

Université de Lille 2
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master Ingénierie de la santé

PARERE Adèle

Impact du pré-screening sur les inclusions

Sous la direction de madame le Docteur Cyrielle DUMONT

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Année universitaire 2016-1017, Master Healthcare Business et Recherche Clinique

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Alain DUROCHER, président de jury
Madame le Docteur Cyrielle DUMONT, directeur de mémoire
Madame Edith LESIEU, troisième membre du jury

Date de soutenance : le 26 octobre 2017



Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS



REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier Monsieur le Professeur Alain Durocher, doyen de la faculté d'ingénierie et de management de la santé pour me faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire et de bien vouloir juger mon travail.

Je souhaite également remercier Madame le Docteur Cyrielle Dumont, maitre de conférences à l'université de Lille 2 et directrice de mon mémoire pour m'avoir encadré tout au long de la réalisation de ce travail, mais également pour ses compétences, sa patience, sa rigueur et pour m'avoir incitée à toujours approfondir plus mes recherches.

Je remercie aussi Madame Edith Lesieu, attachée de recherche clinique coordonnatrice au centre Oscar Lambret de Lille, troisième membre de mon jury et tutrice de mon contrat de professionnalisation durant cette année, pour ses conseils et pour l'aide et le recul qu'elle a apporté à mon travail, que ce soit dans la réalisation de ce mémoire ou dans la gestion de mes études durant l'année.

Je tiens particulièrement à remercier Madame Sandra Colonges Deleau, attachée de recherche clinique au centre Oscar Lambret, pour m'avoir formée et encadrée avec rigueur durant toute la durée de mon contrat de professionnalisation, pour avoir toujours pris le temps de répondre à toutes mes questions mais aussi pour sa gentillesse et son immense disponibilité tout au long de l'année et durant la réalisation de ce mémoire.

Je tiens enfin à remercier l'ensemble de mes collègues Gregory Aberi-Moska, Maddalena Chevalier, Sophie Costa, Nathalie Devienne, Nathalie Ducatillon, Sandrine Ducornet, Fabienne Dumont, Christine Janicki, Julien Le Lay, Bérengère Legendre, Justine Longue, Priscilla Loosvelt, Frederick Olszewski, Laurence Rotsaert, Pauline Smis et Diabia Tir pour leur bonne humeur et l'aide qu'ils m'ont apporté pendant cette année, ainsi que monsieur le Professeur Nicolas Penel pour m'avoir accueilli dans son service.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE : Les études cliniques.....	7
DEUXIEME PARTIE : Le pré-screening	23
TROISIEME PARTIE : L'impact du pré-screening sur les inclusions : Etude de cas au Centre Oscar Lambret	35
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE.....	55
TABLE DES MATIERES.....	61
TABLE DES FIGURES.....	65
ANNEXE 1.....	I
ANNEXE 2.....	IV
ANNEXE 3.....	V
ANNEXE 4.....	VIII

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARC : Attaché de recherche clinique

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

CPP : Comité de protection des personnes

CRO : Clinical research organisation

CSP : Code de la santé publique

DGS : Direction générale de la santé

IP : Investigateur principal

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

En médecine, les progrès scientifiques passent nécessairement par des études cliniques [1]. Les patients actuels et futurs bénéficient de ces progrès [2]. Pour un patient, lui proposer de participer à une étude clinique, c'est lui offrir la possibilité de recevoir une nouvelle stratégie thérapeutique, une stratégie qui a été retenue pour une étude clinique car elle a donné des résultats encourageants lors des premières étapes de la recherche [3].

Ainsi, il est important pour les équipes de recherche clinique de repérer des patients afin de leur proposer de participer à des études cliniques pour leur prise en charge, mais aussi pour l'avancée de la recherche.

Le pré-screening est une méthode utilisée par les investigateurs et les attachés de recherche clinique consistant au repérage, en amont du screening, d'éventuels patients éligibles pour une étude clinique. Son objectif est donc de proposer à plus de patients de participer à des études [4] et *in fine*, d'augmenter le nombre d'inclusions.

L'inclusion de patients représente donc des enjeux importants. Dans le cadre de ce mémoire, il a été décidé d'évaluer l'impact que pouvait avoir le pré-screening sur les inclusions de patients dans les études cliniques.

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux études cliniques : leur réglementation, les différentes phases les composant et leur déroulement. Nous insisterons plus précisément sur la période d'inclusion des patients mais aussi sur les différents impacts (santé du patient, avancée de l'étude, retombées scientifiques, etc.) que peut avoir une inclusion. Les stratégies des promoteurs pour stimuler les inclusions seront également abordées.

Dans un second temps, nous étudierons le pré-screening, montrerons son importance sur le recrutement ainsi que les différentes méthodes pour le réaliser. Nous traiterons également des aspects réglementaires inhérents au pré-screening.

Enfin, nous terminerons par une étude de cas réalisée au centre Oscar Lambret qui illustrera l'impact du pré-screening interne ou externe à

l'établissement sur le nombre d'inclusions. Nous étudierons le ressenti des médecins travaillant au centre sur le pré-screening ainsi que les différentes méthodes utilisées par les attachés de recherche clinique investigateurs pour le réaliser.

PREMIERE PARTIE : Les études cliniques

1. La réglementation en recherche clinique

La recherche clinique correspond à la recherche biomédicale, il s'agit de tout essai ou expérimentation organisé et pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques obéissent à une technique (méthodologie des essais cliniques), à une législation et à une éthique [5].

a) La déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale en 1964, est un texte fondateur du cadre réglementaire des études cliniques [5]. Elle fonde les principes essentiels de l'éthique internationale de la recherche médicale [6]. Son objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes [7].

La déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents [8].

b) La Loi Huriet-Sérusclat

La Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales dite loi Huriet-Sérusclat [9] est l'autre texte fondateur du cadre réglementaire des études cliniques [5]. Elle s'applique aux « essais ou expérimentation organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » [6]. Elle est relative à la sécurité des patients et vise à réglementer certains aspects relatifs à la sécurité des personnes.

Concrètement, elle a institué une protection obligatoire des individus qui se prêtent à des études de recherche clinique avec, notamment, un devoir d'information écrit 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 [10].

Le promoteur, selon l'article L. 1121-21 du code de la santé publique (CSP), est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain [6]. Il assure la gestion et le financement de cette recherche [11]. Il peut s'agir d'un établissement de santé, d'une institution (organisme de recherche public) ou d'un industriel (compagnie pharmaceutique). C'est le responsable légal de la recherche [12].

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la recherche et qui assume la responsabilité de la conduite de la recherche. Cette personne est obligatoirement un docteur en médecine [13].

Le patient (ou plus largement un volontaire) ne peut participer à une étude que s'il est volontaire et consentant. Le consentement est écrit, libre et éclairé. Le patient peut à tout moment se retirer de l'étude sans avoir à donner de raison, sans que sa prise en charge ultérieure en soit affectée. Il doit avoir été informé des objectifs de l'étude, des procédures et contraintes, des risques et désagréments potentiels, des autres traitements possibles, du traitement des données et de leur confidentialité, des aspects éthiques et des autorités compétentes [13].

c) La loi Jardé

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 dite loi Jardé, est entrée en vigueur le 18 novembre 2016. Elle correspond à un cadre juridique unique pour toutes les catégories de recherches « impliquant la personne humaine », c'est-à-dire qu'elle regroupe :

- les recherches organisées et pratiquées sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales,
- les interactions (physiques, orales, questionnaires) avec le participant,
- un classement selon le niveau de risque pour le participant [14].

La Loi Jardé exclut donc les recherches considérées comme hors champs de la personne humaine, sans interaction directe avec le sujet, ces recherches sont sur registres, études statistiques ou données déjà existantes [15].

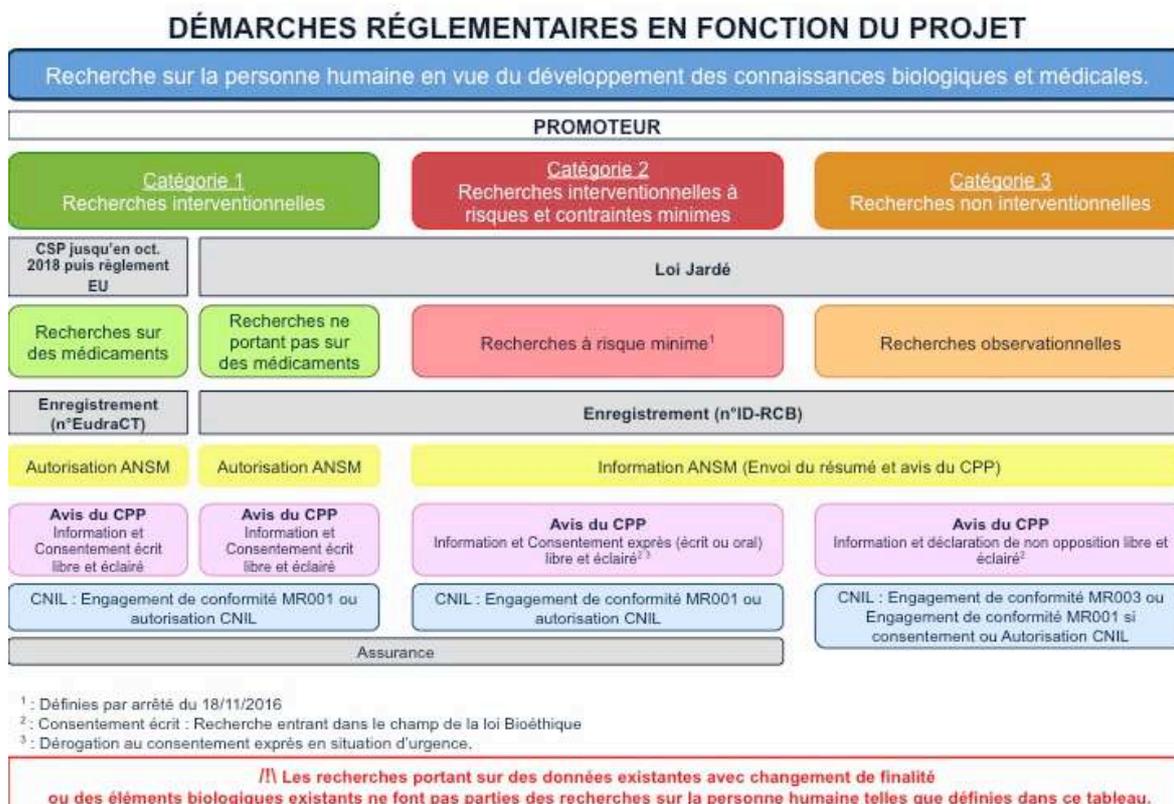


Figure 1 : Tableau résumant la loi Jardé [16].

Il existe trois catégories de recherche bien distinctes tenant compte des risques encourus par les volontaires [11] (Figure 1) :

- La catégorie 1 concerne les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Les règles du consentement restent identiques à celles des actuelles recherches biomédicales. Une autorisation auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et d'un comité de protection des personnes (CPP) est nécessaire [11].

- La catégorie 2 concerne les recherches interventionnelles, qui ne portent pas sur des médicaments, et où les risques et contraintes restent minimales (par exemple recherche en soins courants). Sur décision du CPP, les modalités de consentement pourraient être allégées [11].
- La catégorie 3 concerne les recherches non interventionnelles : recherches pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. La loi prévoit cependant une information des patients et un droit d'opposition de ces derniers sans procédure de consentement écrit [11].

d) Loi informatique et liberté

La loi Informatique et liberté ou loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée est une loi dont le chapitre IX concerne le traitement des données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé [17].

Selon l'article 54 de la loi informatique et liberté, pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel, un avis est émis par un comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), institué auprès du ministre chargé de la recherche et composé de personnes compétentes en matière de recherche dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistiques. Cet avis émis porte sur la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la présente loi, ainsi que sur la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés [17].

2. Les différentes phases des études cliniques

La recherche clinique évalue l'intérêt potentiel de nouveaux traitements et succède à la recherche pré-clinique. La recherche pré-clinique correspond à la période dite de prérequis, celle de l'expérimentation au laboratoire, *in vitro* et sur l'animal [18].

La recherche clinique est organisée en quatre phases. Les trois premières sont réalisées avant la mise sur le marché du médicament. La classification en « phase » concerne les recherches cliniques sur les traitements administrés à l'homme.

a) Phase I

La phase I étudie la première administration chez l'homme. Elle permet de déterminer la tolérance du produit [13].

Elle se fait dans des centres spécialisés qui ont reçu un agrément de la part des autorités de santé. Ce sont des centres avec des lits agréés, les observations se font avec une surveillance particulière.

A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains, lorsque la toxicité escomptée du médicament est limitée. En oncologie et pour le virus de l'immuno déficience humaine (VIH), les essais de phase I sont exceptionnellement menés chez des malades [18].

Lors des études de phase I, la tolérance en fonction de la dose est étudiée. La posologie entraînant les premiers effets indésirables est examinée, on recherche la dose maximale tolérée. De même, on recherche la posologie entraînant les premiers effets souhaités [13].

b) Phase II

Lors des phases II, on étudie l'efficacité pharmacologique. L'objectif est de déterminer si, à la dose choisie, le produit est efficace sur un plan pharmacologique. On cherche à définir les conditions optimales de prescription (posologie, rythme, durée) [13].

Les études de phase II sont réalisées sur un nombre limité de volontaires sains ou malades [13].

Pendant cette phase, on étudie la pharmacologie afin de déterminer les posologies optimales. On recherche une relation dose-effet.

On évalue aussi la pharmacocinétique, en étudiant la biodisponibilité, les espaces de diffusion et l'élimination [13].

c) Phase III

Les études de phase III portent sur l'analyse de l'efficacité thérapeutique. Leur objectif est d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement sur des malades dans les indications ciblées par le produit [13].

Les études de phase III sont des études réalisées sur plusieurs centaines ou milliers de patients [13].

Pendant la phase III, on compare le nouveau traitement avec un placebo (substance pharmacologiquement inactive, identique par son apparence et son goût à un médicament, elle permet de distinguer l'action psychologique à l'action pharmacologique) ou un médicament de référence. On cherche à mesurer le rapport bénéfice/risque [19].

Ce sont des essais thérapeutiques avec une attribution aléatoire des traitements (randomisation) et, parfois, une utilisation en double insu, c'est-à-dire que ni le sujet, ni le médecin ne connaissent la nature du traitement administré [13].

A l'issue de cette phase les résultats peuvent être soumis à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour la France et aux autorités européennes de santé pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [20].

d) Phase IV

Elle est réalisée après mise sur le marché. En effet, les études ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché mais se poursuivent tout au long de la

commercialisation du médicament. Elle comporte des études d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles d'utilisation [18].

Leur objectif est de connaître le produit en termes de sécurité, d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription.

On y étudie la pharmacovigilance en recensant les effets indésirables graves [13].

3. Les différentes étapes d'une étude clinique

Lors de la réalisation d'une étude clinique, différentes étapes se succèdent : la préparation de l'étude, la validation et l'autorisation par le CPP, la mise en place de l'étude sur le site d'investigation, l'ouverture aux inclusion, la période de suivi et enfin l'analyse et la publication des résultats.

a) Préparation

La phase de préparation consiste à écrire de manière très précise la question scientifique à laquelle on souhaite répondre.

Durant cette étape les différents documents de la recherche sont rédigés :

- Le protocole, c'est un document de recherche décrivant très précisément les aspects fondamentaux et le déroulement d'une étude, avant la réalisation de celle-ci. Quelle que soit la nature de l'étude, un protocole suit toujours le même plan [12].
- La note d'information et le formulaire de consentement pour les recherches biomédicales ainsi que les documents d'information pour les recherches visant à évaluer les soins courants. Ces documents doivent délivrer une information adaptée, complète, loyale et compréhensible approuvée par le CPP. L'investigateur s'appuie de ces documents pour obtenir le consentement éclairé du patient [12].

- Le cahier d'observation ou case report form (CRF) [21]. Il peut éventuellement être électronique [6].
- La grille budgétaire : le protocole doit être adapté en fonction du budget octroyé, de la faisabilité du projet et de la réglementation applicable [6].
- La convention entre le promoteur et l'établissement de santé.

La rédaction de ces documents est un travail collectif entre coordonnateurs, promoteur, centre de méthodologie, unité de vigilance, laboratoires d'analyses, pharmacie et autres services impliqués dans l'étude [6].

b) Validation et autorisation par le comité de protection des personnes

La phase de préparation est suivie d'une phase de validation par l'autorité compétente (l'ANSM pour les recherches sur les produits de santé et la direction générale de la santé (DGS) pour toutes les autres recherches) et le CPP [12].

Avant de débiter une étude, il faut :

- obtenir un numéro d'enregistrement : EudraCT (enregistrement sur la base européenne) ou ANSM [21]
- souscrire à une assurance
- soumettre le projet de l'étude au CPP et à l'ANSM.

La recherche ne peut débiter qu'après un avis favorable du CPP et autorisation/information (en fonction de la catégorie de l'étude) de l'ANSM [12].

c) La réalisation de l'étude

Le lancement de l'étude se fait ensuite par les visites de faisabilité et la sélection des centres investigateurs. Durant cette étape il y a également accords de participation et de confidentialité, signature de la convention entre le promoteur et l'établissement de santé, finalisation de la conception des outils pratiques et de la conception de la base de données, ouverture des centres avec réalisation des visites de mises en place [22].

Pour les études multicentriques, la réalisation d'une visite de mise en place de chaque centre permet de s'assurer de la parfaite compréhension des équipes, de régler les petites difficultés de mise en place locale et de s'assurer du respect des bonnes pratiques en particulier sur la protection des données, le stockage, etc. [21].

d) De l'inclusion à l'archivage

La phase d'inclusion, de traitement et de suivi marque le début « opérationnel » de l'étude avec l'inclusion des patients recrutés généralement par le médecin, généraliste ou spécialiste. Les informations recueillies au cours de l'essai sont adressées à un centre de gestion de données, qui vérifie la cohérence des informations et entre l'ensemble des données dans une base informatique [18]. Pendant cette période des visites de monitoring sont réalisées. On vérifie les consentements, la gestion des médicaments par la pharmacie, la qualité des données recueillies ainsi que les événements indésirables graves afin de garantir la sécurité des patients [6].

Cette période se termine par la clôture de la recherche où on réalise les démarches liées à la fin de la recherche (visite de clôture des centres investigateurs, vérification du classeur investigateur, destruction du matériel non utilisé, etc.).

Le rapport final est rédigé et tous les documents de l'étude sont archivés dans un lieu adapté durant la durée réglementaire [6].

e) Analyse et publication

La phase d'analyse finale et de publication débute lorsque la base de données est complète et cohérente (c'est-à-dire qu'aucune donnée n'est en contradiction avec une autre), l'analyse à proprement parler consiste à regrouper des données et à les traiter [17]. Des analyses peuvent également être réalisées durant les périodes d'inclusion et de suivi, on parle alors d'analyse intermédiaire.

Les résultats de ces analyses feront l'objet de la rédaction d'un rapport d'étude, puis éventuellement de la communication du résumé de l'étude lors d'un congrès

scientifique, au travers de poster par exemple, et de la publication d'un article dans une revue scientifique autorisée [22].

4. Détails sur la période d'inclusion, de traitement et de suivi, rôle de l'attaché de recherche clinique investigateur durant cette étape

Une fois la convention de l'étude signée et la visite de mise en place faite, le centre est désormais ouvert aux inclusions pour cette étude. Nous entrons dans la période d'inclusion, c'est le début opérationnel de l'essai.



Figure 2 : Les différentes étapes pour un patient de son éligibilité pour une étude clinique à la fin de son suivi dans le cadre de l'étude.

Dans un premier temps, il y a la période de screening qui correspond à la sélection des patients éligibles pour une étude [23] (Figure 2). La période de screening peut être précédée par une période de pré-screening correspondant au « repérage » de patients potentiellement incluables par l'équipe de recherche.

Le screening est réalisé à partir du dossier médical du patient avec vérification rigoureuse par l'investigateur et l'attaché de recherche clinique (ARC) investigateur du respect des critères d'inclusions et de non inclusions définis dans le protocole de l'étude. Le consentement de participation sera demandé ultérieurement [24].

Les critères d'inclusion sont des critères décrivant les caractéristiques que doivent présenter les sujets ou les patients pour être inclus (pathologie, âge, traitement, etc.) [11].

Les critères de non inclusion sont des critères qui décrivent les caractéristiques que ne doivent pas présenter les sujets ou les patients pour être inclus dans l'étude [11].

Une fois la sélection des patients faite lors du screening, le déroulement de l'étude se poursuit par une étape de pré-inclusion/inclusion. C'est une étape réglementaire pour laquelle le consentement signé par le patient et l'investigateur est indispensable avant tout acte réalisé dans le cadre du protocole. [12]

L'investigateur aura au préalable décrit l'essai au patient et lui aura proposé d'y participer. Pour cela, il lui remet une note d'information à lire, lui laisse un délai de réflexion et signe ensuite après le patient le formulaire de consentement [24].

Après réalisation des examens de l'étude (bilans sanguins, imageries, consultations auprès de spécialistes, etc.) pour le screening et vérification des résultats, il y a l'étape d'inclusion ou, en fonction des phases, de randomisation avec tirage au sort. La randomisation correspond à l'inclusion pour les études de phase III ; il s'agit de l'attribution aléatoire d'un traitement ou d'un groupe pour un patient. Elle est importante pour se prémunir de l'influence du biais de sélection : par exemple, le médecin peut avoir tendance à réserver aux malades les plus gravement atteints le traitement qu'il estime le plus actif [25]. La randomisation permet de constituer des groupes « homogènes » de patients [24].

Après l'inclusion, il y a la période de traitement avec les visites et le recueil des données dans le cadre de la recherche. Durant toute cette période les événements indésirables, ainsi que le statut vital des patients sont recueillis. L'ARC investigateur assiste le médecin investigateur en saisissant toutes les informations demandées dans la base de données.

Suite à cette période, une visite de fin de traitement est organisée pour le patient, on entre dans la période de suivi jusque la fin protocolaire.

De l'ouverture du centre aux inclusions à l'archivage, l'ARC investigateur fait le lien investigateur-promoteur, il est garant de la réglementation clinique. Il veille au bon déroulement des études, avec respect des normes définies selon le protocole et les bonnes pratiques cliniques. Il s'assure de l'exactitude des données (entre

dossier et cahier d'observation). Pendant l'étude, il veille aussi à la qualité du déroulement de cette dernière en collaboration avec l'équipe médicale et les infirmiers de recherche. Enfin, il travaille en collaboration avec l'investigateur principal (IP) pour préparer la clôture de l'étude lorsque le dernier patient en suivi termine sa participation dans l'étude [6]. L'investigateur principal est le médecin responsable du site clinique de recherche. Il est déclaré aux autorités de santé. Il délègue par écrit des responsabilités aux co-investigateurs, à la pharmacie, aux laboratoires et toutes autres personnes impliquées dans le recherche [26].

5. Les différents impacts que peuvent avoir une inclusion

Une étude clinique ne peut fonctionner et apporter de résultats sans l'inclusion de patients. Le nombre d'inclusion a un impact sur l'avancée de la recherche mais aussi sur la santé collective et individuelle des patients.

a) Impact d'un point de vue collectif pour les patients

Le fait d'inclure un patient dans une étude permet, suite à une analyse précise, de mieux connaître les médicaments, leurs pharmacodynamiques, leurs pharmacocinétiques. Ainsi, d'un point de vue collectif, les inclusions de patients dans des études cliniques assurent à l'avenir la sécurité du médicament qui sera mis sur le marché [22].

b) Impact d'un point de vue individuel pour les patients

Sur le plan individuel, l'inclusion d'un patient dans une étude clinique lui permet d'accéder à de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ne sont pas encore sur le marché dans des conditions optimales de sécurité. Ceci est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles sur le marché ont des effets limités, ou sont mal tolérés par la population [22].

De plus, la loi prévoit en France que le promoteur d'une étude clinique fournisse gratuitement les médicaments expérimentaux et prenne en charge financièrement

les surcoûts liés à cette recherche [22] (par exemple les transports, les examens supplémentaires, etc.).

Enfin, le patient qui participe à la recherche bénéficie aussi d'examens complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins [22].

c) Autres impacts

Au delà d'un retentissement sur la santé des patients, une inclusion impacte le coût de l'essai, mais aussi la pertinence des résultats de l'étude. En effet, une étude prolongée à cause d'une période de recrutement plus longue que celle programmée peut devenir obsolète. Par conséquent, chaque inclusion de patients dans une étude clinique impactera le devenir du futur traitement actuellement en recherche.

6. La promotion et les inclusions

a) Généralités

Les inclusions sont nécessaires au bon fonctionnement de l'étude clinique, il est donc important pour la promotion des études cliniques d'identifier les causes de non inclusion.

L'ARC promoteur est une personne mandatée par le promoteur, il est formé aux contraintes des études cliniques et est chargé d'effectuer pendant les études les contrôles de qualité notamment au travers de visites de monitoring. Les ARCs sont soumis au respect du secret professionnel. Leurs rôles principaux sont de veiller au respect de la loi, du protocole, au bien être du patient et de s'assurer de la qualité des données [26]. Ils sont aussi les premiers contacts en relation avec les différents sites dont ils ont la responsabilité. Ce qui fait d'eux les premières personnes à pouvoir identifier toute difficulté pouvant nuire au bon déroulement de l'étude.

Pour identifier les difficultés que peuvent rencontrer certains sites pour inclure de nouveaux patients, la promotion au travers des ARCs promoteurs, peut dans un premier temps réaliser des enquêtes auprès des investigateurs, en réalisant notamment des appels téléphoniques et des comptes rendus de ces entretiens.

La confrontation des retours des différents centres peut mettre en évidence des problèmes majeurs nuisant au bon déroulement de l'étude.

Les ARCs promoteurs peuvent dans un second temps identifier certaines causes de non inclusion lors des visites de monitoring en consultant par exemple le screening log / registre des éligibles non inclus afin d'identifier des motifs de non inclusion.

Aussi, les ARCs promoteurs peuvent consulter les rapports de faisabilité et de mise en place, notamment pour connaître le nombre d'études menées par le centre – qui pourrait mettre en avant une compétition entre différentes études – ou encore l'implication des différents investigateurs pour participer à la recherche clinique.

Enfin, les ARCs promoteurs peuvent consulter l'enquête de faisabilité qui estime le nombre de personnes éligibles par an dans le centre pour une étude donnée [21].

b) Enquête auprès d'attachés de recherche clinique promoteurs

Afin de connaître plus précisément les différentes méthodologies auxquelles peuvent avoir recours les ARCs promoteurs pour identifier et contrer les causes de non inclusion de patients dans des études cliniques, nous avons réalisé une étude (Annexe 1), au cours de laquelle nous avons interrogé des ARCs promoteurs sur les outils et moyens mis en place au niveau de la promotion pour augmenter le taux d'inclusion.

Cette étude a été réalisée au niveau national, vingt-quatre ARCs promoteurs y ont répondu. Les ARCs ont été sollicités par des e-mails et des groupes regroupant des ARCs sur des réseaux sociaux (Facebook). Dans cette étude, les différents organismes pour lesquels travaillent les ARCs sont représentés à 38% pour les laboratoires, 37% pour les centres hospitaliers et 25% pour les *clinical research organisations* (CRO) (Figure 3).

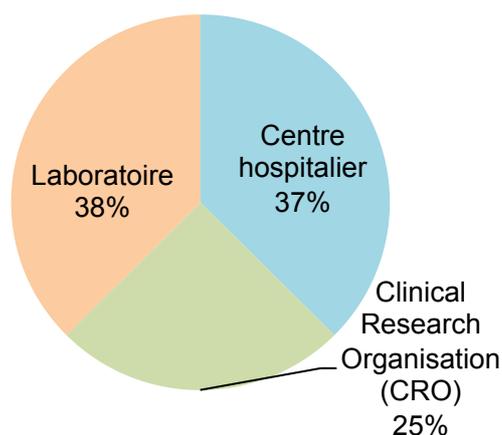


Figure 3 : Diagramme représentant les organismes pour lesquels travaillent les ARCs promoteurs interrogés lors de l'étude sur les outils et moyens mis en place au niveau de la promotion pour augmenter le taux d'inclusion.

Une question ouverte a été posée aux ARCs promoteurs sur les moyens mis en œuvre pour augmenter le taux d'inclusion. Parmi les ARCs ayant répondu à l'enquête on apprend que majoritairement, les moyens mis en avant sont la relance des centres investigateurs pour les motiver au travers de newsletters, l'organisation de réunions avec les investigateurs afin de leur rappeler les objectifs mais aussi d'identifier les problèmes rencontrés lors des inclusions et les solutions à apporter comme les amendements, l'aide en personnel ou la prolongation de la durée de la phase d'ouverture aux inclusions de l'étude. Des affiches, triptyques peuvent également être créées afin de promouvoir l'étude.

En conclusion, les études cliniques se doivent d'être menées de manière éthique et réglementaire. Afin de permettre leur bon déroulement et ne pas nuire à la recherche, toutes les étapes qui les composent doivent être réalisées de manière rigoureuse et précise.

Dans le cadre de ce mémoire nous nous focalisons plus précisément sur la période d'ouverture des centres aux inclusions. Il s'agit d'une période critique, puisque sans patient, l'étude ne peut être menée à bien. L'ensemble des membres participant au projet de recherche possède un rôle clé durant cette période. On retrouve notamment, les investigateurs et ARCs investigateurs

présents sur le site, qui repèrent et incluent les patients. Les ARCs promoteurs sont aussi les premiers contacts au niveau promoteur, ils motivent les sites et sont capables d'identifier les différentes sources de difficultés à inclure. Ils cherchent des solutions et aident les sites à résoudre ces difficultés.

DEUXIEME PARTIE : Le pré-screening

Nous allons nous intéresser dans cette partie à l'étape du pré-screening. C'est une étape qui n'est pas toujours réalisée pendant la période d'ouverture du centre aux inclusions mais qui pourrait être un point important pour augmenter *in fine* les taux d'inclusion de patients dans des études cliniques.

1. Définitions

Comme défini auparavant, le screening est la période de recrutement des sujets, il est réalisé à partir du dossier médical du patient et une vérification rigoureuse des critères d'inclusions dans l'étude (Figure 4). Le consentement de participation sera demandé ultérieurement [24].

La sélection des patients se fait par l'investigateur, qui demande par délégation, à l'ARC de vérifier leur éligibilité [23].

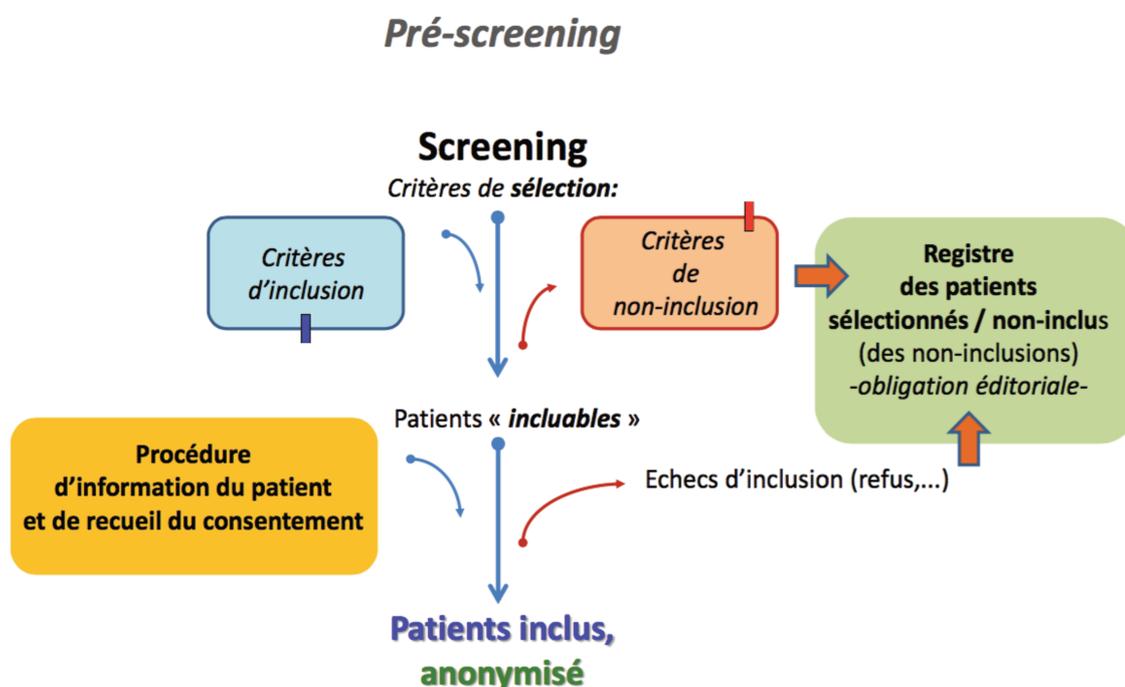


Figure 4: Schéma présentant les étapes de pré-screening et de screening [20].

Le pré-screening est la période antérieure à cette sélection (Figure 4). C'est la première étape menant à l'inclusion de patients dans des études cliniques [4]. Elle correspond à une pré-sélection des patients potentiellement éligibles pour une étude clinique et à qui elle pourrait être présentée.

Le but du pré-screening est d'augmenter le nombre de patients à qui l'étude sera proposée, et donc *in fine* d'augmenter le nombre d'inclusions, de permettre un gain de temps pour l'investigateur.

Il est réalisé par les investigateurs et les ARCs investigateurs. En soit, toutes les personnes sensibilisées au projet de recherche qui proposent *in fine* le dossier à l'investigateur peuvent faire du pré-screening [20].

C'est l'investigateur qui validera définitivement les critères lors du screening.

Le pré-screening est généralement réalisé à partir des dossiers de patients internes au centre d'investigation d'étude clinique. Toutefois ces centres peuvent communiquer aux autres établissements les études cliniques ouvertes dans leur établissement afin qu'ils puissent envoyer les dossiers de potentiels patients pour screening. C'est le pré-screening extérieur. Ceci est notamment proposé pour les études de phase précoce qui permettent aux patients en impasse thérapeutique de bénéficier d'un traitement avec une nouvelle molécule.

2. L'importance du recrutement et de l'étape de pré-screening

Le recrutement est une étape importante dans la réalisation d'une étude clinique. En effet, un recrutement inadéquat entraîne des délais, augmente les coûts, réduit la puissance statistique de l'analyse, et finalement peut entraîner un échec de l'essai clinique [4].

Il a été montré par l'institut National du Cancer, qu'en oncologie, les causes d'un recrutement particulièrement lent pouvaient être dues à différentes barrières [27-28] :

- Des barrières individuelles, comme des idées reçues sur les études cliniques par le patient ou l'implication du médecin pour expliquer l'étude clinique, notamment le temps consacré par celui-ci et la clarté de son explication
- Des barrières liées au design des essais cliniques randomisés
- Des barrières causées par les systèmes et les caractéristiques organisationnelles.

Un bon système d'organisation et des technologies permettant l'information pourraient ainsi améliorer le processus de recrutement.

Dans une étude réalisée par le centre de cancérologie de Rennes, il a été montré par Boris Campillo-Gimenez *et al.* l'importance du pré-screening, de ses acteurs ainsi que les différents champs possibles pour l'améliorer [4].

Pour cette étude, trois acteurs ont participé au pré-screening des patients :

- Les médecins présents lors des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)
- L'investigateur principal de l'étude
- Un attaché de recherche clinique investigateur.

Pour l'analyse, le pré-screening a été réalisé pendant les RCP, lorsque chaque dossier était énuméré, mais aussi après la RCP à partir de la lecture des comptes rendus de RCP.

Les auteurs ont observé le nombre de dossiers sélectionnés par chaque acteur, ainsi que le nombre de patients réellement éligibles pour une étude suite à cette sélection.

C'est l'ARC qui a sélectionné le plus de patients suite à la relecture des comptes rendus de RCP, puis l'investigateur principal et enfin les médecins présents pendant la réunion.

Tous les dossiers sélectionnés par les médecins étaient également sélectionnés par l'ARC, de même pour les dossiers sélectionnés par l'investigateur principal à

une unique exception. Celle-ci s'explique par le fait que les comptes rendus de RCP sont réalisés à partir d'informations non exhaustives du dossier du patient. L'ARC en utilisant uniquement ce compte-rendu n'a donc pas toutes les informations concernant le dossier du patient, alors que l'IP les avaient à sa connaissance.

La conclusion de cette étude est que le pré-screening pourrait être amélioré par la relecture systématique des comptes rendus de RCP après les RCP.

En effet, la relecture systématique à la première étape du processus de screening peut conduire à un gain non négligeable de temps et d'efforts pour le screening des médecins. Toutefois, la décision de pré-screening ne devrait pas être faite uniquement sur les comptes rendus de RCP car il manque des détails appartenant aux dossiers [4].

3. Les différentes méthodes de pré-screening

a) Electronic health record

L'E-screening est une solution pour identifier automatiquement des patients potentiellement éligibles pour une étude clinique [29]. Cette méthode correspond au screening de dossiers de patients réalisé à partir d'un logiciel informatique.

Une étude réalisée par Samir R. Thadani *et al.* en collaboration avec le Medical center review board de l'Université de Columbia sur l'e-screening, à partir de l'electronic health record (EHR), a montré que cet outil pouvait être utile pour exclure d'une liste de patients, les patients inéligibles pour une étude clinique. Ainsi des critères d'inclusions pour des études tels que l'âge, le type de maladie, etc. permettraient de sélectionner les patients [29].

Il est important de ne pas implémenter tous les critères d'éligibilité d'un essai clinique, ceux-ci étant la cause d'erreurs excluant des patients ayant des données manquantes dans leur dossier [29].

L'EHR apparaît donc comme un outil innovant permettant une pré-sélection de dossiers de patients à ensuite pré-screener manuellement.

b) Recherche dans les dossiers médicaux à partir des listings des consultations

Afin d'accéder aux dossiers de patients potentiellement éligibles pour une étude, les ARCs investigateurs peuvent regarder les listings de consultation. Pour cibler une population spécifique, les ARCs peuvent avoir accès à différentes listes.

Dans un premier temps, ils peuvent avoir accès à la liste de patients inscrits en RCP. Les RCP regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment [30]. Les RCP sont essentiellement utilisées en oncologie, mais pas exclusivement. Elles peuvent être utilisées pour d'autres spécialités notamment pour des prises en charge complexes. Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient. C'est le rôle du coordonnateur de la RCP d'établir la liste des patients dont le dossier doit être analysé, d'en avertir les professionnels membres « permanents » de la RCP ainsi que le médecin référent des patients et de convoquer le cas échéant des représentants de disciplines utiles pour les discussions [30].

Ainsi, les RCP étant spécifiques de certaines spécialités et/ou de certaines pathologies, elles présentent une liste de patients potentiellement éligibles pour des études qui peut être utilisée pour réaliser un pré-screening.

Dans un second temps, certaines études peuvent avoir une caractéristique particulière qui fait qu'il est « facile » d'avoir accès à une liste de patients potentiellement éligibles. Par exemple des études d'anesthésie pour un cancer du sein où l'on regarde sur les plannings de consultation des anesthésistes toutes les patientes ayant un cancer du sein, de même pour une étude qui doit se faire pour des patients qui doivent utiliser une machine particulière (par exemple un échographe, un fibroscope, une machine de radiothérapie, etc.).

Ainsi tous les dossiers des patients passant par cette machine peuvent être pré-screenés afin de voir leur potentielle éligibilité pour une étude.

Enfin certains médecins préparant leurs consultations peuvent remettre aux ARCs investigateurs une liste de patients qu'ils ont repérés et qui seraient potentiellement éligibles pour des études.

c) Contact avec des associations de patients

Afin de promouvoir leurs études, les centres promoteurs peuvent faire connaître l'existence d'études cliniques portant sur certaines pathologies au travers d'associations de patients atteints par cette pathologie, et ainsi, de pouvoir diriger ces patients vers les centres ouverts afin de réaliser le screening, puis potentiellement l'inclusion dans une étude [31].

d) Affiches, prospectus

Pour faciliter le recrutement de patients, certaines grandes compagnies pharmaceutiques ont organisé des bureaux centralisés qui confient plusieurs tâches à un nombre croissant de firmes de recrutement privées et aux CRO. Les sujets potentiels sont ainsi soumis à un grand nombre de sollicitations, par la poste, par des sites Internet de santé, par la télévision, par la radio, des annonces dans les grands journaux, des listes d'adressage, affiches et prospectus distribués dans les villes et villages et certaines sollicitations sont souvent déguisées dans des listes de service public [31]. Les affiches et prospectus peuvent aussi être disposés dans des salles d'attentes de médecins, qui peuvent également leur remettre des prospectus [23].

e) Etude de cas sur les différentes méthodologies de pré-screening

Lors de notre étude sur les différentes méthodologies de pré-screening (Annexe 1), nous avons interrogé des ARCs promoteurs pour savoir s'ils savaient si les ARCs investigateurs des centres dont ils ont la responsabilité faisaient du pré-screening, et dans ce cas, quelles étaient les méthodes utilisées pour le réaliser.

L'objectif de cette enquête est d'approfondir notre connaissance sur les différentes méthodologies utilisées pour le pré-screening en France. Les ARCs promoteurs ayant à leur charge plusieurs centres ont une vision plus élargie de ce qu'il se passe réellement sur le terrain. De par cette vision, nous souhaitons également avoir leur avis sur l'utilité et l'impact sur les inclusions du pré-screening.

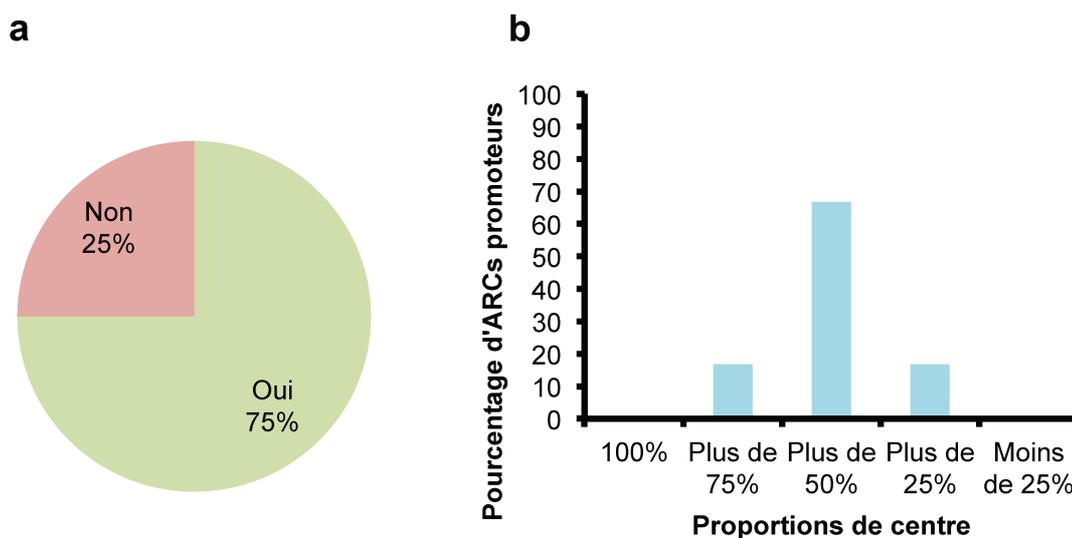


Figure 5 : L'utilisation du pré-screening selon les ARCs promoteurs : proportion des ARCs promoteurs travaillant avec des centres qui utilisent le pré-screening (a), histogramme représentant les pourcentages d'ARCs promoteurs en fonction des proportions de centre à utiliser le pré-screening (b).

On observe que 75% des ARCs promoteurs ayant répondu au questionnaire, travaillent avec des centres qui utilisent le pré-screening (Figure 5a). Pour 66,7% des ARCs, ils considèrent que plus de 50% des centres dont ils ont la gestion l'utilisent (Figure 5b).

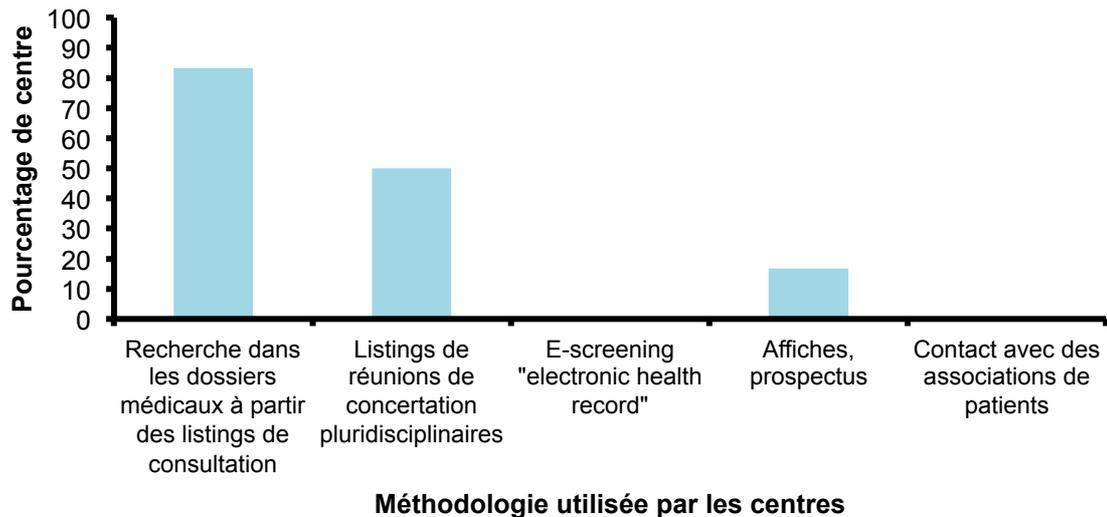


Figure 6 : Histogramme représentant le pourcentage de centres en fonction des différentes méthodologies utilisées selon les ARCs promoteurs.

D'après les ARCs promoteurs, la majorité des centres dont ils ont la charge, c'est-à-dire 83,3% réalisent le pré-screening en faisant des recherches dans les dossiers médicaux à partir des listings de consultation. Ensuite, 50% des centres utilisent les listings des RCP. Enfin, 16,7% des centres utilisent des affiches et prospectus fournis par le promoteur (figure 6).

Parmi les ARCs promoteurs interrogés, aucun n'a la connaissance de centres qui utilisent du e-screening ou qui passent par des associations de patients.

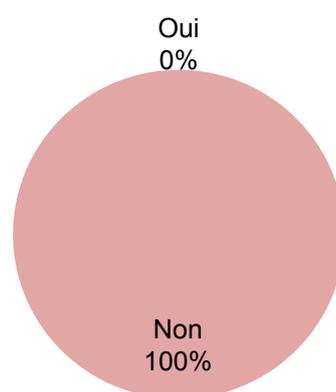


Figure 7 : Diagramme représentant la réponse des ARCs promoteurs interrogés à la question « savez-vous si les centres dont vous avez la gestion utilisent le pré-screening ? »

Nous avons également interrogé les ARCs promoteurs afin de savoir s'ils savaient si les centres avec lesquels ils travaillent pratiquent le pré-screening extérieur, 100% des ARCs ne savent pas si des patients sont recrutés de cette manière dans les centres dont ils ont la responsabilité.

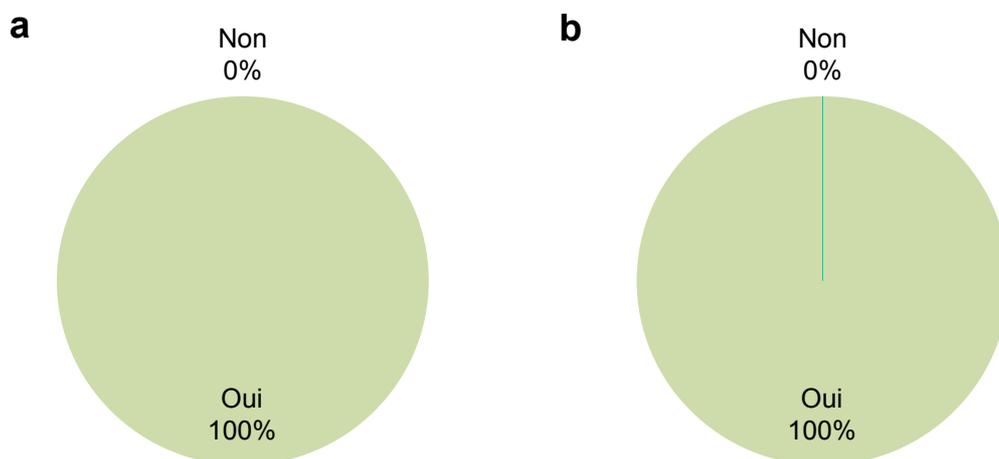


Figure 8 : Avis des ARCs promoteurs ayant répondu au questionnaire sur l'utilité du pré-screening (a) et sur le fait qu'il puisse avoir un impact sur les inclusions (b).

Comme dit précédemment, les ARCs ont une vision sur plusieurs centres travaillant sur une même étude avec par exemple des centres pratiquant le pré-screening et d'autres ne le pratiquant pas. Nous avons donc trouvé intéressant d'avoir le ressenti de ces ARCs promoteurs sur l'utilité du pré-screening et sur le fait qu'il puisse avoir un impact sur le taux d'inclusion.

Parmi les ARCs ayant répondu au questionnaire, 100% estiment que le pré-screening est utile et qu'il a un impact sur les inclusions (Figure 8a et 8b).

4. Aspects réglementaires du pré-screening

Pour réaliser le pré-screening, les membres de l'équipe de recherche ont accès aux dossiers médicaux des patients pré-screenés avant leur signature du consentement de l'étude.

Tout patient hospitalisé bénéficie d'un dossier médical qui doit être unique et confidentiel dans sa circulation et son archivage. Il peut exister sur support papier ou informatique. C'est un outil médico-légal de soins, suivi, communication entre professionnels [13].

Les membres de l'équipe de recherche, placés sous l'autorité des investigateurs ont donc accès aux données de santé à caractère personnel des patients, hébergées dans l'établissement et sont ainsi soumis au secret professionnel. Selon l'article L. 1111-8.8 du code la santé publique, les hébergeurs et les personnes placées sous leur autorité qui ont accès aux données sont astreints, à tous égards, au respect du secret professionnel dans les termes et sous les sanctions de l'article 226-13 du Code pénal [32].

a) Accès aux données de santé à caractère personnel au sein de l'établissement par des professionnels de l'établissement sans communication de données à l'extérieur de l'établissement

Selon les règles de bonnes pratiques, il paraît nécessaire que l'accès aux données de santé à caractère personnel se fasse sous la responsabilité d'un médecin de l'établissement habilité à accéder au dossier du patient, soit professionnellement de par sa relation de soins avec le patient soit institutionnellement par la mission qui lui a été confiée par l'établissement. Un engagement au respect du secret professionnel doit être signé en cas d'accès par un non professionnel de santé [33].

La liste nominative des patients pour lesquels les données de santé seront utilisées ne peut sortir de l'établissement. Cette liste peut servir de liste de correspondance comprenant l'identité du patient ainsi que le numéro de l'étude. La circulation de cette liste doit se faire conformément à l'article 34 de la loi Informatique et Liberté [33], c'est-à-dire en garantissant la sécurité des données notamment en empêchant qu'elles soient déformées, endommagées, ou que des tiers non autorisés y aient accès [34].

Le patient doit bénéficier d'une information claire et loyale qui est délivrée par les personnes qui le prennent en charge. Une notice jointe au livret d'accueil ou remise au patient lors d'une consultation l'informe de la réutilisation de ses données de santé et de l'accès à son dossier médical.

Une information par voie d'affichage dans les salles d'attente et les unités de soins ainsi que sur le site internet de l'établissement est également réalisée.

Hors études obligatoires, déterminées par disposition législative ou réglementaire, le patient a un droit d'opposition discrétionnaire concernant l'accès à ses données individuelles de santé.

Un formulaire est prévu pour les refus de recontact.

Lors du recontact le patient est informé des informations qui auraient déjà pu être recueillies à partir de son dossier médical [33].

Ainsi, le pré-screening réalisé par les membres de l'équipe de recherche clinique se fait par délégation sous la responsabilité de l'investigateur. Les patients doivent être informés de l'accessibilité de leurs données à caractère personnel par d'autres membres du personnel de l'établissement. Les membres de l'équipe de recherche réalisant le pré-screening sont soumis au secret professionnel. Les listes de patients éligibles réalisées par ARCs pour communiquer avec les investigateurs ne devront pas être utilisées hors de l'établissement.

b) Accès aux données de santé à caractère personnel par des professionnels extérieurs à l'établissement ou communication de données individuelles de santé à l'extérieur de l'établissement

L'accès aux données de santé à caractère personnel par une personne extérieure à l'établissement ou leur communication à un autre organisme se fait sous la responsabilité d'un médecin de l'établissement habilité à accéder au dossier du patient, soit professionnellement de par sa relation de soins avec le patient soit institutionnellement par la mission qui lui a été confiée par l'établissement [33].

Lorsque cela est possible, il est recommandé de ne donner accès qu'à des données anonymisées ou désidentifiées [31].

La phase de pré-screening des essais cliniques ou des études épidémiologiques est réalisée par les ARCs de l'établissement sous la responsabilité d'un médecin de l'établissement habilité.

Suite au pré-screening, s'il est nécessaire de recontacter des patients, seuls les patients ne s'y étant pas préalablement opposés pourront être recontactés. Le nouveau contact du patient est assuré par le médecin clinicien responsable de la structure extérieure qui a pris en charge le patient ou un membre de son équipe sous sa responsabilité [33]. En résumé, c'est le médecin extérieur à l'établissement ayant réalisé le pré-screening qui autorise l'équipe de recherche à organiser une visite de proposition pour participer à une étude, après avoir informé son patient et obtenu son accord.

En conclusion, le pré-screening de dossiers de patients provenant d'établissements extérieurs se fait sous la responsabilité du médecin ayant envoyé ce dossier. Il doit au préalable avoir informé le patient qui ne doit pas s'y être opposé. Il est recommandé que la transmission des informations à caractère personnel se fasse de manière anonymisée.

Le pré-screening a donc pour but d'augmenter le taux d'inclusion de patients dans des études cliniques. N'importe quelle personne capable de repérer un patient éligible peut faire du pré-screening, mais les investigateurs et les attachés de recherche clinique restent les acteurs principaux de celui-ci.

De même tous les moyens sont bons pour le réaliser, on retrouve toutefois principalement comme méthode de repérage : les listings de consultation et de RCP, ainsi que les affiches et prospectus.

Le pré-screening, est réalisé sur des données à caractère personnel, le patient n'a pas encore signé de consentement, l'ARC travaille sous la responsabilité du médecin, il se doit de respecter le secret professionnel et la loi en regard des données à caractère personnel.

TROISIEME PARTIE : L'impact du pré-screening sur les inclusions : Etude de cas au Centre Oscar Lambret

Afin d'avoir un avis différent, provenant de la partie investigation (médecins investigateurs et ARCs), sur l'impact du pré-screening sur les inclusions, nous avons réalisé une étude de cas au centre Oscar Lambret de Lille.

Lors de cette étude, nous avons analysé le ressenti des investigateurs pour le pré-screening. Nous nous sommes également intéressés aux pratiques des ARCs investigateurs du centre : leurs méthodes, leur ressenti. Enfin, nous nous sommes intéressés au pré-screening extérieur qui est réalisé au centre et avons observé les inclusions qui découlaient suite à ce pré-screening.

1. Le Centre Oscar Lambret

Le centre Oscar Lambret, créé en 1929 par le Professeur Oscar Lambret est le centre de lutte contre le Cancer de référence de la région Haut-de-France. C'est un établissement de santé privé d'intérêt collectif à but non lucratif dédié aux soins, à la recherche et à l'enseignement en cancérologie [35].

C'est un centre reposant sur plusieurs valeurs fondamentales telles que la pluridisciplinarité afin de garantir aux patients pris en charge un accompagnement personnalisé, le progrès médical à travers la recherche et l'innovation, ainsi que l'attention portée à la personne malade et à son entourage [35].

Le centre Oscar Lambret est une référence nationale en matière de recherche clinique. Près de 20% des patients du centre participent à une étude de recherche clinique, soit deux fois plus que l'objectif fixé à 10% par le plan Cancer.

En chiffre, cela signifie que plus de 150 études cliniques par an sont proposées par le centre dont une trentaine promue par le centre lui-même. Plus de 1000 patients sont inclus par an dans des études cliniques [35].

2. Enquête de satisfaction auprès des médecins du centre

Une enquête de satisfaction a été réalisée en avril 2017 par le Dr Aurélie Thénot-Maricourt, responsable assurance qualité du centre Oscar Lambret. Lors de cette enquête, un questionnaire a été remis à 71 médecins du centre par l'intermédiaire d'un e-mail. Le questionnaire a été répondu par 29 médecins : le taux de participation est donc de 40,8%.

Cette enquête représente tous les départements du centre : pédiatrie, imagerie médicale, urologie, digestif, gynécologie, oncologie générale, radiothérapie et enfin anesthésie-réanimation (Annexe 2).

Parmi les 29 médecins ayant répondu, 12 ont été co-investigateurs, 3 ont été investigateurs principaux, 1 a été coordonnateur, 5 ont été co-investigateurs et investigateurs principaux, 1 a été coordonnateur et investigateur principal et 7 ont déjà été co-investigateurs, investigateurs principaux et coordonnateurs.

Lors de cette enquête, les médecins ont été interrogés sur leur satisfaction des services fournis par la cellule investigation de la délégation à la recherche clinique à l'innovation (DRCI) du centre Oscar Lambret, notamment sur le pré-screening ainsi que sur leur souhait d'un pré-screening systématique des dossiers de leurs patients.

L'unité investigation de la DRCI est composée d'ARCs investigateurs et d'infirmiers de recherche clinique. Les membres de cette unité ont en charge le bon déroulement des études cliniques de leur ouverture sur le centre jusqu'à leur archivage. Ils échangent avec les investigateurs et co-investigateurs sur la prise en charge des patients dans des études cliniques.

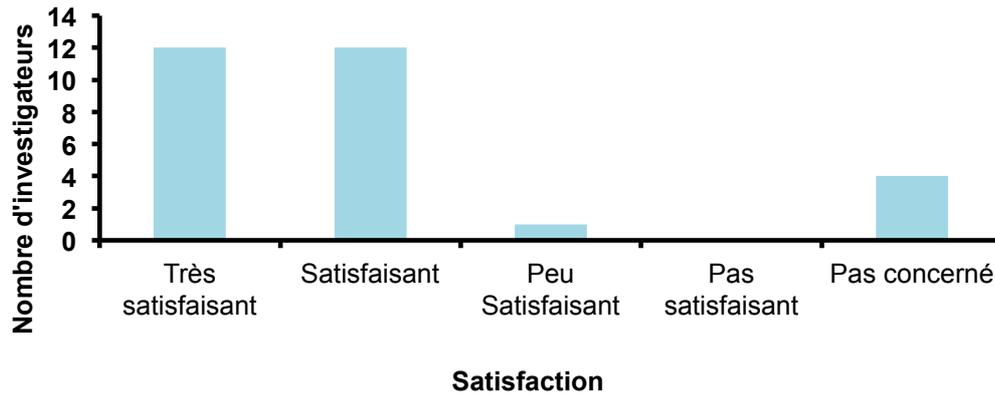


Figure 9 : Histogramme représentant le nombre d'investigateurs en fonction de leur satisfaction pour le pré-screening.

On observe que dans l'ensemble, les investigateurs ont un avis positif sur le pré-screening réalisé par les ARCs du centre Oscar Lambret (Figure 9). En effet, 12 sont très satisfaits et 12 sont satisfaits, seul 1 investigateur est peu satisfait. Les 4 médecins qui ne se sentent pas concernés sont les pédiatres, département dans lequel le pré-screening n'est pas réalisé.

Les investigateurs ont ensuite été interrogés sur leur souhait de réalisation d'un pré-screening systématique sur leur dossier.

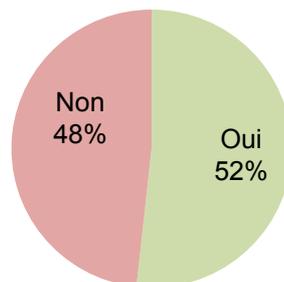


Figure 10 : Diagramme représentant le souhait des investigateurs de réaliser un pré-screening systématique de leur dossier.

On observe qu'un peu plus de la moitié des investigateurs, c'est-à-dire 52% souhaiteraient qu'un pré-screening systématique soit réalisé (Figure 10).

Actuellement, le pré-screening n'est pas réalisé systématiquement par les ARCs du centre, or comme cela a été dit précédemment, les investigateurs sont dans

l'ensemble satisfaits et très satisfaits par le pré-screening réalisé. Le fait qu'il n'y ait pas une majorité d'investigateurs en faveur d'un pré-screening systématique peut donc s'expliquer par le fait qu'ils soient déjà satisfaits du pré-screening actuel et ne souhaitent pas plus. De plus, pour cette question lors de l'enquête, une remarque a été faite par un investigateur sur le caractère systématique du pré-screening des dossiers : « entre systématique (rendement probablement faible) et seulement à la demande... il y a peut-être une marge de manœuvre (exemple : filtrage par une présence en RCP) ».

Plutôt que de rendre le pré-screening systématique, ce qui ne semble pas être à la demande de l'ensemble de tous les investigateurs, il serait peut-être plus judicieux d'adapter cette méthodologie en fonction des études et des demandes propres à chaque médecin.

Par conséquent, nous nous sommes intéressés ensuite à l'avis des investigateurs selon les départements en oncologie, chaque étude ayant des spécificités différentes en fonction des départements.

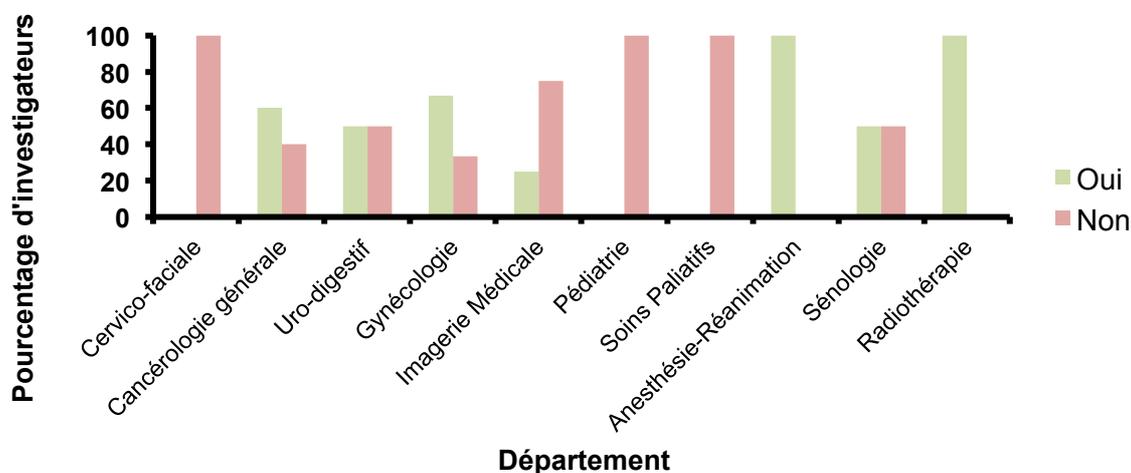


Figure 11 : Histogramme représentant le pourcentage d'investigateurs ayant le souhait de réaliser un pré-screening systématique en fonction des différents départements.

Nous pouvons observer qu'en fonction des départements (figure 11) les avis des investigateurs divergent : 100% des investigateurs des départements d'oncologie cervico-faciale, pédiatrie et soins palliatifs estiment qu'un pré-screening systématique des dossiers n'est pas nécessaire alors que 100% des

investigateurs d'anesthésie-réanimation et de radiothérapie estimeraient un pré-screening systématique des dossiers nécessaire.

Nous pouvons expliquer cela par l'organisation interne des départements, par l'habitude des investigateurs à avoir recours au pré-screening ou non mais aussi en fonction du type d'étude.

Par exemple, il n'y a pas de pré-screening réalisé en pédiatrie et les investigateurs n'estiment pas qu'un pré-screening systématique soit nécessaire contrairement au service de radiothérapie où le pré-screening est utilisé pour certaines études. Le fait que les investigateurs soient habitués à cette pratique peut leur en donner la nécessité.

Ensuite, nous pouvons observer qu'au sein de certains départements les avis sont mitigés entre les différents investigateurs comme en sénologie où la moitié des investigateurs serait pour un pré-screening systématique et l'autre moitié serait contre. Il dépend donc également des habitudes des investigateurs, de leurs besoins personnels mais aussi, il pourrait dépendre du type d'étude dans lesquelles ils sont impliqués.

Le pré-screening est donc un service qui semble utile et satisfait les investigateurs, mais dont l'usage ne doit pas forcément être systématique. Il serait intéressant de l'adapter en fonction des départements mais également des besoins des investigateurs et du type d'étude.

3. Enquête auprès des Attachés de Recherche Clinique investigateurs

L'unité investigation de la DRCI du centre Oscar Lambret est composée de douze ARCs dont deux coordonnateurs et d'une infirmière de recherche clinique.

Tous les membres de l'unité ont été interrogés avec le questionnaire « Etude sur le pré-screening et son impact sur les inclusions » (Annexe 3) afin de connaître l'investissement consacré par les ARCs du centre au pré-screening mais aussi de recueillir leur ressenti quant à l'efficacité de cette méthodologie sur les inclusions. Dix personnes ont répondu au questionnaire soit 76,92% du personnel.

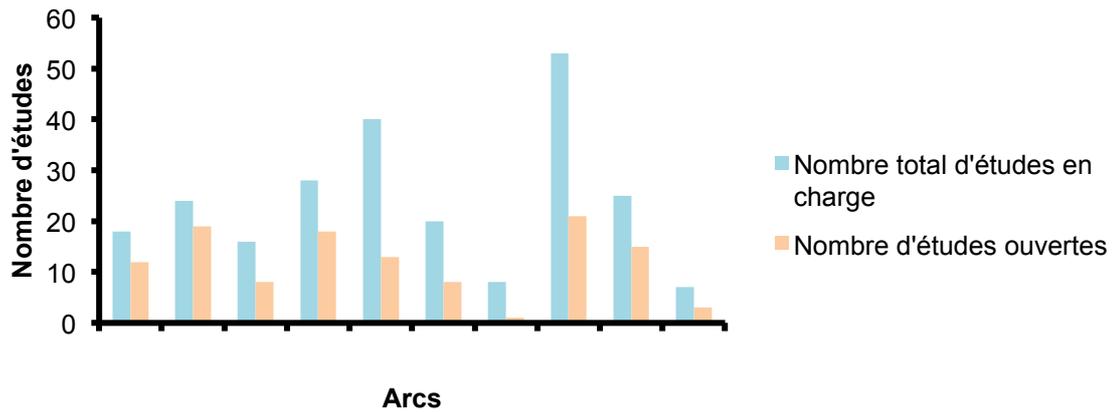


Figure 12 : Histogramme représentant le nombre d'études totales (ouvertes + fermées aux inclusions) ainsi que le nombre d'études ouvertes en charge par chaque membre de l'équipe de recherche clinique du centre Oscar Lambret.

Les ARCs du centre ont en moyenne 24 études en charge dont 12 études ouvertes aux inclusions (figure 12). Les études ouvertes aux inclusions sont des études dans lesquelles on peut encore inclure des patients, elles représentent une charge de travail plus importante que les études fermées aux inclusions.

Le nombre d'études en charge par un ARC donne une idée subjective de la charge de travail de chacun, en effet toutes les études ne demandent pas le même investissement. De plus, de par leur ancienneté, les ARCs ne sont pas tous aussi efficaces. Enfin l'infirmière de recherche clinique et les ARCs coordonnateurs ont d'autres activités à leur charge autre que la gestion des études cliniques, il est donc possible qu'ils aient moins d'études à leur charge alors qu'ils ont une quantité de travail équivalente à celle des autres ARCs. Ceci peut donc être un biais dans les analyses.

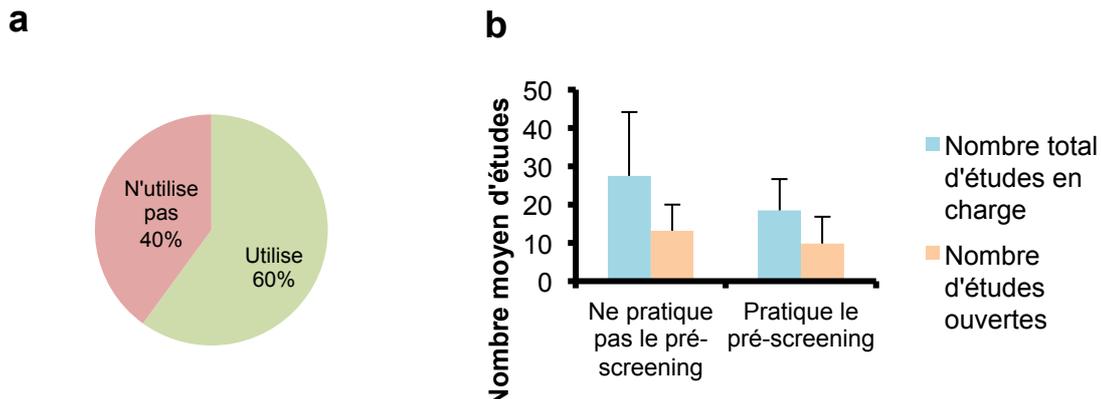


Figure 13 : La pratique du pré-screening par les ARCs investigateurs du centre Oscar Lambret : diagramme représentant la proportion d'ARC à utiliser le pré-screening (a) et histogramme représentant la moyenne du nombre total d'études et d'études ouvertes en charge par chaque ARC en fonction de la pratique ou non du pré-screening (b) *Les barres d'erreurs correspondent à l'écart-type.*

- Nous avons comparé les moyennes du nombre total d'études en charge par les ARCs pratiquant le pré-screening et ne pratiquant pas le pré-screening, on obtient les résultats suivants au test t de Student* : $t = 0,350 > 0,05$ donc au risque $\alpha = 5\%$, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

- Nous avons comparé les moyennes du nombre d'études ouvertes en charge par les ARCs pratiquant le pré-screening et ne pratiquant pas le pré-screening, on obtient les résultats suivants au test t de Student* : $t = 0,465 > 0,05$ donc au risque $\alpha = 5\%$, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

* Les test t de Student ont été réalisés sur Microsoft Excel.

Parmi les ARCs ayant répondu au questionnaire, 60% utilisent le pré-screening (Figure 13a). On observe que les ARCs ayant en moyenne moins d'études cliniques en charge, donc subjectivement une charge de travail moins importante, semblent plus pratiquer le pré-screening (figure 13b). Nous avons réalisé un test de Student pour comparer les moyennes du nombre total d'études et du nombre total d'études ouvertes en charge par les ARCs pour les groupes pratiquant le pré-screening et ne pratiquant pas le pré-screening afin de savoir si la différence entre ces groupes était significative et si la charge de travail pouvait avoir un impact sur le fait que les ARCs réalisent ou non le pré-screening. D'après ce test statistique, que ce soit pour le nombre total d'études ou pour le nombre d'études ouvertes en charge, la charge de travail ne semble pas avoir un impact significatif sur la pratique ou non du pré-screening.

Nous allons désormais nous intéresser plus précisément aux méthodologies utilisées par les ARCs investigateurs du centre pour réaliser leur pré-screening.

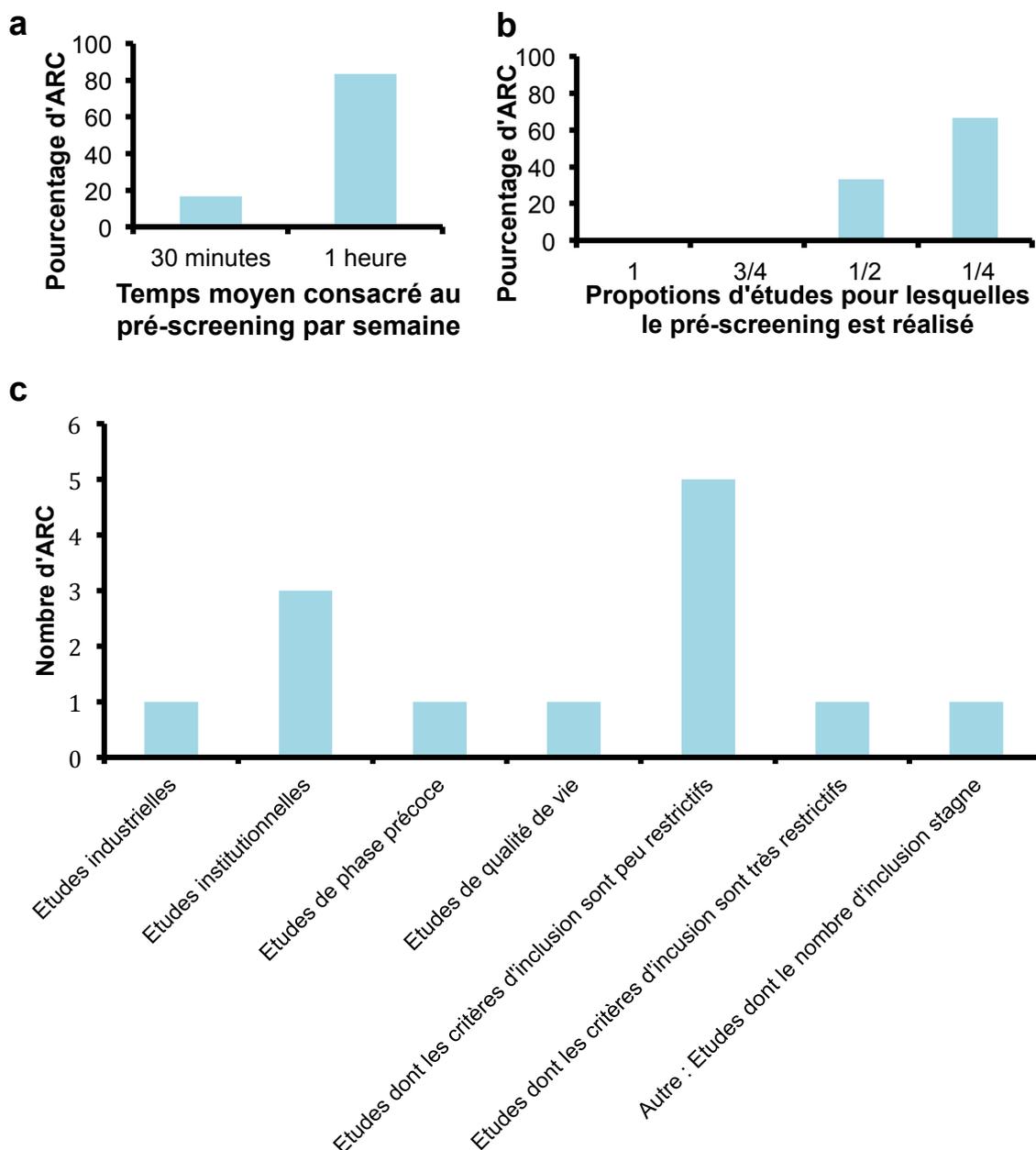


Figure 14 : Mode de réalisation du pré-screening par les ARCs investigateurs du centre : Histogramme représentant le temps moyen consacré au pré-screening par semaine par les ARCs qui l'utilisent (a), Histogramme représentant le pourcentage d'ARC en fonction des proportions d'études en charge par ARC pour lesquelles le pré-screening est utilisé (b), Histogramme représentant le nombre d'ARC réalisant le pré-screening en fonction du type d'études (plusieurs réponses étaient possibles) (c).

Pour cette analyse, nous étudierons les modes de réalisation du pré-screening des 6 ARCs pratiquant le pré-screening sur les 10 interrogés. En effet, les ARCs ne faisant pas de pré-screening n'ont pas pu répondre aux questions portant sur les méthodes.

En termes de méthodologie, 83,3% des ARCs utilisant le pré-screening y consacrent une heure par semaine (Figure 14a) et le réalisent à 66,6% pour un quart de leurs études (Figure 14b).

Nous avons ensuite questionné les ARCs sur les types d'études pour lesquels ils pratiquaient majoritairement le pré-screening (il faut noter que les ARCs pouvaient répondre à plusieurs items pour cette question).

On peut observer que la majorité des ARCs (5/6) utilisent le pré-screening pour des études dont les critères d'inclusion sont peu restrictifs (Figure 13c). On suppose que comme les critères d'inclusion sont peu restrictifs, le rendement du temps consacré à pré-screener les dossiers par rapport au nombre de patients inclus doit être plus élevé que pour des études très restrictives et peut motiver les ARCs à réaliser le pré-screening.

Toutefois, une remarque a été faite dans le questionnaire à propos des études dont les critères d'inclusions sont vraiment très peu restrictifs. En effet, l'ARC donnait l'exemple d'une étude pour laquelle toutes les patientes ayant un cancer du sein et un aidant sont incluables. Selon l'ARC il est impossible de réaliser un pré-screening dans ce genre de cas puisque le nombre de patientes incluables est beaucoup trop important.

Des études avec des critères d'inclusions peu restrictifs facilitent la réalisation du pré-screening, toutefois un critère facilement repérable doit permettre de réaliser facilement le pré-screening (une pathologie précise, l'âge, le sexe, l'utilisation d'une technique particulière, etc.), sinon il n'est pas possible de sélectionner des patients.

On observe cependant que même s'il est utilisé majoritairement par les ARCs pour repérer des patients incluables dans une étude, le caractère peu restrictif des critères d'inclusions n'est pas exclusif pour réaliser le pré-screening. En effet, on peut observer que par opposition, un ARC nous a répondu utiliser le pré-screening

pour des études dont les critères d'inclusions sont très restrictifs. On peut expliquer par exemple cette contradiction par le fait qu'une étude dont les critères d'inclusions sont très restrictifs inclus moins de patients. Or, l'objectif du pré-screening reste d'aider l'investigateur à inclure plus, l'ARC aide donc l'investigateur à repérer plus de patients pour cette étude. A cela s'ajoute le fait que des critères d'inclusions très restrictifs peuvent permettre de cibler très précisément le dossier d'un patient. Il est toutefois fort probable que le rendement pour ce genre de pré-screening soit beaucoup plus faible que pour des études dont les critères d'inclusions sont peu restrictifs.

Ensuite, on observe que 3 ARCs sur les 6 ayant répondu au questionnaire et pratiquant le pré-screening l'utilisent pour des études institutionnelles. Les différences entre les études institutionnelles et industrielles sont essentiellement les objectifs et les moyens pour la recherche. Les objectifs d'une étude institutionnelle sont de répondre à une hypothèse physiopathologique et de permettre une analyse des besoins de santé, alors que ceux d'une étude industrielle sont plus de faire une analyse de marché et d'aller vers un plan de développement. Les études industrielles ont beaucoup plus de moyens que les études institutionnelles [36]. On aurait donc pu penser que du fait que l'enjeu financier soit plus important pour les études industrielles, la motivation pour inclure de nouveaux patients aurait pu être plus importante. Comme dit précédemment, les ARCs ayant répondu au questionnaire utilisent plus le pré-screening pour des études institutionnelles qu'industrielles. L'enjeu scientifique des études institutionnelles ainsi que la manière dont elles sont organisées motivent peut-être plus les ARCs et surtout font qu'il est plus facile de réaliser un pré-screening efficace.

Enfin, on observe que le fait de travailler sur des études de phase précoce ou des études de qualité de vie ne semblent pas être des critères particuliers pour réaliser le pré-screening : uniquement un ARC à chaque fois sur les 6 ayant répondu utilise le pré-screening pour ces types d'études.

Un ARC a ajouté comme autre proposition en plus de ce qui était déjà proposé comme item dans le questionnaire « les études cliniques dont le nombre

d'inclusions stagne ». On retrouve ici l'objectif du pré-screening qui est d'augmenter le taux d'inclusion.

En conclusion, en dehors des études dont les critères d'inclusions sont peu restrictifs qui semblent ressortir pour faciliter le pré-screening, il n'y a pas un type particulier d'études permettant la réalisation du pré-screening. En effet, on l'observe, que les études soient industrielles ou institutionnelles, que ce soit des études de phase précoce ou des études de qualité de vie. Le caractère peu restrictif des critères d'inclusions le facilite, mais on observe que l'objectif du pré-screening pour les ARCs reste de pouvoir augmenter *in fine* le nombre d'inclusions.

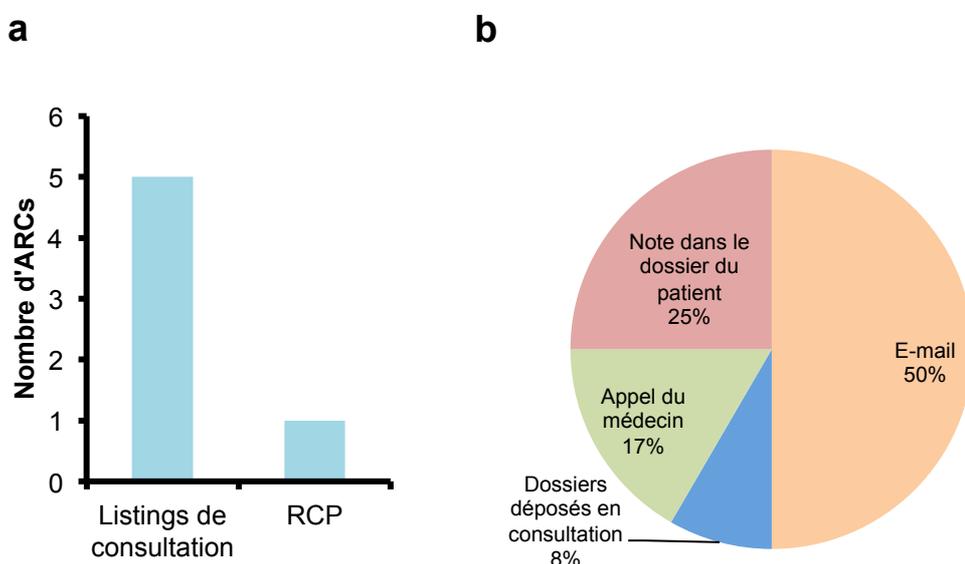


Figure 15 : Les moyens utilisés pour réaliser le pré-screening et pour communiquer avec des investigateurs sur ce pré-screening : histogramme représentant le nombre d'ARCs en fonction des moyens utilisés pour réaliser le pré-screening (a), et, diagramme représentant les différents moyens utilisés par les ARCs pour communiquer avec les investigateurs sur les dossiers pré-screenés (b).

Afin de repérer les patients incluables dans une étude, on peut observer que 5 des 6 ARCs ayant répondu au questionnaire et utilisant le pré-screening font leurs recherches au niveau des listings de consultation (Figure 15a). Ils communiquent ensuite à 50% par e-mail avec les investigateurs afin de leur présenter les noms

des patients potentiellement éligibles (Figure 15b). Ensuite, 25% des ARCs font apparaître des petites notes dans les dossiers électroniques des patients, 17% communiquent directement avec les investigateurs par des appels téléphoniques, enfin 8% des ARCs déposent directement des dossiers (pochettes d'inclusion) en salle de consultation. Il est important de noter que certains ARCs combinent plusieurs techniques afin de permettre une visibilité maximale aux investigateurs sur les patients potentiellement incluables.

Enfin, nous allons nous intéresser au ressenti des ARCs investigateurs du centre Oscar Lambret sur l'impact que peut avoir le pré-screening sur les inclusions et sur son utilité.

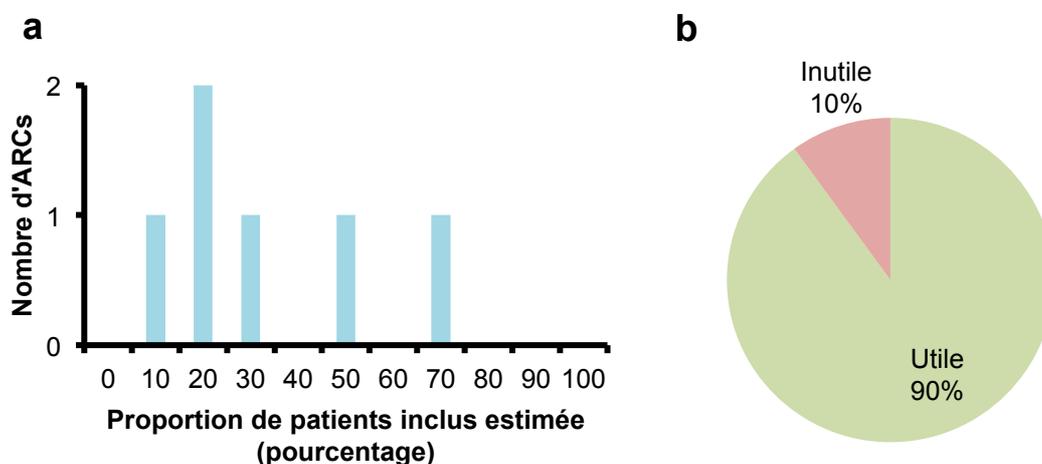


Figure 16 : Le ressenti des ARCs investigateurs du centre Oscar Lambret sur leur pré-screening : histogramme représentant le nombre d'ARC en fonction des proportions de patients que les ARCs estiment avoir inclus suite au pré-screening (a), diagramme représentant le jugement des ARCs sur l'impact du pré-screening sur les inclusions (b).

En utilisant le pré-screening, on peut observer que la répartition du pourcentage de patients inclus estimée par les ARCs est relativement basse, au vue du temps consacré à cette activité, avec 3 ARCs qui ont répondu 20 ou 30%, 1 ARC qui a répondu 10% et 2 ARCs qui ont répondu des valeurs supérieures à 50% (Figure 16a). La moyenne est de 33,33%. Malgré ce chiffre relativement bas, on peut observer que 90% des ARCs estiment tout de même cette méthodologie utile (Figure 16b).

On peut expliquer ce chiffre relativement bas par une récurrente remarque des ARCs qui est celle de l'implication et la motivation des investigateurs. En effet, plusieurs estiment le pré-screening utile si l'investigateur en prend réellement connaissance et propose par la suite les études aux patients. Ils estiment également le pré-screening utile dans le sens où il permet de se préparer et d'anticiper la venue des patients, de pouvoir mieux répondre aux questions des investigateurs, mais aussi de pouvoir mieux répondre aux questions qui pourraient être utiles pour la baseline, ainsi que de récupérer les documents nécessaires. Un pré-screening efficace, avec une implication de l'ensemble de l'équipe de recherche clinique serait donc un gain de temps, mais aussi très utile pour les inclusions selon les attachés de recherche clinique du centre. Toutefois, plusieurs estiment qu'actuellement un manque d'effectifs et d'investissements dans l'équipe freine à l'efficacité du pré-screening et empêche un impact positif sur le taux d'inclusion.

4. Le pré-screening extérieur

Afin de permettre à un maximum de patients d'avoir la possibilité d'être soigné par une étude clinique, mais également de permettre le bon fonctionnement des études cliniques, le Centre Oscar Lambret communique sur les études cliniques ouvertes au centre au travers de son site internet, mais également par communication inter-médecins.

Les études sont répertoriées sur le site internet du centre en fonction des organes, des phases, des âges des patients mais aussi des différentes catégories d'études (gynécologie, ORL, digestif, etc.).

Cette classification permet à toute personne extérieure à l'établissement (médecins d'autres établissements, patients, entourage, etc.), d'avoir accès le plus facilement possible à une étude correspondant à ses recherches.

Une fiche de pré-screening est également disponible sur le site (Annexe 4), à compléter par le médecin demandeur et à faxer à l'unité de recherche clinique afin de vérifier l'éligibilité des patients par les attachés de recherche clinique du Centre

en charge des différentes études. Le médecin peut indiquer sur ce fax l'étude qu'il pressent pour son patient. Le centre Oscar Lambret s'engage à répondre dans les 48 heures suivant la demande de pré-screening.

Sandrine Ducornet et Edith Lesieu, ARCs coordonnatrices du centre Oscar Lambret ont répertorié chacune des demandes de pré-screening provenant d'établissements extérieurs dans un tableau, notamment en fonction des départements et des études pressenties par les médecins et du devenir de ces dossiers. Nous avons par la suite analysé ces données.

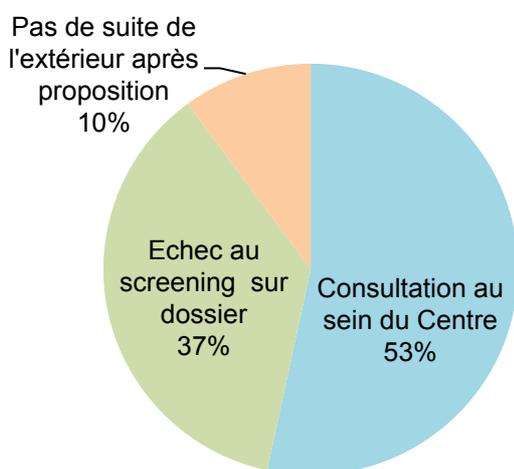


Figure 17 : Diagramme représentant le devenir des dossiers de pré-screening provenant d'établissements extérieurs reçus au Centre Oscar Lambret (sur 174 dossiers reçus du 01 janvier 2017 au 31 août 2017).

On observe qu'après la réception des dossiers, 53% des patients seront reçus à une consultation de screening pour une étude au sein de Centre Oscar Lambret (Figure 17). Ceci montre l'efficacité du pré-screening à attirer des patients provenant d'établissements extérieurs pour des études cliniques. Sur le reste des dossiers reçus 37% correspondent à des échecs au screening, c'est-à-dire que pour ces dossiers ni l'étude pressentie par le médecin faisant la demande, ni aucune autre étude ouverte dans le centre ne pourra être proposée aux patients. Enfin, 10% représentent des dossiers éligibles pour une étude clinique suite au pré-screening, mais dont les investigateurs des centres extérieurs ne feront pas

de retour pour programmer une consultation au centre. Les causes de ces non retours peuvent être un manque de motivation de la part des patients, ou une autre stratégie thérapeutique utilisée par le médecin ayant fait la demande de pré-screening.

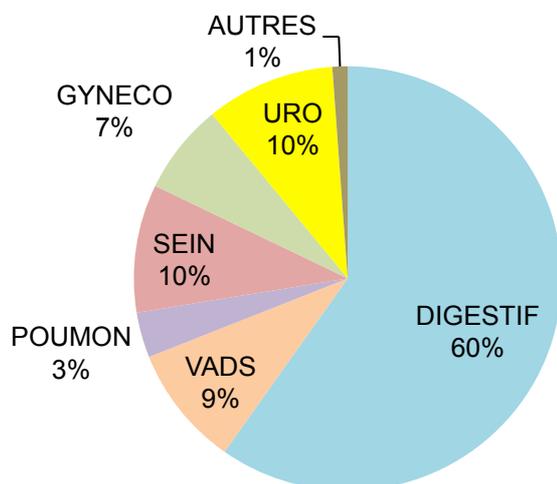


Figure 18 : Diagramme représentant la répartition selon le type tumoral des demandes de pré-screening extérieur au Centre Oscar Lambret (sur 174 dossiers reçus du 01 janvier 2017 au 31 août 2017).

Légendes : GYNECO : gynécologie, URO: urologie, VADS : voies aéro-digestives supérieures

On observe que les demandes de pré-screening venant de l'extérieur ne sont pas homogènes selon le type tumoral (Figure 18). En effet, plus de la moitié des demandes de pré-screening extérieur, c'est-à-dire 60%, sont pour des études portant sur les cancers digestifs. On observe que les demandes pour les cancers du sein et urologiques sont de 10%, 9% pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, 7% pour les cancers gynécologiques, 3% pour les cancers du poumon et 1% pour les autres cancers.

On peut expliquer cette observation premièrement, par le fait qu'il n'y ait pas le même nombre d'études ouvertes aux inclusions dans le centre selon les différents types tumoraux. Deuxièmement, chaque pathologie a une incidence différente, ce qui peut expliquer que les demandes soient différentes, de même que pour certaines pathologies on peut être plus rapidement en impasse thérapeutique.

Enfin, troisièmement, les motivations et la connaissance de ce pré-screening des médecins provenant d'établissements extérieurs peuvent avoir un impact sur ces différentes demandes.

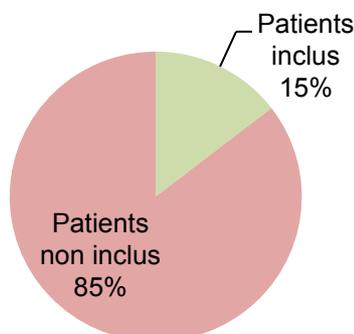


Figure 19 : Diagramme représentant les pourcentages de patients venant de l'extérieur inclus et non inclus dans une étude clinique suite au pré-screening extérieur.

On observe que sur la totalité des demandes de pré-screening faite d'établissements extérieurs, 15% des patients ont été inclus (Figure 19). Il est important de noter que parmi les dossiers pré-screenés, 42% des demandes ont été faites pour une étude dont les critères d'inclusion sont très restrictifs nécessitant la surexpression d'une molécule qui est recensée chez 5% des patients. Cette étude abaisse donc le taux d'inclusion suite au pré-screening extérieur et biaise un peu le résultat.

On peut ainsi en conclure que le pré-screening extérieur est relativement efficace pour l'inclusion de nouveaux patients dans des études cliniques ouvertes au Centre Oscar Lambret.

Pour terminer, en se basant sur l'exemple du Centre Oscar Lambret, la communication avec les établissements extérieurs sur les études cliniques ouvertes dans un centre semble importante et avoir un impact sur les inclusions. Il est important de ne pas négliger le pré-screening provenant de l'extérieur qui permet l'avancée de la recherche mais aussi la prise en charge thérapeutique de nombreux patients notamment dans les études de phase précoce pour des patients en impasse thérapeutique.

5. Conclusion de l'étude de cas

Au centre Oscar Lambret, le pré-screening semble pouvoir augmenter le taux d'inclusion. En grande partie, les ARCs estiment qu'il est utile et qu'il peut avoir un impact sur les inclusions quant aux investigateurs, ils semblent satisfaits. Toutefois, rendre le pré-screening systématique pour tous les essais cliniques semblerait être une perte de temps par rapport à la charge de travail qu'ont déjà les ARCs au vu du nombre de patients inclus, de plus cela ne semble également pas être un souhait de la franche majorité des investigateurs.

Afin de rendre le pré-screening plus efficace, il faudrait l'adapter aux besoins des investigateurs et aux études pour lesquelles il est réalisable, c'est-à-dire avec un bon rendement du temps consacré au pré-screening en fonction du nombre de patients inclus. Le souhait des investigateurs serait de faire un filtrage en RCP, toutefois, cela ne semble pas faisable au vu de l'effectif en ARCs et du nombre d'études dont ils ont la responsabilité. Le temps passé en RCP serait trop important, de plus chaque ARC connaît ses propres études mais pas forcément celles dont les autres ARCs ont la responsabilité. Pour un pré-screening efficace en RCP il faudrait donc la présence de plusieurs ARCs, ce qui n'est pas envisageable.

Il serait intéressant, lors des réunions de mise en place des études cliniques, par exemple, que les ARCs et les investigateurs discutent ensemble de la possibilité de pré-screening, de voir s'il est réalisable, si on peut l'adapter pour cette étude et par quels moyens.

Enfin, le pré-screening extérieur semble également jouer sur le taux d'inclusion de l'établissement. On peut expliquer ce résultat par la rapidité de réponse du centre suite à l'envoi du dossier par les médecins de l'extérieur. Le nombre d'études ouvertes et la diversité de ces études semblent être un facteur qui peut motiver les médecins des établissements extérieurs à envoyer leurs patients au Centre Oscar Lambret.

CONCLUSION

Le pré-screening, bien qu'encore peu étudié d'un point de vue théorique, est une étape importante du recrutement des patients en recherche clinique. Les résultats de notre étude de cas montrent qu'un tiers des patients dont le dossier a été pré-screené seront inclus dans une étude clinique. Il est essentiellement utilisé par les investigateurs et les ARCs investigateurs, mais un ensemble de méthodes de recrutements (affiches, prospectus...) l'élargit à toute personne ayant à sa connaissance l'existence de ces études.

La communication entre les différents établissements hospitaliers au travers du pré-screening extérieur, est un moyen d'augmenter le nombre d'inclusion. En effet, 15% des patients pré-screenés dans les établissements extérieurs ont été inclus dans les études cliniques au centre Oscar Lambret.

D'un point de vue qualitatif, la majorité des ARCs promoteurs (100%) et investigateurs (90%) estiment que le pré-screening a un impact positif sur le taux d'inclusion. Il a également été constaté que le pré-screening s'applique plus facilement aux études avec des critères d'inclusions peu restrictifs. Cette observation s'explique par un rendement d'inclusion par rapport au temps de pré-screening consacré plus important que pour les études à critères d'inclusions très restrictifs. L'élaboration de méthode de filtrage des patients potentiels (participation aux RCP, aux consultations médicales, etc.) pourrait permettre d'augmenter les taux d'inclusions dans les études à critères très restrictifs. Cependant ces méthodes seraient d'emblées limitées par la disponibilité des attachés de recherche clinique investigateurs.

Il a également été démontré que le pré-screening est plus efficace si tous les membres de l'équipe de recherche (investigateurs et attachés de recherche cliniques) y consacrent un investissement important.

Si notre étude de cas se limite d'un point de vue « investigateur » au centre Oscar Lambret, les résultats obtenus après sondage des ARCs promoteurs extérieurs au centre montrent que le pré-screening est généralisé dans les

structures de soins françaises. Il serait donc intéressant d'étendre l'étude présentée dans ce mémoire à d'autres centres investigateurs en France pour renforcer ces résultats et notamment pour observer l'intérêt du pré-screening sur d'autres pathologies, sur d'autres types de centre (hôpitaux, cliniques privées, etc.). L'augmentation du nombre d'inclusion suite au pré-screening pourrait avoir des répercussions financières pour le centre investigateur et pourrait, à terme, permettre une augmentation du personnel de recherche clinique.

De même, il serait intéressant de savoir si le pré-screening est réalisé au niveau international, où les moyens pour la recherche et la réglementation ne sont pas les mêmes, et pourrait ainsi influencer les méthodes utilisées comme l'E-screening ou l'utilisation d'affiches et prospectus dans les lieux publics.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Sacristan AJ. Clinical research and medical care : towards effective and complete integration. BMC Medical Research Methodology. 2015, 15 : 4

[2] Creager MA. Decade in review – peripheral vascular disease : 10 years of breakthroughs in peripheral vascular disease. Nature Reviews cardiology. 2014, 11(11) : 635-6

[3] Ali J, Andrews JE, Somki CP, Rabinovich CE. Harms, benefits, and the nature of interventions in pragmatic clinical trials. Clinical Trials. 2015, 12(5) : 467-475

[4] Campillo-Gimenez B, Buscal C, Zekri O, Laguerre B, Le Prisé E, De Crevoisier R, Cuggia M. Improving the pre-screening of eligible patients in order to increase enrollment in cancer clinical trials. Trials. 2015, 16 : 15-24.

[5] Jolivet A, Le L. Santé publique : lecture critique d'article, médecine du travail, médecine légale. VG Editions. 2014

[6] Diebolt V, Misse C. Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital : enjeux, réglementation, organisation et financement. Dunod. 2014

[7] Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale.

Le 11/09/2017 :

<http://cicgrenoble.inserm.fr/Aide%20aux%20%20Etudes/QUALITE/DeclarationHelsinki%5B1%5D.pdf>

[8] Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des être humains.

Le 11/09/2017 :

<https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

[9] Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Le 11/09/2017 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831>

[10] Centre de coordination de cancérologie : la Loi Huriet-Sérusclat.

Le 11/09/2017 :

<http://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php>

[11] Tavolacci MP, Rongère J, Coffy-Cloupet M. Santé publique, médecine légale, médecine du travail, pharmacologie. Elsevier Masson. 2014

[12] Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. Elsevier Masson. 2013

[13] Ladner J, Azoulay-Nizard S. Santé publique, médecine légale, médecine du travail. ECN flash. 2009

[14] Aegerter P. Evolution réglementaire en Recherche clinique et Epidémiologique, Loi Jardé.

Le 11/09/2017 :

http://www.urcipo.pifo.uvsq.fr/urcipo/wp-content/uploads/2017/02/URCPO_Jarde-CNIL-SNDS_20170217_PAR.pdf

[15] SFAR : Du nouveau dans la réglementation de la recherche clinique, ce qui va changer pour vous.

Le 11/09/2017 :

<http://sfar.org/nouveau-reglementation-de-recherche-clinique-va-changer/>

[16] Recherche sur la personne humaine : décrets de la loi Jardé.

Le 11/09/2017 :

<http://extranet.inserm.fr/actualites/recherche-sur-la-personne-humaine-decrets-de-la-loi-jarde>

[17] Auger C, Barbier B, Jolaine V. Réglementation de la recherche clinique.

Le 11/09/2017 :

http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/11/DIU-TEC-INF-LégislationRéglementation-de-la-RC-20161118_C.Auger-Mode-de-compatibilité.pdf

[18] Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Médecine-Sciences Flammarion, 4^{ème} Edition. 2006

[19] Bénét T, Chapuis F, Guérin JF, Landelle C, Le Pogam MA, Ricaud X, Schott-Pethelaz AM, Vanhems P, Fauvel JP, Lehot JJ, Fanton L, Maujean G, Malicier D, Deschamps F, Cordier JF, Cottin V, Delahaye F. Santé publique, thérapeutique, médecine légale, médecine du travail, LCA – Maladies rares. Editions Pradel. 2012

[20] Gris JC. Recherche cliniques : données générales.

Le 11/09/2017 :

https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj9rqk_KvWAhVFOxoKHdv_D4UQFggwMAA&url=https%3A%2F%2Fmoodle.umontpellier.fr%2Fpluginfile.php%2F255083%2Fcourse%2Foverviewfiles%2FRecherche%2520Clinique%2520JCG%25202016.pdf%3Fforcedownload%3D1&usg=AFQjCNGHZGfC0niqZVwaQAQc4ajAV50cnQ

[21] Roy MP, Calvel L, Dubart AE, Jabre P, Ricard-Hibon A, Thys F. Guide pratique de Recherche Clinique. S Editions. 2008

[22] Leem : Les études cliniques en 20 questions.

Le 11/09/2017 :

<http://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf>

[23] Jouis V. Le screening et l'inclusion.

Le 11/09/2017 :

<http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/03/DIU-INF-TEC-Sreening-Inclusions-10-02-2017-V-Jouis.pdf>

[24] Marcault E. Gestion des inclusions et du suivi des patients.

Le 11/09/2017 :

http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/Cours-DU_gestiondesinclusions_20120206_EMT.pdf

[25] Laporte S, Quenet S, Mismette P. La randomisation. *mt.* 2007, 13(4) : 250-254

[26] Quintin C. Les différents intervenants dans la recherche clinique et relation entre ces différents acteurs.

Le 16/09/2017 :

http://www.jle.com/download/met-275934-la_randomisation--Wb5u2n8AAQEAAFGAKzsAAAAD-a.pdf

[27] Grand MM, O'Brien PC. Obstacles to participation in randomised cancer clinical trials : a systematic review of the literature. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012, 56 : 31–9.

[28] Mills EJ, Seely D, Rachlis B, Griffith L, Wu P, Wilson K, et al. Barriers to participation in clinical trials of cancer : a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors. *Lancet Oncol.* 2006, 7 : 141–8.

[29] Thadani SR, Weng C, Bigger JT, Ennerver JF, Wajngurt D. Electronic screening improve efficiency in clinical trial recruitment. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2009, 16(6) : 869-873.

[30] Evaluation et amélioration des pratiques : Réunion de concertation pluridisciplinaire. 2014.

Le 11/09/2017 :

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire_fiche_technique_2013_01_31.pdf

[31] Angell M, La vérité sur les compagnies pharmaceutiques. Comment elles nous trompent et comment les contrecarrer.

Le 11/09/2017 :

<https://books.google.fr/books?id=LWnReqj9Ct8C&pg=PA63&lpg=PA63&dq=prospectus+et+affiches+promotion+études+cliniques&source=bl&ots=wKNtCx9RRA&sig=sclo302nfty3UF0KdGDYAnmcsHM&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwiv8s7tyo7WAhWHDBoKHSnxD6MQ6AEIPjAD#v=onepage&q=prospectus%20et%20affiches%20promotion%20études%20cliniques&f=false>

[32] Article L. 1111-8.8 du code la santé publique

[33] Guide de bonnes pratiques permettant d'assurer la confidentialité des données de santé recueillies en milieu hospitalier lors de leur réutilisation à des fins de traitement statistique, Elaboré par un group de travail CIMES, CUESP, CNIM, CCTIRS, CNIL.

Le 11/09/2017 :

http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2014/01/Guide_Voct_2013_diffusionEMOIS.pdf

[34] Article 34, Loi n°2004-801 du 6 août 2004 – art. 5 JORF 7 août 2004.

Le 17/09/2017 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006528132&cidTexte=LEGITEXT0000060686>

[35] Centre Oscar Lambret : l'unité Intégrée de Recherche Clinique.

Le 11/09/2017 :

<http://www.centreoscarlambret.fr/recherche-cancerologique/unite-integree-recherche-clinique>

[36] Ménard J. Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité : La politique et l'innovation en santé. 2002, 39 : 33-3

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	2
LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE : Les études cliniques.....	7
1. La réglementation en recherche clinique.....	7
a) La déclaration d'Helsinki.....	7
b) La Loi Huriet-Sérusclat.....	7
c) La loi Jardé.....	8
d) Loi informatique et liberté.....	10
2. Les différentes phases des études cliniques	11
a) Phase I.....	11
b) Phase II.....	11
c) Phase III.....	12
d) Phase IV.....	12
3. Les différentes étapes d'une étude clinique.....	13
a) Préparation.....	13
b) Validation et autorisation par le comité de protection des personnes .	14
c) La réalisation de l'étude.....	14
d) De l'inclusion à l'archivage.....	15
e) Analyse et publication.....	15
4. Détails sur la période d'inclusion, de traitement et de suivi, rôle de l'attaché de recherche clinique investigateur durant cette étape.....	16

5. Les différents impacts que peuvent avoir une inclusion	18
a) Impact d'un point de vue collectif pour les patients	18
b) Impact d'un point de vue individuel pour les patients	18
c) Autres impacts	19
6. La promotion et les inclusions.....	19
a) Généralités.....	19
b) Enquête auprès d'attachés de recherche clinique promoteurs.....	20
DEUXIEME PARTIE : Le pré-screening	23
1. Définitions	23
2. L'importance du recrutement et de l'étape de pré-screening	24
3. Les différentes méthodes de pré-screening	26
a) Electronic health record	26
b) Recherche dans les dossiers médicaux à partir des listings des consultations	27
c) Contact avec des associations de patients	28
d) Affiches, prospectus	28
e) Etude de cas sur les différentes méthodologies de pré-screening	28
4. Aspects règlementaires du pré-screening	31
a) Accès aux données de santé à caractère personnel au sein de l'établissement par des professionnels de l'établissement sans communication de données à l'extérieur de l'établissement.....	32
b) Accès aux données de santé à caractère personnel par des professionnels extérieurs à l'établissement ou communication de données individuelles de santé à l'extérieur de l'établissement.....	33

TROISIEME PARTIE : L'impact du pré-screening sur les inclusions : Etude de cas au Centre Oscar Lambret	35
1. Le Centre Oscar Lambret.....	35
2. Enquête de satisfaction auprès des médecins du centre	36
3. Enquête auprès des Attachés de Recherche Clinique investigateurs	39
4. Le pré-screening extérieur	47
5. Conclusion de l'étude de cas	51
CONCLUSION.....	53
BIBLIOGRAPHIE	55
TABLE DES MATIERES	61
TABLE DES FIGURES	65
ANNEXE 1.....	I
ANNEXE 2.....	IV
ANNEXE 3.....	V
ANNEXE 4.....	VIII

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Tableau résumant la loi Jardé [16].	9
Figure 2 : Les différentes étapes pour un patient de son éligibilité pour une étude clinique à la fin de son suivi dans le cadre de l'étude.	16
Figure 3 : Diagramme représentant les organismes pour lesquels travaillent les ARCs promoteurs interrogés lors de l'étude sur les outils et moyens mis en place au niveau de la promotion pour augmenter le taux d'inclusion.	21
Figure 4 : Schéma présentant les étapes de pré-screening et de screening [20].	23
Figure 5 : L'utilisation du pré-screening selon les ARCs promoteurs : proportion des ARCs promoteurs travaillant avec des centres qui utilisent le pré-screening (a), histogramme représentant les pourcentages d'ARCs promoteurs en fonction des proportions de centre à utiliser le pré-screening (b).	29
Figure 6 : Histogramme représentant le pourcentage de centres en fonction des différentes méthodologies utilisées selon les ARCs promoteurs.	30
Figure 7 : Diagramme représentant la réponse des ARCs promoteurs interrogés à la question « savez-vous si les centres dont vous avez la gestion utilisent le pré-screening ? »	30
Figure 8 : Avis des ARCs promoteurs ayant répondu au questionnaire sur l'utilité du pré-screening (a) et sur le fait qu'il puisse avoir un impact sur les inclusions (b).	31
Figure 9 : Histogramme représentant le nombre d'investigateurs en fonction de leur satisfaction pour le pré-screening.	37

Figure 10 : Diagramme représentant le souhait des investigateurs de réaliser un pré-screening systématique de leur dossier.	37
Figure 11 : Histogramme représentant le pourcentage d'investigateurs ayant le souhait de réaliser un pré-screening systématique en fonction des différents départements.	38
Figure 12 : Histogramme représentant le nombre d'études totales (ouvertes + fermées aux inclusions) ainsi que le nombre d'études ouvertes en charge par chaque membre de l'équipe de recherche clinique du centre Oscar Lambret.	40
Figure 13 : La pratique du pré-screening par les ARCs investigateurs du centre Oscar Lambret : diagramme représentant la proportion d'ARC à utiliser le pré-screening (a) et histogramme représentant la moyenne du nombre total d'études et d'études ouvertes en charge par chaque ARC en fonction de la pratique ou non du pré-screening (b) <i>Les barres d'erreurs correspondent à l'écart-type.</i>	41
Figure 14 : Mode de réalisation du pré-screening par les ARCs investigateurs du centre : Histogramme représentant le temps moyen consacré au pré-screening par semaine par les ARCs qui l'utilisent (a), Histogramme représentant le pourcentage d'ARC en fonction des proportions d'études en charge par ARC pour lesquelles le pré-screening est utilisé (b), Histogramme représentant le nombre d'ARC réalisant le pré-screening en fonction du type d'études (plusieurs réponses étaient possibles) (c).	42
Figure 15 : Les moyens utilisés pour réaliser le pré-screening et pour communiquer avec des investigateurs sur ce pré-screening : histogramme représentant le nombre d'ARCs en fonction des moyens utilisés pour réaliser le pré-screening (a), et, diagramme représentant les différents moyens utilisés par les ARCs pour communiquer avec les investigateurs sur les dossiers pré-screenés (b).	45

Figure 16 : Le ressenti des ARCs investigateurs du centre Oscar Lambret sur leur pré-screening : histogramme représentant le nombre d'ARC en fonction des proportions de patients que les ARCs estiment avoir inclus suite au pré-screening (a), diagramme représentant le jugement des ARCs sur l'impact du pré-screening sur les inclusions (b).	46
Figure 17 : Diagramme représentant le devenir des dossiers de pré-screening provenant d'établissements extérieurs reçus au Centre Oscar Lambret (sur 174 dossiers reçus du 01 janvier 2017 au 31 aout 2017).	48
Figure 18 : Diagramme représentant la répartition selon le type tumoral des demandes de pré-screening extérieur au Centre Oscar Lambret (sur 174 dossiers reçus du 01 janvier 2017 au 31 aout 2017).	49
Figure 19 : Diagramme représentant les pourcentages de patients venant de l'extérieur inclus et non inclus dans une étude clinique suite au pré-screening extérieur.	50

ANNEXE 1

Questionnaire adressé aux ARCs promoteurs :

Etude sur les différentes méthodologies de pré-screening.

Lien : <https://goo.gl/forms/4LXkJDilDhgOVDp2>

Dans le cadre du Master II Healthcare Business et Recherche Clinique de l'Institut Lillois de L'Ingénierie de la Santé, je réalise un mémoire sur le thème du rôle du pré-screening et de son impact sur les inclusions dans les essais cliniques.

L'objectif de ce questionnaire est de connaître les différentes méthodologies de pré-screening réalisées par les centres d'investigation d'études cliniques auprès des Attachés de Recherches Cliniques promoteurs de ces centres.

Le pré-screening correspond à la pré-sélection de patients potentiellement éligibles pour une étude clinique et à qui la participation pourra être proposée.

Vous êtes attaché de recherche clinique pour :

- Un centre hospitalier
- Une CRO (Clinical Research Organisation)
- Un laboratoire

De combien de centres avez-vous la responsabilité ?

.....

Savez-vous si les ARCs des sites dont vous avez la responsabilité utilisent le pré-screening ?

- Oui
- Non

Si oui, quelle proportion environ ?

- 100%
- Plus de 75%
- Plus de 50%
- Plus de 25%
- Moins de 25%

Quels sont les moyens de pré-screening utilisés par ces centres investigateurs ?
(question à réponses multiples)

- Recherche dans les dossiers médicaux à partir des listings de consultation
- Suite aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)
- A partir d'un logiciel d'E-screening « electronic health record » (EHR) permettant de sélectionner dans la base de données de patients de l'établissement, les patients répondants aux critères d'inclusion d'une étude.
- Par des affiches, prospectus
- Par contact avec des associations de patients
- Autres :

Savez-vous si vos centres promeuvent leurs études cliniques aux établissements extérieurs afin de proposer les études à un plus grand nombre de patients (pré-screening extérieur) ?

- Oui
- Non

Quels sont les outils/moyens mis en place au niveau de la promotion pour augmenter le taux d'inclusion ?

.....

.....

.....

.....

De votre point de vue d'attaché de recherche clinique promoteur, jugez-vous le pré-screening utile ?

- Oui
- Non

Pensez-vous que le pré-screening ait un impact sur les inclusions ?

- Oui
- Non

Avez-vous des remarques sur le pré-screening ?

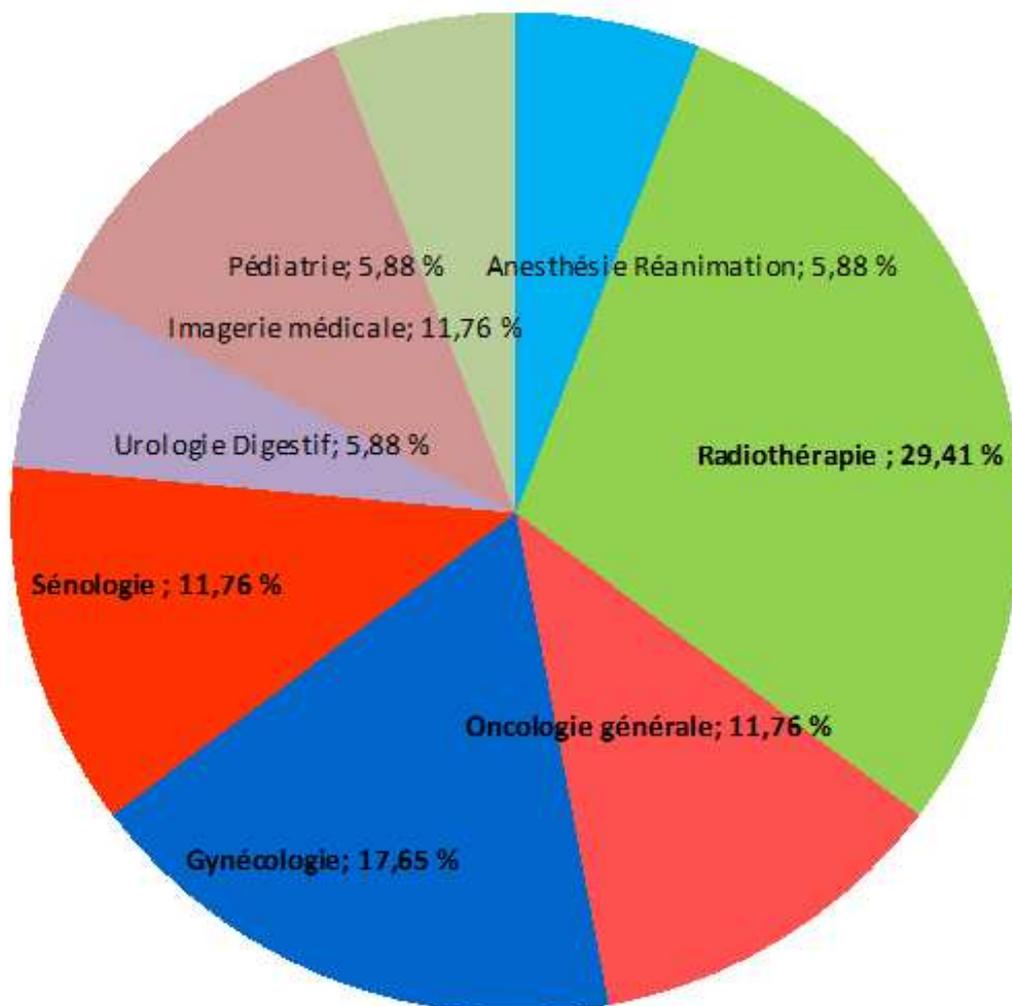
.....
.....
.....

Merci pour votre participation !

Les résultats de cette analyse seront retranscrits dans le mémoire, lui-même diffusé dans le centre de documentation de l'Université de Lille II en version papier et numérique.

ANNEXE 2

Représentation du taux de participation par département au questionnaire de satisfaction sur le travail effectué par la DRCI réalisé au centre Oscar Lambret en avril 2017 :



ANNEXE 3

Questionnaire adressé aux ARCs investigateurs de la DRCI du centre Oscar Lambret :

Etude sur le pré-screening et son impact sur les inclusions

Lien : <https://goo.gl/forms/e1ebTc8eaSoy5TfE3>

Dans le cadre du Master II Healthcare Business et Recherche Clinique de l'Institut Lillois de L'Ingénierie de la Santé, je réalise un mémoire sur le thème du rôle du pré-screening et de son impact sur les inclusions dans les essais cliniques.

L'objectif de ce questionnaire est de connaître au sein de la cellule investigation de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Oscar Lambert de Lille l'investissement consacré par les attachés de recherche clinique au pré-screening, mais également leur ressenti quant à l'efficacité de cette méthodologie sur les inclusions.

Le pré-screening correspond à la pré-sélection de patients potentiellement éligibles pour une étude clinique et à qui la participation pourra être proposée.

De combien d'études avez-vous la gestion ?

.....

De combien d'études ouvertes avez-vous la gestion ?

.....

Utilisez-vous le pré-screening ?

- Oui
- Non

Si oui, pour quelle proportion de vos études l'utilisez-vous ?

- L'ensemble de vos études
- Les $\frac{3}{4}$
- La moitié
- $\frac{1}{4}$ des études

Vous utilisez plus le pré-screening pour :

(question à réponses multiples)

- Des études industrielles
- Des études institutionnelles
- Des études de phase précoce
- Des études de qualité de vie
- Des études dont les critères d'inclusion sont peu restrictifs
- Des études dont les critères d'inclusion sont très restrictifs
- Autres :

Quels moyens utilisez pour faire le pré-screening ?

- Les listings de consultation
- Les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)
- Autres :

Avez-vous d'autres détails à donner sur les méthodologies de votre pré-screening ?

.....
.....

Par quelle(s) méthode(s) communiquez-vous avec les investigateurs sur les patients pré-screenés ?

(question à réponses multiples)

- E-mail
- Dossiers déposés en consultation
- Appel du médecin
- Note dans le dossier du patient
- Autres :

Quelle proportion de patients, environ, estimez-vous avoir inclus suite au pré-screening ?

- 100%
- 90%
- 80%
- 70%
- 60%
- 50%
- 40%
- 30%
- 20%
- 10%
- 0%

Combien de temps par semaine consacrez-vous au pré-screening (heures) ?

.....

Jugez-vous le pré-screening utile ? Pensez-vous qu'il a un impact sur les inclusions ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ?

.....

Avez-vous d'autres remarques à faire sur le pré-screening ?

.....

Merci pour votre participation !

Les résultats de cette analyse seront retranscrits dans le mémoire, lui-même diffusé dans le centre de documentation de l'Université de Lille II en version papier et numérique.

ANNEXE 4

Questionnaire utilisé au Centre Oscar Lambret pour réaliser le pré-screening extérieur :

FICHE DE PRE-SCREENING ESSAIS CLINIQUES – Centre Oscar Lambret

Afin d'inclure un patient dans un essai clinique, veuillez compléter les informations ci-dessus et retourner la fiche par fax au 03.20.29.59.71 ou par mail investigation@o-lambret.fr

Etablissement
Médecin Demandeur Service
Modalité de réponse souhaitée : Téléphone <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non N°: _____ Fax <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui N°de fax : _____ e-mail <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non adresse e-mail : _____ Date de la demande :

La liste des études ouvertes au sein du Centre est disponible sur notre site internet à l'adresse suivante :

<http://www.centreoscarlambret.fr/recherche-cancerologique/essais-cliniques>

Etude spécifique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Si oui, code de l'étude : _____
URGENT	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

Données Administratives

Nom Prénom Sexe : M F

Date de naissance/...../.....

Adresse :

.....

Téléphone(s) :



Histoire de la maladie

Type de tumeur :

Histologie :

Stade :/ Mutations :

Sites métastatiques :

Métastases cérébrales oui non

si oui, stable depuis au moins 4 semaines sans corticoïdes : oui non

Maladie mesurable? : oui non NA

(NB : maladie mesurable si masse tumorale \geq 10 mm de grand axe ou ganglion \geq 15 mm de petit axe)

Si nécessaire : patient biopsiable ? oui non

si oui, quels sites seraient accessibles :

Traitements antérieurs :

Chirurgie

Procédure	Date	Commentaires

Chimiothérapie

Protocole	Situation *	Date de début	Date de fin	Motif d'arrêt

* (1) Néo-adjuvant ; (2) adjuvant ; (3) Localement avancé ou Métastatique

Autres

Protocole	Situation *	Date de début	Date de fin	Motif d'arrêt

* (1) Néo-adjuvant ; (2) adjuvant ; (3) Localement avancé ou Métastatique

Nom et date de la dernière prise de traitement :

Examen Clinique & Pathologies concomitantes

ECOG Status

Commentaire :

.....
.....

Traitements concomitants en cours :

.....
.....

Prise de corticoïdes : oui non

si oui : Nom et dose :

ATCDs notables

HTA non contrôlée Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde

Troubles du rythme cardiaque Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire

Autres pathologies sévères associées/concomitantes

(Merci de préciser :))



IMPORTANT :

Avez-vous abordé avec le patient les principes généraux des essais cliniques de phase I avec notamment les incertitudes quant à l'efficacité de ce type de traitement ? :

oui non

En tant que médecin référent, vous vous engagez à reprendre en charge votre patient dès la fin de l'étude pour laquelle vous nous l'avez adressé ? :

oui non

En l'absence d'étude ouverte au Centre correspondant à votre patient, souhaitez-vous que nous transmettions votre demande à la DRCI du CHRU de Lille pour un avis complémentaire ?

oui non

↪ Veuillez joindre à cette fiche :

- Lettre de synthèse récente
- Compte-rendu(s) de chirurgie si applicable
- Compte-rendu(s) anatomopathologique
- Compte-rendu des mutations moléculaires si applicable
- Les comptes-rendus des deux dernières imageries
- Un bilan biologique datant de **moins de 15 jours** (hématologie, ionogramme sanguin, bilan hépatique, créatininémie)

A réception du dossier complet, l'ARC en charge de l'étude vous communiquera la date de rendez-vous prévue dans un délai de 24 à 48h.

<i>Cadre réservé au Service</i>	
<i>Etude</i>	
<i>ARC en charge</i>	
<i>Médecin référent</i>	
<i>Dossier Complet</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<i>Patient Incluible</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<i>Date de Rendez-vous</i>	<input type="checkbox"/> NA
<i>Date de réponse au médecin</i>	
<i>Patient prévenu</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NA

IMPACT DU PRÉ-SCREENING SUR LES INCLUSIONS

Les progrès scientifiques en médecine passent nécessairement par les **études cliniques**. **Inclure** un patient dans une étude, c'est lui offrir la possibilité de recevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques mais c'est aussi participer à l'avancée de la science. Le **pré-screening** consiste à repérer des patients potentiellement éligibles pour une étude en amont du screening.

Dans ce mémoire, nous nous sommes interrogés sur l'**impact** que pouvait avoir le **pré-screening** sur les **inclusions**.

Afin de répondre à cette question, premièrement, nous nous sommes intéressés aux **études cliniques** et plus particulièrement aux **inclusions**. Deuxièmement, nous avons étudié le **pré-screening** et les différentes méthodes pour le réaliser. Enfin, nous avons terminé par une étude de cas réalisée au centre Oscar Lambret de Lille où nous avons analysé l'avis des investigateurs, les méthodes et le ressenti des ARCs sur le **pré-screening** ainsi que l'effet du **pré-screening** de dossiers de patients provenant d'établissements extérieurs sur le taux d'**inclusion** de patients dans des **études cliniques**.

En conclusion, le **pré-screening** est une étape importante pour recruter un plus grand nombre de patients. Afin de conserver un bon rendement entre le temps consacré au **pré-screening** et le nombre de patients **inclus**, il est plus facilement applicable aux études dont les critères d'**inclusion** sont peu restrictifs.

Mots clés : **pré-screening, inclusion, études cliniques, impact.**

Scientific innovations in medicine necessarily come from **clinical trial**. **Including** patient in a **clinical trial** offer them the possibilities to receive a new treatment and, also, to participate to the progress of science. The purpose of **pre-screening** is to spot potentially eligible patient for a study before the screening.

In this master thesis, we asked ourselves about the **impact** that a **pre-screening** can have on **inclusion**.

To answer this question, we, first of all, focused on **clinical trials** and more precisely on **inclusion**. Secondly, we studied **pre-screening** and methodology to realize it. Finally, we finished with a study of cases realized in the Oscar Lambret center of Lille where we analyzed investigators opinion, methodology and the feeling from CRA on **pre-screening** and also the effect of **pre-screening** from patient folders in **clinical trials**.

To conclude, **pre-screening** is an important step for recruiting the most patient possible. To keep a good yield between the time spent for **pre-screening** and number of patient included, it is more easily applicable on studies where the **inclusion** criteria are less restrictive.

Keywords : **pre-screening, inclusion, clinical trials, impact.**