder le contrôle sur les documents transmis** et d'en **conserver un historique après l'inspection**. En cas de malentendu sur une observation, il pourra être utile de se référer à la copie exacte du document utilisé par l'inspecteur.



Les copies doivent être réalisées selon **un processus rigoureux** :

- **Toujours produire deux copies** : une pour l'inspecteur et une pour le site;
- **Vérifier chaque copie** par rapport à l'original;
- **Apposer une étampe** indiquant qu'il s'agit d'une copie d'inspection (ou toute mention équivalente);
- **Numéroter les copies** en respectant l'ordre du tableau des demandes.

Une **personne dédiée à la gestion administrative des copies** au QG permettra d'assurer un suivi rigoureux.

Regrouper les documents requis dans un **dossier sécurisé local en ligne** (avec un accès contrôlé) est une approche efficace. Ce dossier peut contenir les copies des documents demandés, accessibles à l'inspecteur tout au long de l'inspection et un tableau de suivi listant les documents fournis, servant d'index.

Dès le début de l'inspection, il est utile de demander à l'inspecteur s'il préfère repartir avec des fichiers PDF scannés plutôt que des copies papier. Certaines agences apprécient cette approche mais refusent l'usage de clés USB. En revanche, elles acceptent généralement les CD ou DVD gravés. La US-FDA, quant à elle, peut préférer connecter sa propre clé USB sécurisée à l'ordinateur d'un hôte pour récupérer les documents.

Problèmes rencontrés

Il y aura forcément des situations délicates où la fiabilité des données pourrait être remise en question. La première règle : **restez calme et à l'écoute**. Avant de réagir, prenez le temps de bien comprendre la perspective de l'inspecteur et la nature de son doute. Même si le problème soulevé semble critique, répondez simplement que vous allez examiner la situation et lui revenir avec les informations les plus précises possible. D'un autre côté, il ne faut pas tenter de minimiser l'impression de l'inspecteur. Montrez que vous prenez la question au sérieux.

Résolution de non-conformités pendant l'inspection

Dans certains cas, il est possible d'atténuer l'impact d'une non-conformité avant même la fin de l'inspection. Cela implique **d'évaluer la situation et d'établir un plan d'action corrective avant la clôture**.

Par exemple, si l'inspecteur remarque qu'une calibration d'un instrument critique a été oubliée, cela remet en cause la fiabilité des données obtenues et soulève des doutes sur le respect du calendrier de maintenance de tous les équipements similaires. Si vous estimez qu'il s'agit d'une erreur humaine isolée plutôt que d'un problème systémique, il est possible de le démontrer en compilant une synthèse des calibrations des autres instruments du même type. Si les données confirment que l'anomalie est un cas isolé, cela limite l'impact sur le processus global.

Une telle approche prouve **vosre proactivité et vosre compréhension du travail d'inspection**. Cependant, il est essentiel d'évaluer si cela en vaut réellement la peine et de s'assurer que l'évaluation ne révélera pas d'autres failles qui pourraient aggraver la situation.

Fins de journées

Avant le départ de l'inspecteur à la fin de chaque journée, pensez à **valider avec lui les attentes pour le lendemain matin**. Il faut s'assurer de comprendre s'il est satisfait du rythme de l'inspection, quelle est sa perception de la conformité et quels sont ses points de préoccupation à ce stade.

Après son départ, veillez à avoir une **réunion informelle en petit comité** pour faire le bilan de la journée, établir un « plan de match » pour le lendemain et déterminer comment traiter chaque difficulté évoquée par l'inspecteur.

Importance des deux derniers jours

L'avant dernier-jour, il faut espérer que l'inspecteur en aura fini ou presque avec son agenda et conserve le dernier jour pour finaliser les observations et préparer la réunion de clôture. C'est souvent le cas avec la US-FDA. Si vous réalisez qu'il reste beaucoup de travail, établissez un plan pour tenter de rendre le dernier jour le moins stressant possible.

Si l'équipe d'hôtes a bien suivi l'inspection, aucune des observations signalées lors de la réunion de clôture ne devrait être une surprise. Toutes les discussions sur ces points auront déjà eu lieu en amont. La réunion de clôture n'est pas le bon moment pour débattre d'un point, mais il est toujours possible de demander des clarifications si nécessaire.

Un inspecteur en retard le dernier jour de l'inspection est le pire scénario pour les hôtes d'inspection. Soyez proactif dans la résolution des points en suspens et des difficultés encore ouvertes. Assurez-vous également que l'agent administratif prépare soigneusement les documents que l'inspecteur emportera avec lui, notamment si un DVD doit lui être remis.

Enfin, anticipez l'organisation de la réunion de clôture, en envoyant les invitations suffisamment à l'avance.

Réunion de clôture

La réunion de clôture **regroupe généralement les mêmes participants que la réunion d'ouverture**. L'heure exacte de cette réunion est souvent difficile à prévoir, c'est pourquoi l'hôte doit envoyer une invitation aux personnes concernées dès que l'heure a été convenue avec l'inspecteur.

Lors de cette réunion, l'inspecteur présente **les conclusions de son inspection**. C'est aussi une occasion de poser des questions d'ordre général sur la réglementation. En revanche, **ce n'est plus le moment de débattre de la validité d'une observation**, puisque ces discussions sont censées avoir eu lieu en amont.

La réunion de clôture permet également de valider si les options de réponses et de corrections déjà identifiées par l'équipe pourraient répondre aux demandes de l'inspecteur. Dans le cas de la US-FDA, il peut corriger son rapport FDA-483 en fonction des échanges qui ont lieu durant la réunion.

Enfin, il est essentiel de **conclure la réunion en accueillant les observations positivement**, comme autant d'opportunités d'amélioration. Pensez à communiquer un résumé de l'inspection à la direction du site et, si applicable, au promoteur.

Débriefage

Une **courte réunion post-inspection est toujours bénéfique**, après l'inspection ou le lendemain, généralement restreinte aux personnes les plus impliquées dans l'inspection. C'est le moment d'identifier les enseignements appris, tant au sujet de l'étude que de la façon d'améliorer l'accueil d'une prochaine inspection.

Célébrez!



Prenez le temps de célébrer! Cela doit faire plusieurs semaines que de nombreuses personnes travaillaient en équipe d'arrache-pied pour faire en sorte que ces quelques jours se passent bien. Tout n'a peut-être pas été parfait, mais vous avez surmonté cette épreuve ensemble. Certes, il restera à répondre aux observations, mais le moment le plus stressant est derrière vous. Alors ne négligez pas de célébrer cet exploit.

PARTIE 6 – APRÈS L'INSPECTION

L'inspecteur est parti, la tension est retombée, mais un **travail crucial** reste à faire.

Premières étapes après l'inspection

Si la US-FDA vous aura laissé son rapport FDA-483 en partant, Santé Canada prendra le temps de finaliser son rapport avec votre contribution. Cependant, comme vous connaîtrez déjà les grandes lignes des observations, **vous pouvez commencer à préparer vos réponses**.

Santé Canada – Ébauche du rapport

Quelques jours après l'inspection, Santé-Canada vous transmettra une **version provisoire de son rapport** et planifiera une réunion pour en discuter et le finaliser.

Cette réunion sera l'occasion de **discuter de chacune des observations**. Certaines pourraient être supprimées du rapport, tandis que d'autres pourraient voir leur niveau de gravité réévalué.

Santé Canada – Rapport final

Santé Canada vous fera ensuite parvenir le rapport final, où chaque observation sera classée par **niveau de risque** :

- Critique (risque 1);
- Majeur (risque 2);
- Mineur (risque 3).

Le rapport inclura également une appréciation globale de la conformité du site. Vous disposerez de quelques jours pour y répondre.

Cas de la US-FDA

À l'issue de l'inspection, la **US-FDA attribuera l'un des trois statuts suivants** :

- **No Action Indicated** (NAI) : l'établissement est jugé conforme et aucun formulaire FDA-483 n'a été remis;
- **Voluntary Action Indicated** (VAI) : des conditions ou des pratiques répréhensibles ont été relevées, mais l'établissement peut les corriger volontairement et l'agence ne recommandera aucune action;
- **Official Action Indicated** (OAI) : l'établissement est dans un état de conformité inacceptable.

Si aucune observation significative n'est relevée, aucun document ne sera remis. Dans ce cas, il est recommandé de demander l'*Establishment Inspection Report* (EIR), une version détaillée du rapport, qui ne sera disponible que plusieurs mois après la clôture de l'inspection.

L'EIR est particulièrement utile si aucun rapport FDA-483 n'a été remis, car il constituera alors la seule preuve que la US-FDA a conduit une inspection sur le site. Cet EIR n'est jamais envoyé automatiquement pour les inspections réalisées hors des États-Unis, il faut en faire la demande écrite ou en ligne au [Freedom of Information](#) (Accès à l'information) de la US-FDA.

Si un FDA-483 est remis, vous aurez deux semaines pour y répondre. Une réponse insatisfaisante pourrait mener à une lettre d'avertissement (*Warning Letter*), ce qui représente une escalade à éviter absolument. Une réponse rigoureuse est donc essentielle.

Réponses et CAPAs

CAPA signifie *Corrective Actions / Preventive Actions* (actions correctives et préventives). Toutefois, ce concept n'est pas interprété de la même manière partout. Il s'agit de l'ensemble des mesures qui seront prises pour remédier à la non-conformité au niveau de l'étude, mais aussi pour éviter une récurrence du problème. Pour la US-FDA, une *Preventive Action* inclut aussi la mitigation d'un risque avant même sa première occurrence.

L'objectif est de répondre aux observations en assurant que la problématique soulevée n'aura aucun impact sur l'étude et ne surviendra pas, à l'avenir, sur d'autres études.



Dans un même rapport, certaines observations peuvent être assignées au promoteur (externe au site) et d'autres au ou à la CP / CQ. Une bonne coordination est donc nécessaire.

Il s'agit d'un exercice très délicat, mais qui se fait très bien avec un peu de méthode.

1. Bien **comprendre l'observation** et le niveau d'action nécessaire.
 - a) Est-ce une erreur isolée qu'une simple correction suffira à régler?
 - b) Ou bien faut-il améliorer un processus pour éviter de reproduire la même erreur?
2. Identifier la **cause primaire** (*root cause*) sur laquelle il faut agir. Une technique efficace est « **la méthode des 5 pourquoi?** »

Exemple : les signes vitaux mesurés par un infirmier n'étaient pas fiables. L'infirmier n'a pas attendu 5 minutes de repos allongé avant de prendre les signes vitaux.

- **Pourquoi?** Bien qu'il ait lu le protocole de recherche, il avait oublié cette exigence.
- **Pourquoi?** Le protocole contenait beaucoup de spécificités inhabituelles et le risque de cette complexité n'avait pas été identifié.

- **Pourquoi?** Lors de la revue du protocole, il n'y a pas assez d'évaluation des risques liés aux spécificités inhabituelles.
 - Pas besoin d'un autre « Pourquoi? » dans ce cas. La cause primaire est que, dans le cas de certains protocoles, les risques liés à ce qui n'est pas habituel ne sont pas identifiés et communiqués. Une modification du processus doit donc être faite.
3. Une fois la cause primaire identifiée, il faut définir **un plan d'actions correctives**. Il peut y avoir **plusieurs causes primaires concomitantes**. Dans notre exemple :

Pour la prochaine étude du même type, un résumé des spécificités du protocole sera rédigé et approuvé afin de constituer un aide-mémoire d'une page qui soutiendra les infirmiers de recherche dans la complexité de ces études. Ceci sera ajouté au MON d'évaluation des risques et préparation des documents d'étude. Cette révision sera effective au plus tard en DATE.

À noter qu'un plan correctif doit **inclure une date raisonnable**. L'inspecteur pourra demander confirmation de la mise en place de l'action avant de clore son dossier. Cela sera vérifié à la prochaine inspection au même site, au plus tard.

4. Une autre considération importante est que les réponses telles que « erreur humaine » ou l'action corrective « une nouvelle formation sera donnée » sont souvent perçues par les agences réglementaires comme des « formules magiques » qui **ne traitent pas réellement la cause du problème**. Il est essentiel d'identifier pourquoi la formation initiale, si elle a eu lieu, n'a pas suffi à prévenir la non-conformité.

Santé Canada – Avis d'inspection final

Après discussions sur les CAPAs et leur mise en œuvre, Santé Canada émettra **un Avis d'inspection final**, qui inclura une cote de conformité :

- **conforme (C)** : les activités respectent la réglementation, et les CAPAs ont démontré leur efficacité;
- **non-conforme (NC)** : les actions entreprises ne suffisent pas à prouver la conformité du site.

Clôture de l'inspection

Tous les documents relatifs à l'inspection doivent **être archivés dans un même dossier**, depuis l'annonce initiale jusqu'à la lettre de clôture. Cela inclut les copies des documents copiés et les notes prises lors de l'inspection.

Conséquences possibles

Les conséquences d'une évaluation non-conforme **peuvent être majeures et compromettre le reste des activités du CP, voire les activités du site entier**. C'est pourquoi le processus entier est à prendre au sérieux.

CONCLUSION

Bien que stressante, **une inspection réglementaire peut être bénéfique** si l'on sait en tirer parti.

- ✓ L'étude inspectée aura certainement vu **sa conformité améliorée**;
- ✓ Les **processus du site sont souvent revus et améliorés**, avec un impact positif sur les études futures;
- ✓ Chaque participant à l'inspection acquiert **une meilleure compréhension des attentes réglementaires**, ce qui éclaire son travail quotidien;
- ✓ Le chercheur dont l'étude a été inspectée peut **partager son expérience avec ses collègues**, les sensibilisant à la possibilité d'une inspection;
- ✓ Sur le plan humain, cet exercice renforce la **cohésion d'équipe**;
- ✓ Enfin, sur le plan individuel, traverser une inspection rend **plus aguerri et serein** pour les prochaines.

Être toujours prêt

Quel est le meilleur moyen de faciliter une inspection? Être *audit-ready*!

Le secret pour réduire au minimum le travail de préparation?

...S'assurer que chaque étude soit toujours prête pour une inspection!

Trop souvent, lorsqu'une agence annonce une inspection, plusieurs personnes passent des heures à revoir une étude, identifier des manquements et rédiger des mémos. Mais pourquoi? Pour atteindre un niveau de qualité que toute étude devrait avoir?

L'idéal est d'intégrer la qualité aux processus quotidiens de gestion des données d'étude, afin que, le moment venu, le travail de préparation soit minimal et n'affecte pas les autres études en cours sur le site.



Une étude devrait donc toujours être « *audit-ready* ».