



HAL
open science

“ Médecine de ville et essai clinique dans le parcours de soins : aspects organisationnels, réglementaires, outils ”

Bruno Laviolle, Vincent Diebolt, Luc Duchossoy, Xavier Anglaret, Jehan-Michel Behier, Pierre-Henri Bertoye, Anthony Chapron, Denis Comet, Catherine Cornu, Cécile Fouret, et al.

► To cite this version:

Bruno Laviolle, Vincent Diebolt, Luc Duchossoy, Xavier Anglaret, Jehan-Michel Behier, et al.. “ Médecine de ville et essai clinique dans le parcours de soins : aspects organisationnels, réglementaires, outils ”. *Therapies*, 2022, 77 (1), pp.25-36. 10.1016/j.therap.2022.01.001 . hal-03554653

HAL Id: hal-03554653

<https://hal.science/hal-03554653>

Submitted on 30 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THERAPIES

HEADING : Ateliers de Giens 2021/Aspects organisationnels et réglementaires

« Médecine de ville et essai clinique dans le parcours de soins : aspects organisationnels, réglementaires, outils » *

Bruno Laviolle ^a, Vincent Diebolt ^{b,*}, Luc Duchossoy ^c Xavier Anglaret ^{d,1}, Jehan-Michel Behier ^{e,1}, Pierre-Henri Bertoye ^{f,1}, Anthony Chapron ^{g,1}, Denis Comet ^{h,1}, Catherine Cornu ^{i,1}, Cécile Fouret ^{j,1}, Anne Galaup ^{k,1}, Aurélie Guérin ^{l,1}, Bruno Hoen ^{m,1}, Patrick Imbert ^{n,1}, Marie Lang ^{o,1}, Anne Le Louarn ^{o,1}, Bastien Mezerette ^{p,1}, Sophie Sénéchal ^{q,1}, Tabassome Simon ^{r,1}, Pierre Traineau ^{s,1}

^a Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, CIC 1414 (Centre d'investigation clinique de Rennes, service de pharmacologie clinique), Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, EHESP, 35000 Rennes, France

^b F-CRIN, Pavillon Leriche, Hôpital Purpan (CHU de Toulouse) – Place du Dr Blayac, 31 059 Toulouse, France

^c Sanofi Aventis France, 94250 Gentilly, France

^d CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^e BMS, 92500 Rueil Malmaison, France

^f Unicancer, 75013 Paris, France

^g Université de Rennes, CHU de Rennes, INSERM CIC1414, 35000 Rennes, France

^h AFCROs & Axonal Biostatem, 92024 Nanterre, France

ⁱ INSERM CIC 1407 UMR 5558, université Claude Bernard, 69000 Lyon, France

^j Medtronic, 92100 Boulogne Billancourt, France

^k LEEM, 75858 Paris, France

^l Pfizer, 75014 Paris, France

^m Institut Pasteur, 75015 Paris, France

- ⁿ *CNGE, 94300 Vincennes, France*
- ^o *CNCR, 75014 Paris, France*
- ^p *GIRCI, Ile de France, 75019 Paris, France*
- ^q *Astrazeneca, 92400 Courbevoie, France*
- ^r *Pharmacologie clinique, hôpital Saint Antoine, AP-HP, 75012 Paris, France*
- ^s *Esante Catel, 56000 Vannes, France*

Reçu le 14 décembre 2021 ; accepté le 20 décembre 2021

***Auteur correspondant.** F-CRIN, Pavillon Leriche, Hôpital Purpan (CHU de Toulouse) – Place du Dr Blayac, 31 059 Toulouse cedex 9, France.

Adresse e-mail : vincent.diebolt@inserm.fr (V. Diebolt)

* Les articles, analyses et propositions issus des Nouveaux Ateliers de Giens sont ceux des auteurs et ne préjugent pas des propositions de leur organisation

¹ Les participants à la table ronde « Aspects organisationnels et réglementaires » des Nouveaux Ateliers de Giens 2021.

Journal Pre-proof

Résumé

La recherche clinique en médecine de ville, notamment en médecine générale, celle en 1^{ère} ligne de rencontre avec la population, est aujourd'hui un enjeu de santé publique. L'exercice de cette recherche a toutefois des spécificités qui la différencie de la recherche clinique conduite en milieu hospitalier et nécessite une adaptation de ses conditions d'exercice :

- En matière d'organisation, le développement de la recherche en médecine de ville repose sur l'appropriation de ses fondamentaux par les investigateurs, ce qui suppose leur présentation, en amont, dès le cycle initial, et une participation des praticiens à des modules de formation adaptées à la recherche en soins primaires à l'exemple de ce que plusieurs Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) ont déjà organisés. Pour compenser le mode éclaté de leur localisation, sur le modèle des équipes mobiles de recherche clinique en cancérologie (EMRC) en cancérologie, des équipes mobiles de recherche doivent mettre les cabinets de médecine générale en capacité de participer aux essais cliniques. Ceci suppose, d'une part l'allocation de financements fléchés permettant de pérenniser un socle de personnels dédiés, et, d'autre part, l'impulsion d'une dynamique nationale au travers de la mise en place d'un Institut thématique multi-organisme de « Recherche en soins primaires » associé, au plan opérationnel, à un réseau d'investigation d'envergure nationale porté par une plateforme d'excellence

- Le recours aux outils et innovations digitales (télémédecine ; recueil des données via des outils connectés ; e-consentement ; signature électronique) qui permettent de dématérialiser et délocaliser tout ou partie des actes de la recherche que ce soit pour le participant ou les équipes d'investigations.

- Une adaptation du cadre juridique afin de rapprocher le lieu de recherche du patient et non l'inverse, ce qui revient à déplacer les matériels et les investigations au plus près du patient.

- La prise en compte de l'acceptabilité du patient, avec donc le souci de limiter la perturbation que peut représenter sa participation à un protocole de recherche et la motivation du praticien en valorisant sa contribution et en apportant toutes les garanties de pertinence scientifique et d'indépendance d'exercice.

Au vu de l'analyse contextuelle, des retours d'expérience positifs et de la disponibilité de points d'appui organisationnels et digitaux facilitant la délocalisation et dématérialisation de la conduite de l'activité de recherche au plus près du patient et de son médecin, la table ronde a conclu

que des opportunités existent aujourd'hui qui favorisent le développement de la recherche clinique en médecine générale.

Il convient de s'en saisir et de profiter, sans tarder, de ce moment propice.

MOTS CLÉS

Recherche clinique ; Médecine générale ; Formation ; Motivation ; Équipes mobiles ; Digitalisation ; Dématérialisation ; Patient ; Acceptabilité

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANRS-MIE : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales - maladies infectieuses émergentes

ANSSI : Agence nationale de sécurité des systèmes d'information

ARC : attaché de recherche clinique

ARS : Agence régionale de santé

BPC : bonnes pratiques cliniques

CHU : centre hospitalier universitaire

CIC : centre d'investigation clinique

CNCR : Comité national de coordination de la recherche

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

COVID : *coronavirus disease*

CPP : comité de protection des personnes

CRC : centre de recherche clinique

CSP : code de la Santé publique

CUMG : centre universitaire de médecine générale

DMG : départements de médecine générale

DRI : direction de la recherche et de l'innovation

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMRC : équipes mobiles de recherche clinique en cancérologie

EPST : établissement public à caractère scientifique et technologique

FDA : *Food and Drug Administration*

GIRCI : Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation

ICH : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

ITMO : institut thématique multi-organisme

MERRI : missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation

MSPU : maison de santé pluridisciplinaire universitaire

ONDAM : objectif national des dépenses d'assurance maladie

PRO : *patient report outcome*

PUI : pharmacie à usage intérieur

RGPD : règlement général sur la protection des données

SIGAPS : système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques

SSR : soins de suite et de réadaptation

TEC : technicien de recherche clinique

URC : unité de recherche clinique

Le thème de la participation de la médecine de ville, en particulier des médecins généralistes, « 1^{ère} ligne de front » de la couverture sanitaire de la population française et du parcours de soins, a déjà fait l'objet de plusieurs études, réflexions, retours d'expériences. Les participants de la table ronde dont l'analyse et les recommandations sont ici présentées, conscients que beaucoup d'autres professionnels de la santé en ambulatoire pourront bénéficier de la réflexion, ont choisi de focaliser leur démarche sur l'implication de la médecine générale en recherche clinique. L'enjeu principal est d'inclure dans des essais cliniques la population générale et non des patientèles sélectionnées, condition permettant de développer des recommandations professionnelles, des stratégies de soins, des thérapeutiques, adaptées aux typologies de patients les plus prévalentes [1]. Si les universitaires de médecine générale rédigent des thèses et des recherches sur leurs thèmes de prédilection en utilisant les méthodes appropriées, par exemple la recherche qualitative, en revanche peu d'essais cliniques randomisés portant sur des médicaments ou des dispositifs médicaux sont effectivement réalisés en ville.

Pour planter le décor, on peut constater que si la recherche clinique en médecine générale existe depuis longtemps [2], elle se heurte en France à des difficultés spécifiques, et se singularise de la situation d'autres pays voisins, le Royaume-Uni par exemple qui dispose d'un réseau national de médecine générale structuré.

Les obstacles les plus souvent cités comme freins à la recherche clinique en médecine de ville sont liés à trois facteurs, i) la fragmentation de la démographie médicale d'abord, ceci étant le propre de la médecine libérale et de la liberté d'installation, ii) le manque à la fois de pratique et de disponibilités de ces potentiels investigateurs, iii) la croissance continue de la demande de soins liée à des modalités techniques de prise en charge de plus en plus complexes laissant peu de temps pour se consacrer à la recherche dans la temporalité de la consultation de médecine générale. Les médecins généralistes français suivent une file active moyenne de 900 patients en tant que médecins traitants. Le temps de consultation est contraint et dure en moyenne 16,7 min par patient pour répondre à 2,6 motifs ou problèmes divers et variés, puisque c'est la spécificité de la médecine de premier recours [3].

Les experts de la table ronde ont pris en compte dans leurs recommandations un faisceau de facteurs nouveaux qui créent un contexte différent et font évoluer la pratique de la médecine ambulatoire. La crise sanitaire qui sévit depuis bientôt deux ans à travers le monde, a montré la nécessité de pouvoir tester, très rapidement, dès la détection d'une infection au *coronavirus disease* (COVID) des traitements innovants et des candidats vaccins. Le rôle sentinelle de repérage et la capacité d'investigation et de participation aux protocoles de recherche des praticiens de 1^{ère} ligne sont apparus de plus en plus nécessaires. L'universitarisation de la médecine générale, les maisons de santé qui ont émergé et maillent le territoire, et les techniques liées à la digitalisation des pratiques autorisent et facilitent une participation plus soutenue des médecins de ville. Le sujet est d'actualité et au cœur de plusieurs rapports récents dont celui du Pr Patrick Rossignol « Essais cliniques en contexte épidémique » [4]. L'amélioration du recrutement dans les essais ambulatoires et la participation des professionnels de santé de 1^{er} recours à l'inclusion des patients a également fait l'objet d'une saisine de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales - maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) par le ministre de la Santé début juin 2021.

Le présent article s'appuie sur la réflexion de quatre sous-groupes mis en place dans le cadre de la table ronde, l'un sur les questions d'organisation, le second sur le recours aux innovations technologiques et outils facilitateurs, le troisième sur le cadre juridique qui encadre la recherche, la pratique et ses évolutions récentes, le dernier enfin sur les critères d'acceptabilité des patients et la

motivation des praticiens. Ces quatre thèmes constituent les pierres angulaires du développement de la recherche clinique en médecine générale qui constitue aujourd'hui un enjeu de santé publique.

Organiser la recherche clinique en médecine de ville en prenant en compte ses spécificités d'exercice

En terme d'organisation de l'activité de recherche clinique, les spécificités de l'exercice en ville à prendre en compte sont diverses et se distinguent souvent de celles rencontrées à l'hôpital : des thématiques de recherche propres, la possibilité de toucher et d'inclure dans la recherche des personnes rarement incluses (défavorisées, rurales, etc ...), une grande diversité des modes d'exercice (cabinets de groupe ; maîtres de stage ...), le manque de temps dédié à la recherche, parfois un manque de locaux et enfin un manque de soutien à la recherche par du personnel approprié.

Sensibiliser et former les praticiens de ville

Le développement de la recherche en soins primaires dépend de la mise en lumière pendant la formation des praticiens, en formation initiale et pendant l'internat, comme en formation continue, de l'intérêt de participer à des recherches. En effet, produire des résultats scientifiques solides est une pierre angulaire de la médecine basée sur les preuves. Pour cela, un niveau minimal de connaissance des investigateurs en méthodologie de la recherche et des bonnes pratiques cliniques (BPC) est requis. La formation à la recherche fait d'ailleurs partie du parcours de formation médicale continue des médecins généralistes. Il existe des formations aux BPC ou à la méthodologie de la recherche, parfois centrée sur les problématiques de soins primaires, proposées par certains groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation (GIRCI)¹. Le GIRCI Grand-ouest propose ainsi une formation spécifique de recherche en soins primaires. Le GIRCI Île-de-France propose gratuitement une plateforme Web d'auto-évaluation des connaissances et de la maîtrise des BPC en recherche clinique

¹ Les GIRCI sont en charge du développement et de l'animation de la recherche clinique sur leurs territoires, ils orientent les porteurs de projets et appuient les actions de recherche appliquée en santé portées par les établissements de santé ou les structures de médecine de ville.

réalisable entièrement à distance. Ces outils et supports de formation pourraient être ouverts aux praticiens de ville ou au niveau national (ex DIU FIEC, pour la formation des investigateurs en essais cliniques, déjà ouvertes à tout médecin intéressé par la recherche.) et pourraient être complétées par des formations spécifiques dans le cadre du développement professionnel continu, celle-ci bénéficiant d'une valorisation à définir afin d'inciter les médecins généralistes à y participer.

Permettre à la recherche d'aller vers le patient : équipes et unités mobiles de recherche

Si l'on veut donner accès à la recherche aux patients non hospitalisés, il est nécessaire de proposer des organisations locales permettant aux personnels de recherche d'aller à leur rencontre, là où ils se trouvent : à leur domicile, leur lieu de travail ou de vacances, leur lieu de scolarisation, un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), un établissement de soins de suite ou de réadaptation (SSR) ou même une structure médicale dont le cabinet d'un médecin de ville, une maison ou un centre de santé, une clinique, un centre hospitalier ...

Des équipes mobiles d'investigations composées de personnels infirmiers, de techniciens d'études cliniques, de médecins d'investigation permettent de pratiquer les actes requis par la recherche sans avoir à déplacer les patients vers des structures de soins. L'Institut national du cancer et le ministère de la Santé ont mis en place en 2006 des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) afin de soutenir les chercheurs des établissements de soins ayant une activité émergente de recherche en cancérologie et ainsi, favoriser leur participation aux essais cliniques. Les EMRC apportent une aide aux investigateurs dans toutes les activités relevant de la recherche clinique, dans les établissements privés ou publics [5], et sont souvent mutualisés entre établissements. Si les actes de soins ambulatoires sont depuis longtemps réalisés à domicile, certains actes liés à la recherche, la gestion des produits de la recherche, leur reconstitution et/ou administration des produits et surveillance après leur administration, la gestion des prélèvements biologiques, le techniquage des échantillons avant transfert vers les lieux de stockage, sont des points d'attention particuliers.

Un bus recherche est utilisé à Genève depuis 1992 pour réaliser des études principalement épidémiologiques, telles que l'étude décrite par Sandoval 2021 [6]. Ces unités mobiles de recherche peuvent avoir des équipements et des fonctions variables et permettent de pallier les espaces insuffisants de nombreux cabinets médicaux, apporter du temps pour le médecin généraliste avec une équipe mobile dotée d'un médecin en capacité d'informer les patients, de recueillir leur consentement,

de randomiser et de saisir les données dans le e-CRF. Une unité mobile d'investigation clinique vient d'être mise en place au centre d'investigation clinique (CIC) du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes sous forme d'un véhicule équipé permettant de réaliser toutes ou partie des différentes tâches décrites ci-dessus. Le modèle économique de ce type d'organisation doit être précisé avec analyse des coûts de déplacement et le financement de l'achat et de l'entretien du véhicule et du matériel qu'il transporte. A titre d'exemple, le véhicule rennais et son matériel ont été co-financés par l'ARS, la région Bretagne et Rennes métropole, les coûts de fonctionnement devraient être supportés par le CHU et les protocoles de recherche. Le statut juridique de ce type de lieu est abordé plus avant dans le § « réglementation ».

Mettre en place des circuits spécifiques portés par des organisations nationales et locales

La structuration de la recherche en médecine de ville peut s'appuyer sur des organisations existantes telles que les sociétés savantes, les organismes de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale [INSERM]), le collège national des généralistes enseignants (CNGE), les départements de médecine générale (DMG), les centres d'investigation clinique (CIC) et les Directions de la recherche et de l'innovation (DRI) des CHU. De même les centres universitaires de médecine générale (CUMG), les maisons de santé universitaires, et la présence d'internes de médecine générale dans les cabinets des maîtres de stage devraient favoriser l'émergence et la conduite d'études cliniques en médecine générale.

Ces structures manquent toutefois d'expertises pour la conception, les soumissions réglementaires, et la conduite des études cliniques en ville. Le groupe de travail a identifié plusieurs pistes d'amélioration :

- Une augmentation du nombre d'universitaires en médecine générale, le financement d'années recherche, de bourses de doctorats d'université.
- L'appui aux réseaux locaux ou régionaux d'investigateurs tels que les maîtres de stages universitaires de médecine générale, par la mise à disposition de temps chef de projet pour concevoir et conduire des projets de recherche clinique.
- L'implication et l'appui de structures d'expertise comme les CIC, les unités et centres de recherche clinique (URC, CRC), et les DRI hospitalières qui doivent être en capacité d'offrir une

aide et des interlocuteurs compétents et disponibles pour venir en soutien au montage et à la conduite de projets en médecine de ville : aide à la conception de projets, supports méthodologiques, aide au montage et à la réponse aux appels à projets, veille réglementaire adaptée à la recherche en soins primaires. Elles peuvent également participer à la gestion des personnels recrutés pour la recherche en soins primaires : chef de projets, attachés de recherche clinique (ARC) ou techniciens d'études cliniques (TECH), médecin études cliniques. L'initiative mise en place au CHU de Nantes constitue une expérience intéressante avec la création d'un pôle fédératif de recherche en soins primaires sous forme d'un consortium fédérant les acteurs et structures impliquée en soins primaires (UFR de santé, écoles de formation, représentant des équipes de soins primaires / maison de santé pluridisciplinaire universitaire (MSPU) du réseau de recherche, CHU, l'assurance maladie, l'Agence régionale de santé (ARS), le Conseil régional, et les différents acteurs participants aux travaux de recherche et les professionnels impliqués (URPS, CPTS, fédération des maisons de santé, ordres..).

- Des appels à projets spécifiques à la recherche en médecine de ville sont à encourager, comme devrait être valorisée et encouragée la participation de médecins généralistes aux projets de recherche clinique des établissements de soins.

Reste l'échelon national où une organisation fédérative en capacité de développer, faciliter et de coordonner l'activité de ces pôles fédératifs de soins primaires est à mettre en place. Elle comporterait deux axes complémentaires, scientifique et opérationnel :

- Création d'un institut thématique multi-organisme (ITMO) de « Recherche en soins primaires » ayant un rôle de coordination et d'animation nationale d'ordre scientifique, sur le modèle des ITMO d'Aviesan hébergés dans les établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST), à l'instar de ce qui se fait à l'étranger pour la recherche en soins primaires (ex : Oxford, Cambridge, Harvard, UCL).
- Complété par la labélisation et l'accompagnement par une plateforme d'excellence (type Infrastructure F-CRIN) d'un réseau d'envergure nationale fédérant les expertises et les capacités d'investigation clinique ambulatoires avec le financement correspondant.

Prévoir des financements dédiés

Quel que soit le dispositif choisi, son déploiement est conditionné par l'allocation de financements fléchés permettant de pérenniser un socle de personnels dédiés (chefs de projets, coordination des réseaux d'investigateurs, ...). Ces financements pourraient venir d'une enveloppe « missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation » (MERRI) fléchée intégrant la valorisation du système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques (SIGAPS) des publications issues de la recherche en médecine générale. La Caisse nationale d'Assurance maladie pourrait participer à ce financement via l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) ambulatoire. Les ARS pourraient également financer un temps socle de chef de projet ou de coordinateur de la recherche en soins primaires au niveau d'une structure ou d'une fédération pour dynamiser la recherche et apporter un appui aux investigateurs. Enfin, l'activité de recherche pourrait apparaître dans les points ROSP (rémunération sur objectifs de santé publique du médecin traitant de l'adulte, annuelle et ouverte à tout médecin traitant libéral et conventionné) pour la reconnaissance et la valorisation de l'exercice de la recherche en cabinet.

Des appels d'offres spécifiques tel que « RESPIR », appel à projets lancé par la DGOS en 2021 et instruit par les GIRCI sont à pérenniser et améliorer que ce soit sur les aspects de calendrier, du choix des thèmes, et la constitution des jurys de façon à représenter au mieux la recherche ambulatoire. Ils assureraient notamment le financement de ressources humaines par projet de recherche.

Impact et conditions d'utilisation des outils numériques et des innovations technologiques

Aujourd'hui beaucoup d'outils et services en particulier numériques sont à disposition des promoteurs et des investigateurs, permettant d'assurer la dématérialisation de tout ou partie des actes de la recherche que ce soit pour le participant ou les équipes d'investigations.

La crise sanitaire a été un catalyseur indéniable dans un système déjà réceptif à la mise en œuvre de concepts et d'outils qui pré-existaient pour certains depuis longtemps, mais non encore intégrés dans le cadre et la pratique de la recherche.

Ces outils incluent les téléconsultations, l'information des patients et le recueil de leurs consentements dématérialisés, ainsi que le suivi sur les bases de données médico-administratives, à

l'instar de l'étude de Boulware [7], entièrement réalisée de cette façon, avec livraison des traitements alloués par randomisation au domicile des patients.

On peut imaginer une multitude de schémas adaptés au patient, à la typologie de l'étude et à la pathologie. On peut envisager que les patients soient vus initialement et inclus en ville et que certain(e)s évaluation/examens techniques soient réalisés à l'hôpital, que les patients soient inclus à l'hôpital et que tout ou partie du suivi soit réalisé en ville. Ce retour du patient à son domicile et à sa vie quotidienne facilite l'acceptation de participer au protocole et le recueil de données en vie réelle.

Cette appropriation des nouveaux outils dépend d'un certain nombre de facteurs à prendre en compte :

- Privilégier la mise en place dans les recherches d'outils et services déjà validés, autorisés et utilisés en pratique courante et de ne pas intégrer un objectif de validation de l'outil ou d'un service dans la même recherche.
- Décrire de manière transparente et détaillée dans le dossier de soumission aux autorités compétentes, les outils et services proposés en ciblant particulièrement, leur intérêt, le processus d'usage et la sécurisation.
- Veiller à la protection des données en tenant compte du niveau de participation des personnes à l'essai

À ce jour la décision concernant les modalités de contractualisation avec le promoteur ou son représentant, qui pourrait se faire, par souci de simplicité et rapidité, par « cabinet » ou regroupement de médecins généralistes, dépend de l'outil et/ou du service sous-traité et de de l'interprétation par le promoteur des recommandations fixées par ICH-GCP (R2) – 4.5 et 4.6

La réflexion s'est focalisée sur quatre types de technologies numériques de dématérialisation des recherches :

Télémédecine / téléconsultation

Le Code de la santé publique définit la télémédecine comme (des) « Actes médicaux réalisés à distance au moyen de dispositif utilisant les technologies de l'information et de la communication ».

La téléconsultation fait partie des cinq actes de télémédecine définis par la HAS en 2019 :

« La téléconsultation permet à un professionnel de santé « de donner une consultation à distance à un patient ».

Dans le cadre des recherches, la télémédecine / téléconsultation peut permettre d'assurer une visite, ou de surveiller l'administration d'un produit de la recherche afin d'assurer la sécurité des patients en combinaison si nécessaire avec la présence d'une infirmière réalisant l'administration du produit et/ou des mesures de constantes.

Le recours à des visites de suivi dématérialisées dans une recherche doivent être clairement décrits dans le protocole et la notice d'information au patient. Ce point devra être présenté au patient lors de l'explication orale, et le consentement donné expressément sur cette modalité. Afin d'en simplifier la mise en place, il semble judicieux d'avoir préférentiellement recours à des moyens de télémédecine / téléconsultation utilisés dans le cadre du soin courant. Si tel n'est pas le cas, le dispositif devra être validé que ce soit au plan de la sécurisation des données, de la compatibilité avec les différents terminaux, de faisabilité pour les patients et les centres et de conformité au RGPD après avoir bien entendu évalué l'adéquation de cette modalité en termes de risques pour la santé de la personne. Il faudra aussi s'interroger sur le biais de recrutement potentiel engendré par cet usage s'il est rendu obligatoire ; l'usage des outils de prise de rendez-vous en ligne pourrait en être un bon indicateur.

Les instances nationales et internationales s'interrogent sur la validité en termes de « bonnes pratiques cliniques » (BPC) des données recueillies par ce moyen et sur la nécessité ou non de procéder à l'enregistrement de ces consultations à distance. Le domicile du patient est un lieu de soins. La question est de savoir s'il est également un lieu dans lequel peuvent être réalisés des actes de recherche. La réponse est positive, sous réserve que les actes pratiqués soient compatibles avec ce lieu d'exercice en termes de sécurité pour la personne. Pour l'expérimentation au domicile de patients d'un produit de santé à l'essai n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de marquage CE et qui ne constitue donc pas un acte de soins validé et courant, la réglementation devra être précisée.

E-information et e-consentement

L'information du patient et le recueil de son consentement à distance facilitent la présentation de la recherche avant d'entamer un processus de recueil du consentement et permet un accès électronique continu du patient à l'information actualisée.

E-information et e-consentement n'ont pas les mêmes implications et ne sont pas soumis aux mêmes contraintes :

- La *e*-information ne pose pas de problème particulier car elle correspond à une présentation sous un format différent des éléments permettant au patient de décider de participer ou de ne pas participer à la recherche. Le mode « *e* » permet de proposer de l'interactivité au patient qui peut consulter des informations à géométrie variable en fonction de son besoin et de son niveau de connaissance scientifique. Se pose toutefois la question de l'authentification de la personne qui va recevoir les informations et la confidentialité du mode de transmission de ces informations, qui combinent des informations médicales et des données nominatives. Cette information doit être soumise au Comité de protection des personnes (CPP) pour approbation.
- Le *e*-consentement pose des questions plus complexes et des discussions sont en cours, menées par les instances sur des éléments opérationnels et réglementaires. Un des principaux points de discussion concerne la mise en place d'un moyen permettant d'assurer que la personne sollicitée est la personne qui signe et ce avec une preuve suffisamment fiable et robuste. Le *e*-consentement n'est pas refusé *a priori* mais sa mise en place est conditionnée au respect de recommandations qui font l'objet d'un groupe de travail au niveau de la Commission européenne dans le cadre du *Clinical Trial Expert Group*. En France un groupe de travail sur les modalités d'information et de recueil du consentement a été mis en place en 2020 par le ministère de la Santé. Le développement des solutions informatiques permettant des signatures électroniques sécurisées est un élément favorable à l'utilisation de cette méthode. Il est recommandé que ce point soit abordé dans les prochaines versions des méthodologies de référence éditées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Il n'est probablement pas applicable à tout type d'étude et de pathologies.

Recueil de données via des outils connectés

L'utilisation d'outils connectés incluant les « *patient report outcome* » (PRO) pour le recueil de données chez le patient ou dans le centre n'est pas abordé ici car il a déjà été détaillé dans une

précédente session des Ateliers de Giens [8]. Il est préconisé d'utiliser des solutions validés et utilisées en pratique courante.

Une interrogation résiduelle concerne la reconnaissance à terme par les autorités des données collectées et de leur intégration dans les dossiers cliniques.

Signature électronique

La signature électronique des différents documents de la recherche par tous les acteurs, qui permet de réduire les délais de recueil, est un point majeur impactant et simplifiant la mise en place et la conduite des recherches. La signature électronique est en cours de déploiement et de reconnaissance par l'ensemble des acteurs en France. Le Comité national de coordination de la recherche (CNCR), représentant la valence hospitalière de la recherche clinique, a préconisé à ses adhérents que l'outil utilisé pour la signature soit référencé par l'Agence nationale de sécurité des systèmes d'information (ANSSI) conformément au Règlement européen eIDAS [9].

Cependant il n'est pas possible de préconiser de façon générale le niveau de sécurité à mettre en place au regard des différents documents, outils et services, car d'une part des scénarii différents sont à considérer (présentiel/distanciel notamment), d'autre part les exigences des acteurs et notamment des promoteurs ne sont pas homogènes, chacun étant libre de fixer le niveau de sécurité qui lui semble approprié au regard de son évaluation du risque. Le règlement eIDAS préconise d'utiliser des systèmes permettant d'atteindre un niveau de signature électronique dite « qualifiée » évitant le renversement de la charge de la preuve de l'authenticité de la signature. Une conformité avec le 21 CFR part 11 et GXP, normes définies en 1997 par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour la soumission de documents en format électronique dans le cadre de recherches, peut être envisagée mais n'est pas un pré-requis minimum étant donnée la difficulté technique d'utilisation par les investigateurs.

D'autres formes de digitalisation ou d'utilisation des fonctions nouvelles contribuent à faire évoluer le schéma traditionnel de conception et réalisation d'un essai clinique. Elles n'ont pas été toutefois approfondies par le groupe de travail car n'intervenant pas directement dans la dématérialisation des procédures. Sont à citer :

- Le recrutement via les réseaux sociaux et internet font aussi partie des outils et services pouvant participer à la simplification pour la participation et l'accès aux recherches.
- La formation des équipes d'investigation et la mise en place des études à distance grâce au *e-learning* et les visio-conférences avec enregistrement de la preuve.
- Le *e-monitoring* bien qu'étant un sujet critique, a été jugé hors du périmètre de réflexion car il n'impacte pas directement la participation aux recherches des patients.

Le cadre juridique d'exercice de la recherche clinique en médecine générale

Comme évoqué précédemment, dans les essais ambulatoires, le lieu de recherches doit se rapprocher du patient, ce qui, exprimé autrement, revient à déplacer les matériels et les investigations au plus près du patient, plutôt que de faire se déplacer le patient inutilement. Ce postulat répond aux exigences de l'article L.1121-2 du code de la Santé publique (CSP) qui précise qu'« *Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée : (...) si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche (...).* » Force est de constater que des obstacles juridiques sont souvent avancés comme pouvant bloquer la réalisation des essais cliniques en ville, dont le statut du lieu de recherche et de l'investigateur lorsqu'il se trouvent en dehors d'un établissement de santé et la problématique de dispensation des traitements de l'étude en l'absence de pharmacie hospitalière. Une lecture approfondie des textes en vigueur suggère pourtant, contrairement aux idées reçues, la possibilité juridique de réaliser des études ambulatoires ou dématérialisées, cette relative ouverture du cadre juridique devant s'accompagner toutefois de clarifications et de certains aménagements de la réglementation.

Il semble dès lors important d'exposer clairement les fondements juridiques permettant la réalisation de telles recherches.

Définition du « lieu de recherches » et du « centre »

Le lieu de recherche est cité à l'article L.1121-1 du CSP mais non défini. On se reportera à l'article 1.33. de la Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain : « *Lieu mentionné à l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique, y compris lieu de soins, service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale.* »

Le lieu peut ainsi être physiquement réparti sur plusieurs localisations/sites, le patient pouvant pour les besoins de la recherche se rendre sur des plateaux médico-techniques distants du lieu de recherches physique dépendant directement de l'investigateur. Le lieu de recherches est une entité travaillant sous la direction et la surveillance de l'investigateur, qui s'engage sur la sécurité de la personne et la qualité des données

Le CSP prévoit dans son article L 1121-13 les cas particuliers dans lesquels le lieu de la recherche doit être autorisé par l'ARS compétente, déterminant ainsi les frontières du lieu de la recherche. En France la notion de lieu n'a jamais été explicitée clairement vis-à-vis du lieu de soins, ni vis-à-vis de la prise en charge délocalisée des patient (centres « satellites ») ou encore vis-à-vis du lieu des actes principaux de la recherches par rapport aux autres actes nécessaires à la recherche effectués dans les conditions de la pratique courante ou non (ce qui renvoie à la notion « d'acte usuel » de l'article L1121-13 du CSP). La recherche clinique pourrait être ainsi entendue comme se déroulant dans un espace géographique étendu et la notion de lieu de recherche devrait être clarifiée et entendue comme le lieu au sein duquel le professionnel de santé effectue sa consultation (y compris une téléconsultation) ou l'acte paramédical le cas échéant.

De même, le domicile du patient est un lieu de soins qui peut devenir un lieu de recherche ou une composante du lieu de recherche dans laquelle l'investigateur ou des professionnels de santé peuvent intervenir. Comme pour tout autre lieu de recherches, il doit répondre aux exigences de l'alinéa 1 de l'article L. 1121-13 du CSP qui précise que « *Les recherches ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.* » et dans le cas d'une recherche interventionnelle l'acte usuel, défini comme l'acte autre que celui que le professionnel pratique usuellement dans le cadre de son activité, doit être entendu comme l'acte de prise en charge adaptée et sécurisée – même nouveau – effectué dans le cadre de la recherche autorisée. Notons que l'article 28 du PLFSS 2022 (actuellement en révision auprès du Conseil Constitutionnel) [10] souhaite introduire la notion de domicile des patients dans l'article L.1121-13 précédemment cité.

Le centre est une notion méthodologique, non définie dans le CSP, mais précisée dans le guide E9 du processus d'harmonisation *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) au paragraphe 3.2. intitulé « *Multicentre trials* ». Ce paragraphe du guide ICH E9 n'exclut pas la notion de centre regroupant plusieurs cliniciens recrutant sur plusieurs lieux, appelés « *sub-investigators* », mais précise que la notion de centre (de dimension variable donc et qui correspond donc à une notion d'espace plutôt que de lieu géographique unique) doit être définie pour l'essai considéré et que des mesures d'harmonisation des pratiques dans les différentes composantes du centre doivent être mises en œuvre.

Définition et responsabilité de l'investigateur

L'investigateur est défini par l'article L.1121-1 du CSP comme « *La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.* »

Cet article précise de plus que « *lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur* ». Les notions de « co-investigateurs » et d'équivalents des « sub-investigateurs » définis dans la réglementation des Etats Unis d'Amérique et dans les ICH n'existent pas en droit français même si les BPC désignent « *le collaborateur de l'investigateur* » qui peut exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non.

En l'absence de définition précise des lieux de recherche et des collaborateurs de l'investigateur pouvant exercer sur des lieux distincts pour la recherche, avec des actes de soins ou certains actes de la recherche, il est difficile de qualifier juridiquement ces lieux et ces personnes.

La notion d'investigateur « coordonnateur de centre » avait été envisagée pour les recherches menées chez des investigateurs de ville lors de la modification du droit pharmaceutique pour permettre la centralisation chez ce « coordonnateur » de médicaments expérimentaux pour distribution à un groupe d'investigateurs (cf infra).

Il est souhaitable que l'exercice d'une même recherche dans plusieurs composantes d'un espace de recherche étendu géographiquement, sous la responsabilité d'un « *principal investigator* » relayé par l'équivalent de « *sub-investigators* » au sens Nord-Américain des termes, soit rendue possible, ceci sous condition de prévoir des mécanismes pour que la « surveillance et la direction de la recherche » soient réalisables à distance selon les mêmes référentiels qualité. À ce sujet, l'article 28 du PLFSS 2022 (actuellement en révision auprès du Conseil Constitutionnel) instaure la notion « d'investigateur coordinateur par site ou territoire » dans le cas de recherches réalisées par plusieurs investigateurs sur plusieurs sites ou territoires en France.

Les membres de la table ronde appellent de leurs vœux une clarification de ces notions de lieux, site et territoire en vue de faciliter la mise en œuvre de recherches tout en préservant la sécurité des personnes et la transparence sur l'identité des intervenants.

Ces modalités de mise en place d'une recherche dans plusieurs composantes géographiques d'un lieu de recherche, assimilable à un « centre unique » permettrait en outre de simplifier et d'accélérer le système de contractualisation, de limiter le nombre de centres ouverts et de potentialiser le nombre de patients inclus dans chaque composante du lieu de la recherche pour une étude clinique donnée.

Distribution des médicaments

Préalablement au choix d'une modalité de distribution de médicaments expérimentaux ambulatoires, le niveau de connaissance du profil de sécurité du médicament dans l'indication donnée doit être évalué et précisé.

Sur le plan réglementaire trois points sont à considérer concernant le circuit du médicament dans le cadre d'une recherche.

Le tirage au sort et la distribution vers plusieurs lieux générateurs de données identifiés sous un même centre.

Actuellement l'expédition de traitements au patient est possible depuis une pharmacie à usage intérieur (PUI). Pour les produits nécessitant des modalités d'administration autre que per os, en

fonction de la typologie du produit il est possible d'envisager l'auto-administration ou l'administration par une infirmière. Pour des raisons de sécurité et comme évoqué ci-dessus, cette administration peut être associée à une téléconsultation avec le médecin-investigateur avant, pendant et après l'administration. En cas de recours à une infirmière, il est envisageable que celle-ci transporte le traitement de la pharmacie au domicile de patient pour le lui administrer (comme elles le font quotidiennement dans le cadre du soin) ; en fonction des spécificités du produit, le traitement pourra être reconstitué à la pharmacie ou chez le patient ou dans l'unité mobile d'investigation évoquée ci-dessus.

L'article R 5124-3-1 du CSP dispose dans son alinéa 3 que « *Lorsque la recherche biomédicale se déroule hors d'un établissement mentionné à l'article L. 5126-1 disposant d'une pharmacie à usage intérieur, la mise à disposition de médicaments expérimentaux par un investigateur défini à l'article L. 1121-1 à d'autres investigateurs peut être effectuée à titre exceptionnel. Elle est mentionnée dans les éléments du protocole prévus à l'article R. 1123-20 et s'effectue en accord avec le promoteur et dans le respect des bonnes pratiques cliniques prévues à l'article L. 1121-3 du CSP.* » Cet article, créé dans le Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, répondait à un souhait de facilitation des recherches réalisées par des praticiens libéraux. Ce texte faisant de l'investigateur un « pro-pharmacien » centralisant et distribuant les produits, s'il est totalement opérationnel, n'est que trop peu utilisé. Il serait à toiletter pour y ajouter les médicaments auxiliaires.

La distribution des médicaments expérimentaux ou auxiliaires par les pharmacies d'officine

La législation n'aborde cette question que dans le cadre de recherche utilisant des produits autorisés. L'article D 5125-45-1, suite au Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, prévoit que « *Les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre des dispositions du 1° ou du 2° du III de l'article L. 1121-16-1 peuvent être dispensés par les officines, s'ils figurent sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale (AMM et conditions du remboursement), et sous réserve que : 1° les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication autorisée ; 2° la conception de la recherche ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier ; 3° ces recherches portent sur des médicaments qui, dans le cadre du soin, sont dispensés en officine ; 4° les patients auraient reçu ces*

médicaments s'ils n'avaient pas été inclus dans ces essais cliniques ; 5° le promoteur ait mis en place des méthodes spécifiques de suivi de l'observance et de la traçabilité »².

Cet article codifié dans le code de la santé publique permet la centralisation et la dispensation des médicaments à l'essai et auxiliaires, par les pharmacies d'officines. Cependant, l'arrêté précisant les modalités des règles d'observance et de traçabilité n'a pas été publié. Les membres de la Table ronde proposent que les critères de distribution soient élargis en intégrant les médicaments en développement dans ce dispositif sous certaines conditions à définir dont, par exemple, la connaissance de leur profil de sécurité.

La distribution des médicaments expérimentaux auprès des patients

Lors de la crise sanitaire, les autorités françaises ont publié des recommandations permettant, en cas de nécessité, la délivrance au domicile des patients des traitements expérimentaux, soit à partir des PUI des hôpitaux, soit à partir des dépôts de distributeurs.

Les exigences étaient :

1. L'absence de déplacement inutile des patients ou déplacement limité au maximum ;
2. Le transport des produits dans le respect des conditions de température et d'environnement définies par le promoteur en lien avec le fabricant ;
3. Le respect des dispositions du règlement général sur la protection des données (RGPD) et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée ainsi que des principes posés dans la méthodologie de référence (MR 001) adoptée par la CNIL.

À noter que le § 2.3.2 de la MR 001, relatifs aux sous-traitants (transporteurs ou distributeurs distincts du promoteur), permet sous certaines conditions la livraison des produits auprès des patients.

La prise en compte des critères d'acceptabilité des patients et de motivations des praticiens.

La recherche en soins primaires se structure et se développe en France sous l'impulsion des autorités de santé et des universitaires de médecine générale, progressivement rejoints par les autres acteurs

² Cet article est suspendu depuis 2019. Les travaux d'élaboration des projets de texte sont en voie de finalisation.

médicaux et paramédicaux de soins primaires. Si la recherche en médecine de ville peut s'exercer dans de larges champs, une diversité de lieux, avec de multiples professionnels [11] il est illusoire de vouloir la développer sans questionner sa faisabilité du point de vue des patients et des praticiens [12].

Vouloir dupliquer en ville la recherche clinique telle qu'elle est menée à l'hôpital est un non-sens et la certitude d'un échec. La temporalité de la consultation de médecine générale conditionne cette faisabilité, pour le patient comme pour le médecin. Alors que la recherche clinique en structure hospitalière bénéficie d'un temps long de présence du patient « dans les murs » et d'une multiplicité de professionnels et interlocuteurs sur site, au lit du malade, que ce soit en hospitalisation complète ou de jour, la « fenêtre » de recrutement et d'inclusion des consultants en médecine générale est très courte. Ceci constitue un double obstacle puisqu'il faut que le médecin saisisse l'opportunité de ce temps très court pour présenter la recherche à son patient et le convaincre d'y participer. La motivation du praticien et l'acceptabilité de son patient constitue donc un élément clé de faisabilité de la recherche.

Acceptabilité des patients

L'acceptabilité des patients dépend du moment de proposition de la recherche au patient, du praticien qui la propose, et de l'organisation propre de l'étude.

Proposer l'essai au moment opportun

C'est aisé si le motif de consultation est en lien avec le projet de recherche. Mais si le patient présente les critères d'éligibilité à une étude alors qu'il consulte son médecin généraliste pour un motif tout autre, l'adhésion au projet sera plus difficile et peut nécessiter de prévoir secondairement un échange spécifique, qui exige du médecin une démarche pro-active de screening de sa patientèle et de consultations dédiées. Les patients éligibles peuvent être identifiés par requête sur la base de données

du dossier médical par exemple, sur des bases référençant des volontaires (cas le plus rare mais la base de volontaires développée dans le cadre de CoviReivac, plateforme nationale d'expérimentation de candidats vaccins COVID est un exemple) ou au fil des consultations avec le médecin généraliste. Parfois une recherche d'éligibilité sur le fichier patient du médecin peut être nécessaire pour engager des sollicitations ciblées. A ce titre une harmonisation du recueil de données informatisées des médecins généralistes est à encourager, ce qui faciliterait, par la compilation de ces données, les études de faisabilité, le recrutement dans les essais cliniques, voire des études de cohorte d'envergure.

Un investigateur connu favorise la participation du patient

La participation peut être proposée par le médecin traitant ou le spécialiste qui le suit habituellement. Le fait qu'il s'agisse d'un praticien qu'il connaît, favorise la confiance du patient, permet une présentation et une contextualisation de l'étude adaptées à sa singularité. Il peut s'agir de donner l'information sur l'étude puis de déléguer l'inclusion mais le contact initial du soignant habituel est l'élément clé.

Une recherche la plus proche possible de la prise en charge habituelle en médecine de ville

L'organisation de l'essai mettra en balance son déroulé *in situ* au cabinet du médecin généraliste versus en centre dédié sur les items suivants : logistique, contraintes, coûts, temps, interlocuteurs (in)habituels, rythme de suivi proche des habitudes...

Comme le prévoit la réglementation en vigueur tout éloignement de l'environnement quotidien du patient et de ses modalités habituelles de recours aux soins est financièrement compensé via une indemnisation du patient (transports, perte de jours travaillés...). Les éléments éloignés du rythme de consultations habituel pourront être dématérialisés et envoyés par le patient régulièrement : envoi d'auto-questionnaires, de données anthropométriques (poids, saturation, automesure TA...), échelles de qualité de vie...

Motivations des praticiens

La médecine de ville a vocation à participer à tout type d'essai mais son rôle propre sera fonction de la complexité et de l'adaptabilité de l'étude à la pratique de ville.

Le médecin généraliste doit être convaincu de la pertinence du projet de recherche et de l'intérêt de sa participation

La motivation peut utiliser deux voies, celle de l'intérêt personnel qu'y trouve le médecin pour lui-même ou sa spécialité. Les missions qui leur sont confiées sont modulables : recrutement des patients, éligibilité et inclusion, délivrance médicament ou remplissage du cahier d'observation. L'engagement sera facilité si la recherche permet d'améliorer la pratique professionnelle du médecin par la mise à jour des connaissances que constitue l'appropriation du protocole, et au décours de l'étude. Il est important pour cela de travailler sur des profils de patients les plus habituels, des pathologies prévalentes, des approches transposables pour un nombre important de patients de la file active.

Réfléchir à la dimension académique ou industrielle

La promotion industrielle des essais peut être un frein à la participation des médecins généralistes par crainte de liens d'intérêt avec l'industrie. Une interface académique de soins primaires semble nécessaire pour garantir la pertinence scientifique et clinique de l'étude, sa faisabilité, et l'indépendance de l'investigateur.

Recommandations de la table ronde

Les recommandations de la table ronde sont résumées dans l'encadré ci-dessous.

RECOMMANDATIONS POUR DEVELOPPER LA RECHERCHE CLINIQUE EN MÉDECINE GÉNÉRALE	
Sensibiliser et former les médecins généralistes	Favoriser la formation : - initiale via des modules obligatoires en méthodologie de la recherche et des bonnes pratiques cliniques (BPC) - continue via une offre de formation adaptées par départements universitaires et les GIRCI
Permettre à la recherche d'aller vers le patient où qu'il soit	Déploiement sur le territoire d'équipes mobiles d'investigations cliniques
Mettre en place des organisations nationales et locales spécifiques	<ol style="list-style-type: none"> 1. Soutien des directions de la recherche & de l'innovation hospitalière pour la conception et la réalisation des essais 2. Création d'une structure nationale fédérative (Institut thématique multi-organisme [ITMO] de recherche en soins primaires/Aviesan) 3. Mutualiser les forces d'expertise d'investigation via une labélisation et un accompagnement par l'Infrastructure F-CRIN
Dédier des financements fléchés	<ol style="list-style-type: none"> 1. Part MERRI dédiée intégrant la valorisation SIGAPS des publications issues de la recherche en médecine générale 2. Maintien des initiatives ciblées de financement (appels à projets)
Favoriser la dématérialisation des essais cliniques par l'appropriation des outils numériques	<ol style="list-style-type: none"> 1. Télé médecine et télé consultation 2. E information et e consentement 3. Recueil de données via des outils connectés 4. Signature électronique
Des clarifications et des précisions à apporter à un cadre juridique qui, globalement, ne s'oppose pas à l'exercice de la recherche clinique en ambulatoire	<ol style="list-style-type: none"> 1. L'exercice d'une même recherche dans plusieurs composantes d'un espace de recherche étendu géographiquement, sous la responsabilité d'un « <i>principal investigator</i> » relayé par l'équivalent de « <i>sub-investigators</i> », au sens Nord-Américain des termes (sous condition de prévoir des mécanismes pour que la « surveillance et la direction de la recherche » doit être rendus possibles à distance selon les mêmes référentiels qualité). Le groupe appelle de ses vœux une clarification de ces notions de lieux, site, territoire et d'investigateur principal en vue de faciliter la mise en œuvre de recherches tout en préservant la sécurité des

	<p>personnes et la transparence sur l'identité des intervenants.</p> <p>2. Des textes à compléter pour la distribution de médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout des médicaments auxiliaires (et pas uniquement expérimentaux) à l'alinéa 3 de l'article R 5124-3-1 du CSP - Publication de l'arrêté précisant les modalités des règles d'observance et de traçabilité dans le cadre de la centralisation et la dispensation des médicaments à l'essai et auxiliaires, par les pharmacies d'officines. - Elargissement des critères de distribution en intégrant les médicaments en développement dans le dispositif.
<i>Favoriser l'acceptabilité des patients</i>	<p>1. Compte tenu de la temporalité de la médecine de ville (temps limité de consultation médicale), évaluer en amont la faisabilité et pré-identifier les patients éligibles via la mise en place de bases référençant des patientèles.</p> <p>Une harmonisation du recueil de données informatisées des médecins généralistes est à encourager (via par ex. un partenariat avec l'Assurance maladie)</p> <p>2. Faciliter la réalisation de l'essai au plus près du patient en limitant les contraintes (dématérialisation et équipes mobiles)</p>
<i>Motiver les médecins généralistes, potentiels investigateurs</i>	<p>1. Valoriser le fait que leur participation permettra d'améliorer la pratique professionnelle individuelle et collective. D'où l'importance de travailler sur des profils de patients les plus habituels, des pathologies prévalentes, des approches transposables pour un nombre important de patients de la file active.</p> <p>2. Favoriser la participation à la recherche clinique à promotion industrielle en mettant en place une interface académique de soins primaires afin de garantir la pertinence scientifique et clinique de l'étude, sa faisabilité, et l'indépendance de l'investigateur.</p>

Conclusion

Après analyse, tous les éléments semblent aujourd'hui réunis pour développer la recherche clinique en médecine de ville, dans les cabinets des médecins généralistes. Une fenêtre d'opportunité est ouverte:

1. Favorisée par la pandémie de COVID-19, les pouvoirs publics ont pris conscience de l'importance, en termes de santé publique, de l'association des médecins de ville à la recherche clinique compte tenu de leur positionnement en 1^{er} contact avec des patients peu sollicités actuellement, car peu accessibles, par les promoteurs d'essais cliniques.
2. L'émergence d'interlocuteurs identifiés, dont par exemple le Collège national des généralistes enseignants (CNGE)
3. Des supports numériques permettant la dématérialisation partielle des essais cliniques, ce qui facilite leur réalisation en médecine de ville
4. Un cadre juridique qui, pour peu que l'on apporte un certain nombre de clarifications et précisions, ne s'oppose pas à l'adaptation des pratiques au mode d'exercice et à l'organisation de la médecine générale
5. Des expérimentations locales prometteuses

Pour initier le développement de ce volet nouveau de la recherche clinique, quatre conditions doivent être remplies :

1. Sensibiliser et qualifier les praticiens de ville via une formation initiale et continue adaptée à leur pratique.
2. Un financement dédié permettant en particulier de déployer des équipes mobiles d'investigation.
3. Une coopération de tous les acteurs au plan national et local.
4. Une reconnaissance de la spécificité scientifique de la recherche clinique en médecine de ville.

Ces quatre conditions constituent la feuille de route d'une stratégie pour atteindre un objectif, le développement de la recherche clinique en médecine générale, qui, aujourd'hui, semble accessible.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer

Références

- [1] Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, Edwards H, Fleetcroft R, Howe A, et al. A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain relevance to primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1251- 7.
- [2] Boissel JP, Collet JP, Lion L, Ducruet T, Moleur P, Luciani J, et al. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. The OCAPI Study Group. Optimiser le Choix d'un Anti-hypertenseur de Première Intention. *J Hypertens* 1995;13:1059-67.
- [3] Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, et al. ECOGEN : étude des éléments de la consultation en médecine générale. *Exercer* 2014;114:148- 57.
- [4] Ministère des Solidarités et de la Santé. Rapports du Professeur Patrick Rossignol « Essais cliniques en contexte épidémique ». 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/article/rapport-du-professeur-patrick-rossignol-essais-cliniques-en-contexte-epidémique>. [Consulté le 20 décembre 2021].
- [5] Institut national du cancer. Les équipes mobiles de recherche clinique. Octobre 2021. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Soutien-a-la-recherche-clinique/Les-EMRC>. [Consulté le 20 décembre 2021].
- [6] Sandoval JL, Relecom A, Ducros C, Bulliard JL, Arzel B, Guessous I. Screening status as a determinant of choice of colorectal cancer screening method: a population-based informed survey. *Gastrointest Tumors* 2021;8:63-70.
- [7] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
- [8] Dhainaut JF, Huot L, Bouchara Pomar V, Dubray C; les participants à la table ronde « Technologies de santé » des Ateliers de Giens XXXIII, Augé P, Barthélémy P, et al. Utilisation des objets connectés en recherche clinique. *Therapie* 2018;73:41-51.
- [9] Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) No 910/2014 du Parlement européen et du Conseil du 23 juillet 2014 sur l'identification électronique et les services de confiance pour les

transactions électroniques au sein du marché intérieur et abrogeant la directive 1999/93/CE. 2014. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0910> [Consulté le 20 décembre 2021 (42 pp.)].

[10] Assemblée nationale. Projet de loi de financement de la Sécurité sociale. 2021. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115t0716_texte-adopte-provisoire.pdf. [Consulté le 20 décembre 2021 (179 pp.)].

[11] Verga-Gérard A; Le groupe Soins primaires du réseau Recherche en épidémiologie clinique et en santé publique (RECaP); Le groupe Soins primaires du réseau Recherche en épidémiologie clinique et en santé publique (RECaP). Les soins primaires : une définition du champ pour développer la recherche [Primary care: A definition of the field to develop research]. Rev Epidemiol Sante Publique 2018;66:157-62.

[12] Cadwallader JS, Lebeau JP, Lasserre E, Letrilliart L. Patient and professional attitudes towards research in general practice: the RepR qualitative study. BMC Fam Pract 2014;15:136.