

Université de Lille

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

Master Ingénierie de la Santé

JOSE Hugo

Master Healthcare Business et Recherche Clinique, spécialité Recherche Clinique

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

Année universitaire 2022-2023

**L'IMPACT DE LA NON-COMPLIANCE SUR LE
DÉROULEMENT ET L'ANALYSE DES ESSAIS
CLINIQUES.**

Sous la direction de Madame Cyrielle Dumont

Date de la soutenance : 22 juin 2023

Composition de jury :

Président de jury : Monsieur Julien De Jonckheere

2ème membre de jury : Madame Cyrielle Dumont

3ème membre de jury : Madame Fanny Ben Oune

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes premiers remerciements à Madame Cyrielle DUMONT, Maître de Conférences à l'Université de Lille, qui a généreusement accepté d'être la directrice de ce mémoire. Merci pour son implication et ses précieux conseils.

Je souhaite également remercier l'ensemble des intervenants professionnels ainsi que l'équipe pédagogique de l'ILIS pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié au cours de ces deux dernières années.

Je tiens à remercier Marie VANSEYMORTIER, qui m'a offert l'opportunité de me former au métier d'Attaché de Recherche Clinique promoteur au sein de l'équipe promotion de la DRCI du Centre Oscar Lambret. Merci pour sa confiance et son accompagnement depuis septembre 2022.

Je tiens également à remercier l'équipe promotion du Centre Oscar Lambret pour leur accueil et leur soutien tout au long de cette année d'alternance. Je voudrais spécialement remercier Fanny BEN OUNE pour avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance aux chefs de projet ainsi qu'aux biostatisticiens du Centre Oscar Lambret qui ont accepté de participer à ce mémoire. Sans eux, ce projet n'aurait jamais abouti.

Je voudrais également remercier mes camarades et amies de la promotion de Master Healthcare Business et Recherche Clinique de l'ILIS, Jeanne BROUTIN, Louise GOAZIOU, Maria Carolina HERRERA ROMO et Alexia RUSSO. Merci pour le soutien sans faille lors de ces deux années universitaires.

Je souhaite remercier particulièrement Christopher ANCIAUX pour la relecture de ce projet ainsi que pour son soutien au quotidien. Merci pour tout.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à mes grands-parents, mes parents ainsi qu'à mon frère pour m'avoir soutenu et épaulé depuis toujours. Je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui sans vous.

GLOSSAIRE

Adhésion thérapeutique - Le fait pour un patient de suivre correctement les prescriptions médicales et de prendre son traitement selon les recommandations du médecin.

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Agence française responsable de la réglementation des médicaments et des dispositifs médicaux.

Analyse en intention de traiter (ITT) - Méthode statistique permettant d'évaluer les résultats d'un essai clinique dans lequel tous les participants sont inclus dans l'analyse, même ceux qui n'ont pas respecté le protocole du traitement.

Attaché de Recherche Clinique (ARC) - Personne chargée de surveiller et d'assurer le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) lors d'essais cliniques.

Biais - Erreur systématique dans la conception, la conduite ou l'analyse d'une étude qui peut entraîner une conclusion faussée.

Biostatisticien - Statisticien spécialisé dans l'analyse de données de recherche en santé.

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) - Normes internationales qui régissent la conception, la conduite, la surveillance, l'enregistrement et la communication des essais cliniques.

Case Report Form (CRF) - Formulaire standardisé utilisé pour enregistrer des données sur les participants d'un essai clinique.

Centre Hospitalier Universitaire (CHU) - Hôpital universitaire public en France.

Chef de projet (CDP) - Personne responsable de la gestion de l'ensemble d'un essai clinique, y compris la planification, la mise en œuvre et le suivi.

Compliance - Respect des BPC et des protocoles d'un essai clinique par les investigateurs et les participants.

Contract Research Organization (CRO) - Entreprise spécialisée dans la prestation de services de recherche clinique pour le compte d'un sponsor.

Diabète - Maladie chronique affectant le taux de glucose dans le sang.

Dispositif Médical (DM) - Tout instrument, appareil, équipement, logiciel ou autre article utilisé seul ou en combinaison, y compris les accessoires et les logiciels, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales.

Investigateur Principal (IP) - Médecin responsable de la conduite d'un essai clinique.

Modification Substantielle (MS) - Toute modification apportée au protocole d'un essai clinique pouvant affecter la sécurité ou les droits des participants, la validité scientifique de l'essai ou les données recueillies.

Monitoring - Surveillance régulière des données d'un essai clinique pour assurer la sécurité des participants et la qualité des données.

Observance - Le fait pour un patient de suivre correctement les prescriptions médicales et le suivi thérapeutique selon les recommandations du médecin.

Oncologie - Spécialité de la médecine qui étudie les cancers.

Randomisation - Méthode utilisée pour répartir les participants d'un essai clinique de manière aléatoire dans différents groupes de traitement.

Recherche impliquant la personne humaine (RIPH) - Ensemble de réglementations et de principes éthiques pour encadrer la recherche impliquant des participants humains.

Sponsor ou promoteur en recherche clinique - Entité prenant en charge la responsabilité financière, réglementaire et éthique de la conduite d'un essai clinique.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Facteurs contribuant à la complexité des grands essais cliniques selon le docteur Michael Rosenblatt (9).....	11
Figure 2 : Facteurs influençant la non-compliance selon des chefs de projet.....	40
Figure 3 : Facteurs influençant la non-compliance selon des biostatisticiens en recherche clinique.....	47

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	1
Glossaire.....	2
Liste des figures.....	4
Introduction	7
Première partie : La notion de « non-compliance » dans le milieu de la recherche clinique	9
I. L'essor de la recherche clinique au cours des dernières années.....	9
A. L'évolution de la recherche clinique depuis 1945 : entre éthique et progrès	9
B. Vers des protocoles de plus en plus contraignants ?.....	12
II. L'importance de données fiables pour l'analyse statistique	15
A. Le choix d'un design et d'un cadre statistique pertinents en recherche clinique...	15
B. Le monitoring : une pratique permettant le contrôle des données	21
III. Le non-respect des protocoles.....	24
A. Quelles sont les potentielles causes de cette non-compliance ?	24
B. Les effets et enjeux de la non-compliance en recherche clinique.....	26
C. La non-compliance impacte-t-elle de la même manière les essais cliniques ?	27
Deuxième partie : Méthodologie de recherche	30
I. Analyse qualitative à partir d'entretiens semi-directifs	30
II. Entretiens semi-directifs avec des chefs de projets	31
A. Population choisie.....	31
B. Justification de la méthode	32
III. Entretiens semi-directifs avec des biostatisticiens	33
A. Population choisie.....	33
B. Justification de la méthode	34
Troisième partie : Analyse des résultats	36
I. Retours d'expérience des chefs de projets	36
A. Caractéristiques de l'échantillon	36
B. Description et impact de la non-compliance	37
C. Quelles actions employées pour limiter la non-compliance ?	38
D. Points de vue sur la problématique.....	40
II. Retours d'expérience des biostatisticiens	43
A. Caractéristiques de l'échantillon	43
B. Description et impact de la non-compliance	44
C. Lien entre non-compliance et résultats biaisés	45

D. Points de vue sur la problématique.....	46
III. Confrontation des différents retours obtenus	49
Discussion	51
Conclusion	55
Bibliographie	56

INTRODUCTION

La recherche clinique demeure aujourd'hui d'une importance cruciale dans l'amélioration des soins de santé, le développement de nouveaux traitements, la prévention des maladies et la promotion de la santé publique. Toutefois, elle est soumise à une réglementation de plus en plus stricte et confrontée à des défis importants, notamment celui de la « non-compliance ». Ce problème existant depuis plusieurs années peut en effet entraîner des retards dans le déroulement de l'étude, des coûts supplémentaires et voir même des préjudices pour les patients (1).

Le terme « compliance » provient du champ médical anglo-saxon et a été employé pour la première fois en 1975. Souvent utilisée pour parler d'observance ou encore d'adhésion thérapeutique, cette notion désigne le comportement du patient qui consiste à suivre parfaitement les recommandations médicales (2). Très rapidement, les scientifiques ont réalisé qu'il était impossible d'obtenir une compliance totale de la part des patients en recherche clinique et le phénomène de non-compliance a vu le jour.

La non-compliance, également appelée non-observance, désigne le fait pour un patient de ne pas suivre les instructions prescrites par le protocole de l'essai clinique. Elle peut prendre plusieurs formes, telles que l'oubli de prendre un médicament, la prise de doses excessives ou encore le non-respect du calendrier de visites. Cette non-compliance peut avoir des conséquences graves sur la validité de l'étude, car elle peut altérer les résultats et compromettre la sécurité des patients. Afin de la limiter, des méthodes permettant de mesurer la compliance des patients dans les essais cliniques ont vu le jour, le but étant de pouvoir quantifier cette information pour la prendre en compte dans l'analyse des résultats (3).

Avec les années, plusieurs études ont été réalisées afin d'examiner les différents facteurs qui influencent la compliance, tels que les caractéristiques individuelles des patients, les caractéristiques des traitements, les facteurs environnementaux et sociaux, ainsi que les facteurs liés au système de santé (4). Malgré ces recherches, la non-compliance est restée un problème courant dans les essais cliniques et constitue aujourd'hui un défi majeur pour les chercheurs et les professionnels de la santé impliqués dans la gestion des essais cliniques. La compréhension des facteurs qui influencent la non-compliance est essentielle pour prévenir et gérer ce problème en recherche clinique.

Dans un article datant de 2012, il a été constaté que la non-compliance était fréquente dans de nombreuses études cliniques contrôlées et randomisées, avec un taux de non-compliance pouvant aller de 1% à 94% (5). Malgré la présence de non-compliance dans toutes les essais cliniques étudiés, on remarque que les taux récoltés varient d'un extrême à l'autre. Nous pouvons donc nous interroger sur les raisons qui font que le taux de non-compliance varie. En d'autres termes, la non-compliance impacte-t-elle de la même manière toutes les catégories d'essais cliniques ?

Ce mémoire se propose d'examiner les différents aspects de la non-compliance dans les essais cliniques, tels que ses causes, ses conséquences et les stratégies visant à réduire sa prévalence.

La recherche clinique est en constante évolution depuis 1945, et avec elle, les protocoles et les normes éthiques qui l'accompagnent. Cependant, malgré les contraintes croissantes imposées aux chercheurs, la non-compliance aux protocoles peut encore se produire et avoir des effets importants sur les données collectées. À travers une analyse critique de la littérature scientifique, nous allons explorer la notion de non-compliance en recherche clinique, en examinant ses causes potentielles et ses conséquences sur les résultats statistiques. Nous allons également discuter de la manière dont les différents projets cliniques peuvent être affectés par ce phénomène.

Pour mener à bien ce projet, nous utiliserons une méthodologie qualitative basée sur des entretiens semi-directifs avec deux catégories de professionnels de la recherche clinique : des chefs de projets et des biostatisticiens. Cette méthode sera décrite et justifiée dans la partie « Méthodologie de recherche » de ce projet.

Enfin, nous analyserons dans une dernière partie les résultats de nos entretiens en confrontant les différents retours obtenus, afin de dégager une vision globale de la non-compliance en recherche clinique.

PREMIERE PARTIE : LA NOTION DE « NON-COMPLIANCE » DANS LE MILIEU DE LA RECHERCHE CLINIQUE

I. L'ESSOR DE LA RECHERCHE CLINIQUE AU COURS DES DERNIERES ANNEES

A. L'EVOLUTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE DEPUIS 1945 : ENTRE ETHIQUE ET PROGRES

La recherche clinique pendant la Seconde Guerre mondiale a été marquée par plusieurs controverses et violations éthiques. De nombreuses expériences médicales inhumaines ont été menées sur des prisonniers de guerre, des prisonniers politiques ou encore des prisonniers de camps de concentration. Toutes ces personnes ont été utilisées sans leur accord afin de tester des techniques chirurgicales, des vaccins ou encore de nouveaux traitements médicaux. Ces violations éthiques sans précédent ont conduit, après la guerre, à la mise en place de règles et de réglementations plus strictes ayant pour objectif de protéger les droits humains des patients dans les essais cliniques.

Le 20 août 1947, le Tribunal médical international de Nuremberg a rendu son verdict dans le procès de 23 médecins et bureaucrates accusés de crimes contre l'humanité pour leur rôle dans les expériences médicales non-éthiques menées dans les camps de concentration. Dans le cadre de ce jugement, un ensemble de règles est formulé en dix points pour mieux encadrer les expériences cliniques menées sur l'homme : ce document est connu sous le nom de "Code de Nuremberg" (6). Vieux de 75 ans, ce texte de règles reste à l'heure actuelle l'un des points de référence pour une conduite éthique de la recherche clinique.

Plus de 15 ans plus tard, les points abordés dans le Code de Nuremberg sont repris et étoffés dans un nouveau texte. En effet, c'est en 1964 que la déclaration de Helsinki est adoptée afin d'établir des directives primordiales pour la recherche médicale sur des êtres humains. On y retrouve les principes éthiques fondamentaux pour la recherche médicale, y compris la nécessité d'obtenir le consentement éclairé des participants à la recherche, de minimiser les risques pour les sujets de la recherche, d'assurer l'équité dans la sélection des participants, et d'équilibrer les avantages et les risques potentiels de la recherche (7).

De nouveaux textes sur les pratiques éthiques à suivre en recherche clinique sont alors publiés dans le but d'assurer une sécurité pour les participants aux essais. En parallèle, des

réglementations nationales et internationales vont être mises en place pour garantir que les essais cliniques soient menés de manière éthique et sûre pour les patients. Grâce à toutes ces recommandations et ces textes de règles, le docteur Ezekiel J. Emmanuel et son équipe ont résumé en sept points les exigences éthiques nécessaires pour le bon déroulement d'un essai clinique au début des années 2000 (8). Les recommandations énumérées dans cet article sont résumées ci-dessous :

- ✓ Valeur scientifique ou sociale : évaluation d'un traitement, d'une technique chirurgicale ou d'une hypothèse médicale visant à améliorer la prise en charge et/ou le bien-être des patients ou à accroître les connaissances ;
- ✓ Validité scientifique : utilisation de principes et de méthodes scientifiques avérés, avec des choix statistiques judicieux, dans le but de produire des données valides ;
- ✓ Sélection équitable des sujets : sélection des participants de manière neutre sans prendre en compte aucun facteur extérieur autre à la maladie ;
- ✓ Rapport risque/bénéfice favorable pour les participants : minimisation des risques des procédures de l'étude ;
- ✓ Analyse indépendante du design de l'étude : vérification des conditions de l'essai par des personnes extérieures (comités réglementaires) ;
- ✓ Information de l'étude aux participants : signature d'un formulaire de consentement par le patient après des explications cliniques et un temps de réflexion nécessaire ;
- ✓ Respect des droits des sujets de l'étude : droit à la confidentialité, droit à l'information, droit au retrait de consentement...

Ces sept grands critères d'évaluation de l'éthique de la recherche clinique permettent la mise en place d'un cadre rigoureux à respecter lors de la rédaction d'un protocole d'étude. Chaque détail, de l'élaboration des critères d'inclusion jusqu'au suivi protocolaire des patients, doit être pensé de façon à garantir une protection à l'ensemble des participants à l'essai.

La réglementation des essais cliniques a également évolué suite aux nombreux progrès dans le domaine de la médecine au cours des dernières années. En effet, les avancées scientifiques ont permis de mieux comprendre certaines pathologies et également de développer de nouveaux traitements innovants. Les grandes entreprises pharmaceutiques et les institutions académiques mènent ainsi des essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité et d'identifier les problèmes de sécurité de ces nouvelles méthodes de prises en charge (traitements expérimentaux, techniques chirurgicales innovantes...) de la manière la plus

efficace et rapide possible, tout en répondant simultanément aux exigences des autorités réglementaires du monde entier (9).

Pour garantir une sécurité à tous les participants, les essais sont de plus en plus conçus de manière à collecter une grande quantité de données. Cela a pour but de fournir un maximum d'informations sur les sujets, ce qui peut être bénéfique en cas d'incident. En conséquence, le nombre de variables récoltées en moyenne dans un essai clinique a fortement augmenté entre 2002 et 2012, rendant ainsi les essais cliniques de plus en plus complexes (9).

Comme l'indique l'auteur américain L.K. Samuels dans son ouvrage *In Defense of Chaos*, « la complexité d'un système tend à en accroître l'inefficacité ; plus le nombre de variables est élevé, plus la probabilité que ces variables entrent en conflit est grande, et plus le risque de conflit et de désordre est important. Comme il y a plus de choses qui peuvent mal tourner, il y a plus de choses qui vont mal tourner » (9). Cette vision se reflète également dans le monde de la recherche clinique. En effet, les réglementations mises en place au cours des dernières années ne sont pas les seuls facteurs qui ont influencé la complexité des essais cliniques (**Figure 1**). Si l'on observe bien tous les composants d'un essai clinique, la complexité peut également être impactée par le design de l'étude, le nombre de personnes impliquées, ainsi que l'organisation nécessaire à mettre en place pour le bon déroulement de l'essai.

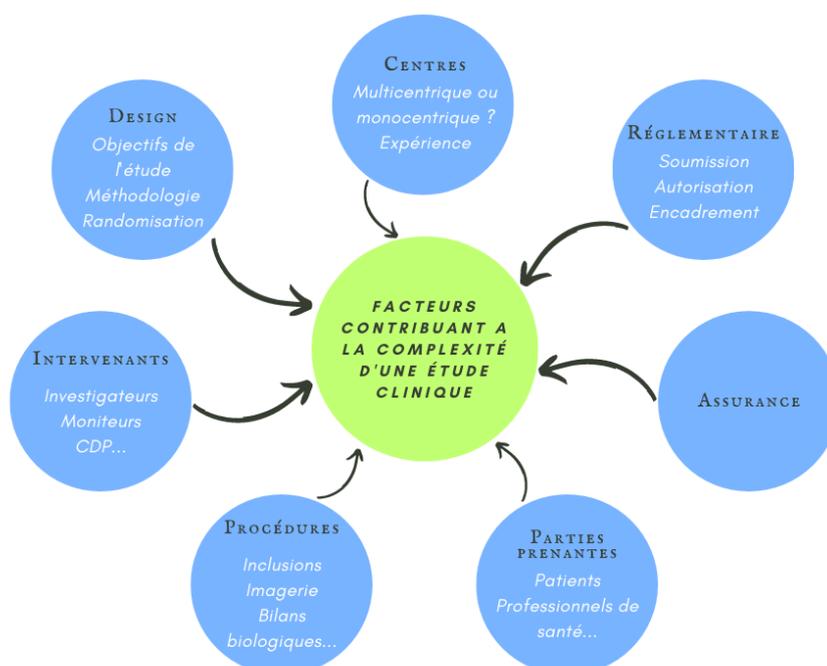


Figure 1 : Facteurs contribuant à la complexité des grands essais cliniques selon le docteur Michael Rosenblatt (9).

Avec les années, les promoteurs d'études se sont donc vus changer leur façon de concevoir les protocoles expérimentaux. Le design des études cliniques a évolué au cours du temps et des protocoles de plus en plus précis et pointilleux ont vu le jour. Cependant, malgré l'importance et la nécessité de rédiger des protocoles précis et pertinents, n'existe-t-il pas un risque que les protocoles d'études ne deviennent trop contraignants pour les participants ou les sites investigateurs ?

B. VERS DES PROTOCOLES DE PLUS EN PLUS CONTRAIGNANTS ?

Les personnes en charge des études cliniques ont remarqué une augmentation du nombre de paramètres et d'objectifs dans les études, ainsi que du nombre de critères d'éligibilité pour les participants et des procédures à suivre selon les protocoles. En effet, les progrès de la technologie, de la santé et d'un environnement réglementaire exigeant se traduisent aujourd'hui par des protocoles d'études qui semblent de plus en plus complexes et donc par une augmentation de la charge de travail des responsables d'études. De ce fait, les intervenants des sites investigateurs cherchent à mettre en place des stratégies pour gérer la complexité des études tout en équilibrant la charge de travail du personnel (10). Suite à l'augmentation rapide de la difficulté des nouveaux protocoles ces dernières années, plusieurs études ont été menées afin de caractériser ce phénomène de complexification des protocoles.

En 2017, l'équipe de Getz a mené une enquête afin de définir les aspects traduisant d'une augmentation de la complexité des protocoles et les conséquences que cela engendre sur le déroulement d'un essai clinique (11). Pour mener à bien cette recherche, l'équipe de chercheurs a décidé d'analyser environ 10 000 protocoles d'études rédigés par 178 compagnies de recherche différentes. Les protocoles sélectionnés correspondaient à des études de toutes phases (I à IV) et ont été rédigés entre 2001 et 2015. Chaque protocole a été analysé en fonction de ses procédures spécifiques (bilans biologiques, imagerie médicale, questionnaires de qualité de vie, procédures invasives de type biopsie...) ainsi que de son nombre de visites prévues dans le cadre de l'étude. En comparant les anciens protocoles aux protocoles plus récents, l'équipe de Getz a pu observer une augmentation significative du nombre de visites protocolaires pour les essais de phase I, II et III ainsi qu'une augmentation significative du nombre de procédures sur 10 ans.

En seulement 10 ans, les essais de phase I ont vu leur nombre de procédures augmenter d'environ 45% passant en moyenne de 25 par protocole à 36. De plus, ils demeurent les types d'essais cliniques avec le plus grand nombre total moyen de procédures. En pratique, cela se traduit par une augmentation du nombre de visites et donc par une demande d'effort de travail des sites investigateurs plus importante et rigoureuse. Indirectement, l'augmentation du nombre de procédures se traduit également par une augmentation régulière du coût moyen par patient.

Les résultats obtenus pour les essais de phase II et de phase III sont plutôt similaires, avec une augmentation du nombre de procédures de 54% pour l'un et de 59% pour l'autre. Les conséquences observées sont ainsi les mêmes.

Les essais de phase IV semblent quant à eux être moins touchés par ce phénomène de complexification de protocole.

Afin de mieux caractériser cette augmentation du nombre de procédures, l'équipe de Getz a également observé la répartition des procédures imposées par les protocoles. Sur cet échantillon de protocoles, la distribution des procédures reste très similaire et ne semble pas avoir évolué au cours des 10 dernières années. Nous pouvons donc en déduire que le nombre de procédures demandées lors d'un essai clinique a augmenté de manière globale, peu importe le type d'examen. Ainsi, ce sont bel et bien tous les paramètres nécessaires au bon déroulement d'une étude qui sont multipliés, engendrant ainsi la complexification des protocoles. Parmi l'ensemble des procédures, les tests biologiques en laboratoire sont les examens les plus demandés puisqu'ils représentent près de 65% des procédures d'un essai.

Les résultats obtenus dans cet article démontrent que toutes les variables caractérisant la complexité de l'exécution des protocoles des études cliniques de phases I à III ont augmenté de manière significative. Ainsi, le nombre de procédures ainsi que le nombre de visites de suivi dans les protocoles actuels sont significativement plus nombreux que 10 ans auparavant. Malheureusement, un nombre important de procédures et/ou de visites de suivi peut devenir contraignant pour les participants à l'étude qui se doivent normalement de respecter le calendrier protocolaire. En effet, il est parfois difficile pour les sujets d'un essai clinique de conjuguer leur vie privée, leur vie professionnelle et les responsabilités qu'ils ont vis-à-vis de l'étude. Une forte complexification du protocole peut ainsi être la raison d'un non-respect du protocole par les patients, ou même dans certains cas, d'un abandon ou d'une perte de vue de ceux-ci. De la même manière, il est parfois difficile pour les centres

investigateurs de programmer certains examens dans le délai imparti au vu de la forte demande dans ces services.

Dans une étude plus récente, Getz s'intéresse à l'évaluation de la charge de participation des patients dans les essais cliniques en fonction des caractéristiques de conception du protocole. Avec son équipe, il met en évidence l'importance de minimiser la charge de participation pour les patients dans les essais cliniques, car cela peut avoir un impact trop important sur leur qualité de vie et donc sur leur compliance aux protocoles d'étude (12).

Pour ce faire, Getz et son équipe ont effectué une analyse de 100 protocoles d'essais cliniques pour évaluer la charge de participation des patients en fonction de diverses caractéristiques de conception du protocole, telles que le nombre de visites de suivi, la durée de l'étude, la complexité des procédures et la nécessité de procédures invasives. Ils ont également observé les potentielles solutions permettant d'atténuer cette charge, telles que l'utilisation de technologies de suivi à distance ou encore l'adaptation des protocoles en fonction des besoins des patients.

Les résultats de l'étude montrent que les caractéristiques de conception du protocole ont bel et bien un impact significatif sur la charge de participation des patients, et que les protocoles les plus complexes et les plus invasifs engendrent une charge plus élevée. A travers ces résultats, ils soulignent l'importance de la collaboration entre les sponsors d'essais cliniques et les patients pour concevoir des protocoles adaptés aux besoins des patients, afin de minimiser leur charge de participation et d'améliorer leur qualité de vie pendant l'étude, favorisant ainsi la compliance des participants à l'essai.

Pour résumer, plusieurs facteurs peuvent contribuer au phénomène de complexification des protocoles, tels que la nécessité de répondre à des exigences réglementaires plus strictes, l'augmentation de la complexité des traitements ou des technologies à évaluer, la diversification des profils de patients à inclure dans les études, ou encore la demande croissante d'une meilleure qualité des données. Cependant, augmenter constamment le nombre de procédures dans les essais cliniques peut engendrer un risque de non-compliance de la part des patients ou des sites investigateurs. En effet, la participation à une étude clinique peut être chronophage, car elle peut impliquer des visites fréquentes chez le médecin, des tests et des examens médicaux supplémentaires, ainsi que des questionnaires et des entretiens avec les investigateurs de l'étude. Cela peut être

particulièrement difficile à gérer pour des patients qui ont des emplois ou des responsabilités familiales. De la même manière, les investigateurs d'un essai clinique restent avant tout des médecins et ne peuvent pas forcément se plier aux exigences d'un protocole complexe dans chaque situation. Ainsi, des protocoles plus riches et plus précis sont à la fois bénéfiques et dangereux pour le déroulement de l'étude car ils favorisent la non-compliance tout en assurant un respect éthique de la recherche biomédicale.

Cette complexification des protocoles présente donc des défis pour les professionnels impliqués dans la conception et la mise en place des études cliniques : la gestion de l'augmentation de la charge de travail, la gestion des équipes de terrain, la nécessité de s'adapter à des processus plus longs ou plus complexes, ainsi que la nécessité de garantir la sécurité et le bien-être des participants tout en maintenant la qualité des données.

Pour s'assurer de ce dernier point, plusieurs méthodes sont prises en compte lors de la mise en place d'un essai clinique. Le choix du design et du cadre statistique de l'étude doit être le plus pertinent possible afin de limiter au maximum le nombre de biais. Une fois l'étude lancée, les données récoltées ainsi que le déroulement des procédures doivent être contrôlés régulièrement afin de faire remonter toutes déviations : on parle de monitoring. Cependant, ces méthodes de contrôle visant à assurer la fiabilité des données suffisent-elles à limiter l'impact de la non-compliance ?

II. L'IMPORTANCE DE DONNEES FIABLES POUR L'ANALYSE STATISTIQUE

A. LE CHOIX D'UN DESIGN ET D'UN CADRE STATISTIQUE PERTINENTS EN RECHERCHE CLINIQUE

Le choix d'un design et d'un cadre statistique approprié est essentiel en recherche clinique puisqu'il permet de garantir l'obtention de résultats valides et fiables. Pour mieux différencier les deux concepts, le design d'une étude détermine la manière dont les données seront collectées, tandis que le cadre statistique détermine la manière dont ces données seront analysées. Le choix d'un design dépend des objectifs de l'étude, du type de question de recherche posée et de la faisabilité de la collecte de données. Le choix d'un cadre statistique approprié dépend de la nature des données collectées, des objectifs de l'étude et des hypothèses testées. Il est important de comprendre les caractéristiques et les limitations de chaque design et cadre statistique pour choisir celui qui convient le mieux à la recherche clinique en question.

L'existence de différents types de designs d'essais cliniques reflète la nécessité de répondre à des questions de recherche et de besoins cliniques spécifiques, tout en minimisant les biais et les facteurs de confusion potentiels. Ils sont essentiels pour assurer la sécurité et l'efficacité des techniques de prises en charge testées et sont réalisables en fonction des objectifs de l'étude clinique. Plusieurs articles de revue ont caractérisé les différents types de designs d'essais cliniques afin de permettre aux chercheurs d'élaborer le protocole de recherche le plus pertinent possible en fonction de l'objectif à atteindre. Afin d'avoir une compréhension globale des concepts clés impliqués dans la conception d'un essai clinique, nous examinerons deux articles de revue de la littérature scientifique : « *An introduction to clinical trial design* » (13) et « *Key concepts of clinical trials : a narrative review* » (14).

Dans chacun de ces articles, nous retrouvons les concepts clés permettant l'élaboration d'un protocole pertinent d'un essai clinique. Chaque critère cité ci-dessous assure la mise en place d'un cadre précis favorisant la validité de l'étude :

- ✓ Sélection de la population cible : il est important de déterminer une population d'intérêt en amont afin de pouvoir la cibler et ainsi, de favoriser la validité de l'étude tout en limitant le risque de biais ;
- ✓ Sélection des critères d'inclusion et d'exclusion appropriés : le choix des critères de sélection permet de limiter l'inclusion aux personnes de la population d'intérêt uniquement ;
- ✓ Calcul de la taille de l'échantillon : il est important de déterminer la taille d'échantillon appropriée en fonction des objectifs de recherche, de la variabilité des résultats attendus et de la puissance statistique souhaitée ;
- ✓ Suivi des patients : il est indispensable de déterminer la période ainsi que les modalités de suivi des patients afin de récolter les données nécessaires à l'analyse statistique (réponse au traitement, progression, événements indésirables graves...) ;
- ✓ Mesure des résultats : l'analyse des résultats et le choix des méthodes statistiques appropriées doivent être planifiées dès le début de l'étude pour s'assurer de la fiabilité des résultats obtenus ;
- ✓ Traitement des données manquantes : définir les méthodes de traitement de données manquantes à mettre en place en cas d'une absence de données trop importante (analyse en intention de traiter, imputation simple ou multiple...).

En somme, plusieurs paramètres doivent être établis lors de la rédaction du protocole d'une étude pour assurer l'obtention de données cliniques fiables. En parallèle, le choix de design de l'étude est également essentiel.

A travers ces deux articles, plusieurs types de designs d'essais cliniques sont passés en revue, tels que les essais croisés par exemple. Cependant, ce sont bel et bien les essais randomisés contrôlés qui sont mis en évidence dans ces deux revues. En effet, ce type de design d'étude fondamental en recherche clinique permet de répartir les participants de manière aléatoire dans différents groupes de traitement, limitant ainsi les biais de sélection. La notion d'aveugle est également abordée et décrite comme un processus permettant de maintenir l'objectivité de l'essai en gardant secret pour les participants, les investigateurs et/ou les évaluateurs des groupes de traitement, le bras de randomisation alloué. Deux grandes techniques d'aveugle, la dissimulation de l'allocation et le masquage, ont été décrites dans un article qui souligne leur importance pour éliminer les biais dans les essais contrôlés randomisés. Bien que leur mise en œuvre conduise à des défis, leur utilisation dans la recherche médicale doit être encouragée afin d'améliorer la qualité des essais (15).

En conclusion, ces deux articles de revue fournissent une vision globale des concepts clés associés à l'élaboration d'un design d'étude pertinent. En choisissant le design d'étude le plus judicieux possible, les chercheurs s'assurent une limitation de biais et favorisent la fiabilité de leurs résultats. De nos jours, les essais cliniques randomisés contrôlés restent les plus courants mais de nouveaux types de design sont également en plein essor. C'est le cas des essais cliniques dits adaptatifs. Ce type de design permet la modification de certains paramètres de l'étude au cours de sa réalisation, en fonction des résultats intermédiaires obtenus. Cette approche permet de maximiser les chances de succès de l'étude, en ajustant les variables qui ont le plus d'impact sur les résultats : critères de sélection, taille de l'échantillon, dose du traitement administré... Aujourd'hui, le design adaptatif est considéré comme une approche prometteuse pour améliorer la conception et la conduite des essais cliniques mais il est important de maîtriser cette méthode avant de vouloir l'appliquer (16).

Le lien entre le design d'une étude et les méthodes statistiques utilisées en recherche clinique est crucial. En effet, le design d'une étude détermine la manière dont les données seront collectées, ce qui aura un impact direct sur les méthodes statistiques appropriées à utiliser. Dans son article « *An Overview of Commonly Used Statistical Methods in Clinical Research* », le Dr. Yuri Sebastião décrit les différentes méthodes statistiques couramment utilisées en recherche clinique telles que les statistiques descriptives, les tests d'hypothèses, les analyses de régression, les analyses de survie et les méthodes d'analyse

multivariée (17). Chaque méthode statistique est appliquée dans un but précis et permet l'analyse des données récoltées :

- ✓ Statistiques descriptives : méthodes utilisées pour résumer les données ;
- ✓ Tests d'hypothèses : méthodes utilisées pour déterminer l'existence d'une différence significative entre deux groupes expérimentaux ;
- ✓ Analyses de régression : méthodes utilisées pour déterminer une relation entre une variable dépendante et une ou plusieurs variables indépendantes ;
- ✓ Analyses de survie : méthodes utilisées pour étudier la probabilité de survie dans un groupe de patients ;
- ✓ Méthodes d'analyse multivariée : méthodes utilisées pour prendre en compte plusieurs variables indépendantes dans l'analyse statistique.

En conclusion, cet article de revue permet de différencier et de savoir quand appliquer les méthodes statistiques couramment utilisées en recherche clinique. L'auteur souligne également l'importance de la planification et de la conception appropriées de l'étude pour garantir la validité et la fiabilité des résultats statistiques.

En reprenant tous les aspects énoncés précédemment, nous pouvons en déduire que le choix du design et des méthodes statistiques d'un essai clinique est primordial afin de favoriser l'obtention de résultats complets et fiables. Cependant, comme expliqué plus tôt dans la première partie, les protocoles d'études ont tendance à devenir plus complexes et plus contraignants ce qui impactent la compliance des participants aux essais. En effet, les nombreux progrès effectués dans le domaine scientifique se traduisent par l'apparition de nouveaux défis dans la conception des essais cliniques. Ce phénomène s'observe par exemple avec l'apparition de la médecine de précision, une approche de la médecine qui utilise des informations sur les caractéristiques individuelles d'un patient pour personnaliser ses soins médicaux. Cette approche implique l'utilisation de données génomiques, protéomiques, environnementales et de mode de vie pour mieux comprendre les facteurs de risque de maladies chez un patient et pour développer des traitements plus ciblés et efficaces.

Dans un article de revue datant de 2022, les défis de la conception des essais cliniques dans l'ère de la médecine de précision ont été analysés (18). Les auteurs soulignent que cette approche de la médecine nécessite l'élaboration d'essais cliniques avec des populations plus petites et des critères d'inclusion plus stricts afin d'identifier les patients qui bénéficieront le plus du traitement. Tout cela peut rendre les essais cliniques plus coûteux,

plus difficiles à concevoir et donc à mettre en place. De plus, la médecine de précision étant encore un domaine en cours d'évolution, la conception des essais cliniques doit continuer à s'adapter pour répondre aux nouveaux développements dans ce domaine. Cela peut potentiellement favoriser l'apparition d'essais cliniques contraignants et donc augmenter le risque de non-compliance.

Mais alors, comment la compliance impacte-t-elle l'interprétation des résultats d'un essai clinique ? D'après l'article « *Compliance in clinical trials : impact on design, analysis and interpretation* », une corrélation positive entre la compliance et le résultat clinique a été observée dans plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés (19). Il met en évidence l'importance de la compliance pour la validité et la fiabilité des résultats des essais cliniques, ainsi que pour la sécurité des patients. En effet, en cas de non-respect du protocole ou de données manquantes, l'analyse des résultats peut être faussée par des potentiels biais. En théorie, l'analyse de données incomplètes reste possible grâce à certaines méthodes statistiques adaptatives. Il est par exemple possible de faire une analyse de tous les patients randomisés avec imputation des valeurs pour les données manquantes. De la même manière, il est possible de réaliser une analyse limitée aux patients ayant adhéré au protocole. Dans les deux cas, le non-respect du protocole et les données manquantes peuvent avoir un impact considérable sur la puissance statistique et la taille de l'échantillon requis dans un essai clinique. Sous certaines hypothèses, les tailles d'échantillon requises sont doublées en cas de non-respect de 30 % et triplées en cas de non-respect de 40 %.

Afin de comprendre l'impact de la non-compliance sur la taille d'échantillon requise dans un essai clinique, nous allons nous appuyer sur deux articles de revue scientifique, « *Sample Size Estimation in Clinical Research From Randomized Controlled Trials to Observational Studies* » (20) et « *Sample size calculation in survival trials accounting for time-varying relationship between noncompliance and risk of outcome event* » (21). Ces deux travaux soulignent que la taille d'échantillon est un paramètre crucial dans la planification des essais cliniques, car elle détermine la puissance statistique de l'étude et la capacité à détecter des différences significatives entre les groupes étudiés. En général, l'impact de la taille de l'échantillon diffère en fonction du design de l'étude. En effet, les essais cliniques randomisés ont généralement une puissance plus élevée en raison de la randomisation, tandis que les études observationnelles ont souvent une puissance plus faible en raison de l'implication de plusieurs biais potentiels.

Cependant, il est également mentionné que la non-compliance des patients peut également avoir un impact important sur les résultats des essais cliniques. Les auteurs mentionnent donc l'importance d'estimer la taille d'échantillon nécessaire en tenant compte de la non-compliance potentielle tout au long de l'étude. Cette estimation peut être réalisée à l'aide de la méthode de simulations de Monte Carlo qui permet d'estimer la puissance de l'étude et la taille d'échantillon nécessaire en fonction de différents scénarios de non-compliance. Cette technique a pour but d'aider les chercheurs à concevoir des études plus efficaces et à obtenir des résultats plus fiables.

Afin de limiter l'impact de la non-compliance sur la puissance statistique de l'essai, des méthodes statistiques sont couramment utilisées comme par exemple l'analyse en intention de traiter ou ITT. Nous savons que lorsque les patients ne suivent pas le protocole de manière précise, cela peut réduire la puissance statistique de l'essai et entraîner une diminution de la précision des estimations de l'efficacité du traitement. Grâce à l'analyse ITT, il est possible d'évaluer l'efficacité des traitements ou des techniques de prises en charge malgré l'absence de données. Pour cela, les patients sont analysés dans les groupes auxquels ils ont été initialement assignés, indépendamment de leur compliance au protocole. Dans l'article de revue « *The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials* », il est discuté de l'importance de prendre en compte la non-compliance dans l'analyse ITT et des différentes approches utilisées pour la traiter telles que les tests de sensibilité, l'analyse per protocole, l'analyse en traitement effectué et l'analyse des traitements réels reçus (22).

Malgré les avantages que peut procurer la méthode d'analyse ITT, de nombreux inconvénients subsistent. Tout d'abord, la non-compliance peut affecter la validité interne de l'essai et réduire la puissance statistique de l'analyse ITT, ce qui peut rendre difficile la détection de différences significatives entre les traitements. De plus, l'analyse ITT ne tient pas compte des patients qui ont arrêté le traitement de manière précoce, ce qui peut conduire à une analyse seulement partielle des effets du traitement testé. Enfin, l'analyse ITT peut également être influencée par des facteurs de confusion non mesurés, tels que des comorbidités ou des traitements concomitants, qui peuvent affecter l'efficacité du traitement. Cela démontre que l'analyse ITT peut être limitée par plusieurs facteurs et donc non pertinente en fin d'étude. Il semble donc indispensable de devoir limiter la non-compliance lors de la conception des essais cliniques, ainsi que de considérer d'autres

approches statistiques, telles que l'analyse per protocole ou l'analyse en traitement effectué, qui peuvent fournir des informations complémentaires sur l'efficacité du traitement.

En somme, la non-compliance impacte tout de même l'analyse et l'interprétation des résultats des essais cliniques et ajoute une charge de travail en amont pour les rédacteurs des protocoles qui doivent prendre en compte cette notion. La revue citée précédemment, « *Compliance in clinical trials : impact on design, analysis and interpretation* », souligne que la non-compliance peut fausser les résultats de l'étude et conduire à des conclusions erronées, ce qui peut avoir des conséquences importantes pour les patients et pour les décisions cliniques (19). Il est alors important de mesurer et de surveiller la compliance des patients tout au long de l'étude, en utilisant des méthodes validées et fiables telles que le monitoring.

B. LE MONITORING : UNE PRATIQUE PERMETTANT LE CONTROLE DES DONNEES

Le monitoring en recherche clinique, également appelé surveillance, est une activité indispensable qui permet de garantir la qualité et l'intégrité des données de recherche. Elle permet de s'assurer que les participants sont pris en charge en toute sécurité selon les exigences du protocole, que les données sont collectées de manière fiable et que les résultats sont interprétés correctement. Avec le temps, plusieurs formes de monitoring ont vu le jour permettant ainsi une diversification de cette activité dans la recherche clinique. Aujourd'hui, l'activité de monitoring reste essentielle et se voit confrontée à de nombreux défis.

Dans un article de revue datant de 2013, Gustavo Adolfo Sierra Romero décrit l'ensemble des aspects cités précédemment (23). Il énonce différentes formes de monitoring en recherche clinique et des avantages et inconvénients de chacune en fonction des catégories d'essai clinique :

- ✓ Monitoring sur site : monitoring impliquant la visite du site investigateur par un moniteur pour vérifier les données et les documents source
 - Avantages : interaction directe avec l'équipe de recherche, vérification en temps réel des données et détection précoce des problèmes
 - Inconvénients : coûteux et chronophage
- ✓ Monitoring à distance : monitoring utilisant des outils de communication électroniques pour surveiller les données de l'étude à distance, sans visiter le site.

- Avantages : réduction des coûts et du temps de déplacement et possibilité de surveiller plusieurs sites simultanément
- Inconvénients : manque d'interaction directe avec l'équipe de recherche et détection plus tardive des problèmes
- ✓ Monitoring hybride : méthode combinant le monitoring sur site et le monitoring à distance.
 - Avantages : combinaison des avantages des deux méthodes précédentes, avec une réduction des coûts et une surveillance en temps réel des données
 - Inconvénients : méthode plus complexe à mettre en place et à gérer
- ✓ Monitoring centralisé : monitoring impliquant la surveillance des données de l'étude à partir d'un emplacement centralisé.
 - Avantages : réduction des coûts et des ressources nécessaires et possibilité de surveiller de grandes études multicentriques
 - Inconvénients : manque d'interaction directe avec l'équipe de recherche et détection plus tardive des problèmes

Chaque méthode de monitoring présente ses avantages et ses inconvénients en fonction des besoins spécifiques de l'étude clinique. Le choix de la méthode de monitoring appropriée dépendra donc des objectifs de l'étude, de la complexité de l'étude, ainsi que des ressources disponibles. A travers la description des différentes formes de monitoring, l'auteur identifie également de nombreux défis liés à cette activité et plus particulièrement le manque de ressources humaines et financières. En effet, le monitoring peut être très coûteux ainsi que très chronophage ce qui influence les entreprises de recherche clinique à le limiter au strict nécessaire. Un autre défi mis en avant est l'utilisation de nouvelles technologies pour la collecte de données ce qui peut amener à modifier les procédures.

De manière globale, l'article souligne que l'activité de monitoring en recherche clinique est essentielle et qu'il est important de maintenir des normes élevées de surveillance de la recherche clinique. Cependant, le coût financier et l'implication humaine de cette activité reste un défi auquel les entreprises de recherche clinique n'ont pas encore de réelle solution. Malgré la mise en place de plusieurs formes de monitoring, les procédures sont différentes d'une société à l'autre et la qualité du contrôle de données peut varier en fonction des promoteurs ce qui peut être problématique. En effet, il ne faut pas oublier que la mise en place d'un monitoring adéquat permet de s'assurer de la qualité des données mais également de la compliance des sujets et des membres de l'équipe de recherche au protocole de recherche.

En effet, dans son article « *The other side of clinical trial monitoring ; assuring data quality and procedural adherence* », Georges Williams souligne que le monitoring ne doit pas s'arrêter à la détection des violations de protocole mais qu'il doit également se focaliser sur la qualité des données et de la compliance des intervenants aux procédures de l'étude (24). Comme indiqué dans les parties précédentes, l'auteur évoque la complexité des nouveaux protocoles et l'impact que cela peut avoir sur le monitoring. Il souligne le fait qu'il est impossible d'éviter toutes les erreurs ou incohérences des données mais que la rédaction d'un protocole clair et précis limite ce risque et facilite donc le travail de monitoring. L'auteur met alors en évidence l'importance de la communication et de l'échange entre les différents membres de l'équipe de recherche.

Malgré les défis auxquels fait face l'activité du monitoring en recherche clinique, il est indéniable qu'il permet de limiter la non-compliance au protocole pour plusieurs études. Dans un article publié en 2018, Takaoka et son équipe ont réalisé une étude de cas portant sur le monitoring et l'audit de l'intégrité des données et de la conformité éthique d'un essai clinique randomisé qui évalue l'efficacité d'un nouveau médicament pour le traitement de la douleur postopératoire (25). Les méthodes qui ont été utilisées pour surveiller la conformité du protocole de l'essai, l'intégrité des données et la conduite éthique de l'essai sont celles utilisées dans les pratiques standards : vérification des dossiers des patients, inspection des installations, revue des protocoles et surveillance de la saisie des données. Les résultats obtenus ont montré que le monitoring et l'audit permettent de détecter plusieurs problèmes liés à la non-compliance aux protocoles ainsi qu'à l'intégrité des données et la conduite éthique de l'essai. Grâce à une surveillance active dans le cadre de cet article, aucune violation éthique n'a été identifiée, et les données recueillies étaient fiables.

De la même manière, une étude a été menée pour évaluer l'efficacité d'un programme de monitoring en continu pour améliorer la qualité de la conduite de la recherche et la compliance des stagiaires à la recherche (26). Ce programme évalué comprenait des visites régulières sur place, des évaluations et des commentaires sur les protocoles de recherche, des formations et des soutiens supplémentaires pour les stagiaires. Les auteurs ont évalué l'efficacité du programme en comparant les résultats de deux groupes de stagiaires, l'un ayant bénéficié du programme de monitoring continu et l'autre ayant reçu une supervision classique.

Suite à l'analyse des résultats, les auteurs ont pu observer une augmentation du respect des protocoles et des procédures après chaque visite de monitoring. Le taux de compliance médian était de 43 % lors de la visite d'ouverture, contre 70 % lors de la première visite de monitoring intermédiaire, et 100 % lors de la deuxième visite. Parmi les 25 projets analysés pour cette étude, tous ont atteint un taux de compliance de 100 % lors de la clôture du site. En conclusion, un contrôle régulier et une bonne formation des équipes permet d'identifier rapidement les cas de non-compliance et d'améliorer la qualité de la recherche.

De manière générale, le monitoring reste une activité indispensable en recherche clinique qui permet de détecter la non-compliance, qu'elle provienne des patients ou des intervenants de l'étude. Cependant, chaque société gère son activité de monitoring de manière différente ce qui peut impacter les résultats de l'essai. Malgré cela, le monitoring reste aujourd'hui le meilleur outil pour freiner la non-compliance dans un essai. Pour limiter d'autant plus ce phénomène, il serait judicieux de trouver la source du problème en amont.

III. LE NON-RESPECT DES PROTOCOLES

A. QUELLES SONT LES POTENTIELLES CAUSES DE CETTE NON-COMPLIANCE ?

Comme nous avons pu le constater, la non-compliance a un impact permanent en recherche clinique malgré la mise en place de solutions pour la freiner. Elle reste un phénomène courant et peut toucher l'ensemble des acteurs impliqués dans un essai. Grâce à nos recherches précédentes, nous avons pu voir que l'une des causes principales impactant la compliance était l'augmentation de la complexité des protocoles (12). Cependant, d'autres études ont été menées à ce sujet mettant en évidence d'autres facteurs pouvant potentiellement être à l'origine d'une forte non-compliance en recherche clinique.

Dans son article « *Assessment of the Relationship Between Protocol Adherence, Study Complexity and Personnel in Surgical Clinical Trials* », Akpoviroro a également étudié la complexité des protocoles et son implication dans la survenue de déviations au protocole lors de la phase d'exécution de l'étude (27). Il a été étudié 35 protocoles de recherche dont la complexité a été définie au préalable. Après analyse statistique, plusieurs facteurs semblant impacter la compliance ont été observés de manière significative :

- ✓ Association entre le nombre d'écarts au protocole et le nombre de sujets recrutés ;

- ✓ Association entre le nombre d'écarts au protocole et le nombre d'investigateurs impliqués dans l'étude ;
- ✓ Association entre le nombre d'écarts au protocole et le nombre de modifications substantielles du protocole.

De ce fait, il semblerait que la compliance soit plus facilement impactée lorsqu'un grand nombre de personnes est impliqué dans l'étude, investigateurs et patients confondus. De plus, un protocole peu structuré faisant l'objet de nombreuses modifications substantielles semble également être un facteur favorisant la non-compliance. Pour l'auteur, il est donc nécessaire que toutes les parties prenantes de l'étude soient investies dès le début afin de concevoir un protocole bien rédigé et pour favoriser le bon déroulement de l'essai.

Une autre étude menée par Smith et son équipe en 2021 s'est également penchée sur le sujet (28). Pour réaliser leur travail, ils se sont appuyés sur un algorithme complet du fardeau des participants aux essais, basé sur les procédures du protocole, les exigences de participation et les préférences en matière de mode de vie. Le ressenti en termes de recherche clinique de 3002 patients du monde entier a été utilisé pour cette analyse et appliqué via l'algorithme à 266 protocoles d'études terminées. Les résultats obtenus ont également mis en évidence de nouveaux facteurs pouvant influencer la compliance :

- ✓ Durée globale de l'essai clinique et/ou du traitement du protocole ;
- ✓ Nombre de modifications substantielles au protocole.

Certains critères propres aux participants à l'étude semblent également influencer la compliance selon les résultats. Il s'agit de l'état pathologique du patient, de l'expérience antérieure en tant que participant à un essai clinique et de l'âge du participant. A travers cet article, nous pouvons donc déduire que les caractéristiques démographiques et les styles de vie des patients peuvent interférer dans le respect du protocole d'une étude.

L'année suivante, Smith travaille de nouveau sur le sujet et rédige l'article « *Protocol Design Variables Highly Correlated with, and Predictive of, Clinical Trial Performance* » (29). A partir des données sur les éléments de conception et les résultats d'essais cliniques de 187 protocoles fournis par 20 entreprises, il va souligner de nouvelles corrélations :

- ✓ Corrélation entre le nombre de sites et de pays participants et le taux d'abandon des participants à l'étude ;
- ✓ Corrélation entre le nombre de procédures spécifiques au protocole et le taux d'abandon des participants à l'étude.

Une nouvelle fois, la complexité au protocole ainsi que le nombre d'intervenants à l'étude sont décrits comme des facteurs pouvant influencer fortement la compliance.

Par le biais de toutes ces études, nous pouvons penser que la non-compliance est un phénomène multifactoriel. Elle peut être influencée par la qualité de la rédaction ainsi que par la complexité du protocole qui rend plus difficile l'application de la théorie à la pratique. Elle peut également être influencée par le nombre des intervenants d'un essai clinique ; plus il y a de personnes impliquées et plus il y a de risques que les événements ne se déroulent pas comme prévu. Enfin, on retrouve le mode de vie des patients qui est également un point majeur pouvant impacter la compliance. Comme expliqué précédemment, il peut être compliqué pour certaines personnes d'alterner entre leur vie personnelle et professionnelle et les responsabilités qu'elles ont vis-à-vis de l'essai auquel elles participent. De plus, il est possible dans certains cas que les patients ne se sentent pas impliqués dans leur prise en charge ce qui augmente le risque d'abandon dans un essai.

Ce point a été abordé en 1995 dans l'article « *Patient decision making. The missing ingredient in compliance research* » (30). L'auteur souligne que la non-conformité est souvent considérée comme un problème de comportement du patient, mais que cela peut souvent être lié à un manque de décision du patient dans le contexte de la relation médecin-patient. Cette notion est aujourd'hui importante puisque la prise de décision partagée entre le patient et le médecin est reconnue comme un élément clé permettant de favoriser la compliance des patients. De manière plus générale, il est important de prendre en compte tous les facteurs cités précédemment lors de la conception d'un essai clinique pour garantir la meilleure compliance possible et ainsi limiter les retombées que cela peut engendrer.

B. LES EFFETS ET ENJEUX DE LA NON-COMPLIANCE EN RECHERCHE CLINIQUE

Il est facilement imaginable que la non-compliance peut avoir plusieurs répercussions dans le monde de la recherche clinique. Dans un premier temps, nous savons qu'elle peut avoir un impact significatif sur la validité des résultats de l'étude. En effet, si les patients ne suivent pas le protocole de l'étude, cela peut fausser les données collectées et rendre difficile la détermination de l'efficacité et de la sécurité d'une nouvelle technique de prise en charge. Cet aspect est évoqué dans l'article « *Mitigating the Effects of Nonadherence in Clinical Trials* » de Shiovitz qui étudie les conséquences de la non-compliance des patients dans les essais cliniques (31). Il explique que la non-conformité peut compromettre la validité des

résultats de l'étude, conduire à des erreurs de mesure et réduire la puissance de l'étude voire à la rendre non exploitable. En effet, la non-compliance peut dans certains cas affecter la capacité des chercheurs à publier des résultats fiables. Pour l'auteur, il est donc très important de prendre en compte la non-compliance dès la conception de l'étude et de mettre en place des stratégies visant à la réduire dès le lancement de l'étude.

Cependant, la non fiabilité des résultats n'est pas le seul risque encouru en cas de non-compliance trop importante. En effet, ce phénomène peut également entraîner une perte de temps et d'argent pour les chercheurs et les sponsors de l'étude. Ce point est abordé dans l'article de revue « *The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature* » menée par Hughes et son équipe dans le début des années 2000 (32). Cet article évoque les effets de la non-compliance aux traitements médicamenteux sur la rentabilité des traitements pharmaceutiques. Les résultats de cette revue ont montré que la non-compliance aux médicaments était un problème courant chez les patients malades et qu'elle avait un impact significatif sur la fiabilité des résultats et donc sur l'efficacité des traitements pharmaceutiques. Afin de limiter ce risque, les sponsors déploient plus de moyens pour contrôler les données et limiter le risque d'un échec de l'étude. L'activité de monitoring qui peut être très coûteuse est généralement augmentée ce qui engendre l'utilisation de moyens humains et financiers. Les auteurs ont ainsi conclu que la non-compliance aux médicaments peut considérablement affecter la rentabilité des traitements pharmaceutiques. Dans certains cas, les moyens déployés ne suffisent pas à empêcher l'échec de l'essai et l'argent investi par les sponsors est alors perdu. Il y a donc également un enjeu économique avec la non-compliance.

Afin d'éviter ces risques scientifiques et économiques sur la recherche clinique, les articles de littérature sont unanimes et favorisent la nécessité de prendre en compte la notion de non-compliance dès la conception de l'essai et de mettre en place des formations régulières pour l'ensemble des intervenants en étude. Cependant, est-il nécessaire de chercher des solutions pour l'ensemble des études cliniques ou existe-t-il des différences en fonction des différents facteurs d'un essai (aire thérapeutique, phase, design...)?

C. LA NON-COMPLIANCE IMPACTE-T-ELLE DE LA MEME MANIERE LES ESSAIS CLINIQUES ?

Afin de développer et mettre en place des axes d'amélioration concernant la gestion de la non-compliance des essais cliniques, il semble important de savoir si le phénomène touche

de la même manière tous les essais cliniques, peu importe leur phase, leur design ou encore leur aire thérapeutique.

Concernant les phases, l'article de Getz cité précédemment semble indiquer que la complexification des protocoles s'est ressentie dans les études cliniques de phase I, II et III (11). En effet, le nombre de procédures dans les protocoles de ces types d'études a augmenté de la même manière ces dernières années. Nous pouvons donc supposer que la non-compliance au protocole est similaire pour toutes les études cliniques, peu importe la phase dans laquelle elle se trouve.

Concernant l'aire thérapeutique, la littérature se focalise essentiellement sur la non-compliance dans les essais médicamenteux. S'agissant des essais les plus complexes en termes de mise en place, cela est compréhensible. Un article sur la compliance à long terme des patients à leur traitement médicamenteux aborde le sujet et parle de l'importance d'intervenir le plus rapidement pour limiter la non-compliance (33). A travers leur travail, les auteurs ont analysé 35 essais contrôlés randomisés portant sur la compliance à long terme, avec un total de 11 923 participants. Les résultats de cette revue montrent que les interventions visant à améliorer la conformité ont eu un effet positif sur la prise de médicaments à long terme chez les patients. Les interventions les plus efficaces étaient celles qui impliquaient une combinaison de stratégies, telles que l'éducation des patients, la fourniture de rappels et de supports personnalisés, ainsi que des interventions basées sur la technologie. Cette étude n'est qu'une parmi tant d'autres qui se focalise sur les essais médicamenteux ce qui laisse imaginer que ces types d'études font face à une non-compliance plus importante.

En plus des essais médicamenteux, la littérature s'est également focalisée sur certaines pathologies assez complexes et qui n'ont pas encore de prise en charge optimale comme le cancer par exemple. En effet, d'après Kurzrock les facteurs qui contribuent à la non-compliance chez les patients atteints de cancer semblent plus nombreux que pour d'autres pathologies : effets secondaires du traitement, contraintes de temps, coûts financiers... (34) La gravité de la pathologie pourrait donc être un facteur influençant la non-compliance dans les essais.

En prenant du recul, il est impossible d'affirmer qu'un type d'essai clinique a plus de risque d'être impacté par la non-compliance qu'un autre. Aux vues de la littérature, nous ne

pouvons faire que des suppositions. Nous savons que la complexité du protocole joue un rôle important et que certains facteurs tels que l'aire thérapeutique peuvent être liés à la notion de non-compliance. Néanmoins, il est impossible d'affirmer que ces observations soient systématiques pour toutes les études cliniques. Il serait donc intéressant de se pencher plutôt sur la catégorie de l'essai clinique. En effet, on retrouve aujourd'hui trois grandes catégories :

- ✓ RIPH I : étude interventionnelle, à risque ;
- ✓ RIPH II : étude peu interventionnelle, à faible risque ;
- ✓ RIPH III : étude peu ou pas interventionnelle, sans risque.

Cette classification regroupe d'une meilleure façon les différentes études cliniques et pourrait potentiellement avoir un lien avec la non-compliance. Pour clarifier la situation, il serait judicieux d'obtenir le ressenti de professionnels de la recherche clinique à ce sujet pour déterminer si l'impact de la recherche clinique est le même pour les différentes catégories d'essais cliniques (RIPH I, II et III).

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE DE RECHERCHE

I. ANALYSE QUALITATIVE A PARTIR D'ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS

La non-compliance en recherche clinique est une notion vaste et très complexe qui reste encore compliquée à étudier. Dans le cadre de ce projet, nous souhaitons analyser l'impact de la non-compliance sur le déroulement et l'analyse des essais cliniques tout en tentant d'observer si celle-ci impacte de la même manière les différentes catégories d'études. Afin de répondre à ces interrogations, il semblait plus pertinent de réaliser une analyse qualitative de la non-compliance en récoltant les perceptions et les expériences subjectives des différents individus faisant face à cette notion dans leur vie professionnelle.

Dans le but de répondre aux objectifs de ce travail, la méthode de recherche la plus pertinente semblait être la collecte de données par entretiens semi-directifs avec des professionnels du domaine de la recherche clinique. En effet, il s'agit d'une méthode de collecte de données efficace qui permet de recueillir des informations riches et détaillées sur le sujet étudié. Elle aide à mieux comprendre les raisonnements, les attitudes et les expériences des participants, et peut être utile pour mieux comprendre les problématiques de l'étude.

Cette analyse qualitative par entretiens semi-directifs a été préparée en amont puis réalisée en différentes étapes distinctes. Dans un premier temps, les individus pouvant fournir des informations pertinentes sur le sujet étudié ont été ciblés et des grilles d'entretien adaptées aux professions ciblées ont été rédigées. Une fois cette étape réalisée, les individus d'intérêt ont été contactés pour les informer du projet et obtenir leur accord de participation. En cas de réponses positives, des dates d'entretiens ont été fixées.

Une fois l'organisation terminée, l'étape de récupération de données a débuté et les informations nécessaires ont été récoltées lors de 10 entretiens semi-directifs d'environ 30 minutes chacun. Chaque échange a été enregistré avec accord du participant afin de faciliter la retranscription des données en post entretien.

Après le déroulement du dernier entretien, les données obtenues ont été divisées et regroupées par thématique afin de mieux organiser les idées qui ressortent pour l'analyse et l'interprétation des résultats. Les réponses obtenues lors des différents entretiens ont ensuite été comparées les unes aux autres faisant ainsi ressortir les points de vue similaires ainsi que les divergences d'opinion.

Les personnes sélectionnées pour participer aux entretiens semi-directifs ont été choisies en fonction de leur profession et exercent toutes au Centre Oscar Lambret, Centre de Lutte Contre le Cancer de Lille, au moment de l'enquête de terrain. Deux professions d'intérêt ont été ciblées et sont décrites dans les parties suivantes : les chefs de projet et les biostatisticiens. Les résultats obtenus pour les deux professions ont été analysés d'abord séparément avant d'être confrontés entre eux.

II. ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS AVEC DES CHEFS DE PROJETS

A. POPULATION CHOISIE

Un chef de projet en recherche clinique est un professionnel qui travaille dans le domaine de la recherche médicale et clinique et qui est responsable de la gestion et de la coordination des différentes étapes d'un essai clinique. Le rôle principal d'un chef de projet en recherche clinique est de veiller à ce que l'étude clinique soit menée conformément aux protocoles établis et aux normes réglementaires en vigueur. Cela implique de superviser les activités de l'équipe de recherche composée des chercheurs, des cliniciens, des infirmières, des coordinateurs d'études et de tout autre professionnel impliqué dans l'étude.

Le choix d'interroger cette population au sujet de la non-compliance pour cette recherche est essentielle et pertinente pour plusieurs raisons. En effet, les chefs de projet en recherche clinique sont souvent confrontés à des problèmes de non-compliance des participants aux essais cliniques. Ils sont donc très bien placés pour fournir des informations pertinentes sur les causes et les conséquences de la non-compliance, ainsi que sur les stratégies pour la prévenir ou la gérer. Ils ont également une vue d'ensemble sur tout le processus de recherche d'un essai, depuis la conception de l'étude jusqu'à la collecte des données et l'analyse des résultats. Ils peuvent donc apporter une perspective globale sur les facteurs qui influencent la non-compliance.

En résumé, les chefs de projet en recherche clinique sont une population pertinente pour étudier la non-compliance dans le contexte des essais cliniques, car ils ont une connaissance approfondie des enjeux liés à la non-compliance et des stratégies pour y faire face. Au total, 5 chefs de projets du service de Promotion de Recherche Clinique du Centre Oscar Lambret de Lille ont accepté de participer à ces entretiens semi-directifs.

B. JUSTIFICATION DE LA METHODE

Comme expliqué précédemment, les entretiens semi-directifs ont été pensés et préparés en amont de leur réalisation. Une grille d'entretien comportant 10 questions a été rédigée au préalable afin de mettre en place une ligne directrice à suivre lors des différents échanges avec les chefs de projet (**Annexe 1**). Cette grille d'entretien était également composée d'un texte introductif sur le thème principal, permettant ainsi aux participants d'avoir une mise en contexte avant le début de l'échange. La grille d'entretien a été pensée et rédigée de sorte à fractionner l'échange en 3 temps distincts :

1. Temps de présentation professionnelle du participant
2. Temps d'échange sur le sujet et les connaissances actuelles du participant
3. Temps de réflexion et d'ouverture sur le sujet

Lors des différentes sessions d'entretiens, les questions présentes sur la grille ont été amenées à être ajustées afin de s'adapter aux participants et de maximiser la qualité de l'information recueillie.

Les 3 premières questions posées au cours de chaque entretien étaient des questions spécifiques et avaient pour but de déterminer l'expérience professionnelle des différents participants. La première question, « *Quel est votre parcours professionnel dans la recherche clinique ?* », permettait de définir les différents postes occupés au cours de la carrière du participant ainsi que son nombre d'années d'expérience. Suite à cela, la question « *Avez-vous travaillé pour d'autres structures que le Centre Oscar Lambret ? Si oui, lesquelles ?* » était posée pour voir si les participants avaient une vision académique et/ou industrielle de la recherche clinique. Enfin, les participants se sont vus demander « *Sur quelles catégories d'études cliniques avez-vous déjà travaillé (RIPH I, II, III...)?* », permettant ainsi de mieux connaître leur domaine de travail. Ces 3 questions ont permis de caractériser les profils des 5 chefs de projet interrogés.

Les 5 questions suivantes avaient pour objectif de découvrir les connaissances actuelles des chefs de projet sur la non-compliance ainsi que l'impact qu'a celle-ci sur leur quotidien. Pour réaliser cela, le choix de questions à la fois ciblées et ouvertes a été retenu. Une définition de la non-compliance a tout d'abord été demandée pour observer les nuances existant d'une personne à l'autre : « *Connaissez-vous la notion de non-compliance ? Si oui, comment la décririez-vous ?* ». Une fois le sujet introduit et clarifié, 4 questions concernant l'impact de la non-compliance sur le métier de chef de projet étaient introduites :

- ✓ *Quel impact la non-compliance au protocole a-t-elle sur votre travail ?*
- ✓ *Prenez-vous en compte cette notion lors de la rédaction d'un protocole d'étude ?*
- ✓ *Comment agissez-vous pour limiter cette non-compliance ?*
- ✓ *Avez-vous déjà été amené à amender un protocole suite à une non-compliance trop importante ?*

Les principaux objectifs de ces questions étaient de déterminer l'importance de la non-compliance sur le quotidien professionnel des sujets interrogés, et d'observer si l'impact est le même d'une personne à l'autre. Les questions de ce deuxième temps d'échange ont ainsi permis de recueillir 5 retours d'expérience différents.

La dernière partie de l'échange était basée sur 2 questions ouvertes favorisant ainsi la discussion et le partage. En demandant « *Diriez-vous que la non-compliance impacte de la même manière les différentes catégories d'essais cliniques (RIPH I, II, III... ?)* », le but recherché était d'établir un temps de réflexion sur la problématique de ce projet. Pour conclure chaque entretien, la question d'ouverture suivante était posée : « *Selon vous, quelles solutions pourraient être mises en place pour freiner ce phénomène de non-compliance ?* ». Avec cette interrogation, le sujet avait l'opportunité de proposer des potentielles pistes d'amélioration à mettre en place pour l'avenir.

III. ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS AVEC DES BIOSTATISTIENS

A. POPULATION CHOISIE

Un biostatisticien en recherche clinique est un professionnel des méthodes statistiques qui travaille dans le domaine de la recherche médicale et clinique. Le rôle principal d'un biostatisticien en recherche clinique est d'aider à concevoir, planifier et analyser les données des études cliniques qui sont utilisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de nouvelles méthodes de prise en charge dans le domaine médical. Les biostatisticiens aident ainsi à déterminer la taille de l'échantillon nécessaire, à concevoir les critères d'inclusion et d'exclusion, à choisir les méthodes de randomisation, à élaborer les plans d'analyse et à interpréter les résultats.

Le choix d'interroger cette population au sujet de la non-compliance pour cette recherche est essentielle et pertinente pour plusieurs raisons. Comme indiqué précédemment, les biostatisticiens sont responsables de l'analyse des données des essais cliniques. La non-

compliance des patients peut avoir un impact important sur les résultats de l'étude et sur les analyses statistiques. Ils sont donc bien placés pour fournir des informations sur les conséquences de la non-compliance sur les résultats des essais cliniques. Ils ont également une connaissance approfondie des méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des données des essais cliniques et peuvent donc apporter une perspective sur les stratégies statistiques pour prendre en compte la non-compliance dans l'analyse des données.

En résumé, les biostatisticiens en recherche clinique sont une population pertinente pour étudier la non-compliance dans le contexte des essais cliniques grâce aux connaissances approfondies qu'ils possèdent sur les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des données. Lors de mes séances d'entretiens semi-directifs, j'ai eu l'opportunité d'échanger avec 5 biostatisticiens en recherche clinique de l'Unité de Méthodologie et de Biostatistique (UMB) du Centre Oscar Lambret, Centre de Lutte Contre le Cancer de Lille.

B. JUSTIFICATION DE LA METHODE

De la même manière que pour les chefs de projet, une grille d'entretien a été rédigée au préalable pour structurer les échanges avec les biostatisticiens (**Annexe 2**). Cette grille d'entretien était composée d'un texte introductif sur le thème principal ainsi que de 11 questions. Tout comme pour les chefs de projet, la grille d'entretien a été divisée en 3 temps distincts et les questions ont été amenées à être ajustées tout au long des échanges.

Tout comme pour les chefs de projet, les 3 premières questions posées étaient des questions spécifiques visant à définir les profils professionnels des 5 biostatisticiens interrogés :

- ✓ *Depuis combien de temps exercez-vous le métier de biostatisticien ?*
- ✓ *Avez-vous travaillé pour d'autres entreprises que le Centre Oscar Lambret ? Si oui, lesquelles ?*
- ✓ *Sur quelles catégories d'études cliniques avez-vous déjà travaillé ?*

De la même manière, les 6 questions suivantes avaient pour objectif de découvrir les connaissances actuelles des biostatisticiens sur la non-compliance ainsi que l'impact qu'a celle-ci sur leur quotidien. Suite à une demande de définition de la non-compliance par les biostatisticiens, le même choix de questions que pour les chefs de projet a été fait :

- ✓ *Quel impact la non-compliance au protocole a-t-elle sur votre travail ?*

- ✓ *Prenez-vous en compte cette notion lors de la rédaction de la partie statistique d'un protocole ?*
- ✓ *La non-compliance peut-elle induire des biais en recherche clinique ?*
- ✓ *Selon vous, peut-on réaliser une analyse statistique fiable lorsqu'il manque certaines données ?*
- ✓ *Quelles actions avez-vous pu mettre en place pour freiner ce problème de non-compliance ?*

Les questions posées pour les biostatisticiens étaient très similaires à celles posées aux chefs de projet. Elles ont été rédigées à partir des questions des chefs de projet en les adaptant simplement aux missions d'un biostatisticien. Le fond de la méthodologie employée reste donc le même que pour les chefs de projet.

La dernière partie de l'échange était basée sur les 2 mêmes questions ouvertes que pour les chefs de projet. De manière globale, l'entretien des biostatisticiens reste très proche de celui des chefs de projet et se base sur la même méthodologie.

TROISIEME PARTIE : ANALYSE DES RESULTATS

I. RETOURS D'EXPERIENCE DES CHEFS DE PROJETS

A. CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON

Les 5 chefs de projet interrogés dans le cadre de ce projet travaillent au Centre Oscar Lambret depuis plus de 5 années et exercent ce métier depuis 7 ans en moyenne. Les parcours professionnels de chacun restent assez similaires malgré certaines particularités qui permettent d'offrir une vision du métier différente. Pour avoir une vue d'ensemble des profils interrogés, nous allons décrire les parcours des personnes rencontrées.

Les différentes personnes interrogées ont commencé leur carrière en temps qu'Attaché de Recherche Clinique (ARC) moniteur avant de s'orienter vers la profession de chef de projets. Deux ont également exercé la fonction d'ARC investigateur au commencement de leur carrière professionnelle.

De manière plus atypique, une personne interrogée a également exercé différents postes en recherche clinique : chargé de pharmacovigilance ; assistant réglementaire ; évaluateur réglementaire des demandes d'essai clinique pour l'ANSM ; préparation, délivrance et comptabilité de traitements d'essais cliniques...

Une deuxième personne interrogée a également exercé le poste d'assistante réglementaire tout en s'occupant de la soumission des projets pour les appels d'offres.

Malgré des profils assez similaires, certains se démarquent des autres par leur expérience et apportent ainsi une autre vision au monde de la recherche clinique. De plus, ces différents profils mettent en évidence une expérience aguerrie dans ce domaine.

La différence d'expérience s'observe également dans les structures pour lesquelles les personnes interrogées ont travaillé. Parmi les 5 chefs de projet, 3 ont uniquement travaillé au Centre Oscar Lambret pendant que 2 autres ont également eu une expérience dans une structure industrielle (Sanofi, CRO indépendante...) ainsi que dans une autre structure institutionnelle, le CHU de Lille.

Cette diversité pour les 2 sujets ayant travaillé pour d'autres structures permet aussi d'élargir la vision du sujet grâce aux différences de pratique d'une institution à l'autre. Dans la même manière, le passage par l'ANSM d'un des sujets permet de diversifier encore plus les profils.

Enfin, l'ensemble des chefs de projet a attesté avoir travaillé sur toutes les catégories d'essais cliniques existantes : RIPH I, II, III et hors RIPH. Ils ont essentiellement travaillé sur des études médicamenteuses ou hors produits de santé dans le domaine de la cancérologie, peu importe la localisation de la pathologie. A l'inverse, la prise en charge d'études portant sur des Dispositifs Médicaux (DM) a été plus rare pour l'ensemble des sujets.

Une nouvelle fois, le domaine d'action des 5 personnes interrogées mettent en avant une expérience et des connaissances variées ce qui est bénéfique pour obtenir une vision globale sur le sujet.

B. DESCRIPTION ET IMPACT DE LA NON-COMPLIANCE

La totalité des chefs de projet a attesté connaître la notion de non-compliance et y faire face au quotidien dans leur travail. A partir de la question « Comment décririez-vous cette notion ? », nous avons obtenu les 5 définitions suivantes :

« La non-compliance correspond à toutes les non-conformités par rapport aux procédures prévues dans un protocole de recherche et par rapport à la réglementation de la recherche clinique. »

« La non-compliance correspond à l'ensemble des déviations au protocole d'une étude. »

« La non-compliance est une notion très large qui correspond à un non-respect d'une pratique décrite dans un protocole ou dans un contrat entre deux parties. »

« La non-compliance correspond à un suivi non-conforme d'un protocole ou des bonnes pratiques cliniques. »

« La non-compliance correspond au fait de ne pas suivre les procédures d'un protocole définies en amont de l'étude. »

Lorsque l'on compare ces différentes définitions, nous retrouvons une notion récurrente qui a été évoquée dans chaque entretien : celle du non-respect à un protocole. De ce fait, nous pouvons voir que les définitions obtenues par chaque chef de projet sont similaires et tendent vers une même idée.

4 chefs de projet sur 5 affirment que la non-compliance impacte leur travail au quotidien puisqu'elle est responsable de l'ajout d'une charge de travail importante selon eux. Plusieurs exemples de responsabilités découlant d'une non-compliance trop importante ont été citées au cours des entretiens :

- ✓ Elaboration de modifications substantielles du protocole (citée 3 fois) ;
- ✓ Gestion des situations compliquées à distance et réponse aux interrogations des intervenants à l'étude (citée 2 fois) ;
- ✓ Déclarations des déviations au protocole avec demande d'actions à mener ;
- ✓ Changement du rythme des visites de monitoring.

La 5^{ème} personne considère quant à elle ne pas réellement être impactée par la non-compliance puisqu'elle considère que la gestion de celle-ci est l'essence même de son métier. Pour cette personne, les répercussions que peut avoir la non-compliance dépendent de la gravité de la déviation pour l'étude.

C. QUELLES ACTIONS EMPLOYEES POUR LIMITER LA NON-COMPLIANCE ?

D'après les dires de ces 5 chefs de projet, la non-compliance semble être un facteur récurrent dans leur métier. Pour 4 d'entre eux, il est important de la prendre en compte dès la phase d'élaboration d'un projet afin de « s'assurer à la fois de la sécurité des patients et de la qualité des données ». Ils ont chacun cité des actions pouvant être mises en place lors de la rédaction du protocole et permettant de prendre en compte cette notion complexe :

- ✓ Collaborer avec les coordonnateurs de l'étude pour la rédaction du protocole afin d'adapter la théorie de l'essai à ce qui est réalisable en pratique (citée 3 fois) ;
- ✓ Déterminer le nombre de patients nécessaires pour l'analyse en prenant en compte une marge d'erreur (citée 2 fois) ;
- ✓ Rédiger des documents d'étude simples et pertinents (protocole, note d'information, CRF, questionnaires...) ;
- ✓ Prévoir des procédures dans le protocole uniquement en cas de nécessité et de pertinence pour l'étude.

Le 5^{ème} chef de projet quant à lui confie trouver difficile l'anticipation de la non-compliance. Pour lui, il est très difficile de connaître en amont les problèmes qui vont être rencontrés lors du déroulement de l'étude. Malgré cette vision de la chose, il pense tout de même qu'une étroite collaboration avec l'investigation est indispensable afin de faciliter le passage de la théorie à la pratique.

Un avis affirme qu'il est important de ne pas « répéter les mêmes erreurs que par le passé ».

Afin de mieux illustrer leur dire, certains chefs de projet ont donné des exemples précis, notamment au sujet du calcul du nombre de patients ou de l'adaptation entre la théorie et la pratique.

Lorsque l'on souhaite calculer le nombre de patients à inclure dans un essai, la notion de non-compliance est généralement prise en compte. En effet, si nous souhaitons obtenir 150 patients évaluable, il faudra inclure plus de 150 patients car certains d'entre eux peuvent être perdus de vue ou exclus de l'analyse à cause de plusieurs raisons. Pour cela, une marge d'erreur sera définie permettant ainsi d'estimer la quantité de patients non évaluable.

Concernant l'adaptation entre la théorie et la pratique, plusieurs chefs de projet ont souligné le fait que certaines parties d'un protocole semblent pertinentes en théorie mais sont impossibles à mettre en place une fois sur le terrain. Cela s'observe dans un exemple qui a été donné lors d'un entretien. Dans une étude clinique encadrée par l'un des chefs de projet, plusieurs signes vitaux (température, pression artérielle...) de patients hospitalisés devaient être récoltés toutes les 2h pendant 24h. Cependant, les rédacteurs du protocole n'avaient pas pris en compte la période de sommeil des patients ce qui a donc engendré un nombre de données manquantes considérables pour l'analyse.

On constate donc que plusieurs actions sont mises en place lors de l'élaboration d'un essai clinique afin de limiter en amont la non-compliance. Malgré tout cela, les 5 chefs de projet se rejoignent pour dire que « peu importe les moyens de prévention développés en amont, la non-compliance fera toujours partie de la recherche clinique ». Pour chacun d'entre eux, ce phénomène a même engendré la rédaction de modifications substantielles, anciennement appelés amendements au protocole. Cela fait référence à tout changement apporté à un protocole d'étude et permet dans plusieurs cas de figure de limiter la non-compliance. En effet, la totalité des chefs de projet se rejoint pour dire qu'une forte non-compliance s'observe essentiellement dans des études où le protocole est « mal écrit » ou peu précis. En effectuant des modifications substantielles, ils vont ainsi pouvoir rectifier les problèmes perçus et/ou être plus flexible sur certains détails jugés trop strictes (critères de sélection, délais de réalisation d'un examen...) du protocole pour limiter la non-compliance. Cependant, la mise en place d'une modification substantielle n'est pas une solution à toutes les formes de non-compliance car « certains paramètres d'une étude ne sont pas amendable elles porteraient atteintes aux objectifs principaux de l'étude ainsi qu'à la sécurité des patients ». Il est également important de faire attention à ne pas impacter la qualité scientifique en cherchant à faciliter la compliance des patients.

Une fois de plus, la notion de collaboration avec les équipes d'investigation a été mentionnée pour la rédaction des modifications substantielles. Cela traduit l'importance d'une bonne communication entre les deux équipes pour faire remonter tout incident ou toute difficulté perçue lors de l'étude. Néanmoins, un chef de projet a fait remarquer que l'élaboration de modifications substantielles n'est pas une solution à toutes les formes de non-compliance puisque les prestataires extérieurs (fournisseurs de traitement, transporteurs...), qui ne sont pas soumis aux paramètres du protocole, peuvent participer à au phénomène de non-compliance : « Certains prestataires extérieurs ne sont pas familiers avec le monde de la recherche clinique et ne comprennent donc pas forcément l'enjeu qu'il peut y avoir derrière ».

D. POINTS DE VUE SUR LA PROBLEMATIQUE

A la question « *Diriez-vous que la non-compliance impacte de la même manière les différentes catégories d'essais cliniques (RIPH I, II, III...)* ? », l'ensemble des chefs de projet a répondu que la non-compliance peut affecter de la même manière chaque étude clinique, peu importe sa catégorie. Selon eux, ce n'est pas réellement la catégorie de l'essai qui favorise la non-compliance mais plutôt les caractéristiques et les personnes impliquées dans l'étude. Les différents facteurs cités au cours des entretiens ont été regroupés dans la Figure 2 ci-dessous et gradés en fonction du nombre de fois où ils ont été cités.

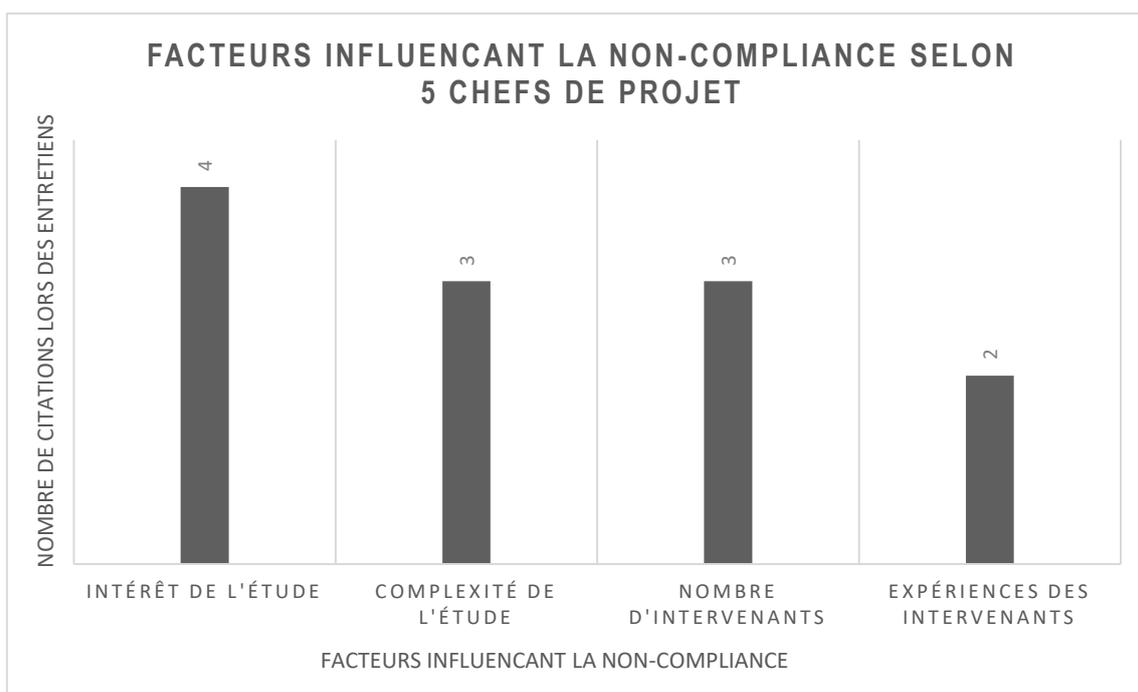


Figure 2 : Facteurs influençant la non-compliance selon des chefs de projet

La majorité des chefs de projet considère que l'intérêt scientifique et thérapeutique de l'étude est l'un des principaux facteurs favorisant la non-compliance. En effet, ils ont pu observer au cours de leur carrière que la compliance des patients est meilleure lorsque l'étude propose un intérêt thérapeutique bénéfique ou innovant. « Un patient avec une pathologie grave ou à un stade avancé est prêt à respecter les paramètres de l'étude, peu importe les contraintes qu'elle engendre, car c'est souvent la dernière alternative qu'on leur propose ». A l'inverse, une étude de qualité de vie est souvent jugée comme moins bénéfique par les patients et peut connaître une forte non-compliance de la part des patients. Par ailleurs, les questionnaires de qualité de vie sont très peu récupérés par les équipes d'investigation et représentent généralement la plus grande proportion de données manquantes : « environ 1/3 des questionnaires de qualité de vie est récupéré en fin d'étude ». De la même manière, les chefs de projet jugent que les investigateurs sont souvent plus investis dans les études ayant un réel intérêt scientifique. Cette forte implication peut limiter la non-compliance et favoriser le bon déroulement de l'étude. Il a également été rapporté par une personne interrogée que les investigateurs sont également très investis lorsqu'ils sont coordonnateurs de l'étude et que cet aspect peut également avoir un impact sur la non-compliance.

Un autre facteur cité comme favorisant la non-compliance par les chefs de projet est la complexité de l'étude. « Il y a parfois des procédures invasives et répétitives à faire dans le cadre d'une étude qui peuvent freiner les participants ». Tout dépend donc de la façon dont le protocole a été conçu et rédigé. Pour les chefs de projet, plus il y a de procédures et/ou de délais de réalisation strictes et plus l'étude s'expose à une forte non-compliance. De la même manière, des procédures chronophages telles que le remplissage mensuel de questionnaires peut vite être contraignants pour les participants qui vont finir par ne plus suivre le protocole. Cependant, un chef de projet a fait remarquer que la complexité de l'étude n'était pas tant un frein que cela lorsque l'intérêt thérapeutique pour le patient est réellement présent, ce qui fait écho au paragraphe précédent.

Le nombre d'intervenants dans une étude clinique peut également avoir une influence sur la compliance selon certains chefs de projet. En effet, 3 d'entre eux semblent avoir observé une plus forte non-compliance dans les études multicentriques. Ils s'accordent pour dire que ces études font intervenir énormément d'intervenants (investigateurs, ARC investigateurs, prestataires extérieurs...) et qu'il devient vite plus compliqué de gérer correctement tout ce monde, contrairement à une étude monocentrique. Un autre problème retrouvé avec les

études multicentriques est la différence des pratiques des intervenants. « Chaque investigateur travaille à sa manière, certains mieux que d'autres, ce qui peut rendre un centre investigateur plus compliant qu'un autre ». Ce dernier aspect peut s'expliquer par une différence d'expérience en recherche clinique en fonction des intervenants. 2 chefs de projets ont décrit ce facteur comme pouvant poser problème également et insistent sur le fait qu'il faut travailler avec des centres formés à la recherche clinique.

En somme, ces 5 chefs de projet ne considèrent pas que la non-compliance impacte une catégorie d'essai clinique plus que l'autre. Néanmoins, 2 chefs de projet ont indiqué que la non-compliance était peut-être légèrement plus faible pour les études RIPH I puisqu'il s'agit d'études généralement plus innovantes et avec un plus grand enjeu scientifique. Les patients seraient donc plus assidus que pour des études RIPH II ou III, tout comme les investigateurs qui seraient plus impliqués. Pour un autre chef de projet, la non-compliance dans les essais RIPH I peut être considérée comme plus grave car il y a un plus grand risque d'atteinte à la sécurité du patient. Cependant, il ne pense pas qu'on puisse dire qu'elle soit plus fréquente que pour des RIPH II ou III.

Chaque chef de projet est d'accord pour affirmer que la non-compliance est un sujet complexe qui peut difficilement être éradiqué de la recherche clinique. De multiples facteurs entrent en jeu ce qui rend une potentielle intervention des équipes de recherche plus compliquée. Néanmoins, plusieurs actions sont mises en place en amont de l'étude comme nous avons pu le voir précédemment. Après discussion en fin d'entretiens, 3 grands axes d'amélioration ont été envisagés pour limiter encore plus cette non-compliance en recherche clinique :

- ✓ Renforcer l'activité de monitoring : monitoring précoce, monitoring centralisé... ;
- ✓ Sélectionner des centres investigateurs avec de l'expérience ;
- ✓ Définir des paramètres précis et réalisables dans les protocoles d'essais.

« On ne peut pas se débarrasser à 100% de la non-compliance en recherche clinique. En revanche, il est possible de mettre en place des solutions pour la limiter au maximum ». En effet, les équipes de recherche peuvent prendre les mesures nécessaires pour la minimiser et améliorer ainsi la validité des résultats de l'étude. Il est important de se rappeler que les actions pouvant être mises en place ne sont pas universelles et que chaque institution de recherche clinique est libre de choisir son plan d'action.

II. RETOURS D'EXPERIENCE DES BIOSTATISTIENS

A. CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON

Les 5 biostatisticiens interrogés dans le cadre de ce projet travaillent au Centre Oscar Lambret depuis minimum 2 ans et exercent ce métier depuis environ 7 ans. Les parcours professionnels de chacun sont plutôt différents et permettent d'offrir une vision plus élargie du métier. De la même manière que pour les chefs de projet, nous allons caractériser les différents profils rencontrés dans cette partie.

Les 5 biostatisticiens interrogés ont tous des expériences professionnelles antérieures différentes. Seul 1 d'entre eux n'a jamais eu d'autre poste que celui occupé actuellement au Centre Oscar Lambret. Les 4 restants ont tous eu une activité différente avant d'intégrer les équipes du service.

Un premier a travaillé pour le service de méthodologie de recherche du CHU de Lille avant d'intégrer le service de méthodologie aux programmes de prévention en santé publique de l'Institut Pasteur. Un deuxième a travaillé en épidémiologie dans les 2 mêmes institutions. L'un d'entre eux a exercé le métier de biostatisticien dans une société biopharmaceutique, GENFIT, et était spécialisé dans la recherche sur le diabète.

Enfin, le dernier biostatisticien interrogé est un médecin spécialisé en pédiatrie qui s'est ensuite tourné vers le domaine des biostatistiques. A travers sa carrière, il a pu exercer ce poste dans plusieurs institutions telles que l'Institut Gustave Roussy de Paris.

Les divers profils interrogés permettent de former un groupe riche et varié, avec de grandes connaissances en statistiques ainsi qu'en méthode de recherche.

Les 5 biostatisticiens ont également affirmé avoir de l'expérience avec les différentes catégories d'essais cliniques existants : RIPH I, II, III et hors RIPH. Ils ont essentiellement travaillé sur des études médicamenteuses ou hors produits de santé dans le domaine de la cancérologie, ainsi que sur des études portant sur le diabète pour l'un d'entre eux. A l'inverse, l'analyse statistique d'études portant sur des DM a été plus rare pour l'ensemble des biostatisticiens.

Une nouvelle fois, le domaine d'action des 5 personnes interrogées mettent en avant une expérience et des connaissances variées ce qui est bénéfique pour obtenir une vision globale sur le sujet.

B. DESCRIPTION ET IMPACT DE LA NON-COMPLIANCE

La totalité des biostatisticiens a attesté connaître la notion de non-compliance et y faire face au quotidien dans leur travail. A partir de la question « Comment décririez-vous cette notion ? », nous avons obtenu les 5 définitions suivantes :

« La non-compliance, ou non-observance, se traduit par toute sortie protocolaire d'un patient qui ne respecterait pas l'ensemble des procédures exigées dans le cadre d'une étude protocolisée (prise de médicament, visites de suivi, déroulement de l'intervention...). »

« La non-compliance correspond à l'ensemble des déviations au protocole d'une étude. »

« La non-compliance correspond à l'ensemble des déviations au protocole provenant d'une mauvaise conduite d'une ou plusieurs parties prenantes de l'étude. »

« La non-compliance fait référence au non-respect des instructions données aux participants de l'étude et listées dans un protocole. »

« La non-compliance correspond aux différentes déviations observées dans une étude suite à un non-respect des procédures listées dans un protocole. »

Lorsque l'on compare ces différentes définitions, nous retrouvons une notion récurrente qui a été évoquée dans chaque entretien : celle de déviation à un protocole. De ce fait, nous pouvons voir que les définitions obtenues par tous les membres de ce groupe sont similaires et tendent vers une seule et même idée.

La totalité des biostatisticiens interrogés énoncent également que la non-compliance impacte leur travail au quotidien et qu'ils doivent prendre cette notion en compte lors de la rédaction du cadre statistique d'une étude. Voici les méthodes d'action citées lors de ces entretiens pour limiter la non-compliance :

- ✓ Choix des méthodes d'analyse les plus pertinentes possible (citée 5 fois) ;
- ✓ Délimitation des critères rendant un patient analysable ou non (citée 4 fois) ;
- ✓ Mise en place d'un pourcentage de perdu de vue pour estimer le nombre de sujets nécessaires à inclure (citée 4 fois).

Malgré cela, les biostatisticiens ont tout de même évoqué le rajout d'une charge de travail importante dans certaines situations. Les 5 s'accordent pour dire qu'il peut leur arriver de courir après les données manquantes en tentant de les récupérer à tout prix. Dans un premier temps, ils se tournent vers les chefs de projet avant de demander à l'investigateur principal, ou IP, s'il ne peut pas récupérer les données souhaitées. Une fois le maximum de données récupérées, les biostatisticiens doivent se positionner sur la méthode d'analyse optimale :

- ✓ Analyse en intention de traiter : analyse des résultats des patients selon leur groupe de randomisation initial, qu'ils aient respecté le protocole d'étude ou non ;
- ✓ Analyse per protocole : analyse des résultats des patients ayant parfaitement suivi le protocole de l'étude.

Ce choix entre ces deux méthodes d'analyse est très important en recherche clinique car il peut affecter la validité des résultats de l'étude et les conclusions tirées à partir de ces résultats. Ainsi, il est important de choisir la méthode d'analyse qui reflète le mieux les objectifs de l'étude et qui permet d'obtenir les résultats les plus fiables et les plus généralisables.

Deux biostatisticiens ont également mentionné l'utilisation de méthodes d'imputation en recherche clinique. Elles visent à remplacer les données manquantes ou erronées par des valeurs estimées. Néanmoins, ils ont précisé que le choix de la méthode d'imputation dépend de nombreux facteurs et doit être réalisé correctement pour éviter de biaiser les résultats de l'analyse des données. Généralement, l'imputation est appliquée dans les études observationnelles et dépend de la proportion et de la nature de données manquantes.

C. LIEN ENTRE NON-COMPLIANCE ET RESULTATS BIAISES

Comme indiqué par 100% des biostatisticiens interrogés, la fiabilité des résultats d'une étude clinique dépend de la compliance aux protocoles ainsi que de la qualité des données récoltées. Ils s'accordent tous pour que des données recueillies non conformément aux protocoles peuvent biaiser les résultats. Pour chacun d'entre eux, il est important de limiter au maximum la non-compliance pour garantir la qualité et la fiabilité des résultats. Plusieurs biostatisticiens ont tout de même précisé que l'impact de la non-compliance sur la fiabilité des données était variable et que cela dépendait de différents facteurs.

Le pourcentage de données manquantes a été cité comme le facteur impactant le plus la fiabilité des résultats. « Plus le nombre de données manquantes est élevé et plus il est difficile d'obtenir des résultats fiables et significatifs ». Dans les cas les plus extrêmes, certaines analyses prévues initialement peuvent être annulées du fait d'un manque de données trop important. Cela peut ainsi être impactant pour une étude de manière globale puisque l'un des objectifs décrit dans le protocole ne pourra pas être analysé et interprété. A l'inverse, des études avec un nombre de données manquantes très faibles pourront plus facilement obtenir des résultats jugés comme fiables et non biaisés.

Un autre facteur cité comme influençant la fiabilité des résultats est l'analyse et l'interprétation des biais liés à la non-compliance. En effet, plusieurs biostatisticiens ont expliqué qu'il était important de caractériser la nature et l'intensité des biais en recherche clinique pour permettre l'analyse la plus pertinente et objective possible :

- ✓ Les méthodes d'analyse (ITT ou per protocole) utilisées permettent de mesurer l'intensité du biais lié à une trop grande perte d'information ;
- ✓ Les caractéristiques des patients ayant des données manquantes et des patients n'en ayant pas sont comparés dans chaque bras pour voir s'il s'agit d'un biais différentiel ou non-différentiel.

En décrivant précisément les données manquantes, les biostatisticiens cherchent à comprendre comment la nature et l'intensité des biais impactent la conclusion de l'essai. Cela permet d'interpréter les résultats obtenus tout en prenant compte des biais potentiels. « On ne présente généralement pas les résultats biaisés d'une étude dans l'article de publication. Par contre, on reste transparent à propos des données obtenues que l'on décrit précisément. »

D. POINTS DE VUE SUR LA PROBLEMATIQUE

A la question « *Diriez-vous que la non-compliance impacte de la même manière les différentes catégories d'essais cliniques (RIPH I, II, III...)?* », les 5 biostatisticiens ont répondu que la non-compliance peut affecter de la même manière chaque étude clinique, peu importe sa catégorie. Ils considèrent que ça n'est réellement la catégorie de l'essai qui favorise la non-compliance mais plutôt la gestion et caractéristiques de l'étude. Les différents facteurs cités au cours des entretiens ont été regroupés dans la Figure 3 ci-dessous et gradés en fonction du nombre de fois où ils ont été cités.

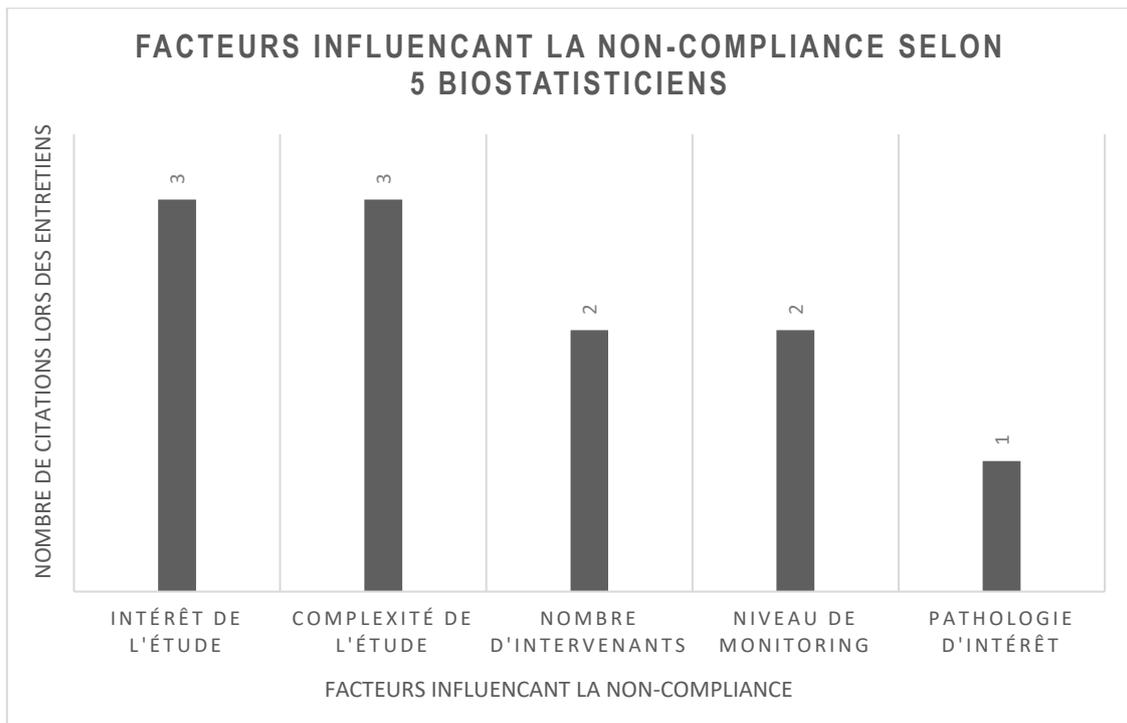


Figure 3 : Facteurs influençant la non-compliance selon des biostatisticiens en recherche clinique

La majorité des biostatisticiens considère que l'intérêt scientifique et thérapeutique de l'étude est l'un des principaux facteurs favorisant la non-compliance. Selon eux, des patients sont plus susceptibles de suivre rigoureusement un protocole d'étude s'ils considèrent que l'étude a un réel intérêt pour eux. 4 sur 5 ont également rapporté que les études fondées sur des questionnaires de qualité de vie sont les plus difficiles à analyser puisque la compliance des patients pour ce type d'étude est très faible car ils les jugent sûrement non primordiaux pour leur prise en charge.

Ce facteur est fortement corrélé à celui cité par un biostatisticien qui est la pathologie d'intérêt de l'étude. En effet, ce dernier considère qu'un patient atteint d'une pathologie rare ou à un stade avancé aura plus de raisons de suivre un protocole d'étude qu'un patient non malade ou avec une pathologie à faible risque. Il confie également que certains patients sont perdus de vue une fois la fin de prise en charge thérapeutique puisqu'ils ne jugent plus nécessaire d'être suivi.

Un autre facteur cité comme favorisant la non-compliance par les biostatisticiens est la complexité de l'étude. En effet, 3 sur 5 affirment que le design de l'étude peut favoriser ou non la non-compliance d'une étude. Cela est lié selon eux à plusieurs paramètres que l'on retrouve dans un protocole d'étude clinique :

- ✓ Nombre de patients : plus le nombre de patients est élevé et plus la non-compliance risque d'être élevée ;

- ✓ Nombre de centres investigateurs : le risque de non-compliance semble être plus élevé pour les études multicentriques ;
- ✓ Nombre et gravité des procédures de l'étude : des procédures trop lourdes et trop nombreuses peuvent vite devenir un frein pour les patients et/ou les centres ;
- ✓ Fréquence et durée du suivi : un suivi trop régulier peut devenir chronophage pour les patients et ainsi favoriser la perte de vue.

La plupart des personnes interrogées favorise donc la rédaction de protocole simple et précis qui ne demande que des procédures nécessaires pour l'analyse de données. « Il faut aller au plus simple pour faciliter le suivi des patients ainsi que le travail des sites investigateurs. »

Le nombre d'intervenants a également été cité par 2 biostatisticiens comme un facteur influençant la non-compliance, ce qui rentre plus ou moins dans la complexité de l'étude. En ouvrant l'étude de nombreux sites, les promoteurs s'exposent à des méthodes de travail différentes et donc à une récolte de données hétérogène d'un centre à l'autre.

Un dernier facteur cité par 2 biostatisticiens est le niveau de monitoring de l'étude. Ils considèrent que l'activité de monitoring permet de contrôler la récolte des données et ainsi limiter la non-compliance de l'étude. Cependant, le niveau de monitoring est défini à l'avance dans un plan de monitoring et n'est pas forcément le même d'une étude à l'autre. Ainsi, certains biostatisticiens ont remarqué que les études avec un faible niveau de monitoring étaient soumises à une plus forte non-compliance que celles qui sont contrôlées plus régulièrement. Ils estiment qu'un monitoring fréquent permet d'identifier et donc de prendre en charge plus rapidement les problèmes observés sur site. Néanmoins, ils ont tout de même fait remarquer que le niveau de monitoring était souvent corrélé au risque de l'étude et que, d'une certaine façon, les études considérées comme plus risquées sont moins soumises au phénomène de non-compliance.

En somme, les biostatisticiens s'accordent pour dire que la non-compliance est un phénomène qui peut toucher tous les essais cliniques de la même manière, peu importe leur catégorie. Pour eux, ce sont d'autres facteurs qui influencent le niveau de non-compliance d'une étude. Ils considèrent ainsi que des études à risques avec un intérêt thérapeutique et un fort niveau de monitoring auront une compliance plus forte que les autres études. Un biostatisticien a fait remarquer que ce sont généralement les études RIPH I qui correspondent à ces deux critères. Néanmoins, il précise que ces critères peuvent aussi se retrouver dans des études RIPH II ou RIPH III.

Pour les 5 biostatisticiens reçus en entretien, la non-compliance est un sujet encore bien trop présent en recherche clinique sur lequel il est malheureusement difficile d'agir. Ils considèrent qu'il est compliqué pour eux de faire plus que ce qui est déjà fait au niveau biostatistique. Néanmoins, 2 champs d'action ont été proposés afin de limiter au maximum la non-compliance :

- ✓ Renforcer l'activité de monitoring : monitoring centralisé, adapter les niveaux de monitoring en fonction de la non-compliance... ;
- ✓ Définir des paramètres précis et réalisables dans les protocoles d'essais.

En agissant à ces deux niveaux, les biostatisticiens pensent qu'il est possible de mieux contrôler la non-compliance. Un d'entre eux a également évoqué l'importance d'une collaboration entre les équipes de promotion et les équipes de biostatistiques dans le but d'obtenir le protocole d'étude optimal.

III. CONFRONTATION DES DIFFERENTS RETOURS OBTENUS

En comparant les différents retours obtenus dans chaque population, nous observons une grande majorité de similitudes concernant la non-compliance. Les 5 chefs de projet ainsi que les 5 biostatisticiens semblent s'orienter vers une seule et même direction. Les avis de ses 10 personnes permettent d'obtenir une vision d'ensemble sur la notion de non-compliance. Toutefois, il serait pertinent d'élargir cette enquête à une plus grande population pour plus de précision. Interroger des personnes travaillant dans une structure différente au Centre Oscar Lambret, ou encore des personnes exerçant un autre poste dans la recherche clinique (ARC investigateur, ARC moniteur...) pourrait amener une autre dimension au sujet et ainsi diversifier les premières tendances obtenues et citées précédemment.

Au travers des 10 définitions obtenues pour la notion de non-compliance, nous avons pu remarquer que la notion de « non-respect au protocole » revenait systématiquement. A partir de cette notion et des autres paramètres utilisés pour décrire la non-compliance, nous avons rédigé une définition globale :

La non-compliance correspond à toutes les déviations du protocole d'une étude, provenant d'un non-respect des procédures prévues et des bonnes pratiques cliniques, définies en amont de l'étude et réglementées par la recherche clinique. Elle est caractérisée par une mauvaise conduite de l'étude par une ou plusieurs parties prenantes, ainsi que toutes autres non-conformités des patients par rapport aux pratiques décrites dans le protocole.

Les 10 personnes interrogées, qu'elles soient chefs de projet ou biostatisticiens, ont affirmé que la non-compliance avait bel et bien un impact sur leur travail au quotidien. Ils ont également affirmé prendre en compte cette notion lors de la rédaction d'un protocole d'étude afin de favoriser le bon déroulement de celle-ci. A travers ces 10 entretiens, nous avons pu observer des méthodes d'action visant à limiter la non-compliance propre à chaque métier des personnes de l'échantillon :

- ✓ Chef de projets : élaboration d'une méthodologie d'étude adéquate et réalisable, modifications substantielles du protocole...
- ✓ Biostatisticiens : élaboration d'un cadre statistique pertinent, analyse et interprétation des biais...

Malgré des actions spécifiques à un seul métier, l'objectif des chefs de projet et des biostatisticiens reste le même : concevoir un protocole de recherche à la fois simple et précis qui permet de mettre en place un cadre pertinent. Pour cela, les membres des deux échantillons ont également souligné l'importance de collaborer au maximum avec toutes les parties prenantes d'une étude.

Concernant la problématique de ce projet, l'ensemble des personnes interrogées considère que toutes les études cliniques ont le même risque d'être soumises à une forte non-compliance, et ce indépendamment de leur catégorisation (RIPH I, II ou III). Pour chacun d'entre eux, plusieurs facteurs contribuent à une non-compliance élevée :

- ✓ Intérêt thérapeutique et scientifique de l'étude ;
- ✓ Complexité et sujet de l'étude ;
- ✓ Expérience et nombre d'intervenants de l'étude ;
- ✓ Niveau de monitoring de l'étude.

Les différents avis obtenus se rejoignent donc pour dire que la non-compliance impactera plus ou moins les études en fonction de ces facteurs, et non en fonction de sa catégorie. Sur ce point, les deux populations ont donné des retours d'expérience similaires voir identiques.

Lors de la conclusion des différents entretiens, plusieurs axes d'amélioration visant à limiter la non-compliance ont été abordés. Parmi les quelques solutions proposées, le renforcement de l'activité de monitoring est celle qui revient le plus que ce soit chez les chefs de projet ou chez les biostatisticiens. Une fois de plus, cette constatation reflète d'une homogénéité entre les différents points de vue.

DISCUSSION

L'objectif de ce mémoire était d'explorer l'impact de la non-compliance dans le déroulement et l'analyse des essais cliniques et de déterminer si cet impact était différent en fonction des différentes catégories d'études. En effet, la non-compliance en recherche clinique est une notion très présente qui peut compromettre l'intégrité des données et la validité des résultats. Comprendre comment elle affecte les différentes catégories d'essais cliniques est essentiel pour mettre en place des mesures appropriées de prévention et de gestion.

Dans cette discussion, nous résumerons les résultats obtenus à partir d'entretiens réalisés avec des chefs de projet et des biostatisticiens. Ces participants ont été sélectionnés en raison de leur expertise et de leur expérience dans le domaine de la recherche clinique. Les réponses fournies par ces personnes ont permis d'obtenir des informations intéressantes sur l'impact de la non-compliance dans les différentes catégories d'essais cliniques. Leurs perspectives personnelles, basées sur leurs expériences professionnelles, apportent une vision plus globale de la question et permettent d'explorer les différentes dimensions de l'impact de la non-compliance. Ainsi, leur point de vue contribue à une compréhension approfondie de la question et permet d'orienter les pratiques courantes vers certaines actions visant à améliorer la compliance en recherche clinique.

Les résultats obtenus à partir des entretiens avec les chefs de projet et les biostatisticiens démontrent une grande convergence d'opinions concernant la non-compliance en recherche clinique. Les 10 sujets ayant répondu à l'entretien semblent se rejoindre sur un seul et même point de vue, ce qui fait apparaître une tendance au niveau des résultats. Cependant, il est essentiel de noter que cet échantillon reste limité et qu'une enquête de terrain plus large pourrait apporter une perspective plus diversifiée ainsi que des tendances supplémentaires.

La non-compliance semble bel et bien impacter le déroulement ainsi que l'analyse des essais cliniques. Effectivement, elle peut être responsable d'une atteinte à la fiabilité des données ou encore à la sécurité des patients. Les chefs de projet et biostatisticiens sont les premiers impactés par ce phénomène au quotidien et sont en première ligne pour le contrer. Pour cela, ils prennent en compte cette notion lors de la rédaction des protocoles d'étude afin de favoriser leur bon déroulement ainsi qu'une récolte optimale des données. Malgré

les différentes actions mises en place par ces deux professions, la non-compliance reste un problème récurrent qui impacte certaines études plus que d'autres.

Lorsque l'on cherche à déterminer quelles études sont le plus affectées par ce phénomène, aucune réponse précise ne peut être donnée. En effet, les professionnels en recherche clinique considèrent que toutes les catégories d'essais cliniques présentent le même risque de non-compliance, indépendamment de leur catégorisation (RIPH I, II ou III). Ils ont cité les facteurs qui selon eux contribuent à une non-compliance élevée : l'intérêt thérapeutique et scientifique de l'étude, la complexité et le sujet de l'étude, l'expérience et le nombre d'intervenants, ainsi que le niveau de monitoring de l'étude. Les opinions des deux populations sont très similaires ce qui nous permet d'émettre l'hypothèse que l'impact de la non-compliance dépendra davantage de ces facteurs que de la catégorie de l'essai clinique.

Malgré tout, 2 chefs de projet ont suggéré que la non-compliance pourrait être légèrement différente en fonction de la catégorie de l'essai clinique. Ils considèrent que les études RIPH I sont plus innovantes et présentent plus d'enjeux scientifiques ce qui renforcerait l'engagement des patients et des investigateurs. De plus, les études RIPH I sont généralement plus risquées, et de ce fait, plus contrôlées ce qui limiterait la non-compliance. L'hypothèse lancée par ces 2 chefs de projet est donc que la non-compliance aurait tendance à être plus faible pour les études RIPH I. Il s'agit d'un questionnement intéressant qui mériterait une analyse plus poussée.

En échangeant plus librement avec chaque participant, plusieurs axes d'amélioration visant à limiter la non-compliance ont été proposés et plus particulièrement le renforcement de l'activité de monitoring. Cette constatation met en évidence une fois de plus l'homogénéité des points de vue exprimés.

Le renforcement de l'activité de monitoring semble donc être un enjeu essentiel dans le maintien de l'intégrité des données et de la validité des résultats (35). En effet, le rôle du monitoring est indispensable puisqu'il permet de contrôler de manière régulière le bon déroulement d'un essai clinique. Ainsi, il est possible d'identifier rapidement les situations de non-compliance et de mettre en place des mesures correctives appropriées. Malgré son importance en recherche clinique, le monitoring peut parfois être insuffisant ce qui soulève une question chez les professionnels : comment renforcer efficacement le monitoring pour limiter la non-compliance en recherche clinique ?

Une approche possible pour renforcer l'activité de monitoring consiste à adopter des stratégies plus proactives et préventives. Plutôt que de se concentrer uniquement sur la détection des non-compliances une fois qu'elles se sont produites, il est nécessaire de mettre en place des méthodologies permettant d'anticiper les risques potentiels de non-compliance. Pour cela, les promoteurs peuvent se baser sur une revue approfondie du protocole d'étude dès sa conception, sur l'identification des points susceptibles de poser problème ou encore sur la mise en place de mesures préventives spécifiques. Toutes les mesures choisies peuvent être ajoutées dans le plan de monitoring, rédigé en amont de l'étude pour définir le plan de surveillance de la collecte des données et du déroulement du projet de recherche (36). Voici des exemples d'actions préventives pouvant être intégrées dans un plan de monitoring :

- ✓ Surveillance de la fréquence de collecte de données ;
- ✓ Établissement de seuils d'alerte pour différents indicateurs de performance ou paramètres surveillés ;
- ✓ Analyse des tendances pour identifier les modèles ou les évolutions dans les données collectées ;
- ✓ Programmation d'audits visant à détecter les incidents survenus, de vérifier la compliance aux procédures établies et d'identifier les opportunités d'amélioration.

L'ajout de telles mesures préventives dans un plan de monitoring dépend du domaine d'application, du contexte de l'étude ainsi que des risques identifiés. La conception d'un plan de monitoring efficace et optimal nécessite donc une évaluation des besoins, des risques et des exigences spécifiques de l'étude clinique.

En parallèle, le développement et l'utilisation de technologies peuvent également contribuer à renforcer l'activité de monitoring. Par exemple, l'utilisation d'un formulaire de recueil de données électronique (eCRF) avec des systèmes informatisés de suivi et de gestion des données peut faciliter la surveillance continue et à distance des informations collectées. Cela permet une détection précoce des anomalies ou des signes de non-compliance et donc une anticipation des problèmes. Le développement d'alertes automatiques bloquant certaines procédures de l'étude, telles que l'inclusion ou la randomisation, en cas de non-respect du protocole permet également de prévenir certaines erreurs et de garantir une sécurité à tous les patients (37). De plus, l'utilisation de techniques statistiques avancées et d'algorithmes d'apprentissage automatique peut aider à identifier les premiers signes de non-compliance.

Un autre aspect prometteur pour renforcer l'activité de monitoring est la formation et la sensibilisation des parties prenantes impliquées dans un essai clinique. En fournissant les informations adéquates sur les bonnes pratiques cliniques, les procédures réglementaires et les conséquences de la non-compliance, il est possible d'alerter les équipes de recherche sur ce phénomène (38). De manière globale, la mise en place d'une communication régulière concernant la compliance avec les équipes de recherche peut contribuer à une meilleure compréhension des exigences et à une plus grande responsabilisation de chaque intervenant.

Avec du recul, nous pouvons donc affirmer qu'il est essentiel que les promoteurs d'études cliniques prennent des mesures appropriées pour atténuer et prévenir la non-compliance. En tant que principaux responsables de la conception, de la mise en œuvre et de la supervision des essais, ils sont en première ligne pour freiner ce phénomène. Néanmoins, chaque institution utilise des procédures qui lui sont propres ce qui rend la mise en place d'un seul et unique plan d'action très compliqué. Les promoteurs sont donc libres de mettre en place, ou non, les solutions qu'il souhaite pour limiter la non-compliance dans leur étude.

En résumé, les résultats de cette étude de terrain sont sans équivoque et soulignent l'impact de la non-compliance en recherche clinique. Pour améliorer la prise en charge de ce phénomène, il a été souligné l'importance d'une collaboration étroite entre les différentes parties prenantes d'un essai clinique, la mise en place de mesures préventives et la surveillance rigoureuse des études cliniques. De nouvelles recherches et analyses sur le sujet seraient tout de même bénéfiques pour approfondir la compréhension de la non-compliance et explorer davantage de pistes d'amélioration.

CONCLUSION

La non-compliance en recherche clinique est un problème récurrent qui compromet le bon déroulement ainsi que l'analyse des essais cliniques. À travers une revue approfondie de la littérature scientifique, il est évident que la non-compliance en recherche clinique est un problème complexe et ancien qui peut résulter de multiples facteurs : phénomène de complexification des protocoles, multiplication des intervenants extérieurs...

Les conséquences de la non-compliance sont graves puisqu'elle peut compromettre la fiabilité des données et impacter la sécurité des participants à l'étude. Par conséquent, des mesures efficaces sont mises en place pour prévenir, détecter et corriger la non-compliance en recherche clinique. Néanmoins, la non-compliance persiste dans certaines études ce qui nous a conduit à examiner si ce phénomène affecte toutes les catégories d'essais cliniques de manière similaire.

Ce mémoire retrace l'expérience professionnelle de 10 personnes, 5 biostatisticiens et 5 chefs de projet qui partagent les mêmes opinions à ce sujet. D'après toutes ces personnes, la non-compliance peut impacter de la même manière toutes les études cliniques, peu importe leur catégorie. Ils considèrent que d'autres facteurs interfèrent avec la compliance, notamment l'intérêt thérapeutique des études ainsi que la complexité des protocoles. Ces observations sont similaires à celles de la littérature scientifique.

Même si ce phénomène est presque impossible à éradiquer, diverses stratégies pour améliorer la compliance en recherche clinique ont été évoquées lors des entretiens. Parmi ces différentes stratégies, le renforcement de l'activité de monitoring est celle étant la plus revenue. Les recommandations obtenues semblent donc favoriser l'activité de monitoring pour faire face à la non-compliance.

En conclusion, la non-compliance en recherche clinique constitue un défi majeur pour l'intégrité et la validité de la recherche scientifique. Cependant, en mettant en œuvre des mesures appropriées et en formant les équipes de recherche clinique à cette notion, il est possible de prévenir et de réduire le taux de non-compliance. Cela permettra d'améliorer la qualité de la recherche clinique, de protéger les droits et le bien-être des participants et de favoriser une fiabilité dans les résultats obtenus en recherche clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pullar T, Kumar S, Feely M. Compliance in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1989, 48 (10), 871-5.
2. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005, 22 (1), 31-4.
3. Vander Stichele R. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991, 41 (1), 27-35.
4. L'adhérence des patients : un défi aux protocoles [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.journaldusida.org/dossiers/traitements/observance/l-adherence-des-patients-un-defi-aux-protocoles.html>
5. Dodd S, White IR, Williamson P. Nonadherence to treatment protocol in published randomised controlled trials: a review. *Trials*. 2012, 13 (1), 84.
6. Moreno JD, Schmidt U, Joffe S. The Nuremberg Code 70 Years Later. *JAMA*. 2017, 318 (9), 795-6.
7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013, 310 (20), 2191-4.
8. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA*. 2000, 283 (20), 2701-11.
9. Rosenblatt M. The Large Pharmaceutical Company Perspective. *N Engl J Med*. 2017, 376 (1), 52-60.
10. Morin DJ. Harmonizing Protocol Complexity with Resource Management and Capacity Planning at Clinical Research Sites. *Ther Innov Regul Sci*. 2020, 54 (5), 978-87.
11. Getz KA, Campo RA. New Benchmarks Characterizing Growth in Protocol Design Complexity. *Ther Innov Regul Sci*. 2018, 52 (1), 22-8.
12. Getz K, Sethuraman V, Rine J, Peña Y, Ramanathan S, Stergiopoulos S. Assessing Patient Participation Burden Based on Protocol Design Characteristics. *Ther Innov Regul Sci*. 2020, 54 (3), 598-604.
13. Schultz A, Saville BR, Marsh JA, Snelling TL. An introduction to clinical trial design. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019, 32, 30-5.
14. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med*. 2011, 123 (5), 194-204.
15. Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. *Fam Med*. 2007, 39 (2), 132-7.
16. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials - a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008, 3, 11.

17. Sebastião YV, St Peter SD. An overview of commonly used statistical methods in clinical research. *Semin Pediatr Surg.* 2018, 27 (6), 367-74.
18. Fountzilas E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med.* 2022, 14 (1), 101.
19. Pledger GW. Compliance in clinical trials: impact on design, analysis and interpretation. *Epilepsy Res Suppl.* 1988, 1, 125-33.
20. Wang X, Ji X. Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *Chest.* 2020, 158 (15), S12-20.
21. Li B, Grambsch P. Sample size calculation in survival trials accounting for time-varying relationship between noncompliance and risk of outcome event. *Clin Trials.* 2006, 3 (4), 349-59.
22. Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Stat Med.* 2006, 25 (7), 1183-99.
23. Romero GAS. Clinical research monitoring: scenarios and challenges. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013, 46 (1), 3-6.
24. Williams GW. The other side of clinical trial monitoring; assuring data quality and procedural adherence. *Clin Trials.* 2006, 3 (6), 530-7.
25. Takaoka A, Zytaruk N, Davis M, Matte A, Johnstone J, Lauzier F, et al. Monitoring and auditing protocol adherence, data integrity and ethical conduct of a randomized clinical trial: A case study. *J Crit Care.* 2022, 71, 154094.
26. Akello M, Coutinho S, N-Mboowa MG, Bukirwa VD, Natukunda A, Lubyayi L, et al. Continuous research monitoring improves the quality of research conduct and compliance among research trainees: internal evaluation of a monitoring programme. *AAS Open Res.* 2020, 3, 57.
27. Akpoviroro O, Castagne-Charlotin M, Joyce NP, Malikova MA. Assessment of the Relationship Between Protocol Adherence, Study Complexity and Personnel in Surgical Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2023.
28. Smith Z, Wilkinson M, Carney C, Grove N, Qutab B, Getz K. Enhancing the Measure of Participation Burden in Protocol Design to Incorporate Logistics, Lifestyle, and Demographic Characteristics. *Ther Innov Regul Sci.* 2021, 55 (6), 1239-49.
29. Smith Z, Bilke R, Pretorius S, Getz K. Protocol Design Variables Highly Correlated with, and Predictive of, Clinical Trial Performance. *Ther Innov Regul Sci.* 2022, 56 (2), 333-345.
30. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Assess Health Care.* 1995, 11 (3), 443-55.
31. Shiovitz TM, Bain EE, McCann DJ, Skolnick P, Laughren T, Hanina A, et al. Mitigating the Effects of Nonadherence in Clinical Trials. *J Clin Pharmacol.* 2016, 56 (9), 1151-64.
32. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ.* 2001, 10 (7), 601-15.

33. King MA, Pryce RL. Evidence for compliance with long-term medication: a systematic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2014, 36 (1), 128-35.
34. Kurzrock R, Stewart DJ. Compliance in Early-Phase Cancer Clinical Trials Research. *Oncologist*. 2013, 18 (3), 308-13.
35. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics*. 1999, 21 (6), 1074-90.
36. Slimmer L, Andersen B. Designing a Data and Safety Monitoring Plan. *West J Nurs Res*. 2004, 26 (7), 797-803.
37. Dayanandan R, Wincott E, Lay M, Haynes R, Landray M, Armitage J. Quality by design: using intelligent forms to ensure study protocol compliance and participant safety. *Trials*. 2015, 16 (2), P31.
38. Ahmed J, Mehmood S, Rehman S, Ilyas C, Khan LUR. Impact of a structured template and staff training on compliance and quality of clinical handover. *International Journal of Surgery*. 2012, 10 (9), 571-4.

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'entretien semi-directif à destination de chefs de projet.....	II
Annexe 2 : Grille d'entretien semi-directif à destination de biostatisticiens	III

Annexe 1 : Grille d'entretien semi-directif à destination de chefs de projet

Cet entretien destiné à des chefs de projet en recherche clinique a pour objectif de mieux comprendre les défis et les opportunités liés à la non-compliance dans les essais cliniques, ainsi que les stratégies et les outils utilisés pour y faire face. A travers ces 10 questions, nous souhaiterions recueillir les expériences et les opinions de professionnels sur les différents sujets qui seront abordés. Les informations récoltées lors de ces entretiens seront confidentielles et anonymes.

L'entretien se divise en trois parties (expérience professionnelle, connaissance sur le thème abordée et discussion ouverte sur la non-compliance) et durera approximativement 30 minutes.

1. Quel est votre parcours professionnel dans la recherche clinique ?
2. Avez-vous travaillé pour d'autres structures que le Centre Oscar Lambret ? Si oui, lesquelles ?
3. Sur quelles catégories d'études cliniques avez-vous déjà travaillé (RIPH I, II, III...) ?
4. Connaissez-vous la notion de « non-compliance » ? Si oui, comment la décririez-vous ?
5. Quel impact la non-compliance au protocole a-t-elle sur votre travail ?
6. Prenez-vous en compte cette notion lors de la rédaction d'un protocole d'étude ?
7. Comment agissez-vous pour limiter cette non-compliance ?
8. Avez-vous déjà été amené à amender un protocole suite à une non-compliance trop importante ?
9. Diriez-vous que la non-compliance impacte de la même manière les différentes catégories d'essais cliniques (RIPH I, II, III...) ?
10. Selon vous, quelles solutions pourraient être mises en place pour freiner ce phénomène de non-compliance ?

Annexe 2 : Grille d'entretien semi-directif à destination de biostatisticiens

Cet entretien destiné à des biostatisticiens en recherche clinique a pour objectif de mieux comprendre les défis et les opportunités liés à la non-compliance dans les essais cliniques, ainsi que les stratégies et les outils utilisés pour y faire face. A travers ces 10 questions, nous souhaiterions recueillir les expériences et les opinions de professionnels sur les différents sujets qui seront abordés. Les informations récoltées lors de ces entretiens seront confidentielles et anonymes.

L'entretien se divise en trois parties (expérience professionnelle, connaissance sur le thème abordée et discussion ouverte sur la non-compliance) et durera approximativement 30 minutes.

1. Depuis combien de temps exercez-vous le métier de biostatisticien ?
2. Avez-vous travaillé pour d'autres entreprises que le Centre Oscar Lambret ? Si oui, lesquelles ?
3. Sur quelles catégories d'études cliniques avez-vous déjà travaillé (RIPH I, II, III...) ?
4. Connaissez-vous la notion de « non-compliance » ? Si oui, comment la décririez-vous ?
5. Quel impact la non-compliance au protocole a-t-elle sur votre travail ?
6. Prenez-vous en compte cette notion lors de la rédaction de la partie statistique d'un protocole ?
7. La non-compliance peut-elle induire des biais en recherche clinique ?
8. Selon vous, peut-on réaliser une analyse statistique fiable lorsqu'il manque certaines données ?
9. Quelles actions avez-vous pu mettre en place pour freiner ce problème de non-compliance ?
10. Diriez-vous que la non-compliance impacte de la même manière les différentes catégories d'essais cliniques (RIPH I, II, III...) ?
11. Selon vous, quelles solutions pourraient être mises en place pour freiner ce phénomène de non-compliance

L'IMPACT DE LA NON-COMPLIANCE SUR LE DEROULEMENT ET L'ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES.

La **non-compliance** est un phénomène récurrent en **recherche clinique** qui affecte le bon déroulement et l'analyse des essais cliniques depuis plusieurs années. En ne respectant pas les procédures décrites au préalable dans un **protocole** de recherche, les parties prenantes d'un essai clinique s'exposent à plusieurs risques pouvant affecter la qualité des données ainsi que la sécurité des patients. Les équipes de recherche tentent de limiter ce phénomène avec la mise en place de différentes méthodes. Néanmoins, la **non-compliance** affecte encore certaines études cliniques de manière trop importante. Pour agir efficacement, il est donc important de se demander quelle est la source du problème. Quels sont les facteurs favorisant cette non-compliance ? Impacte-t-elle de la même manière toutes les études cliniques ?

A travers ce mémoire, nous tenterons de répondre à ces interrogations. Une analyse précise de la notion de **non-compliance** sera réalisée à partir d'une revue de littérature et les avis de professionnels en **recherche clinique** seront récoltés. Les **chefs de projet** et **biostatisticiens** interrogés lors d'entretiens semi-directifs donneront leur vision de la non-compliance tout en évoquant de potentielles pistes d'amélioration pouvant être mises en place dans l'avenir.

Mots-clés : **recherche clinique, non-compliance, chef de projet, biostatisticien, protocole.**

Non-compliance is a recurring phenomenon in **clinical research** that has been affecting the proper conduct and analysis of clinical trials for several years. By not respecting the procedures described in a research **protocol**, the people involved in a clinical trial expose themselves to several risks that can affect the quality of the data and the safety of the patients. Research teams try to limit this phenomenon by implementing different methods. Nevertheless, **non-compliance** still affects some clinical studies too much. To act effectively, it is therefore important to discover where the problem comes from. What are the factors that contribute to **non-compliance**? Does it affect all clinical studies in the same way?

In this paper, we will try to answer these questions. A precise analysis of the notion of **non-compliance** will be carried out based on a literature review and the opinions of professionals will be collected in interviews. **Project managers** and **biostatisticians** will give their vision of **non-compliance** while talking about potential solutions that could be implemented in the future.

Keywords: **clinical research, non-compliance, project manager, biostatistician, protocol.**