



Farida DAHAMNI KHENTACHE

Université de Lille 2
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master 2 Ingénierie de la Santé
Parcours Healthcare Business et Recherche (HBRC)
Option Recherche Clinique

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master
Sous la direction de Mr : Alexandre WALLARD

Conduite d'une étude clinique de sa faisabilité à sa clôture

Année universitaire : 2020-2021
Date de soutenance : 01/07/2021

Composition des membres du jury :

- Président de jury : Mr Julien DEJONCHEERE
Chargé de Recherche/ Enseignant à Ilis
- Directeur de Mémoire : Mr Alexandre WALLARD
Maître de Conférences
- 3ème membre de jury : Mme Gwendolyn DUTRIAUX
*Attachée de Recherche Clinique
(Centre Hospitalier Saint Quentin)*

Faculté Ingénierie et Management de la Santé –
ILIS 42, rue Ambroise Paré 59120 LOOS

Remerciements

Le travail de mémoire de fin d'études représente l'accomplissement d'une année mouvementée. J'ai, comme tout le monde, traversé une longue période touchée par la crise sanitaire et économique par la COVID-19. Mais j'en ai aussi profité pour poursuivre mes études avec un Master 2 Ingénierie de la Santé, en me spécialisant dans la Recherche Clinique. Ce fut une année très enrichissante en termes de connaissances et de pratique au travers du stage que j'ai réalisé au sein de l'hôpital de Saint Quentin. Le raisonnement entrepris dans ce travail n'aurait pu entrer aboutir sans l'aide et le soutien des personnes m'ayant accompagnée de près ou de loin dans la rédaction de ce mémoire. Pour cela,

Je tiens à remercier Monsieur Alexandre WALLARD, directeur de mon mémoire, et également enseignant au sein même de l'ILIS, pour ses conseils tout au long de la réalisation de ce mémoire. Il a su m'apporter l'aide nécessaire à l'avancement de mon projet, et pour tous les cours donnés dans le courant de cette année, je lui en suis très reconnaissante.

Je remercie également, Monsieur Julien De Jonckheere d'avoir accepté de présider le jury et d'avoir transmis ses connaissances durant cette année d'enseignement.

Je tiens à remercier Madame Gwendolyn DUTRIAUX, Attachée de Recherche Clinique et 3ème membre du jury. D'abord, pour avoir accepté mon invitation d'intégrer le jury, pour avoir répondu à toutes mes questions depuis le début de mon stage, pour toutes les visites patients que l'on a pu mener, gérer, coordonner ensemble, pour m'avoir tant appris du général jusqu'au petit détail, je la remercie infiniment. `

Un grand merci à Monsieur BOULANOUAR Abdelkrim, Attaché de Recherche Clinique coordonnateur, qui est même à l'initiative de mon Master, il a su m'écouter, m'encadrer et me responsabiliser, je ne le remercierai jamais assez.

Je remercie aussi, Mme Sarah PALLENCIER, Attachée de Recherche Clinique pour son partage de savoir -faire contribuant à mon expérience.

Je remercie le Docteur Réda GARIDI, Chef du service Oncologie-Hématologie et tuteur, de m'avoir accueillie dans son service et de m'avoir donné la possibilité d'apprendre

et de collaborer avec les différentes équipes investigatrices Attachés de Recherche Clinique, médecins ainsi que tout le personnel hospitalier qui m'a aidée de près ou de loin, un grand merci.

Je remercie ma maman et mon papa, pour leur soutien inconditionnel et leur encouragement, tout ce que je fais est grâce à vous, je remercie aussi, mes deux frères Salah et Samir et ma sœur Sonia, je tiens à remercier également Mus et Rima pour votre aide et Lynda pour ton soutien.

Je remercie également mes amis, Issam et Amel pour leurs aide et soutien

Je remercie également toute la promotion de recherche clinique, même si les cours étaient à distance, j'ai fait de très belles rencontres.

Pour finir, je remercie les trois hommes de ma vie, mon mari que j'aime infiniment, on peut souffler maintenant, ce fut une année très intense et éprouvante, mes deux garçons Naël et Elias, les amours de ma vie, ce mémoire est pour vous, je vous aime à l'infini et au-delà.

LISTE DES ABREVIATIONS

A

Afssaps	<u>A</u> gence <u>F</u> rançaise de <u>S</u> écurité <u>S</u> anitaire et des <u>P</u> roduits de <u>S</u> anté
AMM	<u>A</u> ssociation <u>M</u> édicale <u>M</u> ondiale
AMM	<u>A</u> utorisation de <u>M</u> ise sur le <u>M</u> arché
AMIPS	<u>A</u> ssociation des <u>M</u> édecins et <u>P</u> rofessionnels des <u>I</u> ndustries de <u>S</u> anté
ANSM	<u>A</u> gence <u>N</u> ationale de la <u>S</u> écurité du <u>M</u> édicament et des produits de santé
ARC	<u>A</u> ttaché de <u>R</u> echerche <u>C</u> linique

B

BI	<u>B</u> rochure <u>I</u> investigateur
BPC	<u>B</u> onnes <u>P</u> ratiques <u>C</u> liniques

C

CH	<u>C</u> entre <u>H</u> ospitalier
CHU	<u>C</u> entre <u>H</u> ospitalier <u>U</u> niversitaire
CHRU	<u>C</u> entre <u>H</u> ospitalier <u>R</u> égional <u>U</u> niversitaire
CNIL	<u>C</u> ommission <u>N</u> ationale de l' <u>I</u> nformatique et des <u>L</u> ibertés
CNRS	<u>C</u> entre <u>N</u> ational de la <u>R</u> echerche <u>S</u> cientifique
CPP	<u>C</u> omité de <u>P</u> rotection des <u>P</u> ersonnes
CRF	<u>C</u> ase <u>R</u> eport <u>F</u> orm
CRO	<u>C</u> ontract <u>R</u> esearch <u>O</u> rganization

E

eCOA	e <u>C</u> linical <u>O</u> utcome <u>A</u> ssessment
EI	<u>E</u> vènement <u>I</u> ndésirable
EIG	<u>E</u> vènement Indésirable <u>G</u> rave
EMA	<u>E</u> uropean <u>M</u> edicine <u>A</u> gency (agence européenne des médicaments)
ePRO	e <u>P</u> atient <u>R</u> eproted <u>O</u> utcome

F

FFCD	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
-------------	--

I

ICH International Conference on Harmonization (conférence internationale sur l'harmonisation)

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médical

L

LEEM Les Entreprises du Médicament

O

OMS Organisation Mondiale de la Santé

P

POS Procédures Opérationnelles Standards

R

RBM Recherche BioMédicale

RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SOMMAIRE

Remerciements	1
LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	6
PARTIE I : ETAT DES LIEUX	8
I. Les essais cliniques	8
II. La Faisabilité	17
III. Déroulement d'une étude au niveau du centre	19
IV. Les déviations	21
V. Clôture d'une étude clinique	23
VI. La qualité des données	24
Partie II : Contribution personnelle	25
I. Méthode de réalisation	25
II. Résultats	29
III. Interprétation des résultats	43
Partie III : perspectives et points d'amélioration	48
CONCLUSION	50
REFERENCES	52
LISTE DES FIGURES	59
RESUME	60
ANNEXES	63

INTRODUCTION

Ce projet de fin d'études est le fruit de ma réflexion autour de plusieurs interrogations que j'ai eu avant même d'intégrer l'IS. En effet, une étude clinique est un long processus aboutissant à un résultat déterminant qui fera avancer la recherche et qui contribuera à améliorer la qualité de vie des patients dans leur quotidien que ce soit en thérapie ou en diagnostic avant même la mise sur le marché du produit étudié.

La conduite d'une étude dans un centre d'investigation est un processus délicat, fastidieux et qui peu importe son objectif, doit être pris en charge avec minutie, sérieux et dans le respect des bonnes pratiques cliniques décrivant une norme internationale relative à la bioéthique s'appuyant notamment sur les principes de la Déclaration d'Helsinki.

D'après l'article L. 1121-3 du Code de la Santé Publique: "Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques". En effet, l'application de ces règles, est obligatoire, tous les acteurs impliqués dans une étude clinique doivent posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour réaliser de façon appropriée leur tâches; et ce, jusqu'à en déclarer leur qualification dans un curriculum vitae à jour et dans tout autre document pertinent demandé par le promoteur.

L'infraction et le non-respect d'une de ces normes, nuira non seulement à la qualité et à l'intégrité des données entraînera également, dans des cas extrêmes, des sanctions administratives ou des poursuites pénales car la sécurité du patient en dépendra.

Se soucier de la qualité d'un essai clinique, mettre en place des procédures d'assurance et de contrôle de qualité, paraît naturel aujourd'hui. Pourtant, cela ne l'était pas auparavant.

Ce présent mémoire abordera principalement le thème de la conduite d'une étude clinique de sa faisabilité à sa clôture et aura pour problématique : « Comment améliorer la conduite d'un essai clinique pour éviter les déviations induisant d'office un retard dans la publication des résultats et le passage à l'étape supérieure ? ».

Au travers de cette problématique principale en découlera d'autres interrogations « Quels sont les critères pour qu'une étude soit faisable ? », « Comment se déroule une étude dans un centre d'investigation ? », « quels sont les moyens utilisés pour conduire une étude du début jusqu'à la fin en toute efficacité ? », « quels sont les points à apporter pour améliorer la prise en charge d'une étude ? ».

Afin de répondre à toutes ces questions, un état des lieux sera fait en première partie ou seront présentés les définitions des étapes clés d'une étude ainsi que les acteurs impliqués dans cette dernière.

La seconde partie fera office d'un travail personnel constitué de questionnaires ciblant médecins et attachés de recherche clinique dans un but de collecte d'informations afin d'en sortir avec des perspectives d'améliorations et d'évolutions dont celles-ci seront interprétés dans la troisième et dernière partie.

Enfin, je souhaite que ce mémoire soit comme un dictionnaire aux nouvelles générations souhaitant comprendre le déroulement d'une étude clinique dans un centre d'investigation et pour ceux qui seront curieux du métier d'arc hospitalier obtiendront je l'espère les informations nécessaires.

PARTIE I : ETAT DES LIEUX

I. Les essais cliniques

1. Présentation, qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. L'essai peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain (1).

Le développement d'un nouveau médicament ou d'un nouveau vaccin pour une indication thérapeutique donnée se déroule le plus souvent en quatre « phases » dont la première est dite "pré-clinique". Chaque phase peut comporter plusieurs essais. Quelles sont ces quatre phases ?.

Tout d'abord, la phase pré-clinique : se réalise in vitro puis in vivo sur des modèles d'animaux, elle permet de déterminer la dose maximale tolérée (*maximal tolerated dose*, MTD) qui représente la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer, la dose sans effet observable (*No Observed Effect Level*, "NOEL") et la dose sans effet toxique observable (*No Observable Adverse Effect level*, "NOAEL"). On pourra donc à partir de cette étape calculer la première dose maximale sécuritaire à utiliser chez l'humain., la dose sans effet toxique observable est convertie en dose équivalente chez l'humain (*Human Equivalent Dose*, "HED") (2).

Ces études sont constitutives d'une partie du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du futur médicament; elles répondent à des normes internationales de qualité scientifique et sont étroitement évaluées par les autorités de santé au moment de délivrer l'AMM (3). Pour diminuer le recours à l'expérimentation animale, des méthodes alternatives sont étudiées. Par exemple, la mise au point de tests sur des cultures de cellules humaines permet d'apprécier la toxicité d'un candidat médicament pour l'homme

de manière plus prédictive. Outre le fait que cette méthode puisse réduire le nombre d'animaux utilisés, elle est également économique et permet un gain de temps. Cependant, elles ne peuvent pas encore se substituer totalement aux expérimentations menées sur l'animal entier (4).

Phase I : cette étape aura pour but de cerner la toxicité du traitement A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains (10 à 40), sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables et de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les études suivantes (5).

Phase II : lors de cette phase il faudra démontrer l'efficacité du traitement et définir la dose optimale, les essais sont réalisés sur des malades (40 à 80). L'objectif étant de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I (6).

Phase III : lors de cette phase il faudra comparer l'efficacité du nouveau médicament au placebo ou à un médicament de référence s'il existe. Cette étape est menée sur de larges populations de malades (plusieurs centaines ou milliers) (7). Ces essais sont très souvent multicentriques, en d'autres termes, ils sont très souvent menés dans de nombreux centres d'études, hôpitaux). Les essais permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsqu'aucune thérapie n'existe). Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écarter tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables (5,6).

En ce qui concerne le dossier de demande d'AMM, en fonction des résultats des essais de phase III, le laboratoire promoteur pourra en faire la demande, ce qui permettra plus tard, la commercialisation du nouveau produit.

Phase IV ; Les essais post AMM) : Après leur commercialisation, les médicaments continuent à faire l'objet d'un suivi strict à long terme, dit post-AMM, afin d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration. On parle de pharmacovigilance (7).

Les essais de phase IV peuvent aussi être destinés à évaluer ce nouveau médicament approuvé dans des conditions d'administration différentes, par exemple la fréquence d'administration, le nombre de cures, la durée de la perfusion (13) ...

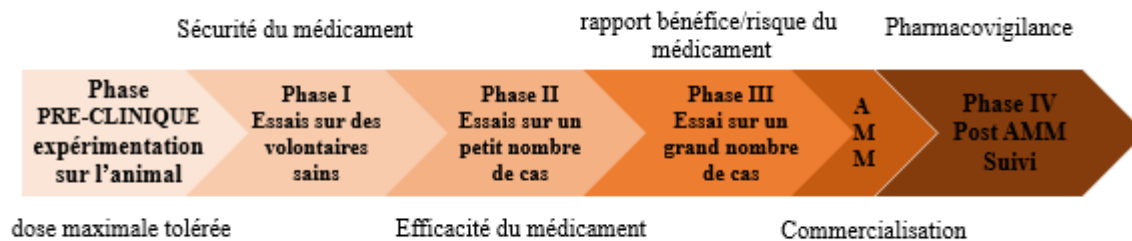


Figure 1 Les différentes phases de développement d'un médicament

2. Histoire de l'essai clinique

Le concept des essais cliniques est assez ancien, il a été introduit et formalisé par le philosophe et médecin Avicenne en 1025 apr. J.-C. Dans son ouvrage encyclopédique de médecine médiévale (livre des lois médicales), il établit les règles de l'expérimentation des médicaments, incluant un guide précis pour la pratique expérimentale (8), suivra, le précurseur des essais cliniques Frederick Akbar Mahomed (1849-1884) qui travailla pour le *Guy's Hospital* de Londres (9), qui a réussi grâce à ses essais cliniques à séparer les patients souffrant de néphrite chronique avec une hypertension artérielle. Il a aussi fondé le registre collectif des investigateurs de la *British Medical Association*.

Plus concrètement, Il est classique de faire remonter à James Lind en 1747 l'histoire du premier essai clinique dans la prévention du scorbut et à Claude Bernard en 1865 l'établissement des bases de la médecine expérimentale (10).

Sur le plan méthodologique, les essais sont mis au point dans les années 1920 par les statisticiens anglais (11). Sur le plan éthique, les essais sont encadrés depuis 1947 par le Code de Nuremberg(12).

Il faut donc attendre l'essor des thérapeutiques au milieu du 20ème siècle et l'évolution des concepts en méthodologie pour que soit réalisé le premier essai clinique comparatif randomisé en 1948 montrant les effets de la streptomycine significativement différents du placebo dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (10).

3. La réglementation des essais cliniques

Cette partie ne se veut pas exhaustive. Elle vise à donner une vision globale de la réglementation qui encadre les essais cliniques depuis l'apparition de la première loi jusqu'à aujourd'hui ainsi que son application en France.

La recherche clinique est une étape essentielle dans l'évaluation des médicaments. Les essais cliniques sont soumis à une méthodologie précise, mais également à des règles éthiques et de bonnes pratiques. Dans un ordre chronologique, le code de Nuremberg 1947¹, constitue le premier texte à prétention universelle sur le sujet, il représente les principes fondamentaux d'éthique de la recherche biomédicale qui se traduisent par une liste de dix critères ⁽¹⁵⁾ indiquant les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être considérées comme « acceptables ».

Ces notions ont donné naissance aux déclarations d'Helsinki de 1964 ⁽¹⁴⁾ (que l'on retrouve de façon quasi systématique en annexe de tout protocole clinique). Ce document officiel de l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde.

Adoptée en 1964 à Helsinki (Finlande), elle fut révisée plusieurs fois lors des d'assemblées générales notamment à Tokyo (Japon) en 1975 ou plus récemment à Fortaleza, (Brésil), octobre 2013 ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾.

C'est sur ces diverses déclarations que s'est appuyé le groupe de travail d'experts pour élaborer les premières Bonnes Pratiques Cliniques qui sont conformes à la déclaration d'Helsinki et qui sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part ⁽¹⁷⁾. Elaborées en 1987, elles ont été unifiées en 1997, et ont donné lieu à des directives qui ont à leur tour, permis aux états de fonder leurs lois respectives., Ces dernières décrivent les responsabilités et les attentes de tous les acteurs des essais cliniques, y compris les investigateurs, les moniteurs, les promoteurs et les comités d'éthique. On trouvera dans cette liste entre autres la conduite et le rapport d'essais cliniques, la qualification et la compétence de chaque acteur impliqué dans les essais cliniques.

¹ http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5

En 1978, fut créée la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, couramment appelée la CNIL, pour protéger la vie privée et les libertés individuelles à l'ère du développement informatique⁽¹⁸⁾. Elle a été revue plusieurs fois. Le 17 septembre 2020 elle a adopté de nouvelles lignes directrices et une recommandation concernant les cookies et autres traceurs, mettant ainsi à jour les précédentes lignes directrices. Ainsi, la CNIL a pour mission d'informer, de protéger les droits, d'accompagner la conformité et de conseiller, d'anticiper, d'innover et enfin de contrôler et sanctionner.

Viendra par la suite Loi Huriet-Sérusclat ², (droit français)1988 héritière de la réflexion de la déclaration d'Helsinki qui est venue combler un vide juridique et offrir un cadre aux recherches biomédicales, elle régit pour la première fois l'organisation de la recherche en France et la protection des personnes incluses dans la recherche ⁽¹⁷⁾, cette loi s'applique à toutes les recherches dites « interventionnelles » alors que les recherches « non interventionnelles » ne rentrent pas dans le cadre de la loi.

4. Le cadre réglementaire français

Depuis le 20 décembre 1988, les essais cliniques sont régis par la loi Huriet-Sérusclat³ qui s'est vue renforcée par la directive européenne du 4 avril 2001 relative aux essais cliniques de médicaments et de ses lignes directrices.

Cette directive a été traduite en loi de santé publique du 09/08/2004, une loi française conforme au droit français. Ce nouveau dispositif est entré en vigueur le 27 août 2006. Cette loi définit la « recherche biomédicale » comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales »⁴.

Viendra par la suite La loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine. Cette loi a été adoptée il y a quelques années, mais son décret d'application n'est paru que le 17 novembre 2016. Elle est donc entrée en vigueur à partir de cette date ⁽¹⁹⁾. Parmi les nouveautés de cette loi Jardé, on peut noter en plus du renforcement du rôle des CPP, la distinction de trois types de recherche:

² Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988

³ Daniel Defert, A. Fagot-Largeault, J.-P. Ghanassia, F. Lemaire, « La loi Huriet et le point de vue des malades » in *Consentement éclairé et recherche clinique*

⁴ Article L.1121-1

Tout d'abord, la recherche interventionnelle (à risque) : il s'agit de toute recherche impliquant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle. En pratique, cela correspond aux anciennes recherches biomédicales. Ce type de recherche impose un avis du CPP et une autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament).

La recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (nouveau type de recherche) : il s'agit de toute recherche comportant des risques et contraintes minimales ajoutés par une ou plusieurs interventions réalisées pour l'étude. La liste de ces interventions est fixée par arrêté, et décrit précisément ce qui relève du risque ou de la contrainte minimale. Ce type de recherche ne peut jamais être appliqué à un médicament. Ce type de recherche ne demande que l'avis du CPP. Néanmoins, le résumé de la recherche doit être transmis à l'ANSM pour information.

La recherche non interventionnelle : ; autrefois appelée "observationnelle" requiert un avis du CPP. On y trouve des études prospectives sur données, des études faisant appel à des questionnaires dans la mesure où ces études ne modifient pas la prise en charge du patient.

Quel que soit le type de dossier, l'information des participants inclus dans la recherche est obligatoire sauf dérogation accordée par le CPP (comme c'est le cas pour une étude épidémiologique). Il est nécessaire d'obtenir de chaque participant un consentement écrit et éclairé après avoir été informé par l'investigateur qui lui a remis, en amont, un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux (19).

Quel que soit le type de dossier, l'information des sujets inclus dans la recherche est obligatoire sauf dérogation accordée par le CPP (Étude épidémiologique), il est nécessaire d'obtenir de chaque participant un consentement écrit après information par l'investigateur et remise d'un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux (19).

5. Les essais cliniques en France

Accroître la position de leader de la France en matière de recherche clinique est essentiel à l'accès précoce pour les patients aux innovations thérapeutiques.

L'enquête⁵ "Attractivité de la France pour la recherche clinique", réalisée à l'initiative du Leem, dresse un état des lieux des essais cliniques initiés par les entreprises du médicament sur le sol français. Cette enquête, réalisée tous les deux ans depuis 2002, permet de suivre et d'évaluer la position de la France au sein de la compétition mondiale, d'identifier ses atouts et ses faiblesses, afin de proposer des axes de progrès (20).

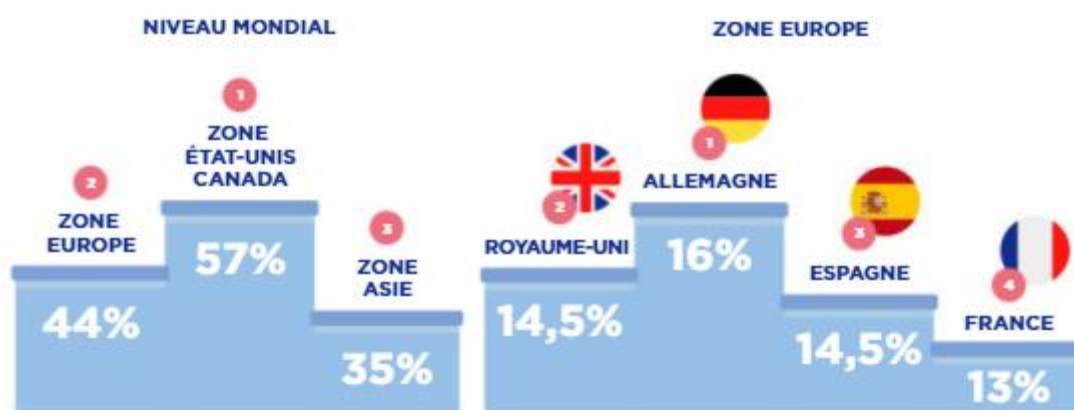


Figure 2 les essais cliniques sur le médicament en quelques chiffres (Leem octobre 2020)

La recherche clinique évolue dans un contexte international fortement compétitif, 5819 essais cliniques ont été initiés dans le monde dans la période 2018-2019, majoritairement dans les zones USA/Canada. Au sein de la zone Europe, la France est en 4^{ème} position avec une participation de 13% des essais mondiaux. (Figure 1) ? 46% des essais industriels initiés sur le territoire français en 2018-2019 concernent la cancérologie, en effet la France participe à 1 essai clinique sur 5 en oncologie dans le monde. Malgré des délais d'autorisation en diminution (41 jour pour l'ANSM), le démarrage des essais en France est toujours long : 204 jours pour inclure un 1^{er} patient. L'excellence des hôpitaux en France et

⁵ 10^{ème} enquête du Leem et sa synthèse : attractivité de la France pour la recherche clinique

dans leur capacité d'innovation est en effet, déterminée par le fait que les patients accèdent aux nouveaux traitements Les essais cliniques en pleine crise sanitaire (COVID-19).

De nombreux chercheurs et laboratoires à travers le monde se livrent, depuis plusieurs mois, à une course contre la montre pour trouver un vaccin sûr et efficace contre le Covid-19 (21) cette course n'a non seulement pas freiné les autres essais clinique mais à en plus, inciter de nouvelles études correspondante à l'infection COVID, impact du Covid sur la santé des patients notamment ceux atteints de cancer (22).

La situation épidémique n'a donc pas stoppé la reprise normale de la conduite des essais cliniques ceci se fait bien évidemment dans le respect des mesures de protection des participants à la recherche et des soignants (23).

6. Les acteurs intervenants dans les essais cliniques

L'initiative de l'essai clinique est assurée par un promoteur⁶: Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Il peut être industriel (français ou étranger) : industrie pharmaceutique (qui peut être représentée par une CRO (Contract Research Organization)) ou biotechnologie (24) ou bien institutionnel : hôpital, clinique privée ou institut (Centre de Lutte contre le cancer,), institut de recherche publique (INSERM, CNRS.), institut de recherche privée (Institut Curie, Institut Pasteur...), groupe d'investigateur académique (FFCD, GERCOR...).

Parmi les responsabilités du promoteur, outre le fait de mettre en place une étude, il doit être capable de gérer la planification budgétaire d'un essai clinique, d'assumer la responsabilité medico légale associée à la sa conduite de ce dernier, d'identifier et d'évaluer les risques potentiels de la recherche

L'investigateur est un individu médicalement qualifié (Ordre des Médecins) et est, responsable de la conduite de la recherche. Il inclut les patients dans l'étude et veille à leur la sécurité tout au long de leur participation à cette recherche. Peut être qualifié de "coordonnateur" (dans ce cas, il : coordonne la mise en place de l'essai dans un pays, il peut participer à la rédaction du protocole, il motive dans le recrutement des patients),

⁶ Art. CSP L1121-1

“principal” (gère la mise en place au niveau du site) ou “co-investigateur” (gère le recrutement des patients sur site mais il est limité dans le nombre de tâches par rapport à l’investigateur principal) (25).

L’Attaché de Recherche Clinique (l’ARC) : on en distingue deux types dont: l’ARC hospitalier (ou qualifié également comme Technicien d’Etudes Cliniques (TEC)) qui contribue à la réalisation de l’étude clinique sous la responsabilité d’un médecin investigateur., Un TEC travaille en milieu hospitalier ou au sein d’une structure académique. Et l’ARC promoteur qui lui, veille à la bonne qualité des données recueillies sur les sites d’investigations., L’ARC promoteur est l’interface entre le promoteur et l’investigateur ; et peut travailler soit en CRO, soit dans un laboratoire pharmaceutique, mais aussi en milieu hospitalier ou au sein d’une structure académique. Ces deux profils d’ARC sont soumis au respect du secret professionnel (26) et sont formés aux contraintes des essais cliniques (telles que respect de la loi, des BPC et du protocole).

Autre acteur dont le rôle est très important : le pharmacien ; Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s’y prêtent. Cette autorisation inclut, le cas échéant⁷, la réalisation par un pharmacien des opérations d’approvisionnement, de conditionnement et d’étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu (27).

On ne peut parler d’essai clinique sans le participant qui peut être un volontaire sain (témoin), ou un sujet atteint de maladie à étudier (cas), il y’a toutefois, une population qui est considérée comme à risque ou vulnérable: femmes enceintes ou allaitantes ,personne privée de liberté (détenus) mineurs <18 ans, Art. ou personnes ne pouvant pas donner leur consentement (8), on peut bien évidemment faire des études sur cette population mais il faudra peser les bénéfices par rapport aux risques, et bien sûr comme cité précédemment, chaque participant doit signé un consentement éclairé

Après que le promoteur ait obtenu toutes les approbations et les autorisations de la part du CPP⁸ (comité de protection des personnes) qui va évaluer les conditions de mise en place par le promoteur pour assurer la sécurité du participant, la pertinence du projet ainsi

⁷ Art. CSP L1121-13

⁸ <https://cnriph.sante.gouv.fr/>

que la qualité de la méthodologie et de l'ANSM qui va évaluer la sécurité, la qualité et l'utilisation appropriée du médicament ou de la technique lors d'un essai. En plus du CPP et de l'ANSM, nous trouveront également en terme d'instances réglementaire Le CCTIRS qui est le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé ainsi que la CNIL⁹ définis précédemment, ces deux derniers vérifient la sécurité - la confidentialité - l'information des données (fichier informatisé)(28).

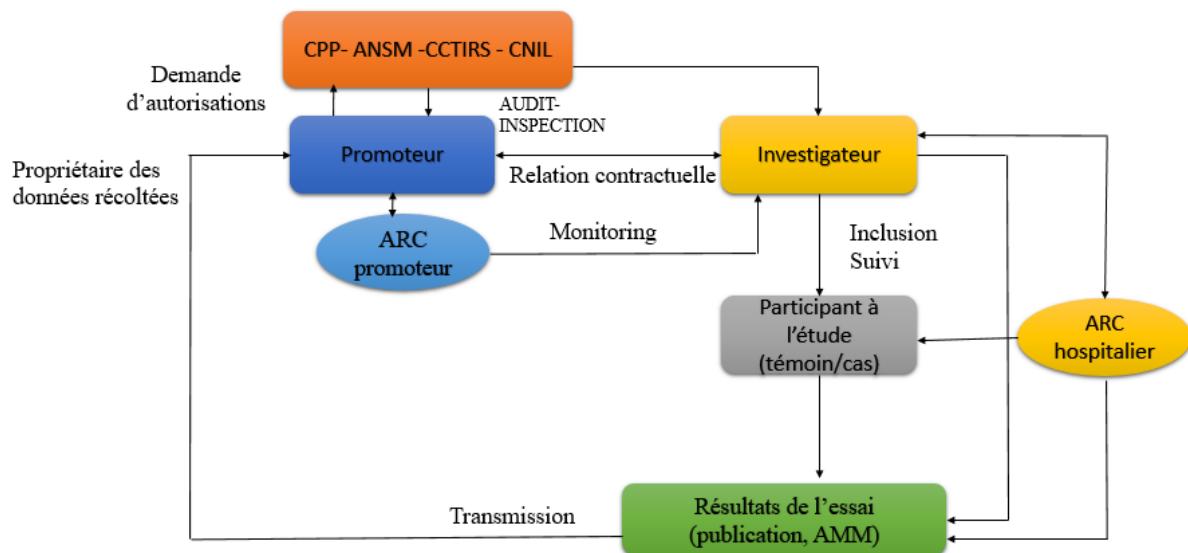


Figure 3 schéma récapitulatif des acteurs principaux impliqués dans une étude

Après avoir reçu ces autorisations, le promoteur représenté par ; le chef de projet dont la mission est de s'assurer du bon déroulement de l'essai, dans le respect de la réglementation en vigueur, (26) devra évaluer la faisabilité de l'étude qu'il proposera et ce, en transmettant des questionnaires de faisabilité auprès des investigateurs.

II. La Faisabilité

1. Présentation, qu'est-ce qu'un questionnaire de faisabilité ?

Commençons par définir très simplement ce qu'est une étude de faisabilité. Il s'agit d'un processus d'évaluation de l'aspect pratique, de la possibilité de mener à bien l'essai clinique proposé en termes de capacités internes et environnementales, de délais, d'objectifs et de coûts. Le questionnaire de faisabilité ou feasibility survey formalise une

⁹ <https://www.cnil.fr/fr/op.cit>

enquête effectuée par le promoteur avant de démarrer une étude clinique. Il est envoyé aux investigateurs de chaque centre afin d'évaluer leur temps de faisabilité, leur capacité à respecter les délais des inclusions, leur acceptabilité scientifique et méthodologique ainsi que leur intérêt au protocole (29) (voir annexe I).

Chaque étude est délimitée par un temps de faisabilité étant la durée de l'étude qui doit être respectée., Elle comporte le déroulement du protocole de l'inclusion du premier patient jusqu'à la dernière visite du dernier patient. L'enquête de faisabilité est également une étape d'identification de centres d'investigation potentiels et donc la première étape vers la sélection du site

2. Présentation du site d'investigation

A. Qu'est-ce qu'un site d'investigation ?

Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent."¹⁰ Le chef de projet travaillant pour le promoteur devra garantir que le site choisi aura bien les ressources humaines suffisantes pour la conduite, le matériel et les équipement adéquats ainsi que la sécurité des patients au sein de ce dernier, une autorisation doit être disponible en cas de recherche clinique pour le site, cette dernière est délivrée par l'ARS¹¹

J'ai donc réalisé un stage au sein du centre hospitalier de Saint-Quentin.



Figure 4 a- hôpital de Saint Quentin vu d'en haut, b- localisation de Saint-Quentin

¹⁰ Art. CSP L1121-13

¹¹ art. L.1121-13 du Code de la santé publique

B. Présentation du site de Saint Quentin

Ouvert en 1970, le centre Hospitalier de Saint-Quentin est le plus important de son secteur, il représente un total de 971 lits et places installés, ce qui fait de lui le plus grand Centre Hospitalier général de Picardie. Établissement pivot du Territoire de Santé Aisne Nord Haute Somme, il représente 59% des capacités en lits et places en médecine, chirurgie et obstétrique de ce secteur.

C. Présentation de l'unité de recherche clinique

Créée en 2010, l'Unité de Recherche Clinique (URC) implantée est témoin des ambitions du centre hospitalier permettant entre autres à l'établissement de s'approprier une place dans un domaine en plein essor que constitue la recherche clinique. C'est aussi un moyen judicieux de renvoyer une image dynamique et soucieuse de l'évolution de la santé et ainsi, permettre d'accroître son pouvoir attractif.

L'URC se situe au 14^{ème} étage du bâtiment B du centre hospitalier, elle est principalement en relation avec les services d'hématologie, oncologie et pneumologie, puisque l'essentiel des études cliniques a lieu dans ces services. On retrouve à la direction de cette unité Monsieur le Docteur Reda GARIDI, hématologue et chef du service d'onco-hématologie. Au sein de l'URC travaillent, des Attachés de Recherche Clinique (30). Ainsi que des stagiaires qui viennent chaque année dans le cadre d'une validation d'un diplôme

L'URC reçoit la visite d'ARC promoteurs pour assurer les monitorings qui travaillent en étroite collaborations avec les ARC de site, les pharmaciens ainsi que les médecins du centre.

III. Déroulement d'une étude au niveau du centre

Le déroulement d'une étude dans un centre se fait en trois phases : l'initiation, le suivi et le post-étude

1. L'initiation :

Étape au cours de laquelle une faisabilité médicale est réalisée et une planification est établie

A. Faisabilité médicale

Une fois la faisabilité du promoteur réalisée, l'investigateur au sein du site procédera à une faisabilité médicale dont les points clés seront: le besoin thérapeutique, la possibilité de recrutement de patients (qualité / nombre), la définition des points bloquants ainsi que, la réalisation des examens complémentaires du point de vue technique et qualification du personnel (31). L'objectif de cette faisabilité médicale est de vérifier l'intérêt du protocole. De cette étape en découlera la signature des contrats et de la commencera l'examinations du protocole en détail ce sera l'étape de la planification (préparation)

B. La planification

Au cours de cette étape, il y'aura désignation d'une équipe référente (médecins, ARC, pharmaciens, infirmiers...), lecture critique du protocole et soulever les points critiques, Identification des différents circuits (communication, échantillons, circuit des UT) Identification du risque médical et du circuit d'urgence (sécurité du patient, permanence médicale...) ainsi qu'une création d'une Liste tous les documents

2. Le suivi :

Cette étape comprend une organisation ainsi qu'une réalisation des tâches

A. L'organisation

C'est à ce moment-ci que la mise en place de l'étude est réalisée, l'organisation se fait dans les tâches suivantes : Validation des circuits (communication, échantillons...), Validation du fonctionnement du matériel, mise en place des procédures de sécurité, Vérification de la procédure de levée d'aveugle (s'il y'en a) et la Création des documents administratifs de l'étude

B. La réalisation

C'est l'étape des inclusions, des recueils de données et du pilotage de l'essai, lors de cette étape des réunions internes de suivi sont réalisées (Contrôle Qualité) ainsi que la Planification des visites de monitoring (Surveillance et Vérification) (32)

3. Le Post étude

Une fois que la clôture est faite (on retrouvera sa définition ainsi que son déroulement un peu plus tard dans cette partie) un bilan est dressé par le centre il consistera à rassembler et lister tous les points critiques rencontrés au cours de l'étude, Identifier les points à reporter au promoteur, statuer sur l'objectif de recrutement, et d'examiner les indicateurs de recrutement (pour les volontaires sains si applicable)

Viendra l'étape de l'amélioration continue de la qualité, étape très importante qui permet de mettre en place les axes d'amélioration identifiés de réviser les documents (procédures, modes opératoires) ainsi que la formation du personnel cette et ainsi prévenir des éventuelles déviations qui iront à l'encontre des bonne pratiques clinique (BPC)

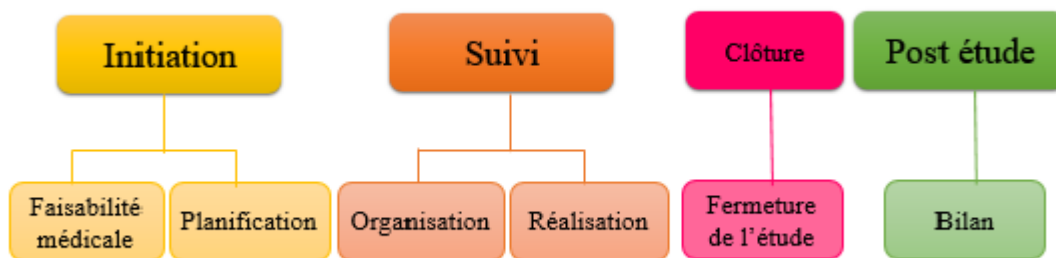


Figure 4 Déroulement d'une étude dans un centre

IV. Les déviations

Toute recherche clinique doit être conforme à la proposition de recherche approuvée par le Comité d'Ethique, aux conventions éthiques (Bonne Pratique Clinique, Déclaration d'Helsinki) et au cadre légal en vigueur régissant la protection des participants., s'il y'a non compliance à ces derniers ; cela s'appelle une déviation

Elles peuvent être intentionnelles, le fait de l'ignorance d'un membre de l'équipe de recherche ou le résultats d'un défaut d'organisation (exemples: données de laboratoire manquantes, non vérification des critères d'inclusion/exclusion, visite de suivi manquantes, etc.) (33). Il existe plusieurs types de déviations :

Déviations mineurs : Conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité et au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données, un exemple pour ce type de déviation ; Erreur dans la conservation d'un prélèvement, ceci peut altérer les résultats. Néanmoins, cette erreur peut être corrigée en temps voulu et être résolue. Il n'Ya pas de sanctions à ce type de déviation, il y'aura juste une remise à l'ordre avec un Besoin d'amélioration des conditions, pratiques et processus

Déviations majeurs : Conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité et au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données, comme conséquence possible à ce type de déviations ; Des données peuvent être refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales peuvent être engagées

Déviations critiques : Conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité et au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données, comme conséquences Des données peuvent être refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales peuvent être engagées, Refus d'AMM, Décision de police sanitaires (suspension des essais par exemple), Poursuite pénale (transmission au procureur de la République compétent) (34).

La non obtention de l'approbation pour une étude ou la non remise d'un exemplaire du document d'information et consentement au participant. Sont des exemples de déviations critique et majeurs (33).

Exemple de cas réels : Cas du le cas du Médiator® : Le benfluorex, commercialisé sous le nom de Mediator par les laboratoires Servier de 1976 à 2009 (35), est un principe actif pharmaceutique, chimiquement proche de la norfenfluramine, une substance toxique elle-même très proche de l'amphétamine (36). De 1976 à 2009, près de deux millions de personnes ont fait l'objet d'une prescription de Mediator (37).

Ce médicament destiné aux patients atteints de diabète type 2, dit « gras » (car associé à une surcharge pondérale). Il a également été prescrit, hors indications thérapeutiques remboursables, aux patients désireux de perdre du poids (38). Une conséquence de la prescription hors AMM est que la remontée des informations de pharmacovigilance (effets indésirables) s'en trouve réduite. En effet, la responsabilité des médecins est engagée

quand il s'agit de prescrire un médicament hors AMM ; exemple du Dr Pierre Dukan qui a été sanctionné par l'Ordre des médecins suite à une plainte d'une patiente à qui il avait prescrit du Médiator hors AMM et ce dernier est loin d'être le seul dans situation (39), son retrait du marché fut le 30/11/2009 après avoir analysé de nouvelles données montrant l'efficacité modeste de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2" et confirmant le "risque d'atteinte des valves cardiaques", pouvant entraîner une insuffisance cardiaque selon l'agence du médicament (Afssaps) (40).

Après plusieurs années de procès qui ont commencé en mi-février 2010 et sont terminés en juin 2020, la décision des juges sur la responsabilité des prévenus, ainsi que sur les demandes d'indemnisation des victimes et des organismes de protection sociale, est attendue fin mars 2021 (41).

Egalement comme exemples de Cas de déviations l'affaire du Vioxx® ou Incident de Rennes et l'affaire du BIA 10-2474 (41).

V. Clôture d'une étude clinique

La fermeture du centre intervient lorsque les inclusions sont terminées et que Le suivi des personnes participant à la recherche est terminé conformément au protocole, ou de façon prématurée selon la décision notifiée par le promoteur ; ceci se passe dans les situations suivantes : Arrêt de participation d'un centre, absence d'inclusion ou trop faible recrutement et ou Non-respect du protocole, des BPC, voir fraude (42).

A ce moment-là, la base de données est gelée dans tous les centres qui ont été ouverts et qui ont reçu du matériel/produit qu'ils aient ou non inclus des patients Sur place, par courrier. La visite de clôture met un terme à la participation du centre à l'essai (43).

La visite de clôture aura pour but de valider les dernières données (CRF, consentement, EIG, perdu de vue, finalisation des listes des patients inclus, requêtes ou queries sur le CRF...), de gérer des traitements et les retours, de faire l'Inventaire du matériel de l'essai, établir la mise à jour des documents réglementaire et de récupérer des documents à archiver par le promoteur (42.43).

VI. La qualité des données

Pour finir cette partie I des états des lieux, un petit point sur la qualité des données pour bien comprendre leur importance dans une bonne conduite d'une étude clinique, celles-ci font parties des champs les plus importants dans le développement d'un médicament qui doit faire l'objet de normes de qualité (44).

Ces normes-là, sont des critères organisationnelles et éthiques, encadrées par la loi, pour garantir la sécurité des participants. Ce dispositif s'appuie sur une réflexion approfondie visant à protéger la personne participant à une recherche, quelle qu'elle soit (mineur, majeur protégé, majeur, personne malade ou vulnérable, volontaire sain) (37) ainsi que ses données.

Qu'est-ce qu'une donnée dans le cadre d'une étude clinique? toute donnée contributive à l'objectif d'une étude est concernée par cette analyse. Il s'agit particulièrement des données décrivant et fournissant des éléments de vérification des états et événements de santé, des antécédents et autres caractéristiques cliniques et comportementales des patients, les procédures diagnostiques et leurs résultats, des traitements et interventions, de l'observance et de la persistance, etc. Ces données peuvent être utilisées entre autres pour sélectionner et définir la population, comme facteurs d'exposition, facteurs d'ajustement et critères de jugement (Alla et al, 2013).

En application des BPC, tout essai clinique doit faire l'objet de contrôles de qualité de ces données réalisées par les ARC mandatés par le promoteur de la recherche.

Ces contrôles concernent principalement le respect de la loi et des réglementations, le respect du protocole ainsi que l'authenticité et l'exhaustivité des données recueillies par l'investigateur en cours d'essai et qui seront analysées pour produire un résultat.

La qualité de l'essai peut également être vérifiée lors d'audits réalisés par le promoteur ou par un auditeur indépendant mandaté par le promoteur et lors d'inspections réalisées par les inspecteurs assermentés de l'ANSM ou des autorités d'autres pays (45).

Pour qu'une donnée soit considérée comme étant de qualité, il faut qu'elle soit validée fiable et précise ceci dans le but d'être exploitée à des fins de développement et de recherche.

Partie II : Contribution personnelle

I. Méthode de réalisation

1. Réalisation d'une enquête par questionnaire

Afin de répondre à la fois à la problématique liée à mon mémoire qui rappelle la, est « Comment améliorer la conduite d'un essai clinique pour éviter les déviations induisant d'office un retard dans la publication des résultats et le passage à l'étape supérieure ? » et aux questions qui en découlent, deux questionnaires ont été réalisés, le premier ciblant les médecins impliqués dans la recherche clinique (toutes spécialités confondues) et le second destiné aux attachés de recherches clinique de tous milieux (hospitalier, CRO ou promoteur). Le but étant de collecter un maximum de données qualitatives et quantitatives afin de les traiter au mieux, d'en tirer une conclusion plus facilement pouvant être utile à chaque étape d'un essai clinique et aussi afin d'analyser la perception, le vécu de chaque répondant face à des situations définies.

2. La méthode d'enquête

L'enquête menée à travers ces deux questionnaires ciblant deux populations distinctes a été réalisée pendant une période brève du 22 mars 2021 au 30 avril 2021., Les questionnaires ont été digitalisés sur Google form, un outil simple d'utilisation, gratuit et facile d'accès pour tous. C'est une innovation dans la capacité à recueillir les données de manière rapide, efficace et à les exploiter.

Les liens d'accès aux questionnaires ont été partagés par e-mail., Les questionnaires étaient anonymes et le remplissage ne prenait que trois minutes.

L'inconvénient à ce mode de transmission par voie électronique est le nombre limité de répondants. En effet, il existe une majorité de professionnels, qui, par manque de temps, ne consultent pas leur boîte mail.

3. La population de l'étude

Le premier questionnaire ciblait des médecins ayant participé au moins une fois à un essai clinique, de toute spécialité confondue (Oncologie, Hématologie, Pneumologie, Gériatrie, Médecine Interne, Réanimation...), provenant aussi bien d'un milieu privé que publique. Avec du recul, j'aurais pu rajouter une question en lien avec la spécialité et une autre pour le lieu d'exercice (ville, Centre Hospitalier (CH), Centre Hospitalier [Régional] Universitaire (CH[R]U), ...) pour obtenir deux données supplémentaires en statistiques.

Le second questionnaire ciblait des ARCs issus de l'hôpital, CRO ou promoteur.

Les sujets étaient volontaires.

4. La formulation des questions

La réalisation des questionnaires n'est pas une tâche facile, cela a demandé beaucoup de temps, de réflexion et de corrections. Chaque question a été travaillée, reformulée à plusieurs reprises afin d'être en adéquation avec la réalité et d'obtenir une question qui sera simple, compréhensible, le moins long possible pour les lecteurs. De plus, les questions ont été formulées de sorte à être exploitables lors de la collecte des données. Les deux formulaires sont composés de questions fermées pour cadrer et valider une suggestion, et par la même occasion, pour limiter le nombre de réponses possibles afin d'être capable d'analyser convenablement.

Les questions étaient à choix multiple.

A. Questions destinées aux médecins

Le formulaire comportait 14 questions (voir annexe II), dans lesquelles j'ai souhaité aborder plusieurs points ciblant toutes les étapes de la réalisation et la conduite d'un essai clinique. J'ai principalement insisté sur la faisabilité d'une étude en ajustant des questions sur : l'implication du médecin: (question 1 : « *Selon vous, quels sont les facteurs limitant votre participation à une étude ?* », question 2 : « *Quelles sont vos motivations pour participer à une étude ?* », (question 11 : « *Quelles sont les questions que vous vous posez avant de participer à une étude ?* »), (question 12 : « *Selon vous, qu'est ce qui mobilise le plus votre attention dans une étude clinique ?* ») et sur l'implication du centre (question 3 : « *Selon vous, quels sont les facteurs limitant votre centre à participer à une étude ?* », question 4 : « *Selon vous, quels sont les critères qui définissent la sélection d'un centre ?* »,

Des questions relatives à la sélection des patients ont également été posées (question 5 : « *Quels sont les facteurs limitant la sélection des patients dans une étude ?* », question 6 « *En plus des critères d'éligibilité respectés dans un protocole, sur quels paramètres vous basez-vous dans le choix d'un patient ?* »).

Mais aussi sur les obstacles que le médecin peut rencontrer lors d'un essai clinique (question 7 : « *Avez-vous déjà rencontré des obstacles dans une ou plusieurs des étapes suivantes ?* », (question 8 « *Avez-vous été confronté à l'un des obstacles suivants avec le promoteur ?* » et (question 13 : « *Avez-vous eu un sujet de discorde dans le cadre d'une étude avec l'un des acteurs suivants dans le cadre d'une étude ?* »).

Nous pouvons également retrouver des questions concernant les déviations (question 10 : « *Selon vous, quels sont les moyens pour éviter des déviations lors d'une étude ?* ») ainsi que deux autres questions sur les points à améliorer (question 9 : « *Selon vous, quels sont les points à améliorer dans une étude clinique ?* », question 14 : « *En tant que professionnel impliqué dans la recherche, souhaiteriez-vous ?* »).

B. Questionnaire destiné aux ARC

Le questionnaire destiné aux ARCs comportait 15 questions abordant des points précis mais en conservant tout de même des questions similaires entre les deux questionnaires du fait que ces deux acteurs travaillent dans le même domaine, à savoir, la recherche clinique (voir annexe III). Le but étant d'obtenir de nombreuses réponses mais pas trop afin d'être en mesure d'aboutir à des analyses valables et précises.

La première question portait sur la connaissance du milieu où exercent les ARCs (Question 1 : « *Êtes-vous ? a) ARC hospitalier (TEC) ; b) CRO; c) promoteur ?* »).

D'autres questions concernaient l'implication et la motivation des ARCs (Question 2 : « *Quelles sont vos motivations pour participer à une étude ?* » ; , question 9 : « *Quels sont les paramètres que vous prenez en compte avant de participer à une étude ?* » ; , question 10 : « *Selon vous, qu'est-ce qui mobilise le plus votre attention dans une étude clinique ?* » ; , question 11 : « *Qu'est-ce qui motive votre choix dans la participation à une étude ?* » et enfin, la question 12 : « *Selon vous, quelle est l'étape que vous appréhendez le plus au cours d'une étude clinique ?* »).

D'autres questions étaient relatives à la sélection des centres : (question 3 : « *Selon vous, quels sont les facteurs limitant un centre à participer à une étude* »; question 7 : « *Selon vous, quels sont les critères qui définissent la sélection pour le choix d'un centre ?* »).

Des questions portaient sur les obstacles rencontrés lors d'un essai clinique (question 4 : « *Avez-vous déjà eu des obstacles dans une des étapes suivantes ?* »; question 5 : « *Avez-vous été confronté à un des obstacles suivants ?* » et la question 15 : « *Avez-vous eu un sujet de discorde dans le cadre d'une étude avec l'un des acteurs suivants dans le cadre d'une étude ?* »).

Enfin d'autres questions abordaient les thèmes suivants : les déviations, au travers de la question 8 : « *Selon vous, quels sont les moyens pour éviter des déviations lors d'une étude ?* » ; la clôture d'une étude avec la question 14, en lien avec la clôture d'une étude : « *Selon vous, une clôture anticipée d'une étude est synonyme de [...]* ».

Structurer ces questionnaires avec ces diverses questions ciblant les différents thèmes listés ci-dessus était voulu. Effectivement, le but était d'être capable d'extraire un maximum de difficultés rencontrées afin d'y remédier en apportant des solutions pouvant permettre d'améliorer les conditions et ainsi de conduire un essai clinique avec efficacité.

Mon objectif de départ sur le nombre de retour des questionnaires était de 50 pour chaque population afin d'avoir des résultats statistiques satisfaisants et significatifs., Malheureusement le manque de temps a joué en ma défaveur. Toutefois, je reste satisfaite du nombre de réponses obtenues puisqu'elles s'approchent de mon but initial. En effet, j'ai eu 43 retours pour les ARCs et 38 pour les médecins. Cela s'explique, d'une part, par le fait que je ne disposais que d'un délai très court entre l'élaboration des questionnaires, les modifications à apporter si besoin, la distribution de ces questionnaires par voie électronique et l'attente des réponses. D'autre part, au vue de leur activité professionnelle et de leur quantité de travail importante, des ARCs et des médecins n'ont pas souhaité y participer, pensant qu'y répondre pouvait être chronophage.

5. Méthodologie de l'analyse des données

L'avantage d'utiliser Google Form, est qu'il donne des résultats directement exploitables. En effet, des graphiques avec des pourcentages sont prêts à être analysés., Ceci représente un gain de temps par rapport aux questionnaires traditionnels sur papier pour lesquels il faut retranscrire toutes les réponses collectées sur un fichier, tel qu'un Fichier Excel et faire ressortir des statistiques au travers de graphiques prédéfinis. Toutefois, j'ai voulu compléter et illustrer des résultats, des paramètres non exploités par Google Form.

II. Résultats

1. Traitement des données par analyse descriptive

Puisque ces deux types de questionnaires comportent des questions communes, nous retrouverons dans les lignes ci-dessous, dans un premier temps, une analyse correspondant aux questions dédiées spécifiquement aux médecins, puis dans un second temps, une analyse des questions dédiées aux ARCs. Enfin, sera présentée une analyse comparative faite à partir des questions communes.

2. Analyse des résultats du questionnaire destiné aux médecins

A. L'implication des médecins

Il semblerait que le temps soit considéré comme étant le principal facteur limitant quant à la participation des médecins aux études de Recherche Clinique (comme nous pouvons le voir dès la question n°1). Le temps est considéré comme étant le paramètre le plus impactant dans leur contribution ; 81.6% d'entre eux ne pourraient y participer pleinement par manque de temps. (Figure 6). En effet, l'activité relative aux essais cliniques représente une activité chronophage, demande beaucoup de rigueur, d'organisation, et ce, notamment dans l'inclusion des patients. 84.3% des médecins affirment être principalement mobilisés au cours de deux étapes dont l'inclusion des patients et leur suivi (cf. Question 12). De plus, 50% jugent que la charge administrative liée à la recherche clinique est très lourde et est même qualifiée de "pesante" sur leur temps de travail.

Lors de cette analyse, il en ressort également deux autres facteurs limitants quant à leur implication dans une étude de Recherche Clinique. A la deuxième place, nous

retrouvons comme facteur limitant, le manque d'intérêt à certains protocoles (31.6%) puis en troisième place, le manque de patient potentiellement éligibles dans certaines pathologies (28.9%).

Ce dernier (le protocole), suscite le plus d'interrogations chez les médecins (68.4% question 11). De ce fait, la rédaction de ce dernier doit être fluide et efficace, le contenu (pathologie, traitement, les doses...) doit être mentionné de manière simple, précise et claire, le contraire le rendrait inintéressant pour les médecins ce qui confirme leur réponse en question 1. L'intérêt à l'étude avec tous ce qu'elle comporte comme innovation, l'espoir pour les patients, fait également partie des paramètres pris en considération par les médecins ? 84.2% l'ont confirmé (figures 7-8). En résumé nous retiendrons. Le temps, le protocole et l'étude en elle-même de ces trois questions.

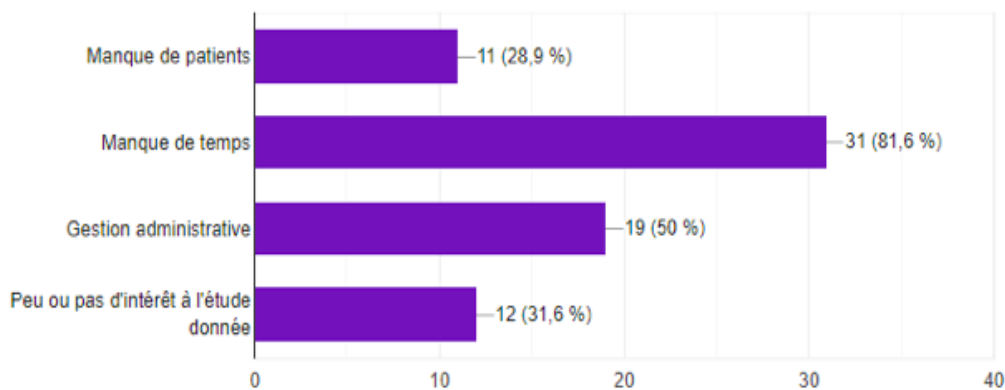


Figure 5 Histogramme représentant les facteurs limitants les médecins à la participation à un essai clinique (Question 1)

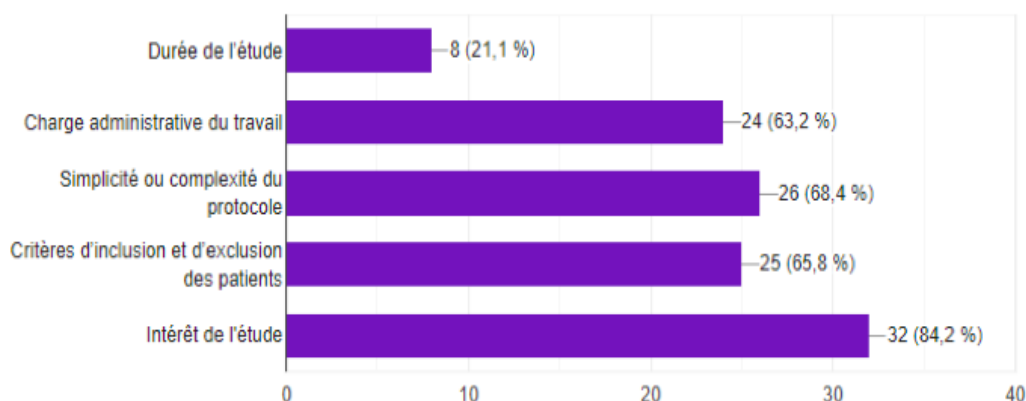


Figure 6 Histogramme représentant les interrogations des médecins avant le début d'un essai (Question 11)

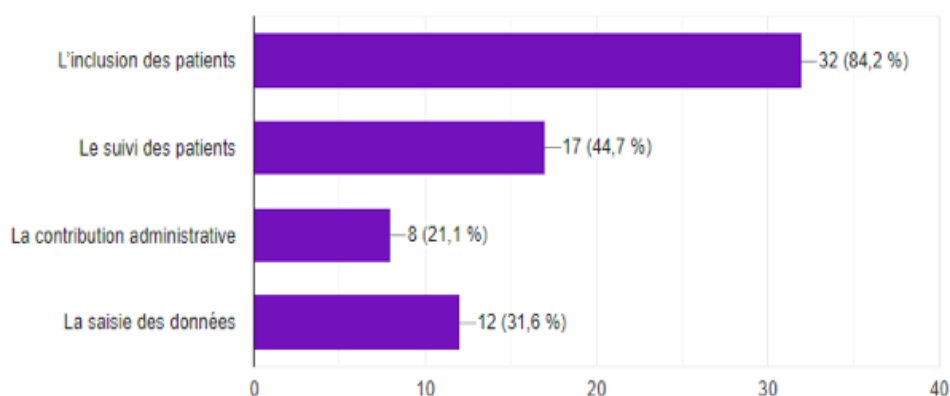


Figure 7 Histogramme représentant les paramètres qui mobilise le plus l'attention des médecins (Question 12)

B. La sélection des patients

La sélection des patients ne se fait pas au hasard, des critères d'éligibilité doivent être respectés, outre cela, les médecins se basent sur d'autres paramètres leur permettant de choisir le bon profil patient. Parmi ces derniers, on peut y retrouver deux paramètres essentiels pour les médecins, d'une part, la compliance du patient au cours d'une étude (86.8%) et le recours au traitement de l'étude qui représenterait un réel bénéfice thérapeutique pour le patient (63.2%).

Une fois que le médecin aura choisi le patient dans un essai donné, celui-ci a le droit de refuser la participation, 73.7% ont confirmé cela (Figure 9).

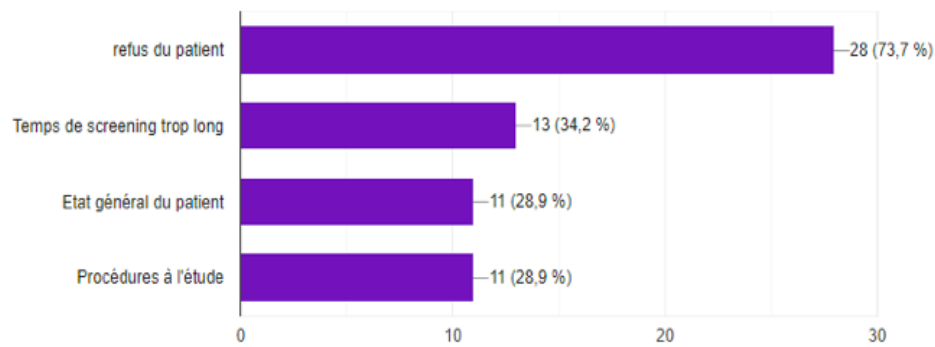


Figure 8 histogrammes des facteurs limitants la participation des patients (Question 5)

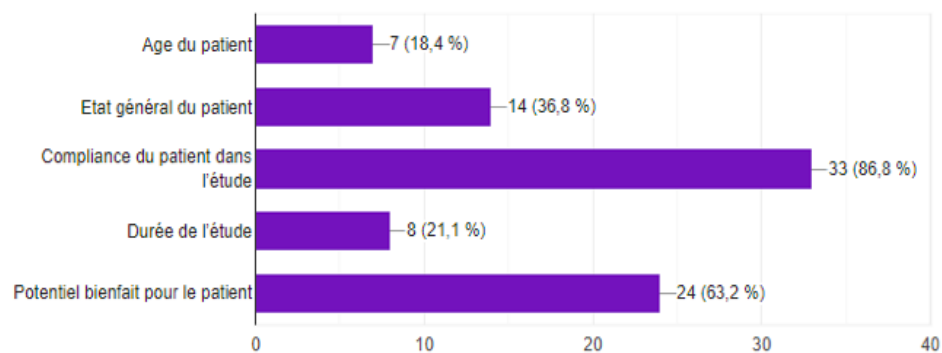


Figure 9 histogramme des paramètres de selection des patients (Question6)

3. Analyse des résultats du questionnaire destiné aux ARC

Pour ces questionnaires, j'ai obtenu des réponses de la part de; 23 ARC hospitaliers, 10 ARC promoteurs et 11 ARC CRO (question1) (figure 11)

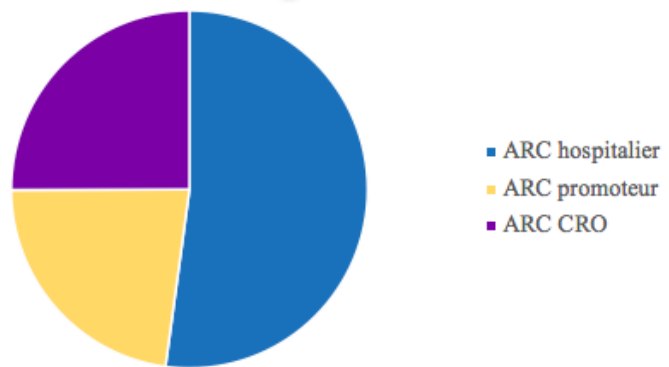


Figure 10 distribution des ARC ayant répondu au questionnaire (Question 1)

A. Implication de l'ARC

Dans un premier temps, je souhaitais connaître la perception qu'ont les ARCs face à différentes situations. La deuxième question ("Quelles sont vos motivations pour participer à une étude ?") et la onzième ("Qu'est-ce qui motive votre choix dans la participation à une étude ?") se ressemblent mais la nuance entre ces interrogations est la suivante : d'un côté, il s'agissait d'aborder la participation à une étude de recherche clinique en général ; de l'autre, je voulais faire ressortir les raisons principales qui pouvaient motiver davantage un ARC dans sa participation à une étude. Nous remarquons que 86% des répondants sont intéressés par la pathologie, ce qui est logique, car il y a énormément de choses à apprendre.

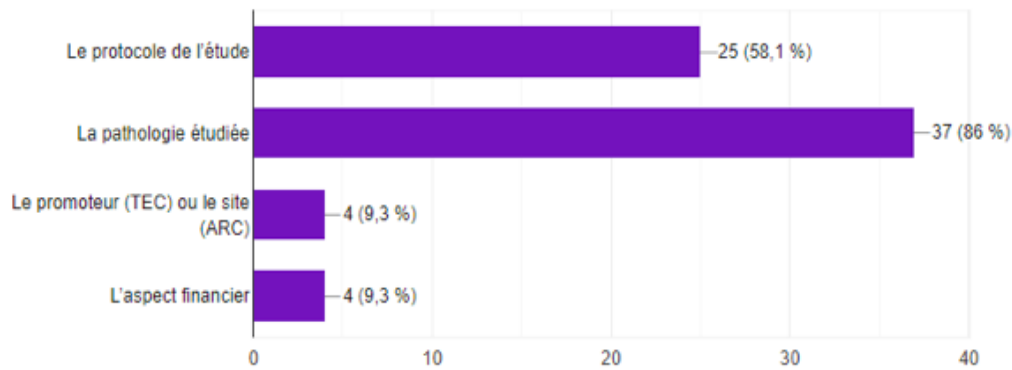


Figure 11 Histogramme représentant les motivations des ARC dans une étude donnée
(Question 11)

Rappelons ce que je posais respectivement en question n°9 et n°10 : "Quels sont les paramètres que vous prenez en compte avant de participer à une étude ?" et "Selon vous, qu'est-ce qui mobilise le plus votre attention dans une étude clinique ?". Pour ces deux questions, la réponse à laquelle ont répondu les ARCs tourne autour principalement du thème relatif au patient. En effet, pour la question 9, 48.8% donnent une importance capitale aux critères d'inclusion et d'exclusion des patients ; pour la question 10, on peut observer que le suivi des patients (74.4%) et l'inclusion de ces derniers (60.5%) requièrent une concentration et une attention très importante afin de ne faire aucune erreur, aucune déviation (surtout majeure) au protocole. Pour ce qui est de la question 12 qui aborde les points que les ARCs appréhendent le plus, 60.5% redoutent l'audit, une étape où il faut être minutieux avec tous les documents nécessaires, cela peut effectivement être stressant, une explication sera donnée dans la troisième partie.

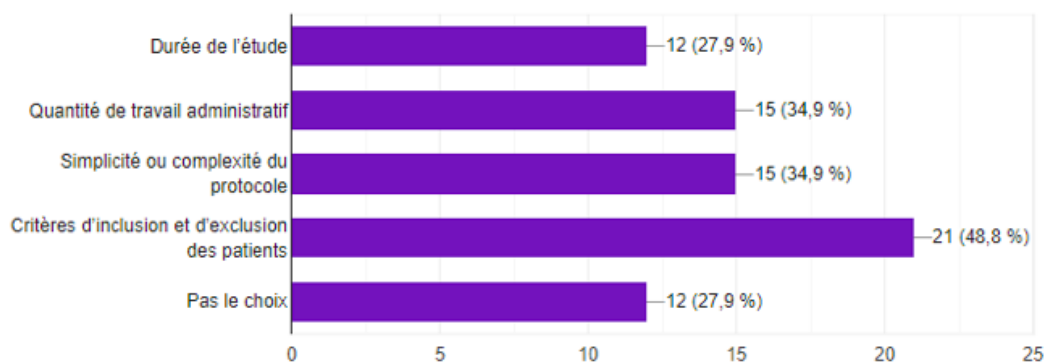


Figure 12 Histogramme représentant les interrogations des ARC avant le début d'un essai
(Question 9)

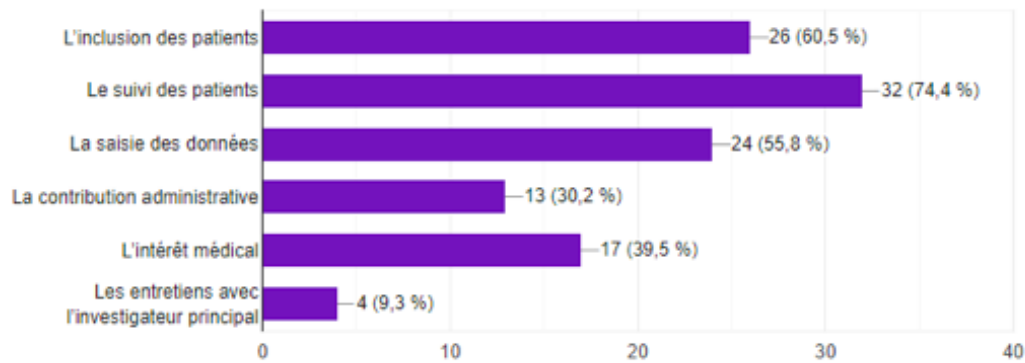


Figure 13 histogramme des tâches qui mobilise le plus l'attention des ARCs (Question10)

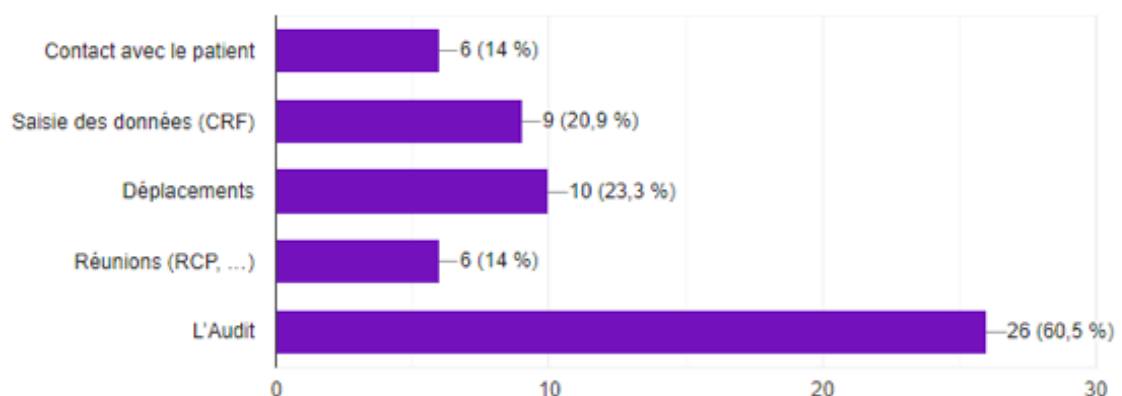


Figure 14 histogramme des étapes que redoutent les ARCs (Question 12)

B. La clôture anticipée d'une étude

J'ai trouvé à titre personnel que cette question était très pertinente. En effet, une clôture anticipée peut se faire pour de nombreuses raisons ; soit en cas de réussite d'un protocole soit en cas de non inclusion sur un long terme (manque de file active de patients, maladie rare, etc...).

Une fermeture est dans ce cas une solution qui permettra de limiter les pertes financières et un gain de temps pour les deux parties 48,8% et 23,3% l'ont confirmé (voir figure 16).

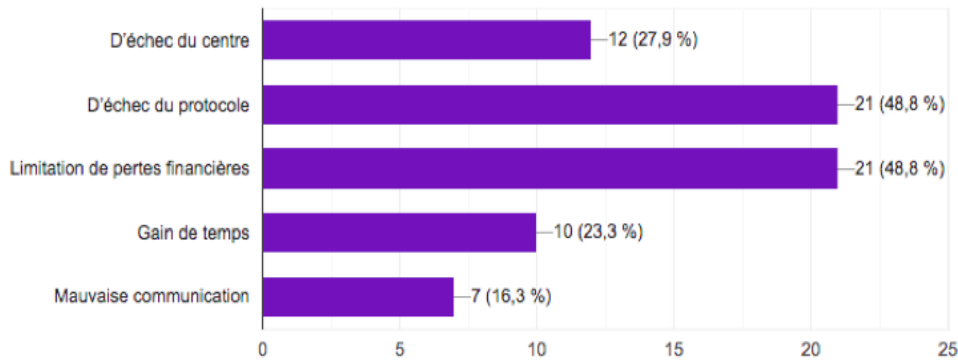


Figure 15 histogramme représentant les raisons d'une clôture anticipée (Question 14)

4. Analyse des résultats aux questions communes

A. La motivation

Les médecins et les ARCs participant à des essais cliniques ont tous plus ou moins les mêmes objectifs. Cependant, ils ont répondu majoritairement au fait que, contribuer à la recherche et au développement faisait partie de leur motivation principale, avec 64,7% pour les ARCs et 73,7% pour les médecins (Figure 17).

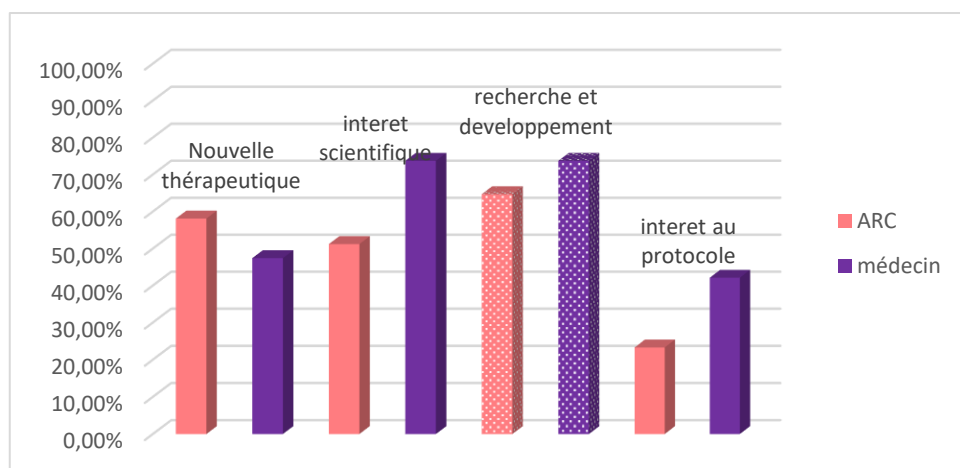


Figure 16 Histogramme représentant la motivation des médecins (Question2-Médecins), (Question2- ARCs)

B. Implication du centre

La sélection d'un centre d'investigation dépend de plusieurs éléments. 52.6% des médecins et 72.1% des ARCs identifient tous deux le manque d'acteurs impliqués dans la recherche clinique comme étant un frein à la sélection d'un centre (Voir figure 18).

Pour ce qui est de la question relative aux critères de sélection d'un centre, les médecins et ARCs ont répondu de manière semblable. Comme l'illustre la figure 19, nous retrouvons pratiquement le même taux de réponses concernant les ressources humaines, les ressources matérielles, l'expérience de l'IP et l'efficacité dans la conduite d'une étude clinique. Notons, que cette dernière réponse a été majoritairement choisie. En effet, 76% des médecins et 83.7% des ARCs jugent que, pour qu'un centre soit sélectionné, celui-ci doit être en mesure de mener et conduire à bien l'étude proposée.

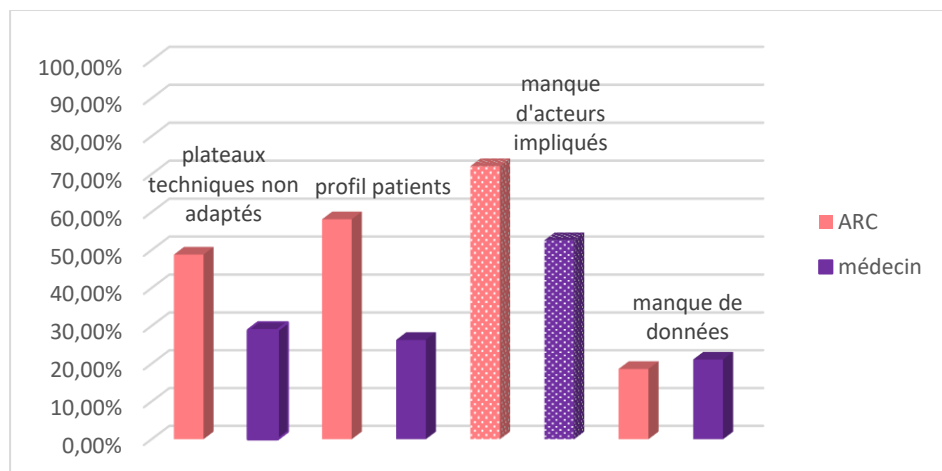


Figure 17 Histogramme représentant les facteurs limitants un centre de participer à une étude (Question3 –Médecins), (Question3-ARCs)

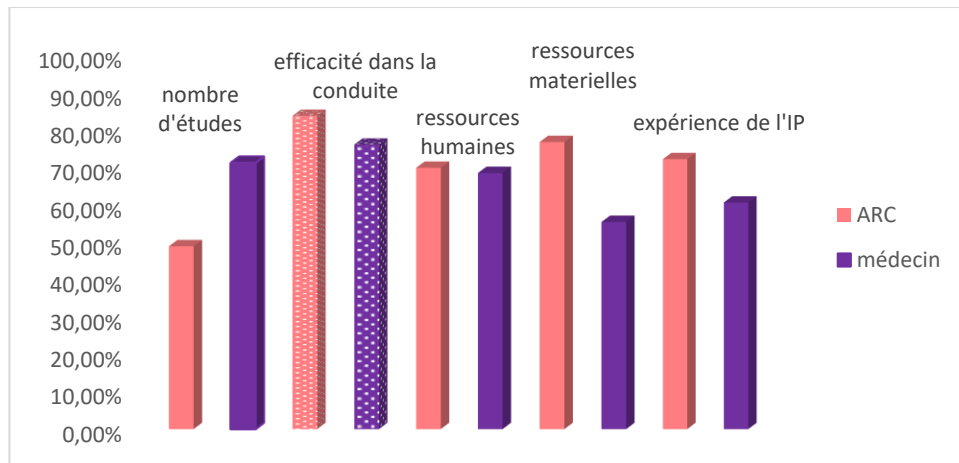


Figure 18 histogramme représentant les critères de sélection d'un centre (Question4- Médecins), (Question7 -ARCs)

C. Les obstacles rencontrés

Au cours d'un essai clinique durant toutes les étapes que celui-ci comporte, il peut y avoir des sujets de discorde ou incompréhensions, 63.2% des médecins et ARC's l'auront vécu au moment de la mise en place d'une étude qui est une phase clé pour le déroulement des essais. Des divergences d'opinions peuvent également avoir lieu entre les différents acteurs impliqués dans la recherche (médecins, ARC, infirmiers ou pharmacien), toutefois la majorité des répondants ne l'ont pas vécu 68.4% des médecins et 69.8% des ARC's, je reviendrai sur ce point dans la partie interprétation afin de souligner l'importance d'une bonne cohésion entre l'ensemble du personnel impliqué dans la recherche clinique (voir figure 21).

L'autre élément qui pourrait perturber ces deux populations ciblées est la relation avec le promoteur. Celle-ci doit être professionnelle, transparente, correcte, réglementaire en termes de ; communication 81,4% des ARCs et 23.7% des médecins ; de financement (Délai de paiement non respecté) 21.1% des médecins, 30.1% des ARCs l'ont déjà vécu. Toutefois, et heureusement que 47.4% (médecins) et 35,7% (ARC) n'ont pas connu ce genre d'événements (voir figure 22).

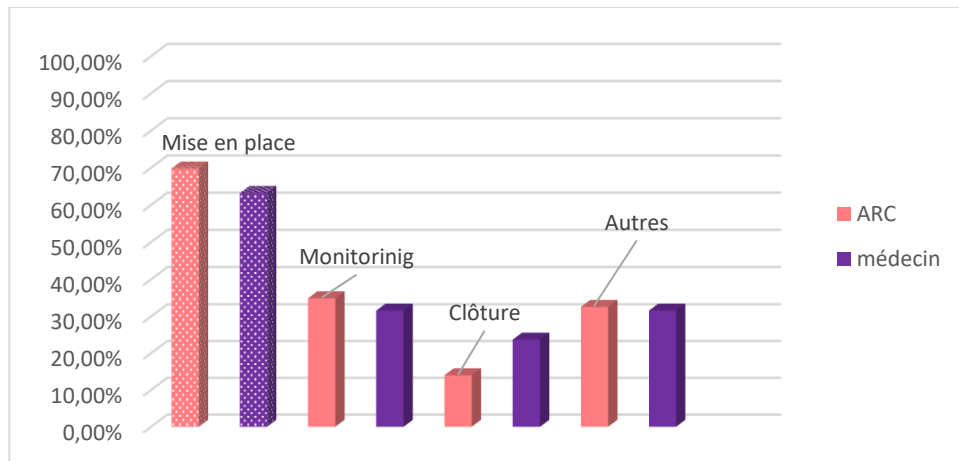


Figure 19 histogramme des étapes présentant le plus d'obstacles rencontrés (Question7- Médecins), (Question4-ARCs)

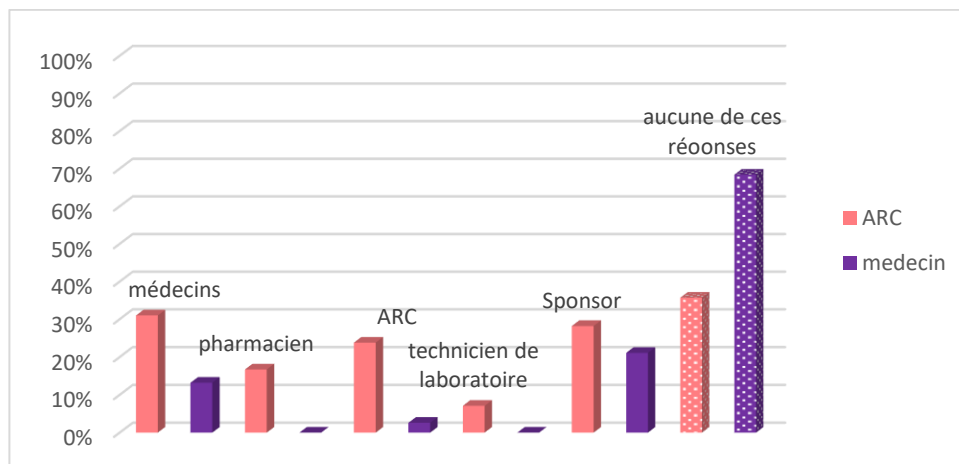


Figure 20 histogramme des obstacles rencontrés entre les différents acteurs (Question13- Médecins), (Question 15- ARC)

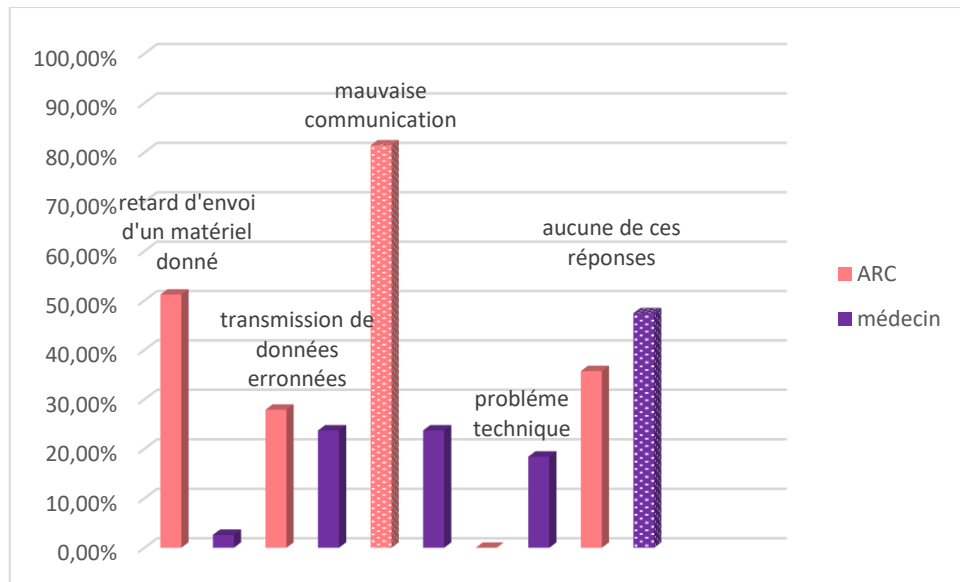


Figure 21 histogrammes des différents qu'il peut y'avoir le promoteur
(Question8- Médecins) (Question5- ARCs)

D. Les déviations

La question qui aborde les déviations est très importante car les réponses obtenues montrent que les médecins et les ARCs ont le sens de l'éthique et respectent la loi et le règlement., 86% des ARCs et 84,2% des médecins ont répondu que le respect des BPC permettait d'éviter les déviations. Toutes les autres mesures citées dans la question sont également à mettre en place par tous les acteurs afin de mener à bien un essai sans aucune erreur (Voir figure 23).

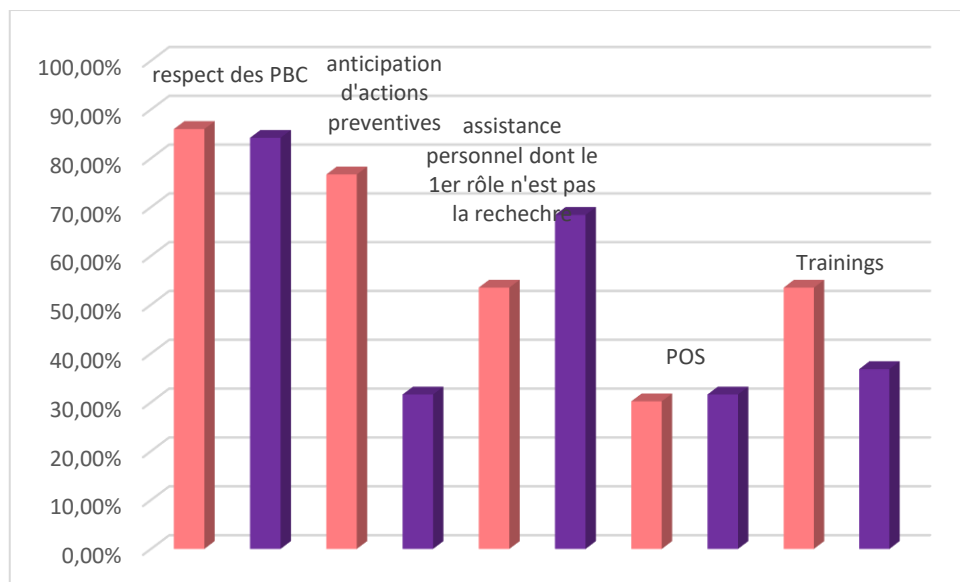


Figure 22 histogramme représentant les moyens d'éviter les déviations
(Question10- Médecins), (Question8- ARCs)

E. Les points à améliorer

Pour ce qui des points à corriger ce n'est sans surprise que les ARCs et médecins ont répondu respectivement à 72,1% et 50% par l'amélioration de la communication, qui d'ailleurs rappelons le, figure parmi les contraintes vécues lors d'un essai clinique.

Concernant la question qui aborde leurs souhaits, les ARCs souhaiteraient plus de reconnaissance envers leur propre métier. Il paraît être un métier difficile et stressant dans la mesure où la moindre erreur porterait préjudice à l'exactitude des données, voire à la santé des patients., c'est pour cela qu'une reconnaissance morale voir matérielle serait la bienvenue pour booster ces derniers (voir la figure 24).

Tandis ce que les médecins souhaiteraient participer à plus d'études cliniques. Cela rejoint leur réponse en question 2 se rapportant à leur part de contribution à la recherche et au développement (Voir figure 25).

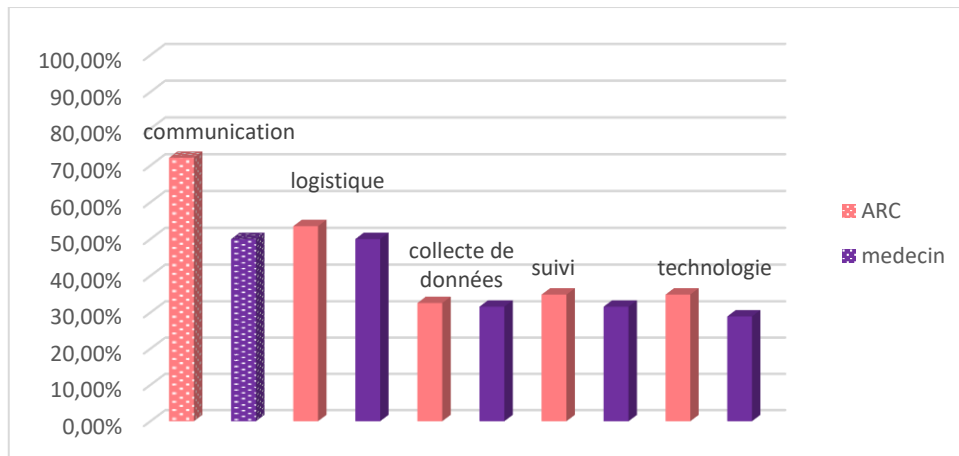


Figure 23 histogramme des points d'amélioration
(Question 9 .Médecins), (Question 6. ARCs)

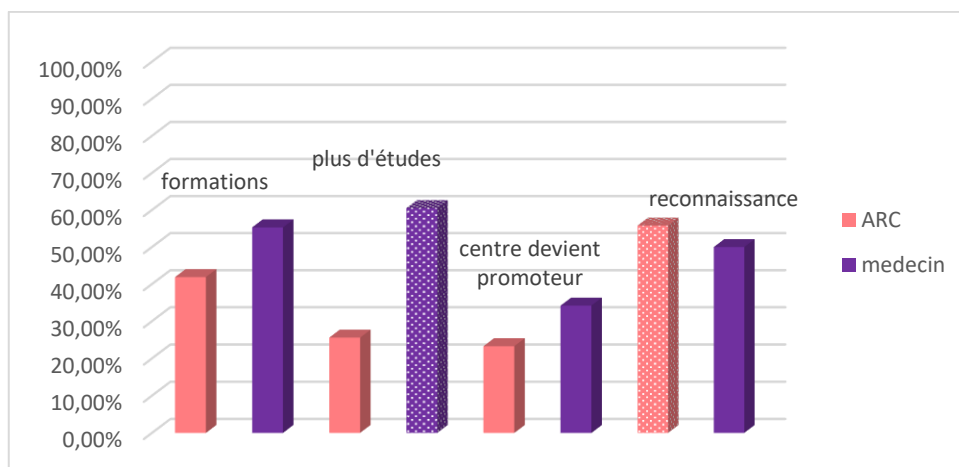


Figure 24 histogramme des souhaits des deux populations
(Question 14. Médecins), (question 13. ARCs)

III. Interprétation des résultats

1. Interprétation des résultats du questionnaire destiné aux médecins

Comme nous l'avons pu voir dans les lignes précédentes, de ces questions, ressortent l'intérêt à l'étude, au protocole, le temps, ainsi que l'inclusion des patients.

Un essai clinique est un parcours long et fastidieux. Toutefois, sans cela, pas de nouvelles méthodes thérapeutiques, pas de nouveau médicament, il est en effet, impossible de diffuser des traitements sans en avoir démontré l'efficacité et l'innocuité. En réponse à une des questions, les médecins se penchent sur le type de l'étude avant d'y participer, quel bénéfice aura-t-elle, quels risques pour les patients, toutes ces questions ont un sens, un patient atteint d'un cancer dont aucun traitement n'engendre de réponse, si l'essai ne propose pas de nouvelle chance pour ce dernier, le médecin n'aura aucune utilité à participer à l'étude.

Après avoir déterminé l'objectif de l'étude, le médecin vérifie la méthodologie du protocole qui doit être rédigée de manière précise et claire. En effet, ces derniers deviennent de plus en plus complexes, impliquant plus d'évaluations, davantage de critères d'exploration, des biopsies etc. Tout cela alourdit le fardeau administratif des essais (50). C'est le cas par exemple des études de phase III qui peuvent comporter diverses procédures en une seule visite par exemple (étude menée sur plus de 10 000 essais cliniques parrainés par l'industrie) (51), il est donc logique que les réponses des médecins soient orientées vers le contenu du protocole.

La participation active des patients dans les essais cliniques est un facteur déterminant pour une recherche clinique compétitive. Cependant, un patient a le droit de refuser pour diverses raisons personnelles. Mais il est important de préciser que le patient n'a pas besoin de se justifier auprès de l'équipe investigatrice quant à sa décision de ne pas vouloir participer à une étude, c'est son droit. Cela ne changera en rien à la fois dans la suite de sa prise en charge médicale et dans la relation avec le médecin. Toutefois, l'accès aux patients est une étape critique, indispensable et incontournable. Le médecin doit expliquer de manière précise le ou les bénéfice(s) attendus de la recherche et les risques qu'elle peut engendrer, sans pour autant l'influencer. Aussi, de nombreuses études et

enquêtes ont été menées (46) et confirme le fait qu'il reste un travail promotionnel de la recherche clinique et ce, de la part des industries pharmaceutiques (47) ainsi que l'ensemble des acteurs impliqués dans ce domaine, dans le but de faire connaître ce domaine aux patients et ainsi faciliter leur recrutement.

Autre paramètre qui manque aux médecins avant de participer à une étude est; le temps., En effet, participer à une étude demande beaucoup de rigueur et de sérieux., De plus les médecins ayant une charge de travail conséquente, il faudra donc au moment de la réalisation des questionnaires de faisabilité, préciser les tâches des médecins que ce soit l'investigateur principal ou tous les médecins participants, Aussi, un médecin qui n'est pas motivé dans un essai clinique ne fera pas l'effort d'organiser son planning et donc n'inclura pas le nombre nécessaire et minimal de patients définis lors du remplissage du questionnaire de faisabilité. Cela est prouvé par une étude menée sur 15 000 sites investigateurs révélant la faible capacité des centres à atteindre les cibles prévues de recrutement, et pour cause 11% d'entre eux n'incluront jamais un seul patient et 37% incluent un nombre inférieur de patients à celui qui était prévu (49)., Trois solutions s'offrent aux sponsor soit en sélectionnant des centres d'investigation connus pour leur implication et pour les essais menés avec efficacité ou alors anticiper ces problèmes de recrutement en sélectionnant en amont un nombre supérieur de sites, afin que certains soient ouverts en cas de sous recrutement des autres. Cependant les coûts de l'étude en seront grandement impactés. Ou enfin, améliorer la rétribution des médecins, le temps c'est de l'argent mais avec de l'argent ils trouveront le temps.

2. Interprétation des résultats du questionnaire destiné aux ARC's

Dans cette sous partie sera abordée la pathologie étudiée, l'audit, le suivi des patients ainsi que la clôture anticipée d'une étude

L'intérêt porté pour la pathologie par les ARC's a été souligné de telle sorte que deux questions en découlent : doit-on avoir des ARC's travaillant dans spécialités spécifiques (ARC en oncologie, ARC en pédiatrie,...) ou alors doit-on avoir des ARCs travaillant pour diverses spécialités Qu'elle est l'alternative la plus efficace à mettre en place afin d'optimiser leur travail, puisque la majorité est motivée par le fait d'apprendre de nouveaux mécanismes physiopathologiques et les méthodes de traitement correspondants.

Cette hypothèse peut être réalisée dans un CHU ou il y'aurait plus d'études contrairement à un CH ou l'ARC doit être polyvalent.

A côté de cela, l'audit est « redouté » par les ARC's mais qui ont tout de même conscience de la nécessité de ce contrôle pour garantir non seulement la sécurité mais aussi, le bien-être, les droits des participants, et la fiabilité des données produites. Néanmoins, cette étape est appréhendée et pour cause l'enjeux scientifique et économique en résulte. Des incohérences constatées lors d'un audit ou d'une inspection peuvent remettre en cause ces données et les invalider (selon leur gravité / fréquence / ampleur). ; Un centre investigateur, une étude ou un dossier de mise sur le marché. Pour cela, afin de gérer au mieux cette étape, il faut tout simplement s'y préparer par exemple en mettant tous les documents en place, s'entraîner à toutes questions éventuelles.

Autre paramètre pris en considération par les ARC's, le suivi des patients mobilise le plus leur attention. En effet, depuis l'inclusion d'un patient jusqu'à sa sortie d'une étude c'est l'ARC hospitalier dans ce cas qui le suit physiquement en réalisant des visites patients en fonction des protocoles, qui veille à ce que toutes les étapes soient respectées et qui répond aux interrogations des patients au sujet de l'étude uniquement (et non médicales) afin de les informer et de les rassurer., De plus, c'est également à l'ARC hospitalier de saisir toutes les données nécessaires Quant à lui, l'ARC chargé de réaliser les visites de monitoring veille à l'exactitude de ces dernières., Dans les deux cas, il faut être minutieux, il en va de la qualité des résultats et de la sécurité des patients.

La question qui aborde la clôture anticipée et qui a suscité beaucoup de débats même après le partage des questionnaires. Dès lors que la décision d'arrêter l'étude est prise, l'investigateur coordonnateur/principal envoie au promoteur le formulaire de fin d'étude/arrêt anticipé signé. Ceci se fait en cas de déviations critiques à répétition/fraude, d'arrêt prématuré de l'étude par le Promoteur à cause d'un rapport bénéfice/risque défavorable (Autorités Compétentes) ou bien en cas d'absence de recrutement, cette fermeture est dans le but de limiter les pertes d'argent et de temps pour toutes les parties concernées.

3. Interprétation des résultats des questions communes

Les points essentiels à aborder dans cette partie sont l'implication du centre, les obstacles rencontrés ainsi que les déviations.

Le centre d'investigation est une plateforme de réalisation de projets de recherche mise à disposition des investigateurs et des promoteurs. Il doit répondre à des critères pour être sélectionné notamment l'importance des ressources humaines impliquées dans la recherche, point auquel les ARC's et médecins ont souligné dans les questionnaires, certainement du fait qu'il y ait un manque d'effectifs.

Je souhaitais obtenir l'avis de mes collègues, Mmes Gwendolyn DUTRIAUX, Sarah PALLECHIER et Mr Abdelkrim BOULANOUAR, intriguée de savoir ce qu'ils pensaient du sujet, et curieuse de savoir si d'une part, leur point de vue respectif était identique et d'autre part, si leurs réponses rejoindraient celles issues des questionnaires. Tous les trois témoignent de la nécessité d'avoir un personnel qualifié, par exemple des infirmiers / infirmières formé(e)s à la recherche clinique, ou une secrétaire dédiée à la recherche clinique. Elle aurait pour mission d'être l'intermédiaire entre les ARCs et médecins lors de la prise de rendez-vous d'examens protocolaires, lors de l'élaboration des courriers de consultation de suivi ou de sortie d'hospitalisation, de la mise en signature de certains documents réglementaires et assisterait aux mises en place des études., ainsi qu'un neuropsychologue dédié aux patients inclus dans la recherche. Une bonne équipe ferait d'un centre d'investigation le bonheur des sponsors car ils se dirigeraient directement vers un centre dont la réputation est la qualité et l'efficacité du travail, rappelons également qu'il y'a un enjeu financier non négligeable pour les deux parties.

La gestion et coordination d'un essai clinique sont semées d'embûches et d'imprévisibilités auxquels les médecins et les ARCs y sont confrontés à un moment donné de l'étude, notamment lors la mise en place. Pourtant précurseur du reste, si le Sponsor ne fournit pas les bons éléments à l'équipe d'investigation il sera difficile d'aboutir à de bons résultats. Cela passe par la présentation initiale de l'étude, l'appui pour les démarches administratives et financières ou l'accompagnement logistique et organisationnel. D'ailleurs, le Sponsor faisait partie des acteurs avec qui il y avait le plus de « différents », parmi ces

derniers; les délais de paiement non respectés qui sont pour la plupart du temps dus aux erreurs de facturation. De surcroît, pour qu'un financement soit effectué il faut compter 3 à 4 mois car plusieurs accords doivent être obtenus, l'ARC du centre passe par le chef de projet ensuite il y'aura un déblocage de fonds au niveau du laboratoire pour aboutir à la facturation. Comme point d'amélioration dans ce cas-là ; une simplification de cette chaîne de validation.

Pour ce qui est du choix des études, il n'y a jamais eu de refus de participation de la part du centre hospitalier de Saint Quentin pour cause de faible financement car le critère de participation principal est l'intérêt de l'étude pour le patient. De plus, depuis la mise en place des contrats uniques en 2016, aucun financement n'est négociable.

Comme autres différents rencontrés et à améliorer, la communication, qui pourtant a le pouvoir de faire échanger, de faire partager intelligemment des points de vue différents et de faire évoluer les choses. Cette observation regroupe la communication entre le centre d'investigation et le Sponsor, la communication entre les acteurs de la recherche clinique au sein du même établissement (c'est-à-dire l'équipe investigatrice) puis la communication entre cette dernière et les patients. Un travail a déjà été mené par l'Association des Médecins et Professionnels des Industries de Santé (AMIPS) pour proposer des recommandations en matière de communication auprès des patients (48). Il s'agissait concrètement de proposer une boîte à outils pratique sur les moyens de communication possibles : pour les patients, leur garantissant le respect de leurs droits et de leurs données personnelles ainsi qu'un accès facilité à des thérapies innovantes répondant à leurs besoins, pour les professionnels de santé et notamment les médecins investigateurs, leur facilitant l'accès aux dernières approches thérapeutiques avec des outils plus adaptés à leurs missions de chercheurs et de thérapeutes et enfin pour les promoteurs, améliorant leur capacité à réaliser des travaux de qualité dans des délais optimaux.

Partie III : perspectives et points d'amélioration

Tous les points abordés ci-dessus, dépendent de plusieurs paramètres qui doivent être respectés et appliqués notamment, le respect des bonnes pratiques clinique. Si chaque acteur arrive à s'y tenir il n'y aurait bien évidemment pas de déviations, pas ou très peu d'obstacles. Autre mesure à prendre en compte également étant le respect des POS qui doivent être suivies à la lettre.

Dans la continuité de proposition de solutions, l'anticipation en mettant en place des actions correctives préventives ou curatives ainsi que la gestion des risques en ajustant un plan préventif permettront de corriger les problèmes liés à la recherche.

Pour ce qui est de l'amélioration de la communication, il serait judicieux d'élargir les échanges avant, pendant et après un essai clinique que ce soit auprès des patients, entre les investigateurs et le promoteur, entre l'IP et ses collègues du centre d'investigation (51).

De plus, des solutions accessibles peuvent être mises en place dans un centre d'investigation afin de simplifier le parcours d'un essai clinique. Notamment, l'utilisation de fiches de suivi qui faciliteraient les transmissions. Cela permettrait également de conserver une traçabilité des différentes procédures réalisées. Ou encore la formation des personnes dont le premier rôle n'étant pas rattaché à la recherche clinique afin d'avoir un personnel compétent aux différentes tâches requises.

D'autres actions peuvent être pensées, cette fois-ci en vue de pallier aux difficultés rencontrées lors de la sélection des patients, telles que le « e-Recrutement ». Dans un monde de plus en plus connecté, Internet est devenu la source la plus populaire pour les recherches d'information médicale par les patients. Beaucoup de patients sont habilités à prendre un rôle actif dans leur santé en partageant et collectant des informations à propos de leur maladie ou en se connectant avec des médecins en ligne, on parle d'« empowerment » des patients (53). Par conséquent, les essais doivent être adaptés aux nouveaux modes de communication des patients et à l'évolution de la société. D'ailleurs, on trouve davantage de promoteurs communiquant en direct avec les patients sur les essais en cours via les réseaux sociaux (Facebook, Twitter, LinkedIn...), via leur site Internet, via des communautés de patients. Cette alternative, permettrait de gagner du temps car on le sait, le processus de recrutement des patients est long et fastidieux pour les médecins,

promoteurs et ARCs. Cela permettrait également de réduire les coûts de développement, et penser aux patients souhaitant participer aux essais clinique mais se situant loin des centres d'investigation il reste néanmoins des limites à ceci. En effet, cela peut introduire un biais de sélection et peut donc avoir un impact sur les considérations statistiques du fait que la population générale utilisant les réseaux sociaux soit majoritairement jeune.

Dans le même contexte, la formation des médecins, ARCs mais aussi des patients aux nouvelles technologies par des logiciels de solutions E-cliniques permettrait de faciliter la saisie des données et par la même occasion d'obtenir un gain de temps. D'autant plus que l'on connaît l'avantage des eCRF, de l'eCOA : eClinical Outcome Assessment pour l'évaluation des résultats clinique et du ePRO : ePatient Reported Outcome lors de la digitalisation des résultats reportés par le patient ainsi qu'à d'autres applications et objets connectés, tous ces outils faciliteraient la conduite d'un essai.

Toutes ces solutions et perspectives ont pour but d'améliorer la conduite d'un essai clinique de sa faisabilité à sa clôture

CONCLUSION

Alors qu'un essai clinique est considéré comme une étape indispensable dans le développement de nouveaux traitements et de médicaments innovants. Il représente un enjeu majeur de santé du point de vue scientifique et économique. C'est pour cela, qu'une conduite irréprochable est de rigueur de la part de tous les acteurs impliqués dans la recherche que ce soit le personnel qui travaille pour le sponsor ou l'équipe d'un centre d'investigation et ce, depuis la mise en place jusqu'à la clôture de l'étude.

Ce travail ci-dessus avait pour objectif de répondre à une problématique qui était « Comment améliorer la conduite d'un essai clinique pour éviter les déviations induisant d'office un retard dans la publication des résultats et le passage à l'étape supérieure ? », puis à toutes les questions qui en découlaient. Les deux questionnaires qui ont ciblé les médecins et les ARCs ont pu grâce aux résultats obtenus et aux recherches bibliographiques que j'ai pu faire, m'éclairer sur leurs motivations et les freins rencontrés et de ce fait, penser à des points d'améliorations.

A travers les réponses obtenues qui ont confirmé des points négatifs mis la lumière sur d'autres aspects et, qui ont été traitées dans ce travail et ainsi faire ressortir que la conduite d'un essai clinique dépend de plusieurs paramètres à savoir: l'intérêt de l'étude, le protocole, les moyens de saisies des données, le temps la motivation des acteurs et le recrutement des patients.

Dans une ère où tout se digitalise, pourquoi ne pas réfléchir davantage au fait d'avoir recours aux applications et objets connectés de manière plus récurrente (autre perceptive) ?, Cela pourrait résoudre de nombreux problèmes en termes de communication, de suivi, collecte de données, remontées d'informations entre les différentes parties et de gain de temps.

Aussi, une santé connectée permettrait de replacer le patient au cœur de l'essai clinique même si, cette perspective, a des limites certes (confidentialité des données ou adaptation par rapport au type de population ou résistance de la part de quelques acteurs impliqués) mais qui seront moins nombreuses que si les essais cliniques restent nichés dans un traditionalisme semé d'obstacles.

Il reste malheureusement beaucoup de travail à faire tant sur les stratégies que prennent certains Sponsors pour faciliter la mission aux acteurs impliqués que sur la réactivité de certains centres d'investigation. Cependant, je reste optimiste quant au développement de ce domaine porteur d'espoir pour énormément de patients.

REFERENCES

- (1) Gilles BOOVENOT et Muriel VRAY, Essais cliniques : théories, pratique et critique, Lavoisier, 2006, p.2-3
- (2) Leem les entreprises du médicament : le développement préclinique ou la première évaluation Disponible sur le site <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation> [consulté le 01/03/2021]
- (3) Isabel FABRE, Les méthodes substitutives à l'expérimentation animale disponible sur le site <https://www.academie-medecine.fr/les-methodes-substitutives-a-l'experimentation-animale/> [consulté le 01/03/2021]
- (4) ASL (hsp-France) association strumpell lorrain : les phases d'un essai clinique Disponible sur le site <https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf> [consulté le 01/02/2021]
- (5) INSERM : les essais cliniques (recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) disponible sur le site <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante> [consulté le 02/03/2021]
- (6) GSK : les phases d'un essai clinique [En ligne] disponible sur le site <https://fr.gsk.com/fr-fr/recherche/essais-cliniques/les-phases-dun-essai-clinique/> [consulté le 02/03/2021]
- (7) Curtis L. Meinert et Susan Tonascia, *Clinical trials : design, conduct, and analysis*, New York, Oxford University Press, USA, 1986, 469p. (ISBN 978-0-19-503568-1 LCCN 85011530, disponible sur le site https://books.google.fr/books?id=i1oAxuE29MUC&pg=PA3&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false [consulté le 24/02/2021]
- (8) كتاب القانون في الطب *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* - (livre des lois médicales) disponible sur le site de http://www.al-eman.com/%D8%A7%D9%84%D9%83%D8%AA%D8%A8/%D8%A7%D9%84%D9%82%D8%A7%D9%86%D9%88%D9%86+*/i88&p1 [consulté le 24/02/2021]
- (9) Michael F. O'Rourke, « Frederick Akbar Mahomed », *Hypertension*, American Heart Association, vol. 19, 1992, p. 212–217 [212]
- (10) Patrice JAILLON, L'essai clinique contrôlé randomisé *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, 191, nos 4-5, 739-758, séance du 3 avril 2007 disponible sur le site :

- <https://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-controle-randomise/> [consulté le 24/02 /2021]
- (11) Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.) [en ligne] disponible sur le site http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5 [consulté le 03/03/2021]
- (12) Hôpital Erasme ulb : Le code de Nuremberg – 1947 Disponible sur le site <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/consensus-ethiques/le-code-de-nuremberg-1947> [consulté le 24/02/2021]
- (13) Dr Moussaoui Hiba ; Maitre Assistante En Epidémiologie 6ème année. Module thérapeutique année 2019-2020 : NOTION DE METHODOLOGIE DES ESSAIS THERAPEUTIQUE, UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF 1. Faculté de médecine. Algérie Disponible sur le site <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/12.04.Notion%20de%20methodologie%20des%20essais.pdf> [consulté le 24/02/2021]
- (14) World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects : communication spéciale JAMA. 2013; 310 (20): 2191-2194. doi: 10.1001 / jama.2013.281053 publié le 27/11/2013 disponible sur le site <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318> [consulté le 03/03/2021]
- (15) L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS PUBLIE LE 15/02/2017 [EN LIGNE] <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> [consulté le 03/03/2021]
- (16) Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs disponible sur le site <https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017->

- 09/ANSM_BonnesPratiquesCliniques_RecherchePersonneHumaine.pdf [consulté le 22/12/2020]
- (17) La loi Huriet-Serusclat : centre coordination cancerologie : hôpitaux de Chartres, Dreux, Chateaudun, Hôpital privé d'Eure-et loire, Corel, cisel [en ligne] <https://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php> [consulté le 03/03/2021]
- (18) La CNIL et les cookies/ conformité grâce à cookiebot/CNIL, RGPD, ePR disponible sur le site https://www.cookiebot.com/fr/cnilcookies/?gclid=EAlaIQobChMI4eXpmr-y7wIVFIjVCh2vLAvdEAAYASAAEgLZQ_D_BwE [consulté le 15-03-2021]
- (19) E Fria-Orvoën, CPP Ile de France 1, CNRIPH : la loi jarde et son application ARTICLE MIS EN LIGNE LE 24 mai 2018. <https://www.sfrms-sommeil.org/recherche/comite-devaluation-des-protocoles-de-recherche-clinique/loi-jarde-application-pratique/> [consulté le 04/03/2021]
- (20) Leem, les entreprises du médicament, innovation et santé; essais cliniques : un enjeu stratégique pour la France : 10ème enquête du Leem disponible sur le site <https://www.leem.org/essais-cliniques-un-enjeu-strategique-pour-la-france-10eme-enquete-du-leem> consulté le [24/02/2021]
- (21) Le monde Calendrier, essais cliniques, financements : où en est-on de la course au vaccin contre le Covid-19 ? Disponible sur le site https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/07/27/calendrier-essais-cliniques-financements-ou-en-est-on-de-la-course-au-vaccin-contre-le-covid-19_6047432_3244.html [consulté le 25/02/2021]
- (22) Vaincre le cancer : nouvelles recherches biomédicales : COVID-19 : quels impacts sur le cancer ? Disponible sur le site <https://www.vaincrelecancer-nrb.org/nos-actualites/articles/2020/covid-19-quels-impacts-sur-le-cancer.html> [consulté le 25/02/2021]
- (23) ANSM Disponible sur le site [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0) [consulté le 25/02/2021]
- (24) ANSM ; agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé : les essais cliniques [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4) (consulté le 10/12/2021)

- (25) http://www.chiva-ariege.fr/images/6-formation-recherche/formation-initiale-ifsi-ifas/Guide_Bonnes_Pratiques_de_Recherche_Clinique_CHIVA_CHPO_.pdf consulté le 10/01/2021)
- (26) Sonia MAKHLOUF, URC Paris Nord: Les différents intervenants dans la recherche clinique et Relation entre ces différents acteurs 1 Les différents intervenants dans la recherche clinique et Relation entre ces différents acteurs https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/11/DIU-COMMUN-Les-diff%C3%A9rents-acteurs-de-la-RC_04-11-16_S.Makhlouf.pdf [consulté le 23/02/2021]
- (27) RHOLIM (réseau d'oncologie et de l'hématologie du limousin) les acteurs de la recherche clinique Disponible sur le site <http://m.rohlim.fr/patients-et-public/les-essais-cliniques/les-acteurs> consulté le [16/03/2021]
- (28) Hôpital ERASM, ULB, (Belgique), Déviations ou violations de protocoles - des bonnes pratiques cliniques (BPC). disponible sur le site : <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/etudes-cliniques/suivi-d-un-projet-d-etude-clinique-ou-aut-0> [Consulté le 18/02/2021]
- (29) Pharma specific : feasibility survey- questionnaire de faisabilité- etude clinique posté par Pharmadmin 1avril 2012 Disponible sur le site : <https://pharmasppecific.com/feasability-survey-questionnaire-de-faisabilite-etude-clinique> consulté le 22/12/2020)
- (30) Leila KERIM, Rapport final de stage, Licence 3^{ème} année Biologie Humaine et Technologies de la Santé : découverte du métier d'attaché de recherche clinique, institut d'ingénierie de la santé UFR de médecine université de Picardie jules vernes 11/05/2017
- (31) Dr Fabienne CALVAS : Plan qualité d'un essai clinique au CIC de Toulouse hôpitaux de Toulouse, INSERM Disponible sur le site https://www.fcrin.org/sites/default/files/public/u350/aq_2015-11_j2_5_mise-en-place_calvas.pdf [consulté le 23/02/2021]
- (32) EssaiScliniqueS ABBVIE fr Déroulement d'un essai clinique Disponible sur le site <https://essaiscliniques.abbvie.fr/quest-ce-quun-essai-clinique/phases-d-essai-clinique.html?trackingSelection=Ask> [consulté le 23/02/2021]
- (33) GINECO. (2016). Enquête déviations au protocole. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/arcagy-organisation-et-recherche/assets/files/espace-pro>

- pdf/presentations-10-rencontres-scientifiques-gineco-2016/10mars/Session-ARCs/4-Christine-MONTOTO-GRILLOT-&-Nicolas-GANE-Enquete-deviations-majeures.pdf [consulté le 20/12/2021]
- (34) L'affaire MEDIATOR, *LIBERATION* disponible sur le site <https://www.liberation.fr/apps/2019/09/affaire-mediator/> [consulté le 01/03/2021]
- (35) Aquilino Morelle et al, inspection générale des affaires sociales, date de remise 15/01/2011 Disponible sur le site <https://www.vie-publique.fr/rapport/31549-enquete-sur-le-mediator-ar> [consulté le 01/03/2021]
- (36) Mediator : « Ce poison a permis à Servier de gagner 1 milliard d'euros ». *Le point*, 22 septembre 2019 disponible sur le site https://www.lepoint.fr/sante/mediator-ce-poison-a-permis-a-servier-de-gagner-1-milliard-d-euros-22-09-2019-2337055_40.php [consulté le 01/03/2021]
- (37) Le Monde avec AFP : Le Médiateur serait responsable de 500 à 1 000 morts en France. Le monde Publié le 13 octobre 2010 à 21h56 - Mis à jour le 14 octobre 2010 à 20h17 disponible sur le site https://www.lemonde.fr/societe/article/2010/10/13/diabete-le-mediator-serait-responsable-de-500-a-1-000-deces-en-france_1425788_3224.html [consulté le 01/03/2021]
- (38) Nathalie COURRET, Mediator hors AMM : quelle est la responsabilité des médecins ? Santé magazine rédigé le 11/07/2007 Disponible sur le site <https://www.santemagazine.fr/actualites/mediator-hors-amm-quelle-est-la-responsabilite-des-medecins-195698> [consulté le 01/03/2021]
- (39) AFP, Diabète : 3 médicaments retirés, le figaro Publié le 26/11/2009 à 21:48 Disponible sur le site <https://www.lefigaro.fr/flash-actu/2009/11/26/01011-20091126FILWWW00670-diabete-3-medicaments-retires.php> [consulté le 01/03/2021]
- (40) Prescrire.org : Autours du procès Médiateur : les enjeux du procès publié le 1^{er} octobre Disponible sur le site de <https://www.prescrire.org/Fr/218/1902/60094/0/PositionDetails.aspx> [consulté le 01/03/2021]
- (41) DRICI Sarah, mémoire de fin d'études master healthcare business et recherche clinique : La Recherche Clinique : « Déviations et limites » sous la direction de Mr Alexandre WALLARD, Université de Lille 2. Faculté Ingénierie et Management

- de la Santé (ILIS) disponible sur <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9843> [consulté le 20/12/2020]
- (42) Naima BELDJOUDI, Le monitoring d'un essai clinique, Hôpitaux universitaires Paris Nord Val De Seine BICHAT-CLAUDE BERNARD, Disponible sur le site <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/11/Cours-DIU-INF-TEC-monito-cloture-17Nov17-NBI.pdf> [consulté le 21/02/2021]
- (43) Laurence Lecomte URC/CIC Necker – Cochin, la clôture d'un essai clinique, DU Chef de Projet en Recherche Clinique DU Chef de Projet en Recherche Clinique disponible sur le site https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2015/02/DIU-CP_cloture_20150213_LLE.pdf [consulté le 13/02/2015]
- (44) ALLA et al, Comment garantir des données médicales de qualité dans les études cliniques, pharmacoépidémiologiques et en pharmacovigilance ? atelier des GIENS 2012 ; Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Thérapie 2013 Juillet-Août; 68 (4): 209–216 [en ligne] disponible sur le site <https://pdfs.semanticscholar.org/9c62/8a59bd664dc0a8e531b69fb7b4719cefb7bd.pdf> [consulté le 02/02/2021]
- (45) Notre recherche clinique disponible sur le site <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/controle-de-la-qualite/> [consulté le 01/03/2021]
- (46) Getz, Kenneth A., Julia Wenger, Rafael A. Campo, Edward S. Seguire, et Kenneth I. Kaitin. « Assessing the Impact of Protocol Design Changes on Clinical Trial Performance ». *American Journal of Therapeutics* 15, no 5 (octobre 2008): 450-57.
- (47) Getz, Kenneth A., et Rafael A. Campo. « Trial Watch: Trends in Clinical Trial Design Complexity ». *Nature Reviews Drug Discovery* 16, no 5 (2017): 307-307.
- (48) Gwendolyn DUTRIAUX, mémoire de fin d'études master healthcare business et recherche clinique : « l'adhésion des patients aux protocoles en recherche clinique » 2017-2018 ; sous la direction de Mme Marie Jose GARCIA FERNANDEZ Université de Lille 2. Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS) disponible sur <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e02c3184-d94b-423c-af12-d44bc3bb648a> [consulté le 09/05/2021]
- (49) BoTBOL BAUM Mylène et al, UCL LOUVAIN Saint louis Recherche clinique : accès aux participants potentiels. Les étapes avant l'inclusion, un coup d'avance ? disponible sur le site <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:229856> (Consulté le 09/05/2021)

- (50) « Non-Enrolling Sites Come at a Price | Geeks Talk Clinical »[en ligne].. Stephen Young. Disponible sur : <https://blog.mdsol.com/non-enrolling-sites-come-at-a-price>.
- (51) Pascal BILBAULT et al, Recommandations en matière de communication et de sollicitation de patients pouvant participer ou participant déjà à des études cliniques [Volume 70, Issue 4](#), July–August 2015, Pages 337-346 disponible sur le site <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595716310769> (consulté le 08/05/2021)
- (52) « Non-Enrolling Sites Come at a Price | Geeks Talk Clinical » [en ligne].. Stephen Young. Disponible sur : <https://blog.mdsol.com/non-enrolling-sites-come-at-a-price>.
- (53) Centre d'éducation du patient ASBI : L'empowerment du patient (I.AUJOULAT) mis à jour le 04/07/2017disponible sur le site <https://www.educationdupatient.be/index.php/education-du-patient/news/27-l-empowerment-du-patient> [conqulté le 26/05/2021]
- (54) DE COLNET Henriette : APPORTS DE L'E-SANTE DANS LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE soutenu publiquement le 19 décembre 2018 Disponible sur le site <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f18dcb65-2dd2-430a-be20-7cb661918e5c> [consulté le 26/05/2021]

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Les différentes phases de développement d'un médicament.....	10
Figure 2 les essais cliniques sur le médicament en quelque chiffres (Leem oct. 2020).....	14
Figure 3 schéma récapitulatif des acteurs principaux impliqués dans une étude	17
Figure 5 Déroulement d'une étude dans un centre	21
Figure 6 Histogramme représentant les facteurs limitants les médecins à la participation à un essai clinique	30
Figure 7 Histogramme représentant les interrogations des médecins avant le début d'un essai	31
Figure 8 Histogramme représentant les paramètres qui mobilise le plus l'attention des médecins.....	31
Figure 9 histogrammes des facteurs limitants la participation des patients	32
Figure 10 histogramme des paramètres de selection des patients	32
Figure 11 distribution des ARC ayant répondu au questionnaire.....	33
Figure 12 Histogramme représentant les motivations des ARC dans une étude donnée ..	34
Figure 13 Histogramme représentant les interrogations des ARC avant le début d'un essai.....	34
Figure 14 histogramme des tâches qui mobilise le plus l'attention des ARCs.....	35
Figure 15 histogramme des étapes que redoutent les ARCs	35
Figure 16 histogramme représentant les raisons d'une clôture anticipée.....	36
Figure 17 Histogramme représentant la motivation des médecins.....	36
Figure 18 Histogramme représentant les facteurs limitants un centre de participer à une étude.....	37
Figure 19 histogramme représentant les critères de sélection d'un centre	38
Figure 20 histogramme des étapes présentant le plus d'obstacles rencontrés	39
Figure 21 histogramme des obstacles rencontrés entre les différents acteurs.....	39
Figure 22 histogrammes des différents qu'il peut y'avoir le promoteur	40
Figure 23 histogramme représentant les moyens d'éviter les déviations	41
Figure 24 histogramme des points d'amélioration	42
Figure 25 histogramme des souhaits des deux populations	42

RESUME

CONDUITE D'UNE ETUDE CLINIQUE DE SA FAISABILITE A SA CLOTURE

Contexte : Un **essai clinique** est un long processus aboutissant à un résultat déterminant qui fera avancer la recherche et qui contribuera à améliorer la qualité de vie des patients. Toutes fois, de nombreux **obstacles** sont rencontrés par les acteurs impliqués, l'objectif de ce travail est de trouver les moyens pour y faire face ainsi que des **points d'amélioration** afin d'assurer une bonne conduite et éviter ainsi des déviations

Méthodes : Une enquête transversale à visée descriptive réalisée à l'aide de deux questionnaires à choix multiple, le premier ciblant les médecins impliqués dans la recherche clinique (38 répondants), le second les **attachés de recherche clinique** (43 répondants), le partage des questions a été réalisé du 22 mars au 30 avril 2021

Résultats : 69.8% d'**ARC's** et 63.2% de médecins soulignent le fait que lors de la mise en place d'une étude il y'avait le plus d'**obstacles** rencontrés, entre autres : la communication 81.1% d'ARC et 23.7% de médecins l'ont noté, les problèmes de financement (délai de paiement non respectes), problèmes techniques...86% d'ARCs et 84.2% des médecins ont noté l'importance du respect des bonnes pratiques cliniques pour éviter toutes déviations

Conclusion : Les résultats obtenus prouvent qu'il reste un long travail à faire tant sur les stratégies que prennent certains Sponsors pour faciliter la mission aux acteurs impliqués que sur la réactivité de certains centres d'investigation, des points d'amélioration sont à apportés pour remédier à tous les obstacles et aboutir à une bonne conduite d'un essai clinique

Mots clé : **essai clinique, conduite, Obstacles, points d'amélioration, faisabilité, déviations, attaché de recherche clinique**

CONDUCTING A CLINICAL STUDY OF IT'S FEASABILITY AT CLOSING

Background : A clinical trials is a long process leading to a decisive result that will advance research and help improve the quality of life of patients. However, many obstacles are encountered by the actors involved. The objective of this work is to find the means to deal with them as well as areas for improvement in order to ensure good conduct and thus avoid deviations

Method : A cross-sectional descriptive survey carried out using two multiple-choice questionnaires, the first targeting physicians involved in clinical research (38 respondents), the second clinical research associates (43 respondents), questions were shared carried out from March 22 to April 30, 2021

Results : 69.8% of Arcs and 63.2% of physicians underline the fact that when setting up a study there were the most obstacles encountered, among others: communication 81.1% of ARC and 23.7% of doctors noted it, the financing problems (payment deadline not respected), technical problems ...86% of ARC's and 84.2% of physicians noted the importance of respecting good clinical practices to avoid any deviations

Conclusion : The results obtained prove that there is still a long work to be done both on the strategies adopted by certain Sponsors to facilitate the mission for the actors involved and on the responsiveness of certain investigation centers. All obstacles and lead to a good conduct of a clinical trial

Key-words: **Clinical trial, conducting, improvements, feasibility, deviations, clinical research associate**

TABLE DES MATIERES

Remerciements	1
LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	6
PARTIE I : ETAT DES LIEUX	8
I. Les essais cliniques	8
1. Présentation, qu'est-ce qu'un essai clinique ?.....	8
2. Histoire de l'essai clinique	10
3. La réglementation des essais cliniques	11
4. Le cadre réglementaire français	12
5. Les essais cliniques en France	14
6. Les acteurs intervenants dans les essais cliniques	15
II. La Faisabilité	17
1. Présentation, qu'est-ce qu'un questionnaire de faisabilité ?.....	17
2. Présentation du site d'investigation	18
III. Déroulement d'une étude au niveau du centre	19
1. L'initiation :	19
2. Le suivi :	20
3. Le Post étude	21
IV. Les déviations	21
V. Clôture d'une étude clinique	23
VI. La qualité des données	24
Partie II : Contribution personnelle	25
I. Méthode de réalisation	25
1. Réalisation d'une enquête par questionnaire	25
2. La méthode d'enquête.....	25
3. La population de l'étude	26
4. La formulation des questions.....	26
5. Méthodologie de l'analyse des données.....	29
II. Résultats	29
1. Traitement des données par analyse descriptive	29
2. Analyse des résultats du questionnaire destiné aux médecins	29
3. Analyse des résultats du questionnaire destiné aux ARC	33
4. Analyse des résultats aux questions communes.....	36
III. Interprétation des résultats	43
1. Interprétation des résultats du questionnaire destiné aux médecins	43

2.	Interprétation des résultats du questionnaire destiné aux ARC's	44
3.	Interprétation des résultats des questions communes.....	46
Partie III : perspectives et points d'amélioration		48
CONCLUSION		50
REFERENCES		52
LISTE DES FIGURES		59
RESUME.....		60
ANNEXES		63

ANNEXES

Annexe I : exemple d'un questionnaire de faisabilité

Site Feasibility Questionnaire

Submit date: Dec 13, 2019 Response label:

Site Pre-Assessment Information

Respondent Identification Number:
 Email used for Unique Link Generation:
 Unique Code:

Principal Investigator:

Last Name: CHEHIMI
 First Name: Mohamad
 Medical Specialty: Oncologiste
 Institution Name/Department: CH Saint-Quentin
 Address: 01 Avenue Michel de L'Hospitale
 City: Saint-Quentin
 State/Province:
 Postal Code: 02100
 Email:
 Phone:

Country: FRANCE

Has a research coordinator been determined yet?

☒ Yes
☐ Not yet determined
☐ Not applicable

Research Coordinator

Last Name: BOULANOUAR
 First Name: Abdelkrim
 Phone:
 Email:

Contact information of site personnel completing questionnaire (if different from the Principal Investigator or Research Coordinator):

Last Name:
 First Name:
 Phone:
 Email:

Confidentiality Statement

Do you agree to the Confidentiality Statement above?

☒ Yes
☐ No

On the previous page, you clicked 'Yes' to the Confidentiality Statement.

Please [click here](#) to review the information regarding the **Protocol Synopsis**.

Assessment of General Interest

Upon review of the Protocol Synopsis, do you have interest in participating as a site for this study?

☒ Yes
☐ No

Study-Specific Questions

How many new patients per year with advanced urothelial cancer do you or your department colleagues see in your clinics?

☐ 0-5
☐ 6-10
☐ 11-15
☒ 16-20

Is your institution storing archival tumor tissue/slides, or are you usually able to retrieve your patient's archival tumor tissue/slides from other institutions for your patients?

☒ Yes
☐ No

If yes, how many patients per year could have their archival tumor tissue/slides sample shipped for testing for FGFR alterations at a Janssen Central Laboratory?

☐ 0-5
☐ 6-10
☐ 11-15
☒ 16-20

Of these, how many patients would you be able to refer to an Investigational site where erdafitinib trials are open?

☐ 0-5
☐ 6-10
☒ 11-15
☐ 16-20

Government Affiliation

Annexe II: Questionnaire destiné aux médecins

Questions Réponses 38

QUESTIONNAIRES MEDECINS

Je m'appelle Farida DAHAMNI, je suis actuellement étudiante en Master 2 Healthcare Business option Recherche Clinique à ILIS, faculté d'ingénierie et de management de la santé (Université de Lille)
Je réalise un mémoire de fin d'étude sur " la conduite d'une étude clinique de sa faisabilité à sa clôture " l'objectif de ce travail est de voir Comment on pourrait améliorer la conduite d'un essai clinique pour éviter les déviations induisant d'office un retard dans la publication

Le but de ce questionnaire n'étant pas de vous évaluer mais d'exploiter vos réponses qui seront interprété dans mon mémoire

Ce questionnaire est destiné aux médecins qui participent aux études cliniques

Ce questionnaire est anonyme et ne vous prendra que 3 minutes pour y répondre

Je vous remercie par avance pour vos réponses et votre participation.

Pour plus d'information me contacter à cette adresse: farida.dahamni.etu@univ-lille.fr

1. Selon vous, quels sont les facteurs limitant votre participation à une étude ? *

- ☐ Manque de patients
- ☐ Manque de temps
- ☐ Gestion administrative
- ☐ Peu ou pas d'intérêt à l'étude donnée

...

2. Quelles sont vos motivations pour participer à une étude ? *

- ☐ Trouver une nouvelle thérapie (innovante)
- ☐ Intérêt scientifique
- ☐ Contribuer à la recherche et au développement
- ☐ Intérêt du protocole

...

3. Selon vous, quels sont les facteurs limitant votre centre à participer à une étude ? *

- ☐ Plateaux techniques non adaptés au protocole
- ☐ File active (profil patient)
- ☐ Manque d'effectifs impliqués dans la recherche clinique
- ☐ Manque de données
- ☐ Faible rémunération

4. Selon vous, quels sont les critères qui définissent la sélection d'un centre ? *

- ☐ Nombre d'étude réalisées (quantité)
- ☐ Efficacité dans la conduite d'une étude (qualité)
- ☐ Présence de ressources humaines
- ☐ Présence de ressources matérielles
- ☐ Expérience du médecin investigateur (PI)

5. Quels sont les facteurs limitant la sélection des patients dans une étude ? *

- ☐ refus du patient
- ☐ Temps de screening trop long
- ☐ Etat général du patient
- ☐ Procédures à l'étude

...

6. En plus des critères d'éligibilité respectés dans un protocole, sur quels paramètres vous basez-vous dans le choix d'un patient ? *

- ☐ Age du patient
- ☐ Etat général du patient
- ☐ Compliance du patient dans l'étude
- ☐ Durée de l'étude
- ☐ Potentiel bienfait pour le patient

...

7. Avez-vous déjà rencontré des obstacles dans une ou plusieurs des étapes suivantes ? *

- ☐ Lors de la mise en place d'une étude
- ☐ Lors d'un monitoring
- ☐ Lors d'une clôture
- ☐ Autres

...

8. Avez-vous été confronté à l'un des obstacles suivants avec le promoteur ? *

- ☐ Délai de paiement non respecté
- ☐ Retard de livraison d'un matériel donné
- ☐ Transmissions de données erronées
- ☐ Mauvaise communication
- ☐ Problème technique (IWRS, EDC, ePRO etc.)
- ☐ Aucune de ces réponses

...

9. Selon vous, quels sont les points à améliorer dans une étude clinique ? *

- ☐ La communication
- ☐ La logistique
- ☐ La collecte de données
- ☐ Le suivi
- ☐ La rétribution des médecins investigateurs (PI)

...

10. Selon vous, quels sont les moyens pour éviter des déviations lors d'une étude ? *

- ☐ Respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)
- ☐ Anticipation d'actions préventives
- ☐ Assistance au personnel dont le premier rôle n'est pas la recherche
- ☐ Procédures opératoires standards (POS)
- ☐ trainings

11. Quelles sont les questions que vous vous posez avant de participer à une étude ? *

- ☐ Durée de l'étude
- ☐ Charge administrative du travail
- ☐ Simplicité ou complexité du protocole
- ☐ Critères d'inclusion et d'exclusion des patients
- ☐ Intérêt de l'étude

12. Selon vous, qu'est ce qui mobilise le plus votre attention dans une étude clinique ? *

- ☐ L'inclusion des patients
- ☐ Le suivi des patients
- ☐ La contribution administrative
- ☐ La saisie des données

13. Avez-vous eu un sujet de discordance dans le cadre d'une étude avec l'un des acteurs suivants dans le cadre d'une étude ? *

- ☐ Médecin
- ☐ pharmacien
- ☐ TEC ou ARC
- ☐ infirmier (e)
- ☐ Sponsor
- ☐ Aucune de ces réponses

...

14. En tant que professionnel impliqué dans la recherche, souhaiteriez-vous ? *

- ☐ Plus de formations
- ☐ Participer à plus d'études
- ☐ Faires vos propres études (que votre centre soit promoteur)
- ☐ Etre reconnu dans les publications, revues...

Annexe III: Questionnaire destiné aux ARC's

Questions

Réponses

43

QUESTIONNAIRE ARC

Je m'appelle Farida DAHAMNI, je suis actuellement étudiante en Master 2 Healthcare Business option Recherche Clinique à ILIS, faculté d'ingénierie et de management de la santé (Université de Lille)
Je réalise un mémoire de fin d'étude sur " la conduite d'une étude clinique de sa faisabilité à sa clôture " l'objectif de ce travail est de voir Comment on pourrait améliorer la conduite d'un essai clinique pour éviter les déviations induisant d'office un retard dans la publication

Le but de ce questionnaire n'étant pas de vous évaluer mais d'exploiter vos réponses qui seront interprété dans mon mémoire

Ce questionnaire est destiné aux Attachés de Recherche Clinique

Ce questionnaire est anonyme et ne vous prendra que 3 minutes pour y répondre

Je vous remercie par avance pour vos réponses et votre participation.

Pour plus d'information me contacter à cette adresse: farida.dahamni.etu@univ-lille.fr

1. Etes-vous ?

- ☐ ARC hospitalier (TEC)
- ☐ ARC promoteur
- ☐ ARC CRO

2. Quelles sont vos motivations pour participer à une étude ? *

- ☐ Proposer une nouvelle thérapeutique (innovante)
- ☐ Intérêt scientifique
- ☐ Contribuer à la recherche et au développement
- ☐ Intérêt au protocole
- ☐ Aucun (pas le choix)

3. Selon vous, quels sont les facteurs limitant un centre à participer à une étude ? *

- ☐ Plateaux techniques non adaptés au protocole
- ☐ File active (profil patient)
- ☐ Manque d'acteurs impliqué dans la recherche clinique
- ☐ Manque de données

4. Avez-vous déjà eu des obstacles dans une des étapes suivantes? *

- ☐ Lors de la mise en place d'une étude
- ☐ Lors d'un monitoring
- ☐ Lors d'une clôture
- ☐ Lors d'un audit
- ☐ Autres

...

5. Avez-vous été confronté à un des obstacles suivants? *

- ☐ Un retard de paiement de la part du promoteur
- ☐ Erreur de paiement
- ☐ Un Retard d'envoi ou de livraison d'un matériel donné
- ☐ Une Transmissions de données erronées
- ☐ Une Mauvaise communication

6. Selon vous, quels sont les points à améliorer au cours d'une étude clinique ? *

- ☐ La communication
- ☐ La logistique
- ☐ La collecte de données
- ☐ Le suivi
- ☐ La technologie

7. Selon vous, quels sont les critères qui définissent la sélection pour le choix d'un centre ? *

- ☐ Nombre d'étude réalisées (quantité)
- ☐ Efficacité dans la conduite d'une étude (qualité)
- ☐ Présence de ressources humaines
- ☐ Présence de ressources matérielles
- ☐ Expérience de l'investigateur principal (PI)

8. Selon vous, quels sont les moyens pour éviter des déviations lors d'une étude ? *

- ☐ Respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)
- ☐ Anticipation d'actions préventives
- ☐ Assistance au personnel dont le premier rôle n'est pas la recherche
- ☐ Procédures observatoires standards
- ☐ Trainings

9. Quelles sont les paramètres que vous prenez en compte avant de participer à une étude ? *

- ☐ Durée de l'étude
- ☐ Quantité de travail administratif
- ☐ Simplicité ou complexité du protocole
- ☐ Critères d'inclusion et d'exclusion des patients
- ☐ Pas le choix

10. Selon vous, qu'est ce qui mobilise le plus votre attention dans une étude clinique ? *

- ☐ L'inclusion des patients
- ☐ Le suivi des patients
- ☐ La saisie des données
- ☐ La contribution administrative
- ☐ L'intérêt médical
- ☐ Les entretiens avec l'investigateur principal

11. Qu'est-ce qui motive votre choix dans la participation à une étude ? *

- ☐ Le protocole de l'étude
- ☐ La pathologie étudiée
- ☐ Le promoteur (TEC) ou le site (ARC)
- ☐ L'aspect financier

12. Selon vous, quelle est l'étape que vous appréhendez le plus au cours d'une étude clinique? *

- ☐ Contact avec le patient
- ☐ Saisie des données (CRF)
- ☐ Déplacements
- ☐ Réunions (RCP, ...)
- ☐ L'Audit

13. En tant que professionnel impliqué dans la recherche clinique, souhaiteriez-vous ? *

- ☐ Plus de formations
- ☐ Participer à plus d'études
- ☐ Faires vos propres études (que votre centre soit promoteur)
- ☐ Etre reconnu

14. Selon vous, une clôture anticipée d'une étude est synonyme: *

- ☐ D'échec du centre
- ☐ D'échec du protocole
- ☐ Limitation de pertes financières
- ☐ Gain de temps
- ☐ Mauvaise communication

15. Avez-vous eu un sujet de discordance dans le cadre d'une étude avec l'un des acteurs suivant dans le cadre d'une étude ? *

- ☐ Médecin
- ☐ Pharmacien
- ☐ ARC
- ☐ Technicien de laboratoire
- ☐ Sponsor
- ☐ Aucune de ces réponses

