

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master ingénierie de la santé- Parcours Healthcare Business et  
Recherche Clinique

Réalisé par : Zineb BELADACI

Mémoire de fin d'études de la 2<sup>ème</sup> année de Master

## Les challenges du recrutement des patients dans les essais cliniques en réanimation

« Comment améliorer le processus d'inclusion dans les différents essais  
cliniques ? »

Sous la direction de Monsieur Julien DE JONKHEERE

Master ingénierie de la santé- Parcours Healthcare Business et Recherche  
Clinique- spécialité Recherche Clinique

Année universitaire 2021-2022

### Composition du jury :

- Président du jury, **Monsieur Régis LOGIER**  
*Chef de projet de recherche clinique, INSERM CIC-IT 807 CHU de Lille*  
*Enseignant à ILIS*
- Directeur de mémoire, **Monsieur Julien DE JONKHEERE**,  
*Chargé de mission de recherche, INSERM CIC-IT 807 CHU de Lille*  
*Enseignant à ILIS*
- Troisième membre du jury, **Madame Laure MARILLER**,  
*Attachée de recherche clinique investigation, CHU de Lille*

Soutenance de mémoire le **01 Juillet 2022 à 10h00**

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS



## *Remerciements*

Je souhaite adresser mes remerciements au corps professoral et administratif de la faculté d'ingénierie et de management de la santé (ILIS) qui m'ont apporté les connaissances nécessaires et le soutien dont j'avais besoin tout au long de mes deux années de Master.

Je voudrais remercier M. LOGIER Régis, de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de soutenance, pour ses enseignements très enrichissants et sa bienveillance. Par ces quelques mots je lui témoigne mon grand respect.

Je tiens à remercier grandement mon directeur de mémoire M. DE JONCKHEERE Julien pour m'avoir guidé tout au long de ce travail et pour m'avoir éclairé par ses conseils. Je le remercie également pour ses enseignements de qualité, ses conseils avisés tout au long de mes deux années de Master et pour sa bienveillance. Par ces quelques mots je lui témoigne mon grand respect.

Je remercie également mon troisième membre de jury et ma collègue Mme MARILLER Laure, pour son soutien inconditionnel et son aide précieuse dans la réalisation de ce mémoire. Je la remercie pour tous les conseils qu'elle m'a apporté et les connaissances qu'elle m'a transmises. Pour avoir été une collègue exceptionnelle, je lui témoigne mon plus grand respect et ma reconnaissance.

A mes collègues : DELCOURTE Claire, CUVELLIER Marie, CERF Amélie, pour qui je témoigne mon plus grand respect et ma gratitude pour m'avoir soutenue et encouragée dans tous les domaines de ma vie professionnelle et personnelle. Cette année passée à vos coté a été remplie de bons souvenirs et d'apprentissage perpétuel. Vous êtes tel un rayon de soleil qui illumine mes journées et réchauffe mon cœur.

A ma famille, ma source de bonheur et de joie, pour leur soutien indéfectible et tout l'amour qu'ils me donnent. Je les remercie infiniment d'avoir toujours cru en moi et je leur témoigne tout mon amour et ma gratitude.

Je tiens également à remercier mes responsables le Pr NSEIR Saadalla, chef du pôle de réanimation médicale, et le Pr PREAU Sébastien, chef de l'UF Recherche, pour m'avoir donnée la chance de faire partie de leur équipe et pour leurs conseils avisés.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont aidé dans mon travail de terrain notamment Mme BRASSEUR Maureen, attachée de recherche clinique en maladies infectieuses sans qui mon enquête auprès des patients n'aurait pas pu aboutir. Par ces quelques mots je lui témoigne toute ma reconnaissance.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

## Table des matières

### *Remerciements*

<i>Table des matières</i>	1
<i>Liste des tableaux</i>	3
<i>Liste des figures</i>	3
<i>Glossaire</i>	5
<i>Liste des abréviations</i>	6
<i>Introduction</i>	7
<i>Partie 1. Présentation du cadre de l'étude</i>	9
<i>I. La recherche clinique</i>	9
1. Définition de la recherche clinique	9
a. Définition selon ICH GCP	9
b. Historique	9
2. Les différents types d'essais cliniques	11
3. La réglementation de la recherche clinique	13
a. À l'international	13
La déclaration d'Helsinki	13
ICH-GCP	14
b. En Europe	15
Directive 2001/20/CE	15
Directive 2005/28/CE	15
Nouveau règlement Européen 563/2014	16
L'EMA (European Medecine Agency)	16
c. En France	17
Loi Huriet- Sérusclat	17
Loi Santé Publique	17
Loi Jardé	18
<i>II. La recherche clinique en réanimation</i>	20
1. Qu'est-ce que la réanimation ?	20

2. Les différents essais cliniques conduits en réanimation	21
3. Déroutement des inclusions dans le service de réanimation	25
a. Identification des patients	25
b. Information du patient	26
c. Recueil du consentement	27
d. Inclusion	28
e. Suivi des patients	29
f. Fin d'étude	29
<i>Partie 2. Challenges et difficultés de la recherche clinique en réanimation</i>	31
<i>I. Méthodologie pour la mise en place et la diffusion des questionnaires</i>	31
1. Le questionnaire destiné aux équipes de recherche clinique	31
2. Le questionnaire destiné aux patients	32
<i>II. Analyse des résultats</i>	33
1. Analyse du questionnaire destiné aux équipes de recherche clinique	33
a. La recherche clinique en réanimation	34
Tableau 1 : Nombre de répondants dans les trois grandes catégories des réponses libres.	36
b. Le recueil du consentement	36
c. L'environnement de travail	37
2. Analyse du questionnaire destiné aux patients	38
a. Perception de la recherche clinique	38
Tableau 2 : liste des propositions concernant les raisons du refus de participer aux études cliniques.	40
b. Communication avec les professionnels de santé et les proches	41
<i>III. Discussion, recommandations et perspectives</i>	43
<i>Conclusion</i>	47
<i>Bibliographie</i>	49
<i>Annexes</i>	54

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de répondants dans les trois grandes catégories des réponses libres.....	36
Tableau 2 : liste des propositions concernant les raisons du refus de participer aux études cliniques.....	40

## Liste des figures

Figure 1 : schéma résumé des différentes phases des essais cliniques (LEEM) .....	12
Figure 2 : Les principaux acteurs de la recherche clinique [14] .....	13
Figure 3 : Les trois catégories de recherches cliniques (loi Jardé) et les instances réglementaires impliquées [24]. .....	19
Figure 4 : Schéma récapitulatif des différentes réglementations s'appliquant aux essais cliniques à l'international, en Europe et en France.....	19
Figure 5 : Schéma récapitulatif des différents types d'essais cliniques.....	22
Figure 6 : évolution des essais cliniques sur le COVID-19 entre Avril 2020 et Janvier 2021 (source GlobalData). .....	24
Figure 7 : Le parcours du participant dans un essai clinique. ....	30
Figure 8 : Carte de la France montrant la localisation des centres contactés pour le questionnaire destiné aux professionnels de la recherche clinique. ....	32
Figure 9 : Répartition des répondants par ville d'exercice.....	33
Figure 10 : répartition des réponses à la question "comment trouvez-vous la réalisation des essais cliniques en réanimation ?" par centre et par choix de réponse.....	34
Figure 11 : Réponses à la question sur les protocoles en réanimation.....	35
Figure 12 : Réponses aux questions portant sur le design des études en réanimation .....	35
Figure 13 : Choix des propositions concernant les points bloquants dans le design des études.....	35
Figure 14 : Le recueil du consentement dans les services de réanimation.....	36
Figure 15 : Réponses à la question portant sur le refus des études. ....	37
Figure 16 : Réponses des professionnels de la recherche clinique concernant l'environnement de travail. ....	38
Figure 17 : caractéristiques démographiques des répondants.....	39
Figure 18 : Réponses portant sur la participation ou non à un essai clinique. ....	39

Figure 19 : Répartition des raisons du refus de participer à des essais cliniques.....	40
Figure 20 : Réponses sur la catégorie d'étude à laquelle les répondants auraient souhaité participer. ....	41
Figure 21 : Réponses concernant la compréhension des informations délivrées par les professionnels de santé. ....	42
Figure 22 : Réponses sur la communication de la volonté des patients à leurs proches. ....	42
Figure 23 : Réponses concernant la confiance accordée à l'équipe médicale. ....	42
Figure 24 : Réponse concernant le ressenti s'ils avaient bénéficié d'une éventuelle inclusion en situation d'urgence .....	42

## Glossaire

1. **Essence de térébenthine** : c'est une huile essentielle obtenue par purification puis par distillation de térébenthine, une oléorésine récoltée à partir des arbres résineux.
2. **Scorbut** : c'est une maladie due à une carence en vitamine C (acide ascorbique) qui se traduit chez l'être humain, dans les formes les plus graves, par un déchaussement des dents et la purulence des gencives, des hémorragies, puis finalement la mort.

## Liste des abréviations

AMM	Association Médicale Mondiale
ANSM	Agence Nationale de Santé et du Médicament
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CCPPRB	Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CNRIPH	Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRP	C- Reactive Protein
CSP	Code de la Santé Publique
CTIS	Clinical Trial Information System
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
EEE	Espace Economique Européen
EI	Événement Indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency
ICCA	(Intellispace Critical Care and Anesthesia
ICH-GCP	International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice
JORF	Journal Officiel de la République Française
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
MRC	Medical Research Council
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
UE	Union Européenne

## Introduction

La réanimation est certainement une des branches les plus complexes de la médecine de par la diversité des pathologies rencontrées et la condition médicale des patients. Les services de réanimation prennent en charge les patients les plus graves qui présentent au moins une défaillance d'organe et pour qui la surveillance en continue est nécessaire. Les grands services de réanimation sont composés de trois unités : l'unité de déchocage médical qui correspond à l'unité des urgences de la réanimation, l'unité de soins continus où sont accueillis les patients conscients et les soins intensifs où sont admis les patients les plus graves.

La recherche clinique constitue un élément essentiel dans les services de soins intensifs car elle représente parfois le seul accès possible aux technologies de pointe et aux derniers traitements pour des pathologies graves.

La conduite des essais cliniques en réanimation représente un challenge permanent pour les équipes investigatrices à cause de l'instabilité des patients qui risquent de s'aggraver à tout moment et du taux de décès important dans ce service. Ajouter à cela la variabilité des pathologies rencontrées et le caractère aléatoire et imprévisible des admissions, la complexité de trouver des patients éligibles pour les différentes études ne peut qu'augmenter [1]. De plus, la condition médicale des patients et le stress engendré par l'hospitalisation peuvent altérer leur jugement et la prise de décision quant à la participation dans des essais cliniques.

Étant donné la vulnérabilité des patients admis dans ces services, il est important que la recherche clinique soit d'autant plus exigeante du point de vue éthique dans le but de protéger les patients et leurs intérêts.

Les essais cliniques en réanimation imposent donc une bonne gestion des différentes étapes de la recherche du screening jusqu'à la sortie d'étude des patients mais également un cadre réglementaire et éthique très strict.

C'est en partant de ce constat qu'est né le sujet de ce mémoire : les challenges du recrutement des patients dans les essais cliniques en réanimation. L'objectif de ce travail est de comprendre les difficultés des équipes de recherche dans les services de réanimation et de répondre à la problématique "comment améliorer le processus d'inclusion dans les différents essais cliniques ?"

Pour répondre à cette problématique, une revue de la littérature a été réalisée sur un ensemble d'articles et de publications françaises mais aussi internationales. Des questionnaires destinés aux professionnels de la recherche clinique et aux patients sont venus compléter ce travail.

La première partie de ce mémoire est consacrée à la présentation du cadre de l'étude. Elle comporte des généralités sur la recherche clinique avec des définitions et une revue de la réglementation qui s'applique aux essais cliniques (internationale, européenne et française). Dans cette même partie sera présentée la recherche

clinique en réanimation avec des généralités sur le service, les différents essais cliniques conduits en réanimation et le déroulement des inclusions.

La seconde partie de ce travail sera consacrée aux challenges et difficultés de la recherche clinique en réanimation. C'est dans cette partie que seront exposés les enjeux et les freins aux inclusions. Pour finir, les résultats des différents questionnaires seront discutés afin de proposer des solutions pour améliorer le processus de recrutement des patients en réanimation.

## Partie 1. Présentation du cadre de l'étude

### I. La recherche clinique

#### 1. Définition de la recherche clinique

##### a. Définition selon ICH GCP

La recherche clinique est souvent assimilée aux essais cliniques, elle est définie, selon les ICH-GCP (International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice) comme : "toute investigation chez l'Homme qui vise à établir ou vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et/ou autres effets pharmacodynamiques d'un produit d'investigation, et/ou d'identifier toute réaction indésirable à un produit d'investigation, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion d'un produit d'investigation avec l'objectif d'établir sa sécurité et /ou son efficacité." [2]

La recherche clinique peut donc porter sur un médicament, un dispositif médical ou encore sur une stratégie thérapeutique ou diagnostique.

Un essai clinique est une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

- L'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné ;
- La décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;
- Ou, outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants

##### b. Historique

Historiquement, le tout premier essai clinique a été rapporté dans la bible dans le livre de Daniel [3] : Le roi babylonien Nebuchadnezzar (XIIe siècle avant J-C) aurait demandé à son peuple de se nourrir uniquement de viande et de vin, aliments qu'il pensait bons pour la santé. Cependant, plusieurs jeunes nobles, qui préféraient manger végétarien, s'étaient opposés à cette demande. Le roi les autorisa à suivre un régime végétarien pendant 10 jours. A la fin de la période, le roi remarqua que les jeunes hommes ayant suivi le régime végétarien étaient en meilleure forme physique que ceux qui avaient suivi le régime riche en viande. Nebuchadnezzar autorisa ainsi les végétariens à poursuivre leur régime. Il s'agissait là du premier essai non contrôlé en ouvert. [4]

En 1537, le chirurgien de renom, Ambroise Paré, conduit accidentellement le premier essai clinique portant sur une nouvelle thérapie. À la bataille du Pas de Suse, Paré est alors chirurgien militaire à l'armée d'Italie et il est responsable de la prise en charge des blessés. [5] La méthode traditionnelle de cautérisation des blessures consistait en l'application d'huile bouillante sur la plaie, par manque d'huile, Ambroise Paré était

contraint de la remplacer par un mélange de jaune d'oeufs, d'huile de rose et d'**essence de térébenthine** afin de soigner ses blessés.

Le lendemain, en visitant ses patients, Ambroise Paré s'était rendu compte que les blessés traités avec le mélange mis au point par ses soins avaient moins de douleur, de fièvre et de tuméfaction que ceux traités avec l'huile bouillante. A la suite de cette expérimentation, il décida de ne plus jamais utiliser l'huile bouillante sur les blessés.

Le Dr James Lind fut le premier scientifique à mener un essai clinique contrôlé. [6] En 1747, alors qu'il était chirurgien sur un navire, il mit au point un essai comparatif portant sur les traitements possibles du **scorbut**. Sa description, très détaillée de l'étude, couvrait tous les éléments essentiels pour un essai contrôlé [4] à savoir : les caractéristiques de la population étudiée, le nombre de patients inclus, le lieu du déroulement de l'étude et les différents bras de traitements. Les résultats de l'étude avaient montré que les agrumes avaient un effet bénéfique sur les patients atteints de scorbut, cependant, leur coût élevé avait poussé le Dr Lind à conseiller le cidre même si l'essai avait montré des effets moindres par rapport aux agrumes.

Moins d'un siècle plus tard, un autre élément important de l'histoire de la recherche clinique fit son apparition : le placebo. La première définition du mot placebo est apparue en 1811 dans le *Hooper's Medical Dictionary* (USA) et il est défini comme : "une épithète donné à tout remède prescrit plus pour faire plaisir au patient que pour lui être utile" [4].

Le placebo a permis de mettre en place, un siècle plus tard, des essais comparatifs.

En 1943, le *Medical Research Council* ou MRC (Grande Bretagne) a conduit le tout premier essai contrôlé en double aveugle. Celui-ci avait pour objectif d'évaluer l'effet de la patuline (extrait de *Penicillium patulinum*) sur le rhume. L'essai était rigoureusement conduit de tel sorte que ni les médecins ni les patients n'avaient connaissance du traitement administré.

En 1946, le MRC va encore plus loin et met en place le premier essai randomisé contrôlé sur la streptomycine pour traiter la tuberculose. [4] Lorsqu'un médecin identifiait un patient éligible pour l'étude, il était dirigé vers l'un des centres participants à l'étude où l'on procédait à un tirage au sort des enveloppes contenant des cartes avec la lettre "S" pour le bras streptomycine et "C" pour le bras contrôle. L'ordre numérique des enveloppes était basé sur une série de nombres aléatoires et ni les patients ni les praticiens ne connaissaient le bras. [7]

Cet essai a permis une grande avancée dans la recherche clinique et a démontré l'intérêt de la randomisation et du double aveugle afin de réduire les biais. Aujourd'hui, l'essai randomisé en double aveugle est devenu le gold standard des essais cliniques.

## 2. Les différents types d'essais cliniques

Les essais cliniques sont une étape importante dans la vie du médicament. En effet, après la découverte dans le laboratoire d'une molécule (phase pré-clinique), celle-ci doit passer par différentes phases de recherche clinique chez l'homme afin de prouver son efficacité et sa sécurité.

La recherche clinique s'organise en quatre grandes phases [8] :

- **La phase 1** est réalisée sur un petit groupe (une dizaine) de sujets volontaires sains ou malades. Il s'agit de la première administration de la molécule chez l'homme et son but est d'évaluer la pharmacocinétique et la toxicité de cette dernière.
- **La phase 2** se déroule chez des sujets malades et a pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la molécule. C'est également durant cette phase qu'est déterminée la dose optimale du produit.
- **La phase 3** est menée sur un groupe de sujets malades plus important que les phases précédentes (plusieurs centaines) et sa finalité est de déterminer l'intérêt thérapeutique du médicament. Les sujets sont souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du nouveau médicament soit par rapport à un traitement de référence s'il existe soit par rapport à un placebo.

Un fois ces essais terminés, les autorités compétentes délivrent ou non au nouveau produit une autorisation de mise sur le marché.

Il existe également une quatrième phase qui correspond aux essais post-commercialisation [9]. Elle concerne donc les médicaments déjà commercialisés et a pour but de les surveiller sur le long terme et dans les conditions réelles d'utilisation.[8] Elle a pour finalité de déceler d'éventuels problèmes liés à la sécurité du médicament (pharmacovigilance) et d'optimiser son utilisation. [9]



Figure 1 : schéma résumé des différentes phases des essais cliniques (LEEM)

Les essais cliniques sont répartis en différentes catégories selon la nature de l'intervention prévue par le protocole de l'étude et selon les contraintes et les risques pour les personnes qui s'y prêtent. [10]

La première catégorie (ou RIPH 1) correspond aux recherches interventionnelles non dénuées de risque pour la personne qui y participe et dont l'intervention ne justifie pas la prise en charge habituelle. La deuxième catégorie (ou RIPH 2) rassemble les recherches interventionnelles dont les risques et les contraintes sont minimales, il s'agit des études nécessitant des actes peu invasifs comme une prise de sang avec un volume précis ou encore des examens radiologiques sans injection de produits. La troisième catégorie de recherche clinique (RIPH 3) correspond aux recherches non interventionnelles qui n'impliquent pas de modification de la prise en charge des patients, elles sont dénuées de risque et correspondent globalement aux études observationnelles prospectives. [10]

La décision de conduire un essai clinique émane d'un promoteur (industriel ou institutionnel) qui se charge de la mise en place du protocole et de l'obtention des autorisations auprès des instances réglementaires à savoir l'ANSM (Agence Nationale de Santé et du Médicament), le CPP (Comité de Protection des Personnes) et la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) pour les essais réalisés en France. Une fois toutes les autorisations obtenues, le promoteur peut faire appel à un ou plusieurs centres investigateurs afin de mener la recherche clinique.

Le centre investigateur met à disposition du promoteur des moyens humains, matériels et techniques pour mener à bien la recherche et se charge du recrutement des patients.

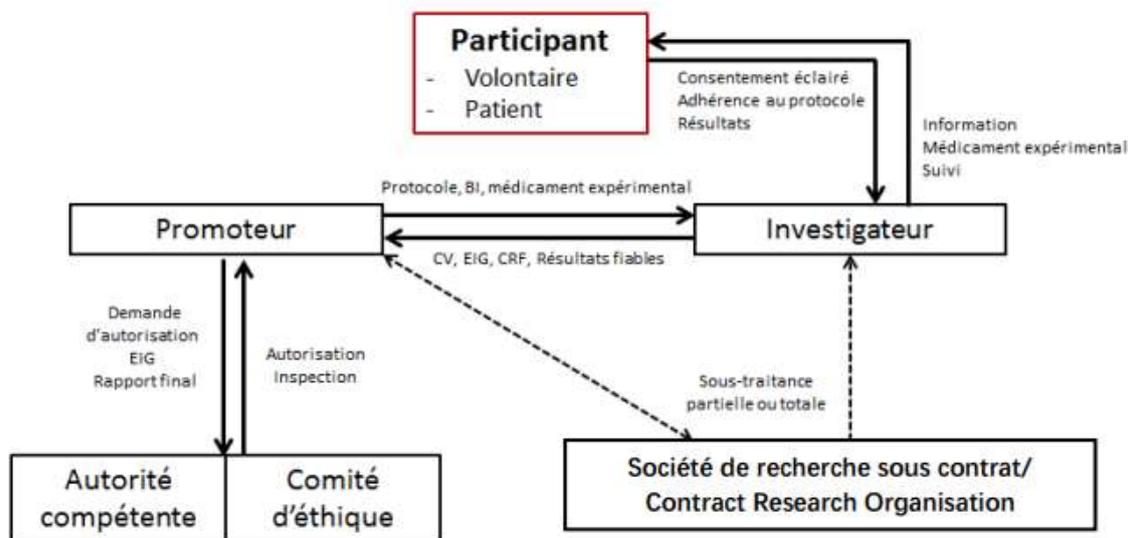


Figure 2 : Les principaux acteurs de la recherche clinique [14]

Afin d'assurer le bon déroulement des essais cliniques du point de vue de la méthodologie mais aussi de la sécurité des participants, ceux-ci sont encadrés par une réglementation stricte et à différents niveaux.

### 3. La réglementation de la recherche clinique

#### a. À l'international

##### La déclaration d'Helsinki

Il s'agit de la première et la plus connue des réglementations internationales pour la conduite des essais cliniques. Mise en place en 1964 par la AMM (Association Médicale Mondiale), elle a été amendée sept fois, la dernière version en date est celle d'Octobre 2013. [11] Elle regroupe des grands principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations principalement aux médecins sur la conduite des essais cliniques. Elle englobe l'ensemble des recherches impliquant la personne humaine, notamment la recherche sur les échantillons biologiques et celles utilisant des données personnelles.

Ces grands principes visent à assurer la sécurité des sujets qui se prêtent à la recherche, "l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale primant toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société" et d'assurer le bon déroulement des essais cliniques.

De plus, dans ces recommandations, est défini l'objectif de la recherche médicale : "L'objectif principal de la recherche médicale impliquant des sujets humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les interventions les plus fiables doivent être évaluées continuellement par la recherche pour leur sécurité, leur efficacité, leur efficacité, leur accessibilité et leur qualité". [12]

### ICH-GCP

En complément de la déclaration d'Helsinki, les essais cliniques qui se déroulent à l'internationale doivent se conformer aux ICH (International Conference on Harmonisation) /GCP (Good Clinical Practice), en français BPC (Bonnes Pratiques Cliniques).

L'ICH-GCP résulte d'une coopération internationale entre les autorités de régulation et l'industrie pharmaceutique. En effet, l'ICH a été fondée en 1990, sur une initiative des autorités de régulation de l'UE (Union Européenne) des Etats-Unis et du Japon, ainsi que de l'industrie pharmaceutique. Cette volonté d'harmonisation des directives concernant le marché pharmaceutique émanait des autorités de régulation de la Communauté Européenne ce qui n'a pas manqué d'intéresser l'industrie pharmaceutique qui souhaitait minimiser les redondances dans le développement clinique des médicaments [13]. L'ICH a mis en place dans les années suivantes différentes recommandations dans le domaine de la recherche conduisant en 1996 à la publication de la directive E6 sur les bonnes pratiques cliniques (E6 GCP).

"Les BPC constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales" [13].

C'est dans les BPC que sont définis les différents types d'essais cliniques, les documents essentiels, les rôles de chaque acteur de la recherche ou encore le consentement. Et c'est ce dernier qui sera au centre de la réflexion éthique de ce mémoire.

Selon les ICH GCP, le consentement éclairé est " le processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influencer sur sa décision." [15] Qu'en est-il des sujets ne pouvant exprimer leur volonté comme il est le cas de la plupart des patients de réanimation ?

Lorsque les sujets sont incapables de consentir pour eux même ce sont les personnes de confiance ou représentants légaux désignées par ces derniers qui consentent à leur place.

Un représentant légal est défini comme étant “une personne morale ou toute autre entité autorisée en vertu de la loi pertinente à consentir, au nom d’un éventuel sujet, à la participation de ce sujet à l’essai clinique.” [15] Cette définition implique que les représentants soient au courant de la volonté des personnes qu’ils représentent, ce qui nous amène à poser la question : les proches sont-ils informés de la volonté des patients ?

En plus de l’implication des proches dans le processus de consentement, dans les BPC, un article est consacré au consentement d’urgence. En effet, il existe pour certaines études des procédures d’urgence permettant au praticien d’inclure un patient dans une étude lorsqu’il juge que celle-ci peut apporter un bénéfice supplémentaire dans sa prise en charge et que ni le patient ni ses proches ne sont dans la capacité de consentir à l’étude. Ces procédures doivent rester exceptionnelles et le patient ou ses proches doivent être informés le plus rapidement possible de l’essai et leur consentement pour poursuivre l’étude doit être recueilli.

Toutes ces recommandations internationales sur les bonnes pratiques cliniques nous poussent à réfléchir sur les freins d’ordre éthiques que l’on pourrait rencontrer en réanimation. Et la réglementation au niveau européen implique des particularités qui pourraient accentuer ces limites.

#### b. En Europe

##### Directive 2001/20/CE

Le 04 Avril 2001, le Parlement Européen et le Conseil de l’UE adoptent la directive 2001/20/CE. Cette directive concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l’application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d’essais cliniques de médicaments à usage humain.[16][17] Elle vise à harmoniser, simplifier la législation des essais cliniques dans les pays européens et à maintenir l’attractivité de l’Europe pour la recherche clinique.

Dans cette directive sont détaillées les dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques en Europe portant sur la personne humaine et impliquant des médicaments expérimentaux. [16]

##### Directive 2005/28/CE

Adoptée le 08 Avril 2005, cette directive fixe des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l’application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne la conduite des essais impliquant des médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l’obtention de l’autorisation de fabriquer ou d’importer ces médicaments [18].

### Nouveau règlement Européen 563/2014

Depuis le 31 Janvier 2022, le nouveau règlement Européen, portant sur les essais cliniques sur les médicaments, est entré en vigueur remplaçant ainsi la directive 2001/20/CE.

Ce nouveau règlement a pour but d'harmoniser les processus de soumission, d'évaluation et de surveillance des essais cliniques menés dans les pays de l'UE et de l'EEE (Espace Economique Européen). Ces objectifs principaux portent sur le renforcement de l'attractivité de l'Europe en matière d'essais cliniques, l'augmentation de la transparence et l'accès aux résultats de ces essais et surtout l'accessibilité des nouveaux traitements aux patients.

Le changement majeur avec ce nouveau règlement concerne principalement le processus de soumission. En effet, pour les demandes d'autorisations d'essais cliniques des 27 Etats membres ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège, un portail unique a été créé : le CTIS (Clinical Trial Information System) qui remplace l'EudraCT.

Le CTIS a été mis en place par l'agence européenne des médicaments (EMA). Il est accessible aux promoteurs industriels et institutionnels des 30 pays concernés, à leurs autorités sanitaires respectives ainsi qu'au grand public à travers trois espaces numériques distincts. [19]

Ainsi cette transparence sur les essais cliniques pourrait-elle permettre au grand public d'être plus impliqué dans la recherche clinique ?

### L'EMA (European Medicine Agency)

L'agence européenne du médicament (EMA) a pour mission principale d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'UE. Son rôle est de garantir l'évaluation scientifique, le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire. [20]

Ainsi, l'EMA n'est pas impliquée dans le processus d'autorisation des essais cliniques, cette responsabilité est du ressort des autorités compétentes de chaque pays de l'UE. Cependant, elle joue un rôle central dans la vérification de la conformité des médicaments, des études cliniques avec la réglementation européenne et internationale. Les développeurs de médicaments doivent donc se plier à des règles strictes s'ils souhaitent obtenir une autorisation de mise sur le marché européen de leur médicament. En vérifiant que les développeurs de médicaments respectent les normes de l'Union et les normes internationales. Qu'ils réalisent ces études au sein de l'Union ou hors de l'Union, les développeurs qui réalisent des études dans le but d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans l'Union doivent respecter des règles strictes [21].

### c. En France

À la différence de la réglementation européenne qui conseille et donne des directives, en France il était nécessaire de mettre en place des lois afin de réguler au mieux la mise en place des essais cliniques dans le pays. Ainsi, les lois encadrant la recherche clinique adaptent les grands principes internationaux (déclaration d'Helsinki et BPC) et européens (directives) à la loi française.

#### Loi Huriet- Sérusclat

C'est la première loi à encadrer la recherche clinique en France, la loi n°88-1138 dite Huriet-Sérusclat est parue au Journal Officiel de la République Française (JORF) du 22 décembre 1988 et s'intégrera dans le Code de la Santé Publique (CSP) en tant que livre II bis intitulé "Protection des personnes qui se prêtent à la Recherche biomédicale".

La loi Huriet-Sérusclat s'appliquait sur les essais, études et expérimentations sur les êtres humains dont le but est de "développer les connaissances biologiques ou médicales" [16].

Elle reprenait implicitement les aspects éthiques de la déclaration d'Helsinki et posait pour la première fois les grands principes éthiques liés à la recherche clinique en France. Ainsi, un essai clinique ne pouvait avoir lieu que s'il remplissait plusieurs conditions :

- Si des expériences précliniques suffisantes ont déjà été menées ;
- Si le bénéfice escompté est supérieur au risque pour la sécurité des patients ;
- S'il a pour objectif d'étendre les connaissances scientifiques.

De plus, c'est grâce à cette loi que la création du premier comité d'éthique pour la protection des personnes a vu le jour : le CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale). Elle a également permis la mise en place d'un consentement "libre, éclairé et exprès" pour les participants à la recherche. Cependant, les situations d'urgence n'étaient pas prises en compte dans cette loi, si l'investigateur ne disposait pas de consentement, il n'y avait pas de recherche possible [22] ce qui pouvait constituer un frein à la recherche clinique dans des services d'urgence comme la réanimation.

#### Loi Santé Publique

La mise en place de la loi Huriet-Sérusclat était nécessaire pour encadrer les essais cliniques en France, cependant, elle constituait un frein pour la réalisation de certains types d'études. De plus, la directive européenne 2001/20/CE relative à l'application des BPC dans la conduite des essais cliniques portant sur les médicaments, devait

être transposée dans le code de santé publique. C'est ainsi que la loi Santé publique n°2004-806 a vu le jour le 09 août 2004 [16].

Elle constitue un tournant dans la réglementation des essais cliniques et elle est actuellement applicable à toutes les recherches biomédicales sur l'homme en France.

Ainsi, la loi distingue pour la première fois deux types de recherches : les recherches interventionnelles et non interventionnelles et renforce la protection des personnes dites "vulnérables" comme les patients mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes.

Avec cette loi, la réalisation des recherches en situation d'urgence est devenue possible puisqu'elle prévoyait la possibilité d'inclure des patients sans recueillir leur consentement. Cependant, étant donné que la volonté et la sécurité des patients est une priorité, un consentement de suite du patient ou de ses proches est également exigé dès que possible.

Le consentement d'urgence rendu possible par la loi santé publique a donc été un accélérateur de la recherche clinique dans les services d'urgence. Cependant il est légitime de se demander quelles sont les limites de cette procédure ?

### Loi Jardé

La principale limite de la loi santé publique est que cette dernière ne concernait que les études interventionnelles. C'est dans l'optique d'étendre les champs de la loi aux études non interventionnelles que la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite "loi Jardé", a vu le jour [16].

Son objectif est de mieux protéger les personnes qui se prêtent à la recherche, cela se traduit par une nouvelle classification des essais cliniques impliquant la personne humaine en trois grandes catégories : les recherches interventionnelles à haut risque pour les participants (catégorie 1), à risque et contraintes minimales (catégorie 2) et les recherches non interventionnelles dénuées de risque (catégorie 3) [23].

Cette loi modifie de façon notable le rôle des CPP et leur confère une dimension publique en les rattachant à la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) et en leur accordant des rôles diversifiés et plus importants dans la recherche. Ainsi, les trois catégories de recherches sont soumises à l'obtention préalable de l'avis favorable d'un CPP [16].

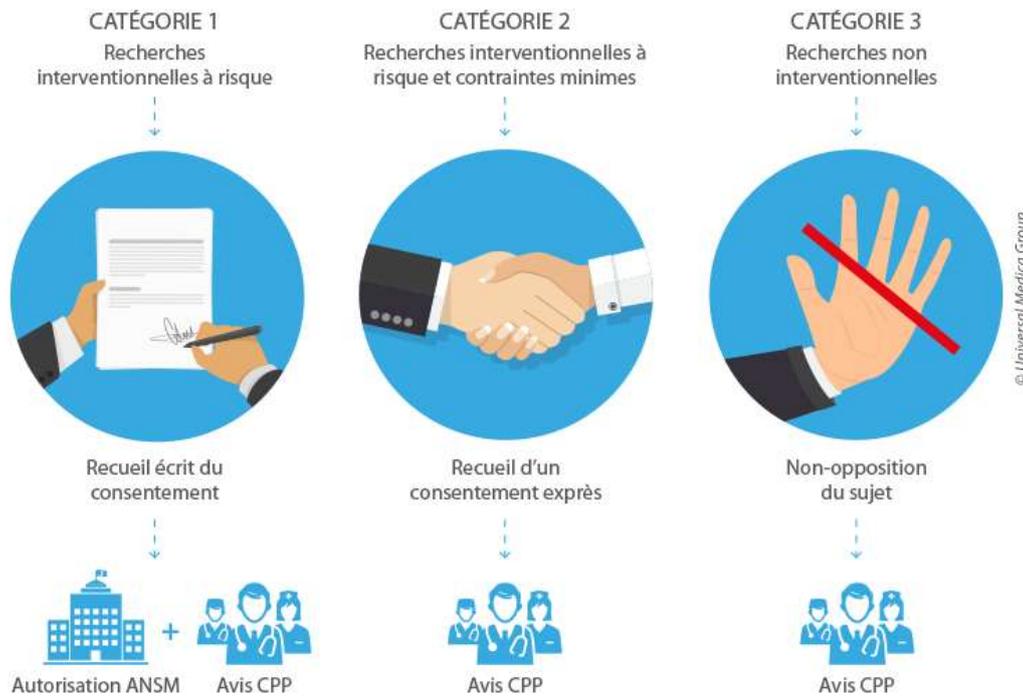


Figure 3 : Les trois catégories de recherches cliniques (loi Jardé) et les instances réglementaires impliquées [24].



Figure 4 : Schéma récapitulatif des différentes réglementations s'appliquant aux essais cliniques à l'international, en Europe et en France.

## II. La recherche clinique en réanimation

### *1. Qu'est-ce que la réanimation ?*

La réanimation est un service spécialisé où sont accueillis les patients les plus graves. Ces patients sont admis s'ils présentent une défaillance d'une fonction vitale (défaillance cardiaque, rénale ou encore multiviscérale), un polytraumatisme ou pour la prise en charge post-opératoire.

Elle représente environ 5% des lits d'hospitalisation de court séjour soit environ 440 services de réanimation dans 378 hôpitaux publics [25].

L'article R6123-33 du code de la santé publique définit les soins en réanimation comme "destinés à des patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aiguës mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance" [26]. Ainsi les unités de réanimation assurent une surveillance continue des patients (24h/24, 7 jours /7) et ce par le suivi des constantes vitales comme la fréquence cardiaque et respiratoire, la pression artérielle, la température, ou encore la fonction rénale. Cette surveillance rapprochée permet de rendre compte rapidement de l'aggravation de l'état du patient et de le prendre en charge dans les plus brefs délais.

Il existe trois grands types de réanimation en France : la réanimation chirurgicale (suivi post-opératoire), la réanimation polyvalente (cas médicaux divers) et la réanimation médicale (large éventail de cas médicaux) [25].

Pour assurer un service de soin optimal aux patients de réanimation, un personnel soignant spécialisé est nécessaire. Ce sont donc des médecins réanimateurs ou anesthésistes réanimateurs qui prennent en charge ces patients. Ils sont épaulés par des infirmiers de réanimation formés à l'utilisation de matériel complexe comme la ventilation mécanique ou encore l'épuration extra-rénale. En général, ces infirmiers sont chargés des soins pour deux à trois patients et travaillent en collaboration avec les aides-soignants.

Comme dit précédemment, la prise en charge des patients de réanimation consiste d'abord en une surveillance rapprochée des paramètres vitaux. Selon la gravité de leur état, les patients reçoivent un support ventilatoire qui peut aller de la simple lunette à la ventilation mécanique nécessitant une intubation orotrachéale et l'utilisation d'un respirateur. Parfois, des médicaments peuvent être administrés au patient de façon continue (antibiothérapie, sédation, anticoagulants...) et un support nutritionnel via une sonde naso-gastrique est souvent utilisé. En cas d'insuffisance rénale, une dialyse peut être posée en urgence et lorsque le patient souffre d'hypoxie sévère il est mis sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO).

Afin d'assurer le confort des malades, une sédation et des analgésiques leur sont administrés ce qui compromet leur capacité à pouvoir consentir. Le code de la santé publique prévoit des articles concernant le consentement des patients aux soins : l'article L1111-4 énonce que toute personne prend la décision concernant sa santé,

en tenant compte des informations et préconisations des professionnels de santé, et a le droit de refuser les soins ou de ne pas recevoir un traitement. Le professionnel de santé est alors dans l'obligation de respecter la volonté du malade (article R.4127-36 du code de la santé publique) et le consentement du patient est toujours recherché lorsqu'il s'agit de sa santé, ce qui le rend acteur de sa prise en charge [27].

Mais qu'en est-il des patients inconscients ou sédatisés, majoritaires dans un service de réanimation ?

La loi prévoit que les personnes incapables de consentir aux soins qui leur sont administrés peuvent désigner une personne de confiance (article L.1111-6 du code de la santé publique). Si celle-ci n'est pas clairement identifiée, un membre de la famille ou un des proches doit être consulté pour toute intervention sur le malade [28].

La désignation de la personne de confiance s'effectue par écrit (papier libre ou directives anticipées), et doit comporter le nom et les coordonnées de la personne désignée ainsi que sa signature. La personne de confiance peut être un proche, un membre de la famille ou encore le médecin traitant [29].

La réanimation est donc un service particulier qui accueille souvent des patients dont la conscience est altérée et pour lesquelles il faut faire appel à une personne de confiance pour prendre des décisions. Cependant, les proches sont-ils toujours informés des volontés des malades ?

Ce point sera abordé dans le troisième volet de cette partie.

## *2. Les différents essais cliniques conduits en réanimation*

De par la multidisciplinarité des services de réanimation, les études qui s'y déroulent portent sur plusieurs aires thérapeutiques et prises en charge diagnostiques.

Parmi les grandes thématiques de la réanimation, à l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille, on retrouve des études portant sur le choc septique, la ventilation mécanique et les affections associées ainsi que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). On retrouve également des études portant sur les infections qu'elles soient nosocomiales ou communautaires : par exemple des études sur les candidémies, la grippe ou encore sur le COVID-19. En annexe 1 sont consignées l'ensemble des études du pôle de réanimation médicale du CHU de Lille pour l'année 2021-2022.

Les essais cliniques sont généralement répartis en deux grandes catégories :

- Les essais observationnels où l'investigateur n'intervient pas dans la prise en charge du patient car il mesure uniquement l'exposition à un facteur donné et son effet sur la pathologie étudiée. Dans cette catégorie, on retrouve les études de cohorte.
- Les essais interventionnels dans lesquels la prise en charge des malades est modifiée par rapport à la prise en charge habituelle et dont le but est d'évaluer

l'efficacité d'une intervention sur une maladie donnée. Dans cette catégorie d'études cliniques, les sujets peuvent être répartis dans des groupes différents, par exemple un groupe recevant le traitement expérimental et l'autre un placebo, c'est ce qu'on appelle la randomisation.

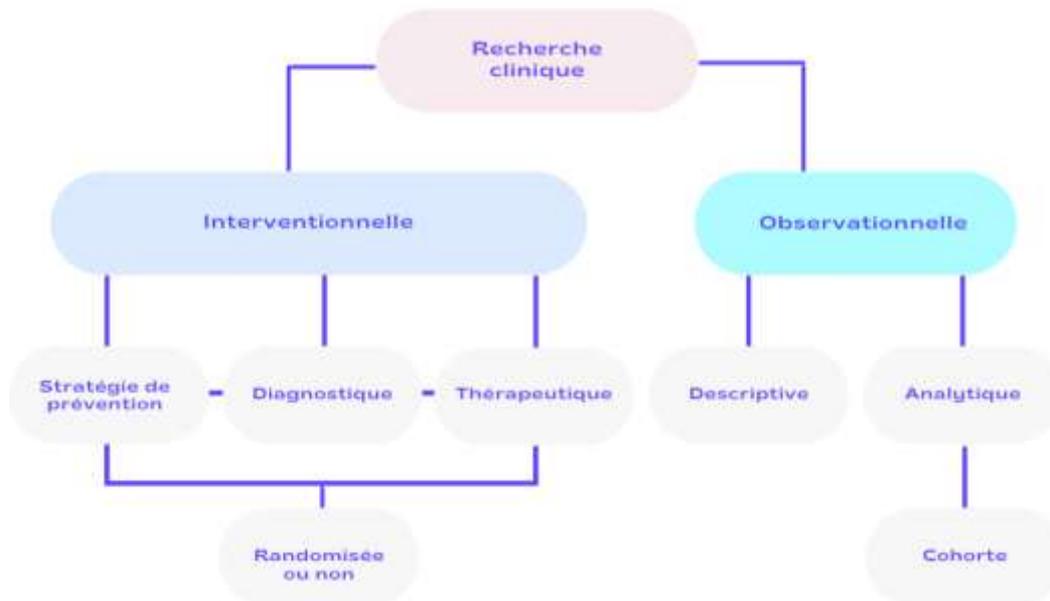


Figure 5 : Schéma récapitulatif des différents types d'essais cliniques.

En 2021, sur 56 études menées dans le pôle de réanimation médicale de l'hôpital Roger Salengro, 11 étaient observationnelles et 45 interventionnelles (randomisées ou non).

Traditionnellement, les études conduites en réanimation avaient comme critère de jugement principal "la mortalité". Cependant, des chercheurs ont suggéré de revoir le classique critère de "mortalité à 28 jours" car celui-ci ne permet pas de mettre en évidence l'effet des interventions évaluées [30]. En effet, sachant que 15 à 25% des patients admis en réanimation y décèdent, cette remise en question est tout à fait légitime [31].

Il a donc été suggéré de choisir des critères différents notamment ceux centrés sur le patient comme la qualité de vie ou le statut fonctionnel, c'est-à-dire la conséquence fonctionnelle de la pathologie sur les patients, et de standardiser la manière de rapporter ces critères [30].

Gaudry *et al.* [32], dans leur revue parue en 2017, ont alors proposé une classification des critères de jugements en six catégories :

1. "Les critères centrés sur le patient" comprenant deux dimensions :
  - La mortalité quel que soit le moment de son évaluation
  - La qualité de vie et les critères de jugement de statut fonctionnel, cognitif ou neurologique après la sortie de réanimation

2. “Les critères cliniques en réanimation et à l'hôpital” comprenant différents éléments comme les défaillances d'organes, les complications liées aux soins, le niveau de conscience ou encore la douleur.
3. “Les critères biologiques, physiologiques et radiologiques”, par exemple le dosage d'un paramètre biologique comme la CRP (C- Reactive Protein) marqueur de l'inflammation ou encore la mesure de la capacité pulmonaire.
4. “Les critères liés aux décisions médicales” comme la durée de ventilation invasive, l'exposition à la sédation ou encore le nombre de ré-intubation.
5. “Les critères de performance des soins” qui représentent la qualité des procédures de soin.
6. “Les autres critères” comme la satisfaction des familles ou des soignants ou encore la compliance au protocole.

Cette classification reste très arbitraire mais rassemble la majorité des critères de jugement dans les études menées en réanimation.

On peut remarquer que de nombreuses études menées au pôle de réanimation médicale du CHU de Lille ont parmi leurs critères la mortalité à 28 jours mais pas systématiquement en critère de jugement principal (annexe 1).

Le dernier point à aborder concerne la communication sur la recherche clinique qu'elle concerne le grand public ou les professionnels de santé.

Durant la pandémie du COVID-19, il était urgent de trouver un remède ou un vaccin contre cette nouvelle maladie, ce qui a fait augmenter de façon spectaculaire le nombre d'essais cliniques dans le monde entier. Entre Avril 2020 et Janvier 2021 plus de 3509 essais cliniques sur le COVID-19 ont vu le jour [33].

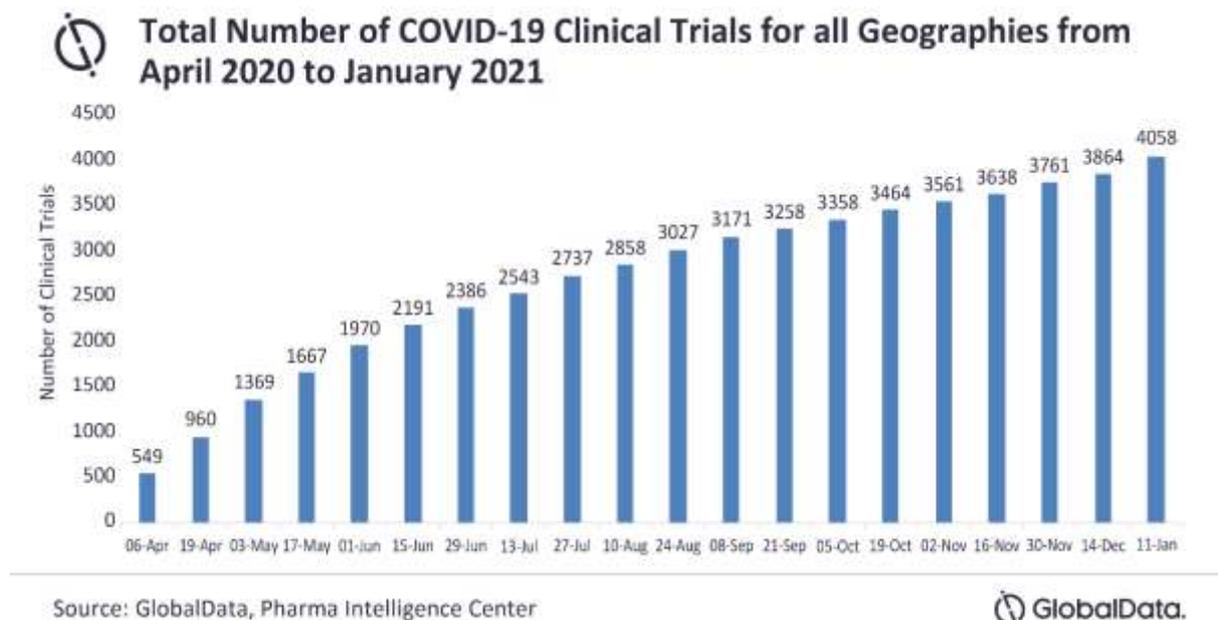


Figure 6 : évolution des essais cliniques sur le COVID-19 entre Avril 2020 et Janvier 2021 (source GlobalData).

Les médias ont joué un rôle crucial dans la mise en avant de ces différents essais. En effet, la communication autour de la recherche clinique a fortement augmenté durant la pandémie entraînant ainsi l'implication de l'opinion publique. Les débats concernant l'hydroxychloroquine rendue célèbre par le Pr Raoult et les essais sur le vaccin sont un exemple de l'influence des médias.

L'article de Schultz *et al.* portant sur l'attitude des français vis-à-vis des essais cliniques durant la pandémie de COVID-19, a impliqué 1003 participants qui avaient répondu à des questions portant sur leur connaissance et leur ressenti vis-à-vis de la recherche clinique. Environ 65% des répondants déclaraient connaître les essais cliniques et 72% avaient une vision positive de la recherche [34].

Dans une autre étude de Buckley *et al.*, évaluant le ressenti des patients sur les essais cliniques dans les services d'urgence, il a été montré que la volonté de participer à un essai clinique était corrélée à la confiance que les patients avaient envers les professionnels de santé [35]. Ainsi, ces derniers jouent un rôle primordial dans l'implication des patients dans les essais cliniques ce qui impose une bonne connaissance des différents essais cliniques dans les services hospitaliers.

Il est donc important que les équipes soignantes soient informées des essais qui se déroulent dans les services afin de faciliter le screening des patients et la communication avec eux ou leurs proches sur les différents protocoles. Dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Roger Salengro (CHU de Lille), depuis plusieurs années, des réunions de recherche ont lieu une fois par mois dans le but de renseigner l'équipe médicale des dernières études mises en place dans le

pôle, des inclusions ainsi que des études à venir. Selon leur disponibilité, chefs de clinique, internes et chefs d'unités sont conviés à ces réunions où ils peuvent partager leurs connaissances et leurs difficultés vis-à-vis de la recherche dans le pôle.

De plus, depuis 2021, l'équipe des attachées de recherche clinique a mis en place un mémento des études cliniques qui recense l'ensemble des études en cours sur le pôle selon la catégorie d'intervention : traitement antifongique, sepsis ou choc septique, maladie onco-hématologique, pneumopathie, COVID-19, Insuffisance respiratoire, intubation et ventilation mécanique et insuffisance rénale. Ce mémento est mis à jour régulièrement et affiché dans les huit unités de réanimation et soins continus afin que tout le personnel soignant puisse y avoir accès.

Un effort particulier a donc été fourni afin d'impliquer les professionnels de santé dans le processus d'inclusion des patients.

L'information du personnel médical concernant les essais cliniques est essentielle afin de valoriser la recherche et faciliter les inclusions dans les différentes études.

### *3. Déroulement des inclusions dans le service de réanimation*

Tout comme dans un service conventionnel, le processus d'inclusion des patients dans les différentes études cliniques en réanimation suit des étapes bien précises qui présentent tout de même des particularités propres à ce service dit "d'urgence".

#### *a. Identification des patients*

La première étape est celle de l'identification des patients éligibles ou « screening ». Lors de cette étape, l'attaché de recherche et le médecin investigateur procède à une vérification minutieuse des critères d'inclusion et d'exclusion relatifs à l'étude en se basant sur le dossier médical des patients. Les participants doivent présenter tous les critères d'inclusion et aucun critère de non inclusion. Cette étape est cruciale car elle permettra au médecin investigateur de décider de proposer l'étude ou non au participant ou à son représentant [36].

En réanimation, la grande diversité des études et des patients implique une très bonne maîtrise de plusieurs dizaines de protocoles afin de pouvoir identifier correctement les patients éligibles. Cette situation où aucune visite de sélection ne peut être planifiée peut entraîner un sentiment d'urgence dans le processus d'inclusion et peut être à l'origine de "ratés" par manque de temps ou d'informations complémentaires dans les dossiers médicaux.

De plus, certaines études peuvent avoir des critères de sélection très restrictifs qui sont à l'origine des difficultés pour inclure les patients. On peut citer par exemple ULIS-1 dont le promoteur est le CHU de Lille, un essai randomisé en ouvert portant sur

l'impact de la perfusion de lactate de sodium chez les patients présentant un choc septique. Parmi les critères d'inclusion de l'étude, les patients ne doivent pas recevoir plus de 12h de noradrénaline avant la randomisation. Lorsqu'on sait que les patients présentant un choc septique ont systématiquement une administration continue de noradrénaline, leur inclusion devient un peu plus complexe et avec un caractère urgent.

On peut également évoquer BICAR-ICU2, un essai promu par le CHU de Montpellier portant sur le traitement adjuvant des acidoses métaboliques et/ ou mixtes sévères avec insuffisance rénale aiguë modérée à sévère par bicarbonate de sodium. Cette étude présente un critère d'inclusion qui implique des valeurs spécifiques du pH sanguin et des bicarbonates dans les 6 heures précédant la randomisation. Ce critère pose un problème car le temps dont dispose l'équipe de recherche pour inclure ces patients est très court. De plus, lorsque tous les critères concordent, il faut pouvoir s'assurer d'informer le patient ou son représentant tout en lui laissant le temps nécessaire à la réflexion.

Dans son article paru en 2017, Latour-Pérez explique que 30 à 40% des essais randomisés ont des problèmes d'ordre méthodologique dans la conception du protocole [37]. On peut alors se demander si le design de ces études constitue un frein pour les inclusions des patients.

#### b. Information du patient

L'étape suivante dans le processus d'inclusion est l'information du patient. Une fois le participant sélectionné, l'investigateur lui présente l'étude oralement en expliquant le but de la recherche ainsi que toutes les modalités relatives à l'essai (examens complémentaires, visites de suivi). Il consacre également une partie de l'entretien pour répondre aux questions du futur participant. Une fois l'information orale délivrée, un document écrit (note d'information) lui est remis.

La note d'information est un document essentiel dans la recherche clinique, dans les bonnes pratiques cliniques (paragraphe 4.8.2) il est mentionné que : "Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale, la personne qui se prête à cette recherche, ou toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, reçoit un document écrit résumant les informations qui lui ont été communiquées concernant la recherche [36].

En prenant en considération le fait que les patients de réanimation sont souvent sédatisés ou dans un état de choc ne leur permettant pas de comprendre les informations qui leur sont transmises, il serait d'autant plus difficile de leur demander de participer à un essai clinique. C'est pourquoi, le plus souvent, ce sont les personnes de confiance ou les proches qui sont consultés.

### c. Recueil du consentement

Une fois l'information délivrée aux participants, selon la catégorie de l'étude, un consentement est recueilli. Aucune recherche ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé [36].

Le consentement à la recherche clinique est un document qui traduit la libre décision d'une personne pour participer à un essai et qui fait suite au processus d'information. C'est un document signé par l'investigateur et par le patient ou son représentant [38]. Dans les bonnes pratiques cliniques, il est défini comme : "Manifestation libre, éclairée et écrite (ou, en cas d'impossibilité, attestée par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur) de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique, ainsi que les documents afférents à ce consentement, dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique." [39]

Le consentement sert au respect de l'autonomie du patient pour que la recherche ne soit pas utilisée comme un moyen de justifier une autre fin. Il est soumis à quatre prérequis :

1. L'information sur la recherche donnée à la personne doit être complète, transparente et honnête ;
2. La compréhension par la personne de cette information, des bénéfices et des risques attendus doit être réelle ;
3. La personne doit être apte à prendre la décision ;
4. La personne dans un délai de réflexion raisonnable à la liberté d'accepter ou de refuser le protocole [38]

En prenant en considération l'état du malade en réanimation on se rend compte rapidement que plusieurs prérequis sont absents, altérés ou incertains. En effet, les patients admis en réanimation sont vulnérables soit à cause de leur état de santé soit à cause des effets de certains traitements notamment les sédations [38]. Ceci rend la compréhension de l'information et l'aptitude à prendre une décision difficile voire impossible.

Des solutions existent dans le cadre des essais cliniques en réanimation pour permettre l'inclusion des patients incapables de consentir pour eux même : le consentement proche et le consentement en situation d'urgence.

Dans la majorité des cas, l'information et la demande de consentement est adressée aux proches ou à la personne de confiance (quand elle a été désignée), cependant cette transposition n'est pas si simple car l'avis du proche peut ne pas refléter l'avis réel du patient [38].

Chez les patients non conscients et en l'absence de proches, dans le cadre de certains protocoles le consentement dit "d'urgence" peut être mis en place afin de débiter la recherche dans la fenêtre courte d'inclusion imposée par l'étude.

Ce document peut faciliter le recrutement des patients dans les différents essais cliniques en réanimation néanmoins, on peut se poser la question de la légitimité de ce consentement car encore une fois c'est une tierce personne qui prend la décision à la place du patient faisant ainsi passer le principe de bienfaisance avant celui de l'autonomie [38].

#### d. Inclusion

Une fois le consentement obtenu, les patients sont inclus dans l'étude. Cette inclusion donne lieu à la réalisation du premier examen ou acte spécifique à la recherche (prise de médicament par exemple) [36]. Elle peut être suivie par la randomisation si le protocole le prévoit.

La randomisation est un procédé selon lequel un traitement ou une procédure sont attribués aléatoirement (tirage au sort) aux participants inclus dans l'essai. Elle garantit un résultat imprévisible de l'attribution des groupes et doit conduire à une distribution équilibrée des participants dans les différents groupes prévus dans l'essai. Le but étant de réduire les biais dans la réalisation de la recherche comme les biais d'attribution ou d'information.

Lors de la mise en place du protocole, une liste de randomisation est établie. Lors de la randomisation un code unique est attribué à chaque sujet (numérique ou alphabétique ou un mixte des deux) qui permettra à la fin de l'étude d'identifier le groupe alloué.

La randomisation est réalisée grâce à des outils automatisés comme les procédures IVRS (Interactive Voice Response System = serveur vocal centralisé par téléphone) ou IWRS (Interactive Web Response System = serveur internet). Cette procédure peut être en simple aveugle (seul le participant ignore le traitement qu'il reçoit) ou en double aveugle c'est-à-dire ni le participant ni l'investigateur ne sont informés des traitements attribués en cours d'étude. L'essai randomisé en double aveugle est considéré comme le "gold standard" de la recherche clinique car il permet de réduire considérablement les biais d'attribution et les biais d'évaluation.

L'étude de Jenkins et Fallowfield (2000) sur les raisons de l'acceptation ou le refus de participer à un essai randomisé en oncologie, a montré que sur les 204 participants, 174 (72.1%) accepteraient de participer à un essai randomisé et que la principale raison de refus de participer était "la peur de la randomisation" pour 19.6% des participants. L'étude a également montré que le taux d'acceptation des essais cliniques était plus élevé lorsqu'il s'agissait d'une étude avec des traitements actifs dans chaque bras de randomisation (80.6%) comparé aux études avec un bras sans traitement (60%) [40]. On pourrait donc se demander si la peur de ne pas recevoir un "traitement efficace" constitue un frein aux inclusions des patients dans les essais cliniques en réanimation.

#### e. Suivi des patients

Après leur inclusion, les patients sont suivis conformément au calendrier prévu par le protocole.

Dans les services de réanimation, le suivi des patients se fait quotidiennement le temps de leur séjour dans le service. En effet, des logiciels comme ICCA (Intellispac Critical Care and Anesthesia) permettent de vérifier les constantes vitales des patients, d'avoir accès aux résultats biologiques et radiologiques ainsi qu'aux réflexions médicales.

Dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Roger Salengro, les patients ne sont pas convoqués pour les visites de suivi car il n'y a pas de consultation dans la prise en charge habituelles des patients. Ce sont les services conventionnels qui prennent le relais pour le suivi. Le suivi des patients inclus dans des essais cliniques se fait donc à distance soit par téléphone ou par envoi de courrier au domicile avec éventuellement des questionnaires de qualité de vie.

Le suivi nous donne l'opportunité de déceler rapidement les événements indésirables (EI) ou les événements indésirables graves (EIG) survenant entre le moment où le patient (ou son représentant) signe le consentement jusqu'à la fin de sa participation à l'étude.

Un événement indésirable est défini comme étant toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, qu'elle soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche (Articles L. 5121-1-1 et R. 1123-46 du code de santé publique) [41]. Il doit être recueilli dans le cahier d'observation de l'étude et, en cas de présence de gravité, notifié au promoteur [36].

Un événement indésirable grave est défini comme tout événement qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée [41]. Il est à notifier sans délai au promoteur dès la prise de connaissance de l'événement. Sa notification est spécifique à chaque protocole, elle peut se faire soit via le eCRF ou un formulaire papier à remplir et à faxer à la pharmacovigilance ou encore les deux.

#### f. Fin d'étude

Les modalités de fin de suivi d'une étude sont décrites dans le protocole. La fin de participation intervient lorsque le participant a réalisé toutes les visites et examens tels que prévus par le protocole ou lors du décès ou le retrait du consentement.

Le retrait de consentement peut intervenir à tout moment au cours de l'étude. Ainsi, sans avoir à se justifier et sans encourir aucun préjudice, le participant peut faire valoir son droit d'annuler son consentement et mettre fin à sa participation dans l'essai clinique. Cependant, les données recueillies avant le retrait du consentement pourront être utilisées dans l'analyse [36].

Une fois le nombre de participants nécessaire pour l'étude est atteint et toutes les données recueillies, l'analyse des données peut débuter. Parfois, des analyses intermédiaires sont réalisées selon les modalités du protocole permettant ainsi de justifier la poursuite de l'essai ou au contraire son arrêt temporaire ou définitif.

Toutes les personnes se prêtant à la recherche ont le droit d'être informées par l'investigateur des résultats globaux de l'étude et il convient également de les informer du traitement ou procédure reçus lorsqu'il s'agit d'un essai en aveugle [36].



Figure 7 : Le parcours du participant dans un essai clinique.

Enfin, toute étude clinique donne lieu à une ou des publications scientifiques des investigateurs permettant ainsi la diffusion et le partage des connaissances afin d'améliorer la prise en charge des patients [36].

Dans cette première partie nous avons pu mettre en lumière les particularités de la recherche clinique en réanimation et évoquer les axes de réflexion en rapport avec les éléments qui constituent un frein aux inclusions dans ces services. La partie suivante va confronter ces informations à la réalité du terrain afin de comprendre les difficultés des équipes de recherche cliniques pour inclure des patients.

## Partie 2. Challenges et difficultés de la recherche clinique en réanimation

### I. Méthodologie pour la mise en place et la diffusion des questionnaires

#### *1. Le questionnaire destiné aux équipes de recherche clinique*

L'objectif de ce questionnaire est de recenser les difficultés que peuvent rencontrer les équipes de recherche clinique pour l'inclusion des patients dans les essais cliniques en réanimation.

L'analyse bibliographique et l'interrogation de mes collègues ARC investigation du pôle de réanimation médicale du CHU de Lille m'ont permis de construire mon questionnaire autour de trois grands axes :

- La recherche clinique en réanimation
- Le recueil du consentement
- L'environnement de travail

Le questionnaire a été réalisé sous format Google Form afin de recueillir plus facilement et plus rapidement l'ensemble des données. C'est un outil pratique et facile d'utilisation qui permet une analyse quantitative de qualité des données recueillies. De plus, pour faciliter la lecture et le remplissage du questionnaire, des questions à réponse binaire et à choix multiples ont été utilisées.

Le questionnaire, comportant 20 questions (annexe 2), a été envoyé à 54 professionnels de la recherche clinique (ARC investigateurs, Infirmier de recherche clinique, technicien de recherche clinique) exerçant dans des centres investigateurs situés dans différentes villes de France (Figure 8) : Arras, Béthune, Dunkerque, Grenoble, Lens, Lille, Limoges, Nantes, Paris, Roubaix, Seclin et Valenciennes. Les répondants étaient majeurs et tous avaient de l'expérience en réanimation.

Ces contacts ont été obtenus grâce aux ARC investigateurs du pôle de réanimation médicale du CHU de Lille.



Figure 8 : Carte de la France montrant la localisation des centres contactés pour le questionnaire destiné aux professionnels de la recherche clinique.

## 2. Le questionnaire destiné aux patients

Afin de connaître le point de vue des patients sur la recherche clinique et de comprendre ce qui pourrait les dissuader de participer à un essai clinique, un questionnaire d'une dizaine de questions a été mis en place (annexe 2).

Pour les mêmes raisons citées précédemment, l'ensemble du questionnaire a été conçu sous format Google Form. De plus, une version PDF a été réalisée afin de faciliter le remplissage du questionnaire aux patients hospitalisés. Les données récoltées sur papier ont ensuite été transcrites sur Google Form pour faciliter leur analyse. Les questions ont été construites en utilisant un langage simple accessible à toutes et à tous. Les réponses proposées étaient pour la plupart des choix binaires (oui, non), d'autres étaient des choix simples ou des choix multiples.

Pour diffuser le questionnaire, j'ai contacté cinq associations de patients dont deux spécialisées en réanimation. J'ai également sollicité l'aide de mes collègues du service de maladies infectieuses du CHU de Lille car les entretiens avec les patients sont plus fréquents dans leur service et cela garantissait des données anonymes et de qualité. Enfin, pour obtenir plus de réponses, je me suis entretenue avec quelques patients des soins continus du pôle de réanimation médicale du CHU de Lille.

En amont, tous les répondants ont été informés de la finalité du questionnaire avec la garantie qu'aucune donnée à caractère personnel n'était récoltée. Un accord oral a été obtenu de leur part m'autorisant à utiliser leurs réponses au questionnaire.

Après extraction des données brutes à partir de Google Form, l'analyse des deux questionnaires a été réalisée en utilisant les statistiques descriptives et à l'aide de l'outil Excel de Microsoft Office (version 2021).

## II. Analyse des résultats

### *1. Analyse du questionnaire destiné aux équipes de recherche clinique*

Sur les 54 personnes contactées, 47 ont répondu au questionnaire ce qui représente un taux de réponse de 87%.

La figure 9 représente la répartition des répondants selon la ville où ils exercent. On peut remarquer que les villes de Lille et Limoges regroupent plus de la moitié des répondants (60%).

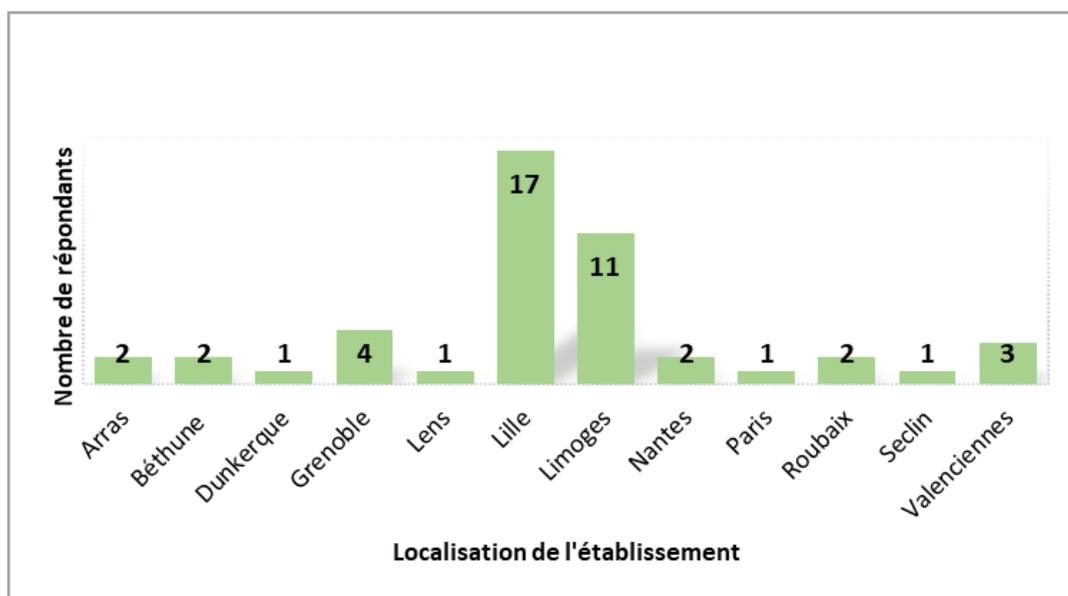


Figure 9 : Répartition des répondants par ville d'exercice.

L'échantillon se composait de 47 participants répartis comme suit :

- 29 ARC investigateurs
- 13 infirmiers de recherche clinique
- 2 TEC
- Un pharmacien
- Un médecin (annexe 3, figure I)

Tous travaillaient en réanimation avec une quotité de travail allant de 10 à 100%. Une majorité des participants (58%) déclarait travailler entre 80 et 100%.

En moyenne, chaque centre participait à 26 études cliniques avec un minimum de 9 et un maximum de 115 études (annexe 3, figure II).

### a. La recherche clinique en réanimation

Concernant la question “comment trouvez-vous la réalisation des essais cliniques en réanimation”, 66% des répondants considéraient la réalisation des essais cliniques en réanimation comme “complexe” alors que 34% la considéraient comme normale. Aucun répondant n’a jugé la réalisation des essais cliniques en réanimation comme “facile”. La figure 10 représente la répartition des réponses par centre.

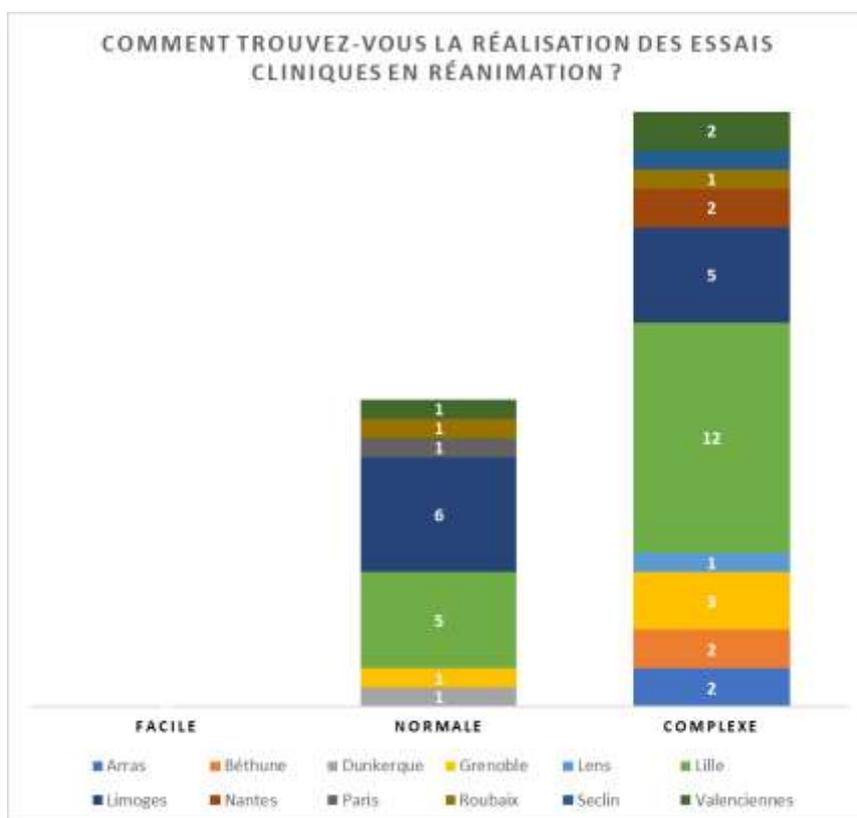


Figure 10 : répartition des réponses à la question “comment trouvez-vous la réalisation des essais cliniques en réanimation ?” par centre et par choix de réponse.

Pour la question portant l’adéquation des protocoles des études menées en réanimation à ce service, 62% des répondants pensaient qu’ils étaient adaptés à la réanimation contre 38% qui pensaient le contraire (figure 11). En revanche, 87% (41) des répondants affirmaient avoir des difficultés à inclure des patients dans certaines études à cause de leur design (figure 12).

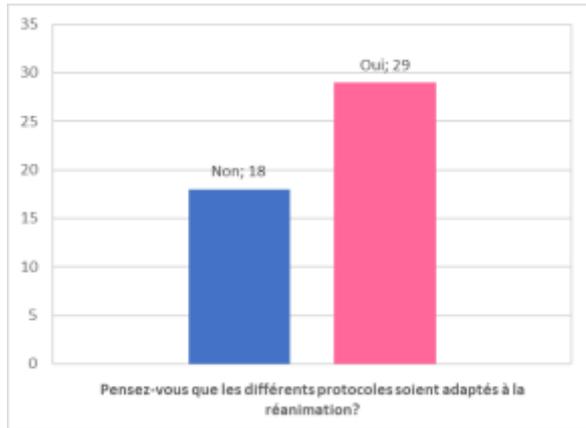


Figure 11 : Réponses à la question sur les protocoles en réanimation

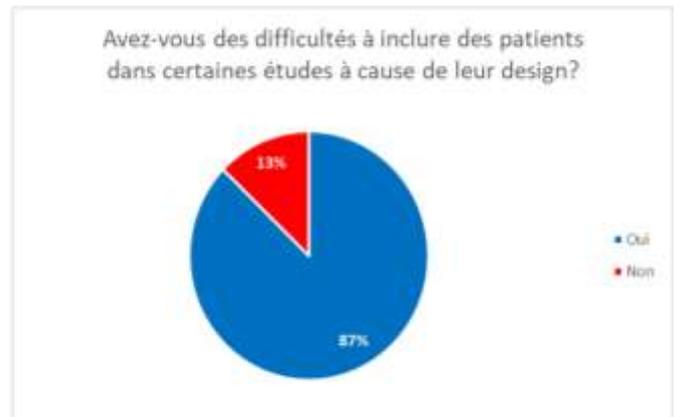


Figure 12 : Réponses aux questions portant sur le design des études en réanimation

Afin de préciser au mieux les éléments à l'origine des difficultés d'inclusion, il a été demandé aux répondants, ayant répondu "oui" à la question : " avez-vous des difficultés à inclure des patients dans certaines études à cause de leur design ? ", de choisir une ou plusieurs propositions décrivant les points bloquants (figure 13).

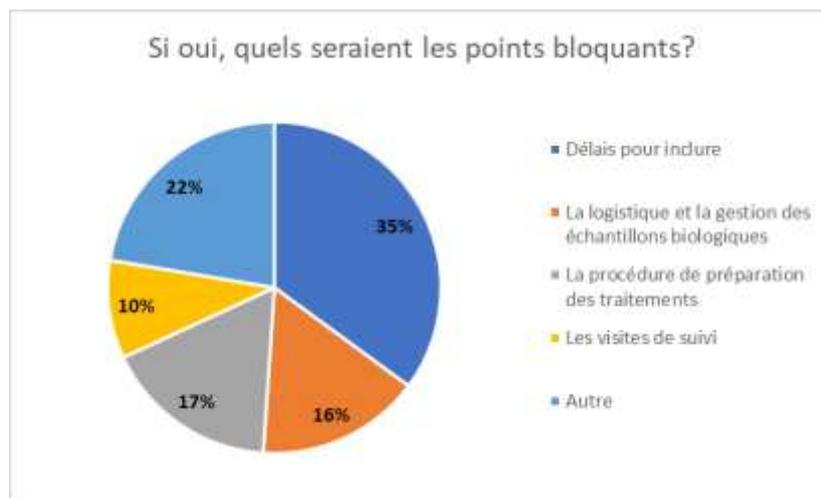


Figure 13 : Choix des propositions concernant les points bloquants dans le design des études.

35% des réponses concernaient le délai pour inclure imposé par le protocole, en seconde position avec 22% les réponses libres des répondants qui se répartissaient en trois grandes catégories décrites dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1** : Nombre de répondants dans les trois grandes catégories des réponses libres.

Réponse	Nombre de répondants
La difficulté des critères d'inclusion (trop nombreux, complexes)	8
L'obtention du consentement	4
Les procédures liées au protocole en général	3

17 % des répondants jugeaient la procédure de préparation des traitements comme étant un point bloquant dans les inclusions, 16% optaient pour la logistique des échantillons biologiques et 10% pensaient que les visites de suivi constituaient un frein pour les inclusions.

Afin de connaître les conditions de travail dans différents centres investigateurs, trois questions concernant les équipements et le personnel dédiés à la recherche ont été posées. Les réponses sous forme de diagramme en bâton sont consignées en annexe 3 figure III.

La majorité des répondants disposent d'une pharmacie (40/47), d'un laboratoire (29/47), et de médecins (30/47) dédiés à la recherche clinique.

#### b. Le recueil du consentement

32 répondants sur 47 (68%) estimaient que le recueil du consentement dans le service de réanimation était "difficile", 14 (30%) le trouvaient "normal" et 1 (2%) le jugeait "facile" (figure 14).

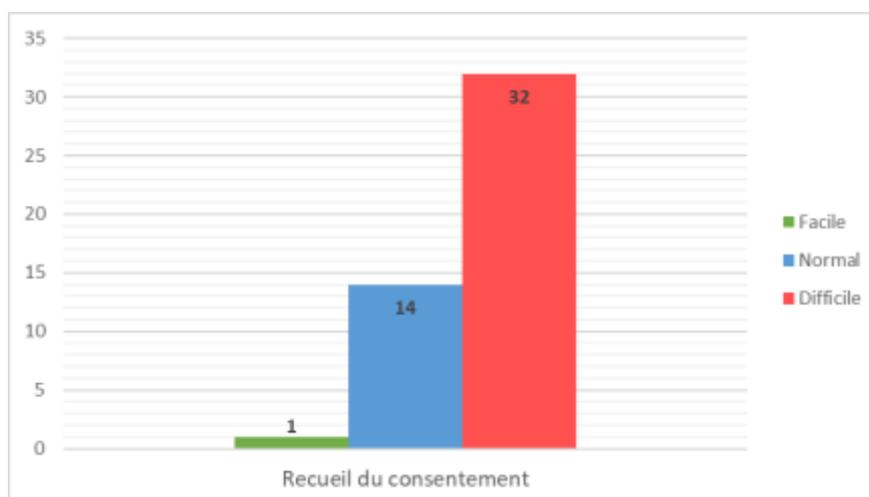


Figure 14 : Le recueil du consentement dans les services de réanimation.

Cependant, le refus des patients ne semble pas être à l'origine de cette difficulté de recueil du consentement. En effet, 66% des professionnels de la recherche clinique ont répondu "non" à la question "Le refus des patients ou de leurs proches présente-t-il un frein pour les inclusions dans votre centre ?" contre 34% ayant répondu "oui" (figure 15).



Figure 15 : Réponses à la question portant sur le refus des études.

Concernant la compréhension des informations transmises par les professionnels de santé par les patients ou leurs proches, 32 (68%) répondants estimaient que ces informations étaient bien comprises par les patients ou leurs proches alors que les 15 (32%) autres pensaient le contraire. En revanche, 70% pensaient qu'une meilleure compréhension des enjeux des différentes études pouvait améliorer les inclusions (annexe 3, figure IV).

Enfin, 81% (38) des répondants estimaient que la généralisation des inclusions en suivant une procédure d'urgence pourrait booster les inclusions dans les services de réanimation.

### c. L'environnement de travail

Les professionnels de la recherche clinique semblent partagés quant à la question des difficultés d'inclusion liées à l'urgence de la situation. En effet, 26 (55%) répondants estimaient que l'urgence de la situation constituait un frein pour l'inclusion des patients en réanimation alors que les 21 (45%) restants étaient plutôt en désaccord.

Cependant, la majorité des répondants (40) avaient répondu favorablement à la question "Selon vous, la condition médicale des patients de réanimation rend-elle plus difficile la communication avec eux ou avec leurs proches ?", les 7 autres avaient répondu "non" à cette question (figure 16).

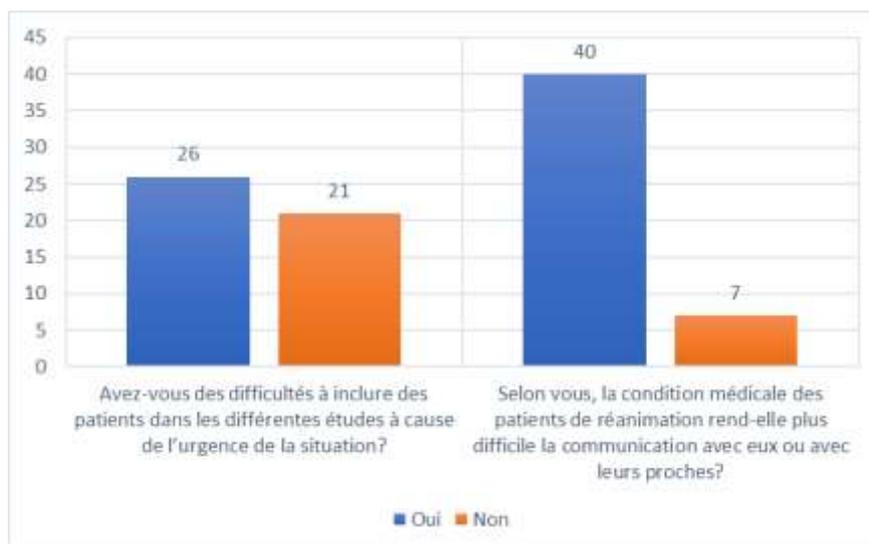


Figure 16 : Réponses des professionnels de la recherche clinique concernant l'environnement de travail.

La dernière question consistait en une question ouverte portant sur les éventuelles propositions pour améliorer le processus d'inclusion des patients dans le service de réanimation. Un champ libre a été laissé aux répondants afin qu'ils puissent s'exprimer, apporter des remarques ou des suggestions.

De manière générale, les propositions se résument en 3 grandes idées : l'implication du personnel médical avec des formations aux internes en médecine, l'implication du personnel de recherche clinique (ARC investigateurs) lors des entretiens avec les patients ou les familles et les inclusions avec des procédures d'urgence ou consentement oral. De plus, des propositions concernant l'utilisation de nouveaux outils numériques comme le consentement dématérialisé sur tablette ou signature numérique ont été reportées.

## 2. Analyse du questionnaire destiné aux patients

21 personnes ont été approchées pour répondre au questionnaire :

- 10 en maladies infectieuses au CHU de Lille et
- 16 dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Roger Salengro.

Un total de 15 questionnaires a été obtenu, 10 en maladies infectieuses et 5 en réanimation médicale.

### a. Perception de la recherche clinique

En ce qui concerne les caractéristiques démographiques des répondants, seuls les âges et le genre avaient été demandés.

33% des répondants avaient plus de 65 ans, 13% avaient respectivement entre 18 et

25, 36 et 45 ans, 56 et 65 ans. 7% avaient entre 26 et 35 ans. Le groupe de participants était constitué de 6 femmes et 9 hommes (figure 17).



Figure 17 : caractéristiques démographiques des répondants.

87% (13) des répondants n'avaient jamais participé à un essai clinique alors que 13% (2) y avaient déjà participé.

Parmi les 13 n'ayant jamais participé à un essai clinique 7 (54%) ne souhaitent pas participer à un essai clinique si l'occasion se présentait contre 6 autres qui auraient souhaité participer. Sur l'ensemble des répondants, seuls 8 ont exprimé le souhait de prendre part à une étude clinique (figure 18).

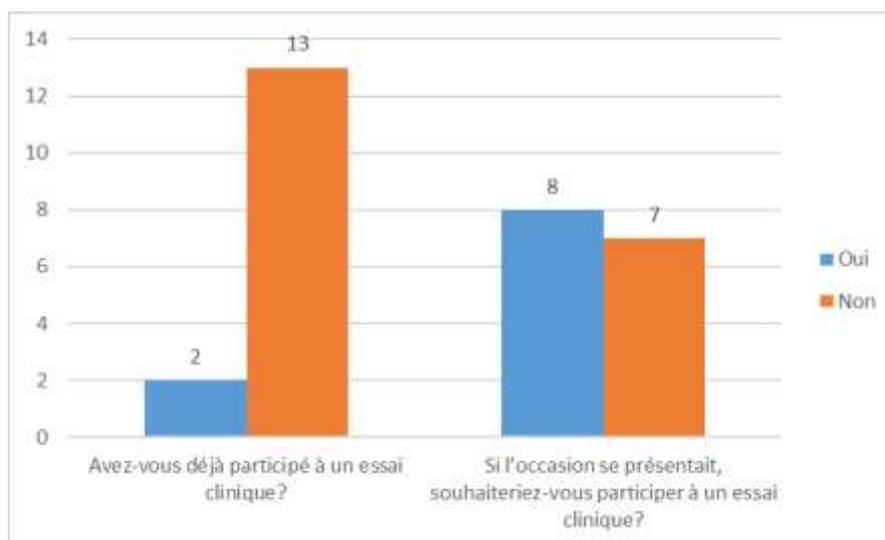


Figure 18 : Réponses portant sur la participation ou non à un essai clinique.

Selon la réponse à la question précédente (oui ou non), les répondants étaient interrogés sur les raisons qui motivaient leur refus de participer à des essais cliniques ou sur le type d'études auxquelles ils pourraient participer : RIPH 1, 2 ou 3. Les propositions ont été formulées de sorte à décrire les caractéristiques de chaque catégorie avec des termes simples et compréhensibles par tous.

Ainsi, la raison première du refus de participer aux études cliniques était l'inquiétude concernant les effets indésirables du traitement étudié. Pour les autres propositions, les réponses étaient réparties équitablement entre elles (figure 19, tableau 2).

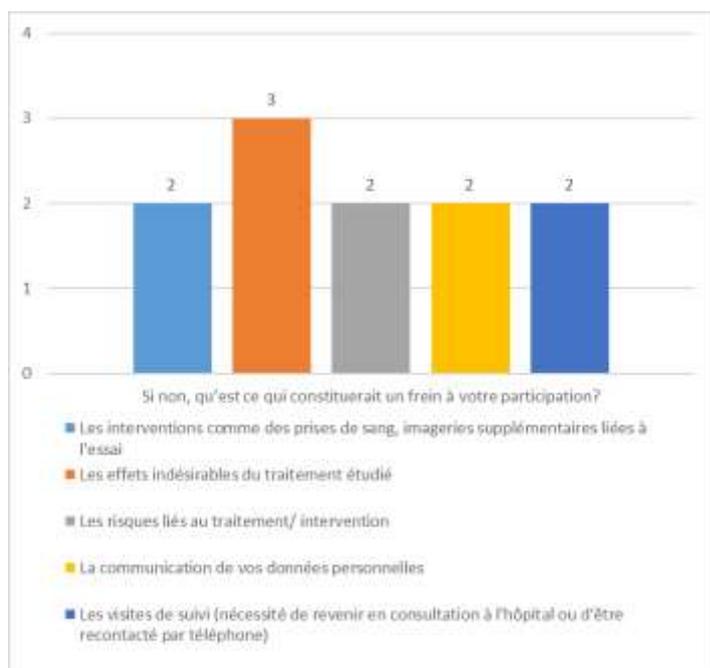


Figure 19 : Répartition des raisons du refus de participer à des essais cliniques

**Tableau 2** : liste des propositions concernant les raisons du refus de participer aux études cliniques.

Proposition	Nombre de répondants
Les interventions comme des prises de sang, imageries supplémentaires liées à l'essai	2
Les effets indésirables du traitement étudié	3
Les risques liés au traitement/ intervention	2
La communication de vos données personnelles	2
Les visites de suivi (nécessité de revenir en consultation à l'hôpital ou d'être recontacté par téléphone)	2

Pour les personnes ayant exprimé leur volonté de participer à un essai clinique, la majorité aurait souhaité participer à des essais avec un nouveau traitement (RIPH 1) ou avec un recueil des données de santé (RIPH 3). Une plus faible proportion aurait souhaité participer à des essais avec des procédures médicales supplémentaires comme des bilans sanguins ou des radiographies (RIPH 2). Ces proportions sont illustrées dans la figure 20.

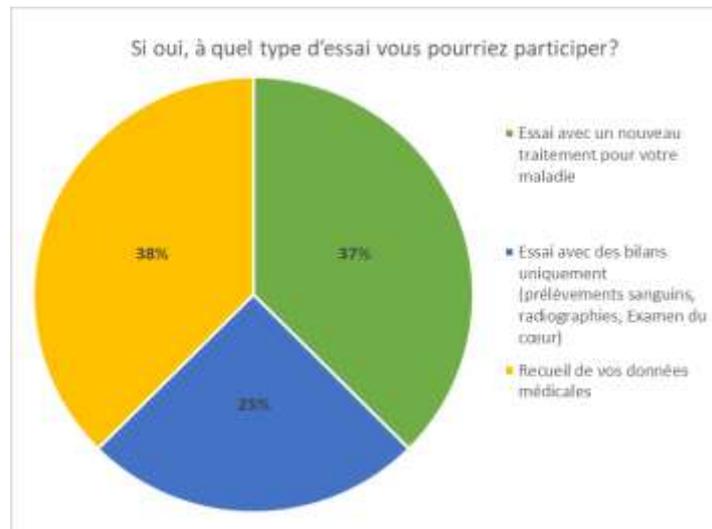


Figure 20 : Réponses sur la catégorie d'étude à laquelle les répondants auraient souhaité participer.

### b. Communication avec les professionnels de santé et les proches

Afin de comprendre si la communication avec les professionnels de santé peut entraver la compréhension des différentes études cliniques et la décision de participer à ces études, la question suivante a été posée : « *Pensez-vous que vous auriez des difficultés à comprendre les informations délivrées par les professionnels de santé afin de prendre votre décision ?* »

67% des répondants pensaient avoir des difficultés à comprendre les informations transmises par les professionnels de santé (figure 21).

Pour essayer de déterminer si la décision des proches reflète les volontés des patients, il m'a semblé intéressant de proposer une mise en situation aux répondants à partir de laquelle trois questions ont été posées (annexe 2). Les réponses aux questions étaient les suivantes :

53% des répondants ont affirmé que leurs proches connaissaient leurs volontés concernant la prise en charge médicale (figure 22).

73% (11 répondants) accorderaient leur confiance aux décisions médicales s'ils avaient été inclus dans une étude par l'équipe médicale en situation d'urgence (figure 23). Concernant cette hypothétique inclusion, 67% (10) des répondants seraient reconnaissants envers l'équipe médicale, 13% (2 personnes) seraient indifférents, 13% ont exprimé d'autres sentiments comme la méfiance ou encore le sentiment de trahison. 1 seul répondant exprimait son inquiétude quant à cette décision (figure 24).



Figure 21 : Réponses concernant la compréhension des informations délivrées par les professionnels de santé.



Figure 22 : Réponses sur la communication de la volonté des patients à leurs proches.

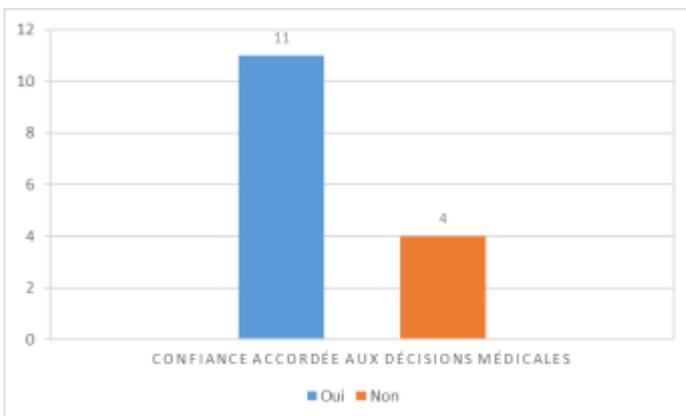


Figure 23 : Réponses concernant la confiance accordée à l'équipe médicale.

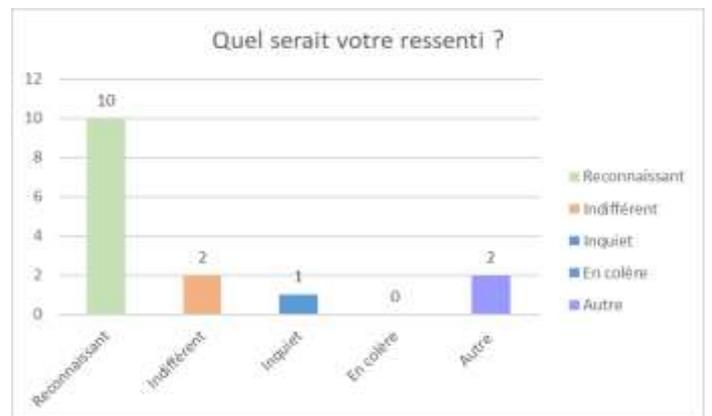


Figure 24 : Réponse concernant le ressenti s'ils avaient bénéficié d'une éventuelle inclusion en situation d'urgence

A la fin du questionnaire, une rubrique "commentaires" avec un champ libre a été laissée aux répondants afin qu'ils puissent s'exprimer librement. Un seul répondant a laissé un commentaire mentionnant que les essais auxquels il avait participé s'étaient bien déroulés.

### III. Discussion, recommandations et perspectives

L'enquête sur le terrain a permis de répondre à l'objectif principal de ce travail qui est de recenser les difficultés que rencontrent les services de recherche clinique en réanimation pour inclure des patients dans les différents essais cliniques et de proposer des solutions pour améliorer le processus de recrutement dans ces services.

L'analyse des résultats des questionnaires révèle qu'il existe de réels freins aux inclusions dans les services de réanimation mais que ces derniers ne proviennent pas obligatoirement du refus des patients ou de leurs proches.

En effet, la majorité des répondants estiment que le processus de recrutement des patients en réanimation est complexe. Le design des différentes études est le premier obstacle pour les inclusions d'après la majorité des professionnels de la recherche clinique. Ces difficultés sont globalement centrées sur les critères d'inclusions qui sont très restrictifs avec des délais d'inclusion très courts et des procédures parfois incompatibles avec la réanimation.

Toutes ces difficultés sont dues à la complexité des études qui s'est accrue depuis des dizaines d'années afin de sélectionner de façon très précise la population d'étude rendant ainsi les critères d'inclusion et l'exclusion de plus en plus précis [1]. Il existe donc pour certaines études une inadéquation entre le protocole mis en place et la réalisation sur site de l'étude. Afin de pallier ce problème, il serait intéressant pour les promoteurs de consulter de façon systématique des médecins investigateurs en réanimation pour s'assurer de la faisabilité des études sur site.

L'autre point qui a été mis en lumière après analyse des questionnaires est le recueil du consentement. La difficulté ne provient pas du refus des études par les patients ou de leurs proches d'après les réponses des professionnels de la recherche clinique et des patients. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée par Joseph M Buckley *et al.* (2015) qui a interviewé dix-sept patients admis dans des unités de soins d'urgence sur la possibilité de participer à des essais cliniques plus particulièrement ceux impliquant une inclusion en situation d'urgence. Les résultats ont montré que la majorité des participants étaient favorables à une inclusion dans un essai clinique même en situation d'urgence [35].

Une autre étude va dans le même sens que les résultats des questionnaires : il s'agit de l'étude de Rania Mahafzah *et al.* (2020) dans laquelle 72.3% des 184 participants étaient d'accord pour signer un consentement pour participer à une étude clinique s'ils étaient admis en réanimation et incapables de donner leur consentement. La raison derrière cette attitude était que les participants percevaient la recherche comme bénéfique pour les patients admis en réanimation [42].

Qu'il s'agisse donc d'une volonté d'être sauvé ou de permettre d'améliorer la prise en charge des autres patients de réanimation, de manière générale, les patients sont prêts à participer à des études cliniques en réanimation.

Cependant, ces résultats sont à nuancer car seuls 8 répondants ont déclaré vouloir participer à un essai clinique contre 7 qui n'avait pas exprimé ce souhait. L'écart entre les deux groupes est très faible (1 répondant), il aurait fallu un échantillon plus important afin d'obtenir un résultat avec des différences significatives entre les deux groupes.

Les professionnels de la recherche clinique ne semblent pas rencontrer de difficultés pour réaliser les examens prévus par les différents protocoles ni pour le stockage ou l'attribution des unités thérapeutiques car la majorité a déclaré avoir les équipements nécessaires pour conduire les essais dans leur service. Cependant, un obstacle fait l'unanimité auprès des professionnels de la recherche clinique, c'est la situation d'urgence.

En effet, plus de la moitié des répondants estiment que la situation d'urgence constitue un frein pour les inclusions. Les patients admis en réanimation le sont souvent car leur état de santé est très grave et nécessite une surveillance continue, ils sont donc, ainsi que leurs proches, face à une situation complexe qui nécessite de prendre des décisions importantes concernant les soins qui vont leur être administrés. Proposer une étude clinique dans cette situation devient d'autant plus complexe et requiert beaucoup de prudence et de maîtrise de la part des investigateurs. Ajouté à cela que 67% des patients admettent ne pas comprendre toutes les informations médicales qui leur sont délivrées, la définition même du consentement "libre et éclairé" devient discutable. Pour améliorer le processus de présentation des études cliniques aux patients ou aux proches, on pourrait envisager des formations aux différents protocoles pour le personnel médical et paramédical afin qu'ils puissent épauler les médecins investigateurs lors de la présentation des différentes études ou encore lors du screening. Il serait intéressant de mettre en place des outils de communication pour l'ensemble du personnel soignant comme des newsletters mensuelles, des mémentos ou encore des réunions recherche qui se dérouleraient tous les mois comme c'est déjà le cas dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Roger Salengro au CHU de Lille.

Il serait également intéressant d'impliquer les ARC investigateurs lors des entretiens avec les patients ou leurs proches afin qu'ils puissent épauler l'équipe soignante et apporter une information complémentaire concernant les différentes procédures liées à la recherche.

Cependant, les patients sont prêts à participer aux essais cliniques en réanimation et cette volonté provient souvent de la relation de confiance qu'ils ont avec les professionnels de santé. 67% des répondants ont admis faire confiance aux décisions médicales même s'ils étaient inclus dans des études en suivant une procédure d'urgence. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude menée par Joseph M Buckley *et al.* (2015) où la majorité des participants affirmaient avoir confiance en la profession médicale, deux participants avaient même tellement confiance qu'ils affirmaient pouvoir participer à n'importe quelle étude proposée par leur médecin en

justifiant cela par le fait qu'ils étaient certains que leur médecin prendrait d'abord en considération leur intérêt avant celui de l'étude [35].

La particularité de la réanimation est que l'état des patients n'est pas toujours stable et risque de se dégrader à tout moment. Lorsque les patients sont incapables de consentir pour eux même, ce sont les proches ou la personne de confiance qui prennent les décisions à leur place. 53% des répondants affirment que leurs proches connaissent leurs volontés concernant les soins qui doivent leur être administrés. Ce qui implique que les proches respectent les volontés des patients même lorsqu'il s'agit de participer à des essais cliniques ou pas.

Afin d'améliorer le processus de recueil du consentement en situation d'urgence, plusieurs solutions peuvent être proposées.

Tout d'abord, il serait intéressant d'élargir le consentement en situation d'urgence à plus d'études tout en respectant les bonnes pratiques cliniques afin d'éviter les dérives. Le consentement oral avec témoin impartial pourrait également constituer une solution pour s'assurer d'obtenir le consentement du patient ou de son proche lorsque celui-ci est en incapacité de se déplacer comme pendant la pandémie du COVID-19 ou lorsque le patient présente de graves séquelles motrices suite à son hospitalisation en réanimation.

Une autre solution pour faciliter l'obtention du consentement est le e-consentement. Des solutions numériques existent pour permettre la signature électronique à distance des consentements. Cette solution pourrait même présenter un avantage par rapport au consentement papier car le patient qui sort de réanimation avec des séquelles neurologiques qui l'empêchent de signer le document peut le faire en quelques clics et ce peu importe où il se trouve. De plus, certains "e-consent" proposent des vidéos pour renseigner les patients de leur participation à l'étude ce qui pourrait faciliter la compréhension des enjeux de l'étude.

Avant de clôturer cette partie, il semble primordial de souligner quelques limites de cette analyse et proposer des ouvertures pour d'éventuels travaux futurs.

Tout d'abord, la taille de l'échantillon constitue une première limite à l'analyse étant donné que le nombre de répondant au questionnaire destiné aux patients n'a pas dépassé 15. Ce faible taux de participation est le résultat de plusieurs circonstances, la première est la complexité de la communication avec les patients admis en réanimation. En effet, même si le questionnaire n'a été proposé qu'aux patients des unités de soins continus, leur état général étant tout de même très précaire seuls quelques patients ont pu répondre au questionnaire. De plus, un biais de centre est à prendre en considération car tous ces résultats ont été obtenus dans un seul centre, celui du CHU de Lille. Ce biais aurait pu être limité si d'autres personnes de différentes régions avaient répondues au questionnaire, cependant aucune réponse n'a pu être obtenue de la part des associations de patients contactées. Cette absence de réponse s'explique par le peu de temps accordé aux associations pour répondre avant l'analyse des données.

Même si le nombre de répondants au questionnaire destiné aux professionnels de la recherche clinique est supérieur à 30, il aurait été intéressant d'augmenter le nombre de participants pour dégager des tendances franches. Néanmoins, la provenance des répondants ayant été plus variée, les résultats sont tout de même relativement significatifs.

L'étude de cas s'est concentrée sur la partie investigation de la recherche clinique car c'est du côté investigateur que les problèmes de recrutement sont rencontrés, il semblait donc légitime de s'y intéresser. Néanmoins, il serait intéressant d'élargir l'étude à la partie promotion de la recherche clinique mais aussi aux instances réglementaires comme les membres des CPP ou de l'ANSM.

Enfin, pour mieux souligner les tendances chez les patients et avoir une idée plus juste de leur perception des essais cliniques en réanimation, une étude socio-démographique (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle...) avec plus de participants pourrait être envisagée.

## Conclusion

La recherche clinique en réanimation représente un challenge au quotidien pour les équipes investigatrices. Ce travail a permis de mettre en lumière les difficultés des services de réanimation pour inclure les patients dans les différentes études et de proposer des solutions pour améliorer le processus de recrutement.

Les recherches effectuées et le travail de terrain ont permis de souligner des problématiques concernant le design des études menées en réanimation. En effet, celui-ci semble parfois inadapté de par les critères d'inclusion qui imposent une fenêtre de temps trop courte pour inclure les patients ou encore de par les examens complémentaires qui ne peuvent pas toujours être réalisés chez des patients de réanimation. Ce que l'on peut préconiser pour pallier ce problème c'est l'implication systématique des médecins investigateurs travaillant en réanimation lors de la mise en place du design des études afin de s'assurer de la faisabilité des essais dans ces services.

L'enquête auprès des professionnels a révélé un autre point bloquant pour les inclusions : le recueil du consentement des patients. D'après le sondage, la majorité des professionnels de la recherche clinique estime que la difficulté du recueil résulte principalement de la condition médicale des patients de réanimation qui rend difficile la communication avec eux. D'ailleurs, la majorité des patients interrogés sur leur capacité à comprendre les informations médicales estiment qu'ils ne comprennent pas toujours ce que l'équipe médicale leur dit et dans une situation aussi précaire et stressante que l'admission en réanimation, cette compréhension est d'autant plus altérée. La communication adéquate est donc la clé pour permettre aux patients mais aussi à leurs proches de comprendre les enjeux de la recherche qui leur est proposée et faciliter le consentement libre et éclairé. Des solutions peuvent être mises en place pour permettre à l'équipe de recherche clinique de maîtriser l'ensemble des études menées dans le service de réanimation et de transmettre une information juste et loyale. Parmi ces solutions on peut citer la diffusion de newsletter, de mémento rappelant les thématiques des différentes études ou encore des présentations détaillées des études lors de réunions de recherche.

Le refus des patients ou de leurs proches ne constituaient pas un frein pour les inclusions d'après le témoignage des professionnels de la recherche clinique et des patients qui dans la majorité auraient participé à un essai clinique si cela leur avait été proposé. C'est pourquoi, faciliter la signature des consentements pour les patients de réanimation qui présentent parfois des pathologies contraignantes pourrait booster les inclusions. La mise en place de e-consentements est une solution qui semble adaptée à ce service car les patients ou leurs proches peuvent signer le consentement à distance et sans avoir besoin de faire beaucoup d'efforts. La généralisation des inclusions en urgences et les consentements oraux avec témoin impartial pourraient également faciliter les inclusions dans les services de réanimation. Cependant, ces procédures soulèvent des questions d'ordre éthique sur l'information loyale et juste des participants ainsi que sur le principe même du consentement libre et éclairé.

Ces propositions doivent faire l'objet d'une réflexion poussée sur le point éthique notamment par les instances réglementaires comme les comités de protection des personnes. Mettre en place des solutions pour améliorer le processus d'inclusion dans les services de réanimation est primordiale pour permettre aux patients de bénéficier d'une meilleure prise en charge grâce aux avancées de la recherche clinique dans ces services.

## Bibliographie

- [1] François, B., Clavel, M., Vignon, P., & Laterre, P. F. (2016). Perspective on optimizing clinical trials in critical care : how to puzzle out recurrent failures. *Journal of Intensive Care*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0191-y>
- [2] Bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2) (9 novembre 2016). Page 4. PDF téléchargé à partir de : <https://ichgcp.net/fr>
- [3] Collier, R. (2009). Legumes, lemons and streptomycin : A short history of the clinical trial. *Canadian Medical Association Journal*, 180(1), 23-24. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081879>
- [4] Bhatt, A. Evolution of clinical research: a history before and beyond james lind. Perspectives in clinical research (2010);1(1):6-10.
- [5] Jacqueline BROSSOLLET, « PARÉ AMBROISE (1510 env.-1590) », Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 02 février 2022. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/ambroise-pare/>
- [6] Susanna J Dodgson, S. J. D. (2006). The evolution of clinical trials. *TheWrite Stuff*, vol. 15(12), 20-21. [https://www.researchgate.net/profile/Susanna-Dodgson-2/publication/242561119\\_The\\_evolution\\_of\\_clinical\\_trials/links/56a25f7c08ae232fb2019e62/The-evolution-of-clinical-trials.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Susanna-Dodgson-2/publication/242561119_The_evolution_of_clinical_trials/links/56a25f7c08ae232fb2019e62/The-evolution-of-clinical-trials.pdf)
- [7] Crofton, J. (2006). The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy : a view from the clinical front line. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(10), 531-534. <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.10.531>
- [8] *Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) · Inserm, La science pour la santé.* (2017, août 9). Inserm. Consulté le 2 février 2022, à l'adresse <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
- [9] Laure Manceron. Le recrutement des patients dans les essais cliniques industriels : problématiques actuelles et perspectives d'amélioration. *Pharmaceutical sciences*. 2019. ffdumas-02331808f
- [10] *La recherche clinique · Inserm, La science pour la santé.* (2021, 7 juin). Inserm. Consulté le 6 février 2022, à l'adresse <https://www.inserm.fr/our-research/clinical/la-recherche-clinique/>

[11] *DECLARATION OF HELSINKI Medical Research Involving Human Subjects*. (s. d.). wma. Consulté le 15 mars 2022, à l'adresse <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>

[12] *WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS*. (s. d.). wma. Consulté le 15 mars 2022, à l'adresse <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

[13] Jean-Marc C. Häusler, J. H. (2009). Introduction aux bonnes pratiques cliniques (Good Clinical Practice). *Forum Med Suisse*, 9(24), 431-432. <https://cners.sn/public/docs/1587484855.pdf>

[14] Valérie FAUROUX ; Séverine AIT EL GHAZ-POIGNANT, V. F. S. A. (2012, décembre). *LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain* [Diapositives]. Recherche clinique paris centre. [https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/12/cours-bpc\\_20111202\\_final\\_cp\\_20121211\\_SPT.pdf](https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/12/cours-bpc_20111202_final_cp_20121211_SPT.pdf)

[15] Bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2) (9 novembre 2016). Page 6. PDF téléchargé à partir de : <https://ichgcp.net/fr>

[16] Edlyne Pamphile. Une nouvelle ère pour la recherche clinique en Europe : le règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, analyse comparative et prospective. Sciences pharmaceutiques. 2018. ffdumas-02021125f

[17] LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. (2009, août). *DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL* (002.001). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES>

[18] *EUR-Lex - 32005L0028 - EN - EUR-Lex*. (2005, 8 avril). EUR-LEX. Consulté le 12 février 2022, à l'adresse <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005L0028>

[19] *Actualité - Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments*. (2022, 31 janvier). ANSM. Consulté le 22 février 2022, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-des-medicaments#:~:text=C'est%20la%20Commission%20europ%C3%A9enne,sur%20le%20portail%20unique%20europ%C3%A9en>

[20] EMA. (s. d.). European Union. Consulté le 19 février 2022, à l'adresse [https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema\\_fr#:~:text=En%20bref&text=L'Agence%20europ%C3%A9enne%20des%20m%C3%A9dicaments,Espace%20%C3%A9conomique%20europ%C3%A9en%20\(EEE\)](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr#:~:text=En%20bref&text=L'Agence%20europ%C3%A9enne%20des%20m%C3%A9dicaments,Espace%20%C3%A9conomique%20europ%C3%A9en%20(EEE))

[21] European Medicines Agency. (2019, mars). *Du laboratoire au patient : le voyage d'un médicament évalué par l'EMA*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_fr.pdf)

[22] Véronique JOUIS, V. J. (2017, 13 janvier). *Recherche impliquant la personne humaine en situation d'urgence* [Diapositives]. recherche clinique Paris centre. <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/03/DIU-COMMUN-Essais-dans-le-cadre-d-urgences-13-01-17-V.-Jouis.pdf>

[23] LEEM. (2017). *LES ESSAIS CLINIQUES EN 12 QUESTIONS*. Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale. <https://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf>

[24] *Réforme des recherches biomédicales : la loi Jardé*. (2017, 6 novembre). Universal Medica. Consulté le 15 février 2022, à l'adresse <https://www.universalmedica.com/fr/reforme-recherches-biomedicales-loi-jarde/>

[25] Andréo, C. (2004). *La gestion des flux de malades dans les services de réanimation. Sociétés contemporaines, no<(sup> 54), 99-124.* <https://doi.org/10.3917/soco.054.0099>

[26] *Code de la santé publique. (s. d.). legifrance. Consulté le 10 février 2022, à l'adresse* [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190810/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190810/)

[27] *Article 36 - Consentement du patient. (2021, 26 octobre). Conseil National de l'Ordre des Médecins. Consulté le 4 mars 2022, à l'adresse* <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-36-consentement-patient>

[28] Rigaud, J. P., & Quenot, J. P. (2021, août 2). *Information et consentement aux soins en réanimation. EREN. Consulté le 22 mars 2022, à l'adresse* <https://www.espace-ethique->

*normandie.fr/9380/#:%7E:text=En%20effet%20depuis%20la%20loi,fin.%20%C2%B*  
*B%20*

**[29]** Désigner sa personne de confiance –. (2021, 18 octobre). Ministère des Solidarités et de la Santé. Consulté le 16 février 2022, à l'adresse <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/les-soins-palliatifs-et-la-fin-de-vie/les-droits-en-faveur-des-personnes-malades-et-des-personnes-en-fin-de-vie/article/designer-sa-personne-de-confiance#::%7E:text=La%20d%C3%A9signation%20de%20la%20personne%20de%20confiance%20s'effectue%20par,sur%20le%20document%20la%20d%C3%A9signant>

**[30]** Laëtitia Bodet-Contentin. Critères de jugement dans les essais randomisés en soins intensifs : intérêt et limites des critères de type durée de ventilation mécanique & ventilator free-days. Médecine humaine et pathologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. ffNNT : 2017USPCC141ff. fftel-02061799f

**[31]** Berry, C. (s. d.). Introduction à la prise en charge du patient en état critique III. Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le 18 février 2022, à l'adresse <https://www.msmanuals.com/fr/professional/r%C3%A9animation/prise-en-charge-du-patient-en-phase-critique/introduction-%C3%A0-la-prise-en-charge-du-patient-en-%C3%A9tat-critique-iii>

**[32]** Gaudry, S., Messika, J., Ricard, J. D., Guillo, S., Pasquet, B., Dubief, E., Boukertouta, T., Dreyfuss, D., & Tubach, F. (2017). Patient-important outcomes in randomized controlled trials in critically ill patients : a systematic review. *Annals of Intensive Care*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0243-z>

**[33]** COVID-19 clinical trials have increased by 639% with the US leading the way. (s. d.). GlobalData. Consulté le 22 février 2022, à l'adresse <https://www.globaldata.com/covid-19-clinical-trials-increased-639-us-leading-way/>

**[34]** Schultz, M., Ward, J. K., Atlani-Duault, L., Holmes, S. M., & Mancini, J. (2021). French Public Familiarity and Attitudes toward Clinical Research during the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2611. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052611>

**[35]** Buckley, J. M., Irving, A. D., & Goodacre, S. (2016). How do patients feel about taking part in clinical trials in emergency care ? : Table 1. *Emergency Medicine Journal*, 33(6), 376-380. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2015-205146>

**[36]** GIRCI-SOHO. (2018, octobre). *Parcours du patient dans la recherche clinique [Diapositives]*. girci-soho. <https://www.girci->



# ANNEXES

## ANNEXE 1

Tableau récapitulatif des études menées en réanimation médicale à l'hôpital Roger Salengro, CHU de Lille.

Nom de l'étude	Critère de jugement principal	Type	Randomisation oui/non
<b>ACTIVE</b> : Evaluation de l'acide tranexamique et de la terlipressine pour le traitement initial d'urgence de l'hémoptysie légère à sévère	Proportion de patients présentant une résolution complète ou partielle de l'hémoptysie sans recours à une quelconque procédure interventionnelle	Interventionnelle	Oui
<b>ADAPT</b> : Adjunctive Dobutamine in septic cardiomyopathy with Tissue hypoperfusion	Variation du score SOFA (hors neuro) entre admission et J3 post-rando	Interventionnelle	Oui
<b>APAPI</b> : Impact d'une stratégie basée sur une méthode PCR sur l'arrêt précoce de l'antibiothérapie des pneumopathies d'inhalation nécessitant une ventilation mécanique	Arrêt des antibiotiques à 72h	Interventionnelle	Oui
<b>ATOMIC</b> : Impact de l'hypertension intra-abdominale sur la survenue de micro-inhalations chez le patient cirrhotique sous ventilation mécanique	Présence d'une micro-inhalation trachéo-bronchique abondante	Interventionnelle	Non
<b>Bari-SolidAct</b> : Efficacité et tolérance du Baricitinib dans la prise en charge des COVID-19 sévères	Mortalité à J60	Interventionnelle	Oui
<b>BDG REA</b> : Spécificité du BDGlucane pour le diagnostic des Candidémies	Sensibilité et spécificité du dosage de BDG	Interventionnelle	Non
<b>BICARICU2</b> : Traitement adjuvant des acidoses métaboliques et/ou mixtes sévères avec insuffisance rénales aiguë modérée à sévère par bicarbonate de sodium	Mortalité à J90	Interventionnelle	Oui
<b>CAFS</b> : Comparaison de 3 stratégies de prise en charge des troubles du rythme supraventriculaires de novo au cours du choc septique	Critère hiérarchique incluant la mortalité toutes causes à J28 et la durée du choc septique	Interventionnelle	Oui
<b>Care M3</b> : Expérience des proches et des soignants d'un décès en réanimation après un arrêt des thérapeutiques associé à une procédure de prélèvement d'organes (Procédure Maastricht III)	<u>Proches</u> : hétéroévaluation par le score IES-R à 3 mois du décès. <u>Soignants</u> : auto-évaluation par l'échelle STAI dans les 72h suivant le décès.	Observationnelle	Non
<b>CAVIARDS</b> : Careful Ventilation In COVID-19 –induced ARDS	Mortalité à J60	Interventionnelle	Oui
<b>CORDIAL-S</b> : Détection rapide ultrasensible et multicanaux du covid-19 : preuve de concept	Sensibilité et spécificité de Cor-Dial-S basées sur le premier prélèvement nasopharyngé réalisé à l'admission du patient, par rapport au diagnostic final positif ou négatif de COVID-19 posé par l'équipe médicale	Interventionnelle	Non
<b>CORTICOP</b> : Comparison of corticosteroids vs placebo on duration of ventilatory support during severe acute exacerbation of COPD in ICU	Nombre de jours vivants et sans ventilation à J28	Interventionnelle	Oui
<b>COVIP 2</b> : Facteurs pronostics chez les patients âgés atteints de COVID19 hospitalisés en soins intensifs	Les facteurs pronostic de mortalité des patients âgés COVID-19 hospitalisés en réanimation ou aux soins intensifs	Observationnelle	Non
<b>DEPOH</b> : Désescalade antibiotique chez le patient d'Onco-Hématologie admis en réanimation pour sepsis ou choc septique	Mortalité hospitalière	Interventionnelle	Oui

Nom de l'étude (suite)	Critère de jugement principal	Type	Randomisation oui/non
<b>DTAFIM</b> : Désescalade du traitement antifongique chez le patient immunodéprimé en réanimation : Incidence, facteurs associés et impact sur la morbi-mortalité	Pourcentage des patients bénéficiant d'une désescalade du traitement antifongique	Observationnelle	Non
<b>EARLYMOB2</b> : Impact de la mobilisation précoce sur la durée de ventilation mécanique des patients en réanimation	Nombre de jours sans ventilation invasive (sur sonde d'intubation ou sur canule de trachéotomie) à 28 jours post-intubation	Interventionnelle	Oui
<b>ECMOxygen</b> : Analyse comparative des valeurs de la saturation veineuse en oxygène en fonction des sites de mesure et des régimes de débit sous assistance circulatoire extra-corporelle veino-artérielle	Valeurs des saturations veineuses mesurées par gazométrie directe sur les 2 sites de mesures (SECMO02 et SVCO2)	Interventionnelle	Non
<b>FLUNEXT</b> : Validation de l'efficacité anti-grippale de molécules repositionnées sur la base de leur signature cellulaire transcriptomique, antagoniste de celle liée à l'infection par le virus influenza A	Pourcentage de patients survivants sans détection du virus Influenza A à J7	Interventionnelle	Oui
<b>HIGH-FLOW</b> : Comparaison de l'oxygénothérapie à haut débit et de l'oxygénothérapie conventionnelle sur la durée de l'assistance ventilatoire au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique	Nombre de jours sans ventilation à J28	Interventionnelle	Oui
<b>HYPERBETASHOCK</b> : Comparaison de la prévention de la mortalité entre le Landiolol et la prise en charge standard des patients hospitalisés avec choc septique et hyperkinétique	Mortalité à J28	Interventionnelle	Oui
<b>Multi-ICAP</b> : Intérêt de l'utilisation combinée d'une PCR multiplex respiratoire à panel élargi et de la procalcitonine pour réduire la durée d'exposition aux antibiotiques au cours de la pneumonie aiguë communautaire grave	Nombre de jours vivant sans antibiotique à 28 jours	Interventionnelle	Oui
<b>OPT-TAZ</b> : Modélisation pharmacocinétique de population pour optimiser précocement la posologie de l'association piperacilline / tazobactam chez les patients présentant un sepsis en réanimation	Capacité à prédire l'ASC du traitement par piperacilline/tazobactam, à 24 heures de la première injection avec une variabilité faible	Non interventionnelle	Non
<b>PIC</b> : Intérêt de la corticothérapie dans la Pneumocystose grave du patient immunodéprimé non VIH	Mortalité à J28	Interventionnelle	Oui
<b>PRISMALUNG</b> : A post-market study of performance and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal using PrismaLung+ in patients with mild to moderate acute respiratory distress syndrome	Capacité du PrismaLung+ de permettre une « ventilation ultra-protectrice » (définie par un Vt de 4mL/kg)	Interventionnelle	Non
<b>PROGLEGIO</b> : Biomarqueurs bactériens et humains d'intérêt pronostique pour les légionelloses sévères	Corrélation entre la cinétique de la charge bactérienne évaluée par PCR à l'admission et au cours du temps et la sévérité mesurée selon les critères validés par le score SOFA/PELOD	Interventionnelle	Non
<b>SEAT</b> : Arrêt précoce du traitement empirique antifongique guidé par le dosage sérique des biomarqueurs	Pourcentage de patients avec arrêt précoce du traitement antifongique empirique à J7 Mortalité à J28	Interventionnelle	Oui

Nom de l'étude (suite)	Critère de jugement principal	Type	Randomisation oui/non
<b>SESAR</b> : Sevoflurane for sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome	Nombre de jours sans VM à J28	Interventionnelle	Oui
<b>SEVARVIR</b> : Caractérisation de l'impact de la variabilité génétique du SARS-COV2 sur l'évolution de la COVID19 chez les patients atteints d'une maladie grave et hospitalisés dans une unité de soins intensifs	Mortalité à J28	Observationnelle	Non
<b>SKIN-ICU</b> : Skin and soft tissue necrotizing Infections in the Intensive Care Unit	Mortalité à J90	Observationnelle	Non
<b>TAVeM2</b> : Antibiothérapie 0 ou 3 jours chez les patients présentant une TAVM : étude multicentrique prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle	Transition vers une PAVM à J28	Interventionnelle	Oui
<b>TRANSPORT</b> : Stratégie transfusionnelle érythrocytaire dans la réanimation du choc septique du patient d'onco-hématologie	Diminution du taux de lactate artériel à 12h post-randomisation	Interventionnelle	Oui
<b>TRISTARDS</b> : Evaluation de l'efficacité et la tolérance d'un traitement par altéplase intraveineux administré jusqu'à 5 jours en complément du traitement standard, comparé au traitement standard seul, chez des patients présentant un SDRA causé par la COVID-19	Délai avant l'amélioration clinique ou la sortie de l'hôpital jusqu'au 28ème jour	Interventionnelle	Oui
<b>ULIS-1</b> : Lactate sodium M. vs Solutés isotoniques, en ouvert Patients Septiques sous NAD, étude pilote	Variation de la balance hydrique à J2	Interventionnelle	Oui
<b>VAPERO</b> : Impact d'une stratégie utilisant la PCR sur l'antibiothérapie ciblée pour les patients suspects de pneumonie acquise sous ventilation mécanique ou de pneumonie acquise à l'hôpital nécessitant une ventilation mécanique	Antibiothérapie ciblée/adaptée à 24h de l'initiation	Interventionnelle	Oui
<b>WITECMO</b> : Biomarqueurs bactériens et humains d'intérêt pronostique pour les légionelloses sévères	Existence d'au moins une hémorragie grave sur toute la durée d'assistance	Interventionnelle	Non
<b>YETI</b> : Enquête de prévalence et de pratique sur l'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (IRAH) en réanimation	Nombre de patients admis pour IRAH / nombre de patients admis en réanimation	Observationnelle	Non

## ANNEXE 2

**QUESTIONNAIRE POUR LES PROFESSIONNELS DE LA RECHERCHE CLINIQUE****1. La recherche clinique en réanimation**

*Dans quel établissement exercez-vous ? (Précisez le service et la localisation)*

.....

Quelle est votre profession ?

- Médecin
- ARC investigateur
- TEC
- Infirmier de recherche
- Autre (précisez) .....

*Combien d'essais cliniques ont-ils lieu dans votre service ?*

.....

*Etes-vous dédié à un service de réanimation ?*

- Oui
- Non

*Quel est le pourcentage de temps de travail pour ce service ?*

- 10 à 30 %
- 30 à 50 %
- 50 à 80 %
- 80 à 100 %

*Comment trouvez-vous la réalisation des essais cliniques en réanimation ?*

- Facile
- Normale
- Complexe

*Pensez-vous que les différents protocoles soient adaptés à la réanimation ?*

- Oui
- Non

*Avez-vous des difficultés à inclure des patients dans certaines études à cause de leur design ?*

Oui

Non

*Si oui, quels seraient les points bloquants ?*

Les délais pour inclure

La procédure de préparation des traitements

La logistique et la gestion des échantillons biologiques

Les visites de suivi

Autre (précisez) ....

*Disposez-vous d'une pharmacie dédiée à la recherche ?*

Oui

Non

*Disposez-vous d'un laboratoire pour la recherche ?*

Oui

Non

*Avez-vous des médecins de recherche ?*

Oui

Non

## **2. Le recueil du consentement**

*Comment trouvez-vous le processus de recueil du consentement en réanimation ?*

Facile

Normal

Difficile

*Le refus des patients ou de leurs proches présente-t-il un frein pour les inclusions dans votre centre ?*

Oui

Non

*Pensez-vous que les patients ou leurs proches comprennent les informations qui leur sont délivrées sur les études cliniques avant de donner leur consentement ?*

Oui

Non

*Selon vous, une meilleure compréhension des enjeux des différentes études améliorerait-elle le processus d'inclusion ?*

Oui

Non

*Pensez-vous que le consentement d'urgence soit une solution pour booster les inclusions ?*

Oui

Non

Commentaire .....

### **3. L'environnement de travail**

*Avez-vous des difficultés à inclure des patients dans les différentes études à cause de l'urgence de la situation ?*

Oui

Non

*Selon vous, la condition médicale des patients de réanimation rend-elle plus difficile la communication avec eux ou avec leurs proches ?*

Oui

Non

*Avez-vous des propositions pour améliorer le processus d'inclusion des patients dans votre service ou en réanimation en général ?*

Commentaires : .....

Lien Google Form: <https://forms.gle/fBqUXjtpufT2pzna9>

**QUESTIONNAIRE POUR LES PATIENTS**

*Quel est votre âge ?*

- 18-25
- 26-35
- 36-45
- 46-55
- 56-65
- > 65

*Genre :*

- Homme
- Femme

*Avez-vous déjà participé à un essai clinique ?*

- Oui
- Non

*Si l'occasion se présentait, souhaiteriez-vous participer à un essai clinique ?*

- Oui
- Non

*Si oui, à quel type d'essai vous pourriez participer ?*

- Essai avec un nouveau traitement pour votre maladie
- Essai avec des bilans uniquement (prélèvements sanguins, radiographies, examen du cœur)
- Recueil de données médicales

*Si non, qu'est ce qui constituerait un frein à votre participation ?*

- Les interventions comme des prises de sang, imageries supplémentaires liées à l'essai
- Les effets indésirables du traitement étudié
- La communication de vos données personnelles
- Les visites de suivi nécessitant de revenir en consultation à l'hôpital ou d'être recontacté par téléphone

*Pensez-vous que vous auriez des difficultés à comprendre les informations délivrées par les professionnels de santé afin de prendre votre décision ?*

- Oui
- Non

*Imaginez la situation suivante :*

*Vous êtes hospitalisé(e) et en incapacité de comprendre les informations qui vous sont délivrées (car souffrants ou inconscients), vos proches sont-ils au courant de vos volontés concernant la prise en charge médicale ?*

- Oui
- Non

*Une fois revenu à vous, les médecins vous informent qu'un traitement expérimental vous a été administré en suivant une procédure d'urgence (donc sans consentement de votre part)*

*Etes-vous confiants dans la prise de cette décision médicale ?*

- Oui
- Non

*Quel serait votre ressenti ?*

- Reconnaisant
- Indifférent
- Inquiet
- En colère car on n'a pas recueilli votre consentement
- Autre .....

*Commentaires .....*

Lien Google Form: <https://forms.gle/ZScnYcDtPZaQ517u8>

ANNEXE 3

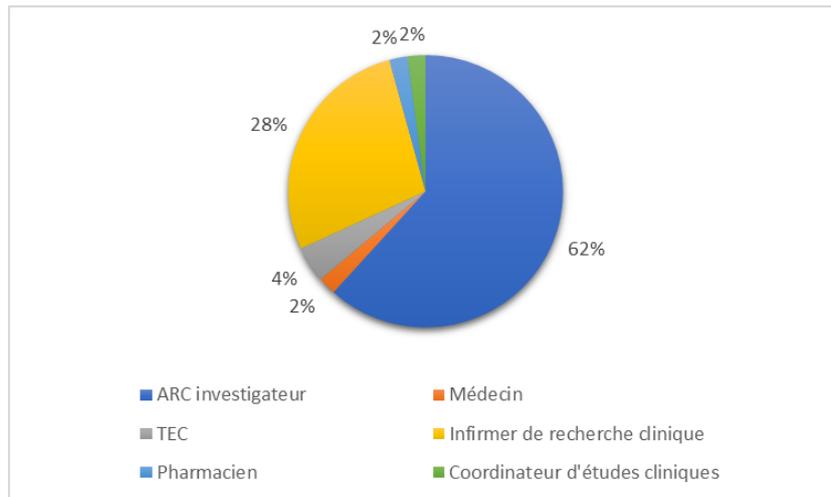


Figure I : Répartition des répondants selon leur fonction dans la recherche clinique

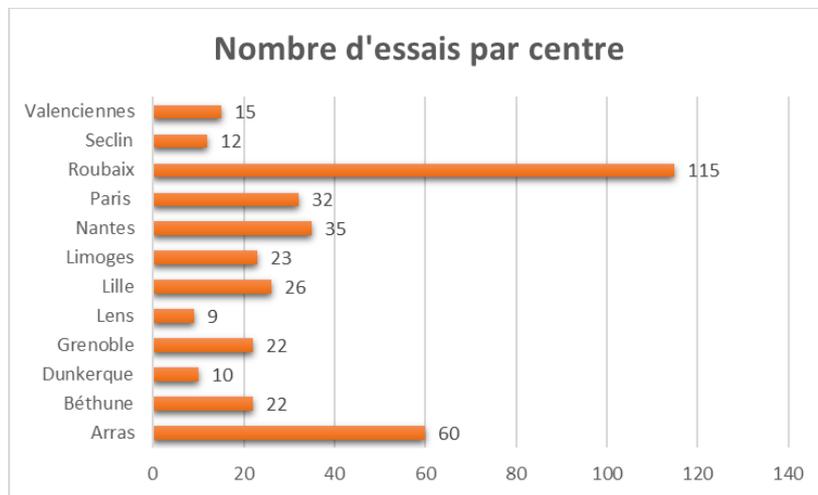


Figure II : Réponses à la question « combien d'essais cliniques ont-ils lieu dans votre service ? »

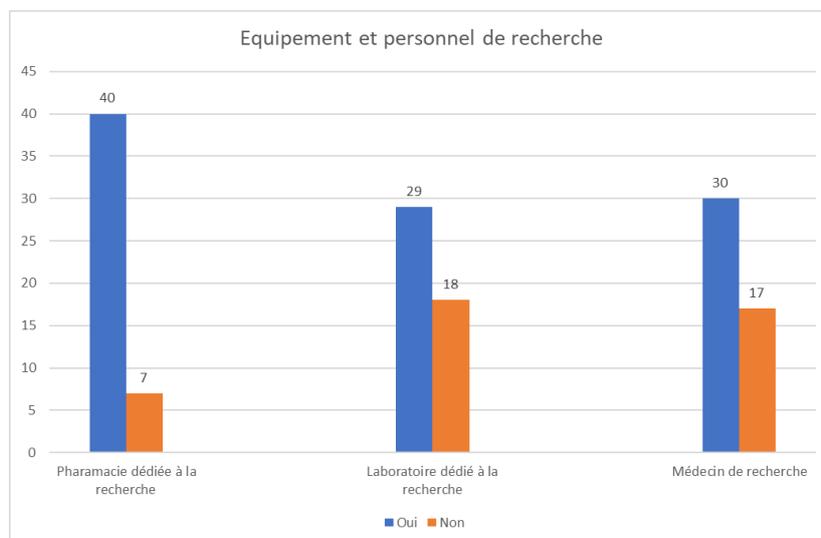


Figure III : Réponses concernant la disponibilité ou non des équipements et du personnel de recherche.

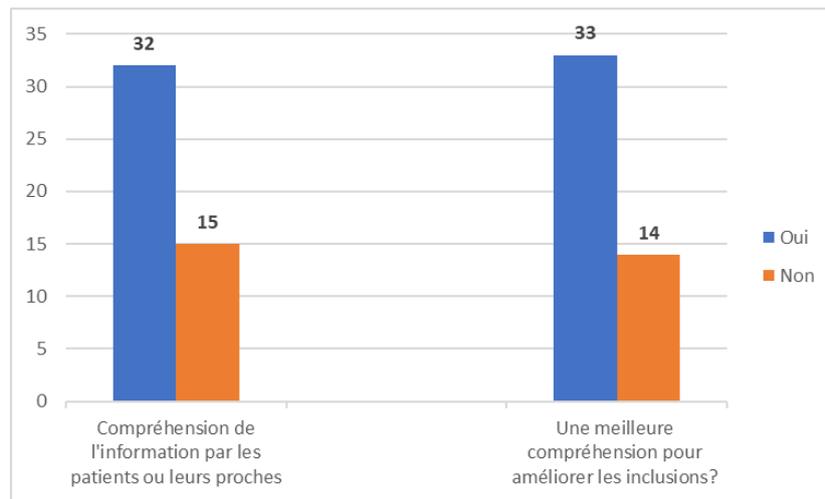


Figure IV : Réponses concernant la compréhension des informations données par l'équipe médicale par les patients.

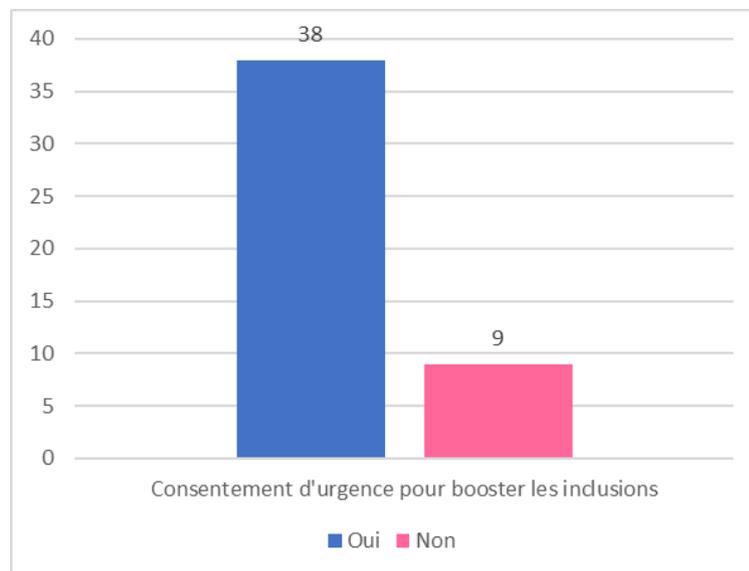


Figure V : Réponse des professionnels de santé concernant le consentement d'urgence.

Zineb BELADACI

---

### Les challenges du recrutement des patients dans les essais cliniques en réanimation

La **réanimation** est l'une des branches les plus complexes de la médecine. La **recherche clinique** dans ce service est un défi au quotidien étant donnée la gravité de la situation des malades qui y sont admis. L'objectif de ce travail est de mettre en lumière les difficultés rencontrées pour inclure les patients dans les différents **essais cliniques** et de proposer des solutions pour améliorer le processus d'**inclusion**. Dans un premier temps, une revue de la littérature va permettre de comprendre le contexte réglementaire et institutionnel du travail de recherche en **réanimation**. Dans une deuxième partie, une enquête auprès des professionnels de la **recherche clinique** en investigation et auprès des patients sera réalisée afin de comprendre les difficultés rencontrées par les professionnels d'une part et la perception de la **recherche clinique** par les patients d'autre part.

De manière générale, les principaux freins aux inclusions sont le design des études et la condition médicale des patients qui soulève des questionnements **éthiques** quant à la compréhension de l'information qui leur est transmise. Le refus des études par les patients ou leur proches ne constitue pas un obstacle aux **inclusions** étant donné que ces derniers ont en majorité une vision positive de la **recherche clinique**.

**Mots-clés** : réanimation, recherche clinique, essais cliniques, inclusion, éthique

---

### The challenges of patient's enrolment in intensive care unit clinical trials

**Intensive care** is one of the most complex field of medicine. **Clinical research** in this unit is a daily challenge due to patient's medical condition. The goal of this work is to highlight the difficulties experienced by the clinical research team to enrol patients in the different **clinical trials** and to suggest solutions to improve **enrolment's** process. First, a review of the literature will allow us to understand the regulatory and institutional context of **clinical research** in the ICU. In the second part, a survey of **clinical research** professionals and patients will be carried out in order to understand the difficulties met by the professionals on the one hand and the perception of clinical research by patients on the other hand.

Overall, the main challenges to patient's **enrolment** are the design of the studies and their medical condition, which raises **ethical** questions about the understanding of the information given to them. Unwillingness of patients or their relatives to participate in studies is not an issue for the enrolment as most of them have a positive view of **clinical research**.

**Key words**: intensive care, clinical research, clinical trials, enrolment, ethic