

JOURNÉE DÉBAT GRIM

JEUDI 9 JUIN 2011

**LES LEVIERS DE L'INCLUSION
EN RECHERCHE CLINIQUE**

INTRODUCTION

Gilles FAUGAS (*Président du GRIM*)

Je vous remercie, pour beaucoup d'entre vous, de votre fidèle présence. Je pense que c'est important de se retrouver chaque année, spécialement quand l'année a été difficile ; notre mission est de fournir à nos concitoyens des traitements et des produits de santé les plus efficaces et les plus fiables possibles, et effectivement cela ne s'accommode guère avec la une des grands journaux. Souhaitons que cette année voie un juste retour à la sérénité.

Il est de toute évidence encore temps de modifier notre organisation pour la réalisation des essais cliniques. En ce qui concerne notre activité dans le privé, il est clair que l'ancien schéma ne fait plus recette auprès de nos collègues et qu'il nous faut réinventer une organisation plus adaptée aux conditions d'exercice de nos confrères libéraux et donc plus performante.

Les grandes études de phase II et III ne nous sont plus proposées et il faut bien reconnaître qu'il y a peu d'enthousiasme de la part des industriels à nous proposer un énième antihypertenseur ou inhibiteur. C'est dommage parce que les malades existent en nombre, je dirai même qu'ils existent en cohorte. Reste à les canaliser vers un centre d'investigation, nous en reparlerons cet après midi plus spécialement ; reste aussi à faire évoluer les autorités de tutelle, réglementaires et ordinales pour qu'elles ne restent pas figées dans des anciens schémas et qu'elles sachent évoluer avec les nouvelles données.

Je vous souhaite à tous une excellente journée et je passe la parole à Monsieur Philippe UNGER (Président EURAXI PHARMA) qui va vous donner les détails de l'organisation.

Philippe UNGER (*Président EURAXI PHARMA*)

Je vais vous parler de l'organisation de la journée qui ressemble, pour ceux qui sont déjà venus, à celle des années précédentes : 5 présentations ce matin et 4 cet après midi qui seront suivies de discussion.

1. Les débats sont tous enregistrés et, comme les années précédentes, on va essayer de les faire remettre sur papier pour pouvoir les diffuser. Ils seront alors en accès sur le site internet du GRIM. (www.grim-asso.fr)

Au moment des questions, merci de décliner votre identité, c'est plus facile pour la personne qui retranscrit les débats.

Le déjeuner sera servi dans la salle en dessous et il y aura une pause ce matin.

Nos intervenants se sont installés sur la table au 1^{er} rang car c'est plus facile de regarder les slides qui vont être présentés.

Je vais donc vous présenter les intervenants :

- Dr Jehan-Michel BEHIER, Vice-Président du groupe attractivité pour la recherche clinique du LEEM,
- Pr Yves DEUGNIER, qui est du CHU de Rennes et qui représente ici la DIRC Grand Ouest, il viendra nous parler tout à l'heure de l'expérience en recherche clinique au niveau de cette DIRC,
- Mr Vincent DIEBOLT, Directeur du CeNGEPS,
- Dr Elisabeth FRIJA ORVOEN, Présidente de la CNCP,
- Pr Rolland PARC, qui est avec nous aujourd'hui en tant que représentant du Conseil National de l'Ordre des Médecins en Ile de France,
- Me Thomas ROCHE, Avocat spécialiste des questions médicales qui donnera un éclairage un petit peu particulier aux discussions que nous aurons,
- Mme Claire SIBENALER, qui représente également ce groupe attractivité du LEEM.

Absent cette année, contrairement à toutes les autres années, Pierre-Henri BERTOYE de l'AFSSAPS ; du fait des événements qui se sont déroulés récemment et en particulier du changement de la Direction de l'agence, il n'a pu obtenir à temps les autorisations nécessaires pour participer à la réunion et la DGS, qui avait été aussi sollicitée, n'a pas souhaité participer à cette réunion.

Par contre nous allons mettre de côté l'ensemble des questions qui ne seraient pas résolues et nous les transmettrons à l'agence pour réponse.

Je vais laisser la parole à Jean-Michel BEHIER qui est le premier intervenant et qui va nous présenter le groupe attractivité du LEEM.

SUJET 1 : MEDECINS DE RECHERCHE CLINIQUE

1) ENQUETE ATTRACTIVITE DU LEEM : DR JEHAN-MICHEL BEHIER

Je vais vous présenter les résultats de l'enquête attractivité que nous avons conduite au niveau du groupe attractivité avec l'ensemble des industriels qui sont représentés.

Pour rappel c'est une enquête que nous conduisons tous les 2 ans au niveau du LEEM et ce depuis 2002, d'une ampleur assez importante puisque le périmètre international représente à peu près 330 études pour 2010, 250 000 patients et 24 000 centres.

La méthodologie de l'enquête : ce sont toutes les études internationales, sponsorisées par l'industrie pharmaceutique, qui ont été initiées pour l'enquête 2010 entre 2008 et 2009 avec une participation française quel que soit le stade d'avancement et à condition que le premier patient ait été recruté entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2009. Ce sont toutes les études de phase II et III (phase I uniquement pour la France) à visée d'enregistrement, toutes méthodologies confondues. Par ailleurs, nous avons commencé à travailler sur une analyse longitudinale dont je vous présenterai quelques données, donc depuis 2002 jusqu'à l'enquête de 2010.

L'enquête de 2010 a une ampleur très importante puisque aujourd'hui les industriels représentent 72 % de part de marché, cela représente pour la France 415 études, 22 000 patients et 2 400 centres.

Ce qui est important dans cette enquête 2010, c'est que la place de la France au sein de la recherche clinique reste identique à celle de l'enquête précédente puisque le pourcentage total de patients représente 8 % . On constate une évolution dans le classement des pays, avec quelques pays qui montent dans cette hiérarchie, notamment les pays de l'Est, les Etats-Unis et l'Asie, c'est quelque chose que l'on va voir au long de cette enquête et qu'on avait déjà pressenti sur l'enquête précédente.

La place de la France en nombre de patients recrutés : si on ramène le nombre de patients recrutés aux millions d'habitants, la France se classe aujourd'hui 3^{ème} après la Scandinavie et les autres pays de l'Ouest regroupés, en étant au-dessus de la moyenne européenne, donc ça semble être, quand on regarde ce chiffre, une première donnée positive.

Néanmoins si le nombre de participants rapporté par million d'habitants semble important, la vitesse moyenne de recrutement des patients en France reste aujourd'hui extrêmement lente, l'écart par rapport à la médiane européenne est important et on voit aussi qu'il s'aggrave par rapport à l'enquête précédente. A noter les bonnes performances des pays de l'Est, de l'Allemagne et de l'Asie.

On voit aujourd'hui que les délais d'approbation d'un protocole par un comité d'éthique ou par l'agence restent stables d'une enquête sur l'autre, on est à 51 jours en délai médian pour le CPP et 56 jours pour l'AFSSAPS. La France reste compétitive sur ce plan là avec quand même des écarts très larges puisqu'on va de 7 jours à 300 jours pour le CPP et de 1 jour jusqu'à 407 jours pour l'AFSSAPS selon le type de dossier.

Signature des contrats hospitaliers : c'est un sujet relativement difficile pour la France qui nous prend du temps par les discussions et les négociations, néanmoins un progrès notable est à noter puisqu'on a une amélioration de 10 % des délais médians de signature du 1^{er} contrat hospitalier par rapport à l'approbation du comité d'éthique et on retrouve la même réduction pour le délai de signature du dernier contrat.

Si on regarde l'évolution des délais de signature des contrats hospitaliers depuis 2006, on voit une amélioration d'à peu près 10 % tous les 2 ans, donc on va dans le bon sens et je pense que les activités mises en place et la structuration apportées par le CeNGEPS notamment avec les points de contact des DIRC ont largement contribué à ce résultat.

Analyse longitudinale : Lorsqu'on regarde le panorama des études qui nous ont été proposées et qui ont été finalement réalisées en France, on note une forte diminution du pourcentage des études proposées par les maisons mères à la France (40% en 2010, versus 70% en 2006) et par conséquent une diminution du pourcentage d'études finalement réalisées en France (28% en 2010, versus 49% en 2006).

La répartition régionale des études et des patients en 2010 : aujourd'hui 20 % de nos études sont réalisées par la DIRC Ile de France, suivie de très près par la DIRC Grand Ouest (15 %), la DIRC Sud Méditerranée, Nord Ouest, Rhône Alpes, Sud Ouest et pour finir la DIRC Nord Est.

En nombre de patients recrutés par les DIRCs, environ 1/3 des patients sont aujourd'hui recrutés par la DIRC Ile de France suivie par le Grand Ouest, Rhône Alpes, Sud Méditerranée, Nord Ouest, Sud Ouest et on termine avec 7 % des patients dans la région Nord Est.

Analyse longitudinale au travers des enquêtes 2006, 2008 et 2010 sur le ratio phase II et phase III : en 2006 on avait majoritairement des phases III qui étaient conduites en France, ce ratio s'est progressivement inversé ou du moins développé en faveur des phases II, avec aujourd'hui 43 % de phases II, versus seulement 30 % en 2006, conduites en France.

C'est probablement un bon signe car on sait que d'avoir des phases précoces en France, c'est la base des développements et surtout, si on réussit bien en phase II en terme de recrutement, c'est mettre en bonne position la France pour l'obtention des programmes suivants.

La répartition par aires thérapeutiques : l'oncologie reste loin devant avec 30 % des études conduites en France sur cette enquête 2010, suivie par cardiovasculaire / métabolisme / diabète (22 %), neurologie / Alzheimer (13 %), inflammation / rhumatologie (7 %), anti infectieux / virologie (7 %), psychiatrie (4 %), respiratoire / gastroentérologie (3 %), vaccins (2 %), maladies rares (1 %) et malheureusement il y avait 10 % des études qui n'étaient pas suffisamment bien renseignées pour être identifiées dans une aire thérapeutique donnée.

Lorsqu'on regarde la place de la France au sein de la recherche clinique internationale en nombre de patients selon les domaines thérapeutiques, on retrouve l'oncologie loin devant avec en moyenne 20,2 patients alors que la moyenne européenne est à 17,6, donc on voit que la France est vraiment une terre de développement pour l'oncologie et elle est très bien placée pour les maladies rares.

En cardiovasculaire / métabolisme, la France est très en retard par rapport à ses concurrents et dans les autres domaines, on est dans la moyenne.

Lorsqu'on regarde le nombre moyen de patients recrutés par centre actif, l'oncologie et les maladies rares restent bien placées, en revanche on voit que globalement dans les autres aires thérapeutiques, nous avons un gros effort à faire, que ce soit pour le cardiovasculaire, les neurosciences, l'inflammation, la rhumatologie...

Dans cette enquête on a cherché aussi à connaître l'opinion de nos maisons mères par rapport à la gestion de nos études et la perception qu'elles avaient de la France en terme de recherche clinique. La simplicité des autorisations administratives reste aujourd'hui un atout bien perçu de nos maisons mères puisqu'on reste dans les premiers sur cet aspect là. L'organisation de la recherche clinique s'améliore et il est fort probable que les efforts de structuration et l'apport du CeNGEPS ont été importants, il reste encore néanmoins des efforts à faire.

Nous constatons une très bonne perception de l'expertise au travers de l'importance des leaders d'opinion qui contraste avec celle de la qualité des investigateurs, c'est un point récurrent depuis plusieurs années pour lesquelles des initiatives ont été prises, mais qui sont à mettre en place et à conduire ; la qualité et la formation des investigateurs sont aujourd'hui insuffisamment reconnues.

Pour conclure, la place de l'Europe dans le paysage international est aujourd'hui en régression, seuls l'Allemagne et les pays de l'Est voient leurs performances progresser, il y a la percée de l'Amérique latine et de l'Asie qui se confirme au fil des enquêtes. La France maintient globalement sa position, se distinguant positivement en oncologie et les maladies rares. Mais nous faisons face à un contexte compétitif très difficile, notamment sur des domaines thérapeutiques où on a d'énormes progrès à faire.

En France, l'amélioration des délais de signature des contrats hospitaliers est très encourageante, avec l'effet positif des actions du CeNGEPS qui est très appréciable. Les délais AFSSAPS et CPP restent dans les délais de la directive européenne et les phases précoces de développement représentent aujourd'hui 53 % des études, ce qui est une bonne chose.

La recherche clinique en France : il y a urgence à continuer de se mobilier et votre présence aujourd'hui en est un signe manifeste.

Il faut qu'on continue d'identifier et d'analyser les centres d'excellence français en recherche clinique.

Il faut qu'on sélectionne les facteurs clé de succès par aire thérapeutique et qu'on tire aussi les leçons des meilleures expériences internationales (la Scandinavie et l'Allemagne en terme d'organisation).

Standardisation des contrats hospitaliers avec la création de boîtes à outils adaptées aux différentes situations rencontrées puisqu'on a encore besoin d'accélérer nos délais de signature pour pouvoir démarrer nos études.

2) LES EVOLUTIONS REGLEMENTAIRES RECENTES DES ACTIVITES DITES ACCESSOIRES DES PRATICIENS HOSPITALIERS : ROLLAND PARC

La loi du 04 Mars 2002 règle les relations entre les médecins et les industriels proposant des produits pris en charge par les assurances sociales obligatoires. Cette loi de 2002 ,dite loi anti-cadeau, interdit à tout médecin de percevoir de l'industrie du médicament ou du matériel implantable des avantages directs ou indirects .Elle fait des exceptions pour les activités de recherche ou d'évaluation scientifique ,l'hospitalité ,le financement de la FMC et quelques autres .Le décret du 25 Mars 2007 (article 4113-6 du CSP) précise que les projets de convention concernant ces activités doivent être soumis par l'industriel ,pour avis déontologique, au Conseil de l'Ordre des Médecins deux mois avant le début de l'étude(pour tout ce qui dépasse le cadre d'un département, au Conseil National et pour ce qui est limité à un département, au Conseil Départemental).

L'activité de recherche bioclinique, est essentiellement multicentrique nationale ou internationale et les Conseils Départementaux reçoivent peu de ces contrats, le Conseil National assurant la gestion de la grande majorité.

Actuellement le nombre de dossiers traités en matière d'hospitalité avec les participations à des actions de formations continues, l'accompagnement à des congrès, avoisine 80 000 dossiers/ année sur l'ensemble du pays, 40 000 étant traités par les Conseils Départementaux lorsque l'action reste intra départementale et 40 000 par le Conseil National.

Pour ce qui est des études cliniques multicentriques, à peu près 1 500 dossiers sont traités par an au Conseil National.

Un programme informatique a été développé au niveau du Conseil National pour simplifier le traitement de tous ces dossiers.

Le Conseil de l'Ordre donne un avis qui fera grief lors d'un éventuel contrôle par la DGCCRF.

Les activités d'expertise ,de participation à un board, d'orateur ,dès lors qu'elles ne sont pas liées à une recherche précise relevant du 4113-6 ,entrent dans le cadre de l'article 4113-9 du CSP qui stipule que tout médecin doit transmettre tout contrat qu'il signe à son Conseil Départemental dans le mois qui suit la signature. Aucune donnée ne permet aujourd'hui d'évaluer le pourcentage de l'ensemble que représentent ceux qui sont effectivement transmis

Je vais aborder maintenant les spécificités des contrats qui s'adressent aux praticiens hospitaliers plein temps, qu'ils soient universitaires ou non .Il y a des évolutions récentes de la réglementation et surtout une prise de conscience d'évolutions nécessaires pour respecter la législation lorsque le contrat concerne un médecin hospitalier titulaire plein temps

Les conventions qui peuvent être signées avec un Médecin hospitalier sont de différents types:

- convention à titre personnel, fortement suspecte aux yeux des pouvoirs publics
- convention tripartite faisant intervenir une association, organisation purement française qui est, elle aussi, soumise à une grande attention de la part des pouvoirs publics,
- convention tripartite avec une institution, c'est sans doute celle qui répond le plus clairement à la législation actuelle, elle reste très minoritaire

La loi du 02-02-2007 de Modernisation de La Fonction Publique par le décret 2007-658 du 2 mai 2007, fait obligation au médecin hospitalier, qu'il soit universitaire ou non, d'obtenir l'autorisation de sa hiérarchie pour cumuler toute activité rémunérée ou non

avec son activité statutaire. Cette obligation concerne au premier chef l'activité de recherche clinique sponsorisée par l'industrie. Les modalités de demande d'une telle autorisation et le délai de réponse de l'administration concernée sont explicités dans le décret. La hiérarchie n'est pas représentée par le chef de service mais par le directeur de l'hôpital, qui peut faire remonter la demande jusqu'au directeur du CHU et le doyen pour les universitaires.

Sur le site du Conseil National de l'Ordre est accessible une exégèse des conditions dans lesquelles les praticiens hospitaliers peuvent développer une activité privée « accessoire » à leurs obligations statutaires.

La Commission Relation Médecin Industrie du Conseil National de l'Ordre des Médecins exige que dans tout contrat apparaisse la référence à ce décret 2007-658 et à la loi du 02 Février 2002. Une activité de recherche bioclinique ne devrait débiter qu'après que le praticien ait fourni le document administratif l'autorisant à faire cette activité.

Aujourd'hui si les références à la loi et au décret apparaissent d'emblée dans un grand nombre des dossiers qui sont soumis, les administrations restent dans beaucoup d'hôpitaux et facultés inorganisées pour répondre dans les délais aux demandes. La protection pour le médecin et l'industriel réside dans la démarche de faire la demande.

Ce qui fait le plus débat actuellement est la modification du décret 2007-658 par le décret 2011-82 du 20 Janvier 2011 qui précise que les activités dites accessoires à l'activité principale dans lesquelles se rangent toutes les relations médecins-industrie ne peuvent être exercées qu'en dehors des heures de service de l'intéressé.

Toutes ces contraintes font que le contrat tripartite (praticien/institution/industriel) est le plus adapté. Il est devenu systématique dans les Centres de Lutte Contre le Cancer. Certains CHU comme Rennes et Lille signent beaucoup de contrats institutionnels avec la Direction de la Recherche clinique du CHU, Pour l'AP-HP la convention tripartite avec une association reste la modalité la plus usitée.

Ce qui peut arriver demain risque encore d'être plus contraignant. Lors des Assises du Médicament il a été proposé, à l'instar de ce qui se fait aux Etats Unis, de rendre accessibles au public les sommes versées par l'industrie à chaque médecin. Les modalités d'application d'un tel « Sunshine Act » ne sont pas encore définies.

Dans les circonstances de « tsunami » que connaissent les relations médecins- industrie, plusieurs institutions dont le Conseil de l'Ordre, le LEEM se sont prononcées pour l'installation d'une plus grande transparence dans les flux financiers qui irriguent ces relations.

Jehan-Michel BEHIER

Je vous propose de commencer une session de questions/réponses et je voudrais, qu'à la table de présidence, viennent Vincent DIEBOLT, Mr ROCHE, Mr DEUGNIER, Mme FRIJA ORVOEN et Claire SIBENALER.

Elisabeth FRIJA ORVOEN (CNCP)

Je vais juste commencer par la dernière information que vous nous avez donnée, cette notion d'autorisation est ce qu'on va devoir l'intégrer dans l'analyse des CV de nos investigateurs par rapport à la recherche ? Car c'est important pour les CPP.

Rolland PARC (CNOM)

Je ne sais pas si cette autorisation est importante pour les CPP dont le rôle est avant tout d'évaluer l'intérêt scientifique, la méthodologie, l'éthique de l'étude proposée afin de vérifier que le patient ne court pas de risque excessif en participant à l'étude et que celle-ci comporte un intérêt potentiel pour l'amélioration des connaissances.

Notre demande, maintenant systématique, est de faire apparaître la référence à la Loi de 2007 et celle au Décret 2007-658 modifié dans l'ensemble des contrats signés entre l'industrie et un médecin hospitalier. Dans un contrat tripartite avec l'institution qui emploie le praticien, cette façon de procéder n'est pas systématique.

Dans la loi de modernisation de la fonction publique de 2007 il n'est plus fait référence à un niveau maxima de rémunération par rapport au salaire comme c'était le cas en 1936. C'est la connaissance par l'administration « employeur », du temps médical consacré à l'activité « accessoire » et l'absence de conflit avec l'activité principale qui deviennent primordiaux. Il convient qu'apparaisse dans le contrat une évaluation en heures, journées ou demi-journées du temps dévolu.

Elisabeth FRIJA ORVOEN (CNCP)

La mission de recherche pour un hospitalo-universitaire fait partie de son activité, donc je trouve que le contexte est ambigu ; tous les ans je fais un tableau avec tant de % de recherche et tant de % d'enseignement.

Rolland PARC (CNOM)

Il ne fait pas partie du statut d'un hospitalo-universitaire de faire de la recherche à promotion industrielle sur sa propre initiative sans que sa hiérarchie soit consentante. Pour honorer certains contrats il peut-être prévu que des praticiens soient absents de leur service hospitalier un, deux voir trois mois sur une année... Il paraît logique que ces absences se fassent avec l'accord de l'administration, le temps médical est une denrée précieuse et la transparence dans son utilisation indispensable.

Thomas ROCHE (Avocat)

J'ai une petite remarque sur l'organisation même des fonctions au sein de l'établissement de santé, c'est quand même au chef de l'établissement de « gérer » son personnel ; logiquement ça commence par ça.

Par rapport aux mentions que vous imposez sur les contrats en terme de clause, c'est ce qu'on peut appeler un rappel à la loi. Il y a 2 écoles parmi les rédacteurs de contrat : ceux qui sont plutôt pour des contrats minimalistes, à savoir lorsqu'une disposition légale et réglementaire a été publiée, elle est applicable et doit être connue par tous, donc ce n'est pas nécessaire de la faire figurer dans un contrat et il y a l'approche pédagogique que je préconise quelques fois où justement on se rend compte que malgré le fait que nul n'est censé ignorer la loi, très peu de personnes la connaissent, notamment les médecins, et le contrat, s'ils le lisent, peut être un outil pédagogique, c'est-à-dire qu'ils vont découvrir des choses qu'ils ne connaissaient pas et qui les concernent depuis quelques années.

Les conséquences peuvent être graves si la DGCCRF contrôle et que le contrat a été signé malgré un avis défavorable : 75 000 euros d'amende, 5 ans de prison et 10 ans d'interdiction d'exercer.

Carla CARVALHO (Laboratoire STALLERGENES)

J'ai une question sur votre enquête du LEEM sur le critère « qualité des investigateurs ». Je voulais savoir sur quoi vous êtes basé et quelle est la question qui a été posée pour faire cette évaluation ?

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

On a demandé à nos maisons mères la perception qu'elles avaient de nos investigateurs avec une note de 0 (le moins bon) à 5 (le meilleur), il n'y a pas de critère objectif identifié mais c'est vraiment la perception qu'a une maison mère d'un investigateur français, sur la base de ce qu'elle a pu entendre ou voir au travers d'audits. C'est vraiment une perception qualitative sans critère spécifique.

Anny TIREL (MSD)

J'aimerais que vous puissiez nous faire un petit point sur la rédaction du contrat tripartite.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Marie LANG, qui vient de rejoindre le CeNGEPS, est chargée de l'actualisation des procédures et des documents harmonisées de mise en place des essais cliniques industriels à l'Hôpital. Hier nous avons eu une réunion assez longue à laquelle participait Claire SIBENALER sur la convention hôpital/promoteur incluant la prestation d'investigation. Votre intervention de ce point de vue là nous sera très utile par rapport aux références qui nous ont été données.

Nous sommes à l'étape finale d'élaboration de ce modèle de convention type qui a vocation à être utilisé au niveau national et pour lequel je rappelle rapidement la procédure : nous avons travaillé tout d'abord avec le service juridique du LEEM et un certain nombre de représentants des départements juridiques des adhérents du LEEM. Nous avons ensuite fait circuler les documents résultant de notre réflexion commune auprès de l'ensemble des DRCI, puis toutes leurs nombreuses remarques, observations et suggestions ont été passées en revue et analysées.

Nous sommes arrivés à un texte a priori stabilisé, dernière étape de validation, et nous espérons pouvoir diffuser ce texte avant la fin de l'année ainsi que les autres documents sur lesquels nous travaillons également.

Je n'ai en effet parlé que d'une seule convention incluant la prestation d'investigation mais on doit également citer la convention simple, la convention hôpital/promoteur où des honoraires sont versés dans le cadre d'un contrat spécifique à l'investigateur. Nous travaillons également à la rédaction d'une convention-type de mise à disposition de matériels et d'équipements.

Ce sera donc tout un panel qui est en cours de finalisation pour avoir ces documents harmonisés sachant, et j'insiste encore une fois là-dessus, qu'ils seront des documents

d'aide à la méthodologie. Ce ne seront pas des documents imposés à respecter au pied de la lettre. Par contre ils auront fait l'objet d'une étude, d'un accord a priori consensuel. Bien entendu selon les contraintes des laboratoires anglo-saxons, français, de certains établissements hospitaliers ou de l'essai clinique lui-même, il y aura la possibilité de déroger ou de compléter certaines dispositions. Nous souhaitons que ce soit des documents qui soient les plus utilisés possible, d'aide à la négociation pour respecter les fameux délais détaillés par Jehan-Michel BEHIER. Le satisfecit qu'on a pu avoir pour le moment, 9-10 % de temps récupéré n'est pas suffisant.

Voilà où nous en sommes de manière très précise et factuelle.

François RIVAILLE (Laboratoire SERVIER)

On a de temps en temps des contrats avec des sociétés, et en particulier des sociétés d'exercice libéral ; la question qu'on se pose régulièrement est de savoir si ces contrats doivent être soumis au Conseil National de l'Ordre et où doit-on s'arrêter dans ces contrats qui sont passés de société à société vis-à-vis du CNO.

Rolland PARC (CNOM)

Dans une société d'exercice libéral dans laquelle se trouvent associés plusieurs médecins toute activité clinique est sous la responsabilité d'un médecin. Tout contrat de recherche bioclinique doit comporter la signature d'un ou plusieurs médecins et un tel contrat ne peut être signé seulement par une société. La transmission à l'Ordre est donc obligatoire.

Thomas ROCHE (Avocat)

Si on revient sur l'investigation clinique, l'investigateur médecin est forcément une personne physique, donc c'est effectivement le médecin. Donc si vous signez avec une SEL, il faut que le médecin investigateur personne physique signe également, donc participe à la convention. Certainement au niveau de son statut social il sera cogérant si ils sont plusieurs ; par contre après je pense qu'il lui est difficile, voire impossible, de sortir cette rémunération de la SEL, elle rentrera plutôt dans les revenus communs et ensuite ils s'arrangent entre eux, cela ne pose pas de difficultés majeures. Mais ces contrats doivent être soumis au CNO.

François RIVAILLE (Laboratoire SERVIER)

Par définition c'est quand même le médecin, quel que soit le chemin, qui a les avantages directs et indirects.

Rolland PARC (CNOM)

C'est la même chose pour une association loi 1901 Le médecin-investigateur signe la convention avec le président de l'association et c'est lui qui doit obtenir l'autorisation de sa hiérarchie. Ceci est valable pour tout investigateur, qu'il soit investigateur principal ou

investigateur associé. C'est dériver du temps médical pour cette activité qui doit être autorisé par la hiérarchie.

Anny TIREL (MSD)

A partir du moment où les honoraires sont versés dans un contrat tripartite avec une institution ou dans un centre anticancéreux, ce ne sont pas des avantages directs, ces conventions doivent quand même vous être soumises ?

Rolland PARC (CNOM)

Les raisons qui font nos juristes le demander sont multiples. D'une part, ces contrats ne sont pas uniquement avec une institution mais concernent généralement plusieurs et il convient de vérifier que les rémunérations sont identiques. Il n'y a pas de raison que la rémunération liée à une même prestation médicale pour un patient inclus à Nantes ne soit pas la même que pour celui inclus à l'Institut Gustave Roussy. Une deuxième raison a pour objet la protection du médecin notamment pour l'article R 5121-13 du CSP ayant trait à la confidentialité. La possibilité pour l'investigateur de référer spontanément à des autorités définies dans l'article s'il constate un fait inquiétant est souvent illégalement réduite par des attendus de lecture complexe. Le Conseil de l'Ordre est vigilant sur ce point. Enfin l'absence réelle d'avantages indirects pour les médecins investigateurs peut être discutable dans certaines institutions (participation à des congrès financée par des fonds de recherche directement alimentés par les contrats avec l'industrie). Donc ne serait-ce que pour la protection du médecin investigateur, il apparaît indispensable que le contrat soit soumis au Conseil National de l'Ordre.

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

Les industriels sont très intéressés par limiter le nombre de contrats, quel est le taux d'acceptation aujourd'hui des équipes médicales Rennaises par rapport à ce contrat unique finalement pour l'industriel ?

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

On a fait campagne au niveau du CHU pour favoriser ce type de contrat et les grosses équipes de recherche maintenant suivent cette voie là, que ce soit les neurologues, les cardiologues... ; on a le sentiment qu'on est sur la bonne voie, avec la mise à disposition d'un compte dit de recherche par la Direction de la recherche clinique, c'est-à-dire que les honoraires qui sont perçus vont sur un compte spécial dont le praticien a la totale disponibilité. La seule limitation est que l'on ne peut disposer de ce crédit que selon les lois de la comptabilité publique. Le système n'a donc pas la simplicité d'une Loi 1901. Si l'on veut acheter un ordinateur par exemple, on est obligé de passer par le marché de l'hôpital.

Beaucoup finalement se rangent à cette solution et gardent une petite Loi 1901 pour les dépenses de bouche.

Rolland PARC (CNOM)

Les gens qui perçoivent des honoraires de recherche par le biais d'une association loi 1901 doivent être très vigilants pour l'utilisation des sommes récoltées. Même si l'objet de l'association est de favoriser le développement de l'enseignement et la connaissance, elle n'a pas le droit théoriquement de payer à l'un de ses membres une participation à un congrès (hôtel, avion, etc...). Un tel financement peut-être considéré comme étant un avantage indirect. Garder un compte de « service » dans celui d'une association plus vaste est également dangereux quand chaque service retrouve les sommes qu'il a fait verser sur l'association, c'est alors une « gestion de fait » tout à fait condamnable.

Claire SIBENALER (LEEM)

C'est vrai que ces contrats tripartites sont intéressants, les industriels les attendent, le CeNGEPS travaille dessus donc on va y arriver, ce ne sera pas mis à disposition tout de suite et on espère que le CNOM va rester encore souple le temps que les outils soient mis en place.

Je pense qu'il faut qu'on se rapproche de la DGOS peut-être ensemble pour voir l'action qu'ils peuvent avoir auprès des directions d'hôpital pour que justement le système mis en place à Rennes avec des comptes dédiés puisse être généralisé dans tous les hôpitaux car c'est l'outil qui permettra à ces conventions tripartites d'exister et de pouvoir se faire ; il faut que la recherche clinique puisse continuer à être réalisée en France et c'est dommage de se bloquer pour un timing mauvais ou une mauvaise compréhension.

Rolland PARC (CNOM)

Soyons clairs, le Conseil de l'Ordre n'a absolument aucune envie de créer des difficultés, il souhaite aider les médecins dans cette affaire et essaie de les protéger.

En ce qui concerne la DGOS, l'organisation du contrat dans le cadre de la fonction publique n'est plus directement le problème du Conseil de l'Ordre des Médecins ; dès lors que le contrat fait obligation au praticien d'obtenir l'autorisation de sa hiérarchie.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Très rapidement d'abord sur la question de la difficulté effectivement de faire reconnaître une disposition par l'ensemble des établissements, par exemple la position du CHU de Rennes sur l'affectation qui est de garantir au médecin investigateur de retrouver l'aspect honoraire, saisir la DGOS est une idée mais je rappelle que nous fonctionnons sur un système d'autonomie des établissements hospitaliers. Ceci signifie que la responsabilité de la décision appartient à Monsieur FRITZ, Directeur Général du CHU de Rennes, et à son Directeur financier. Ils ont donc pris la position de garantir à tel ou tel médecin d'avoir cet aspect de « gestion » du financement. Ceci peut varier selon les établissements.

Je rappellerai un problème récurrent que les industriels connaissent : les surcoûts pharmaceutiques. Vous payez souvent des prestations pharmaceutiques et nous constatons que dans certains établissements, même à l'intérieur de l'AP-HP, ce qui correspond aux surcoûts pharmaceutiques est récupéré par l'hôpital et, selon le principe

comptable de non-affectation des recettes, sont utilisés à d'autres fins, ne revenant pas aux pharmacies.

Il faut effectivement essayer de travailler pour avoir des documents harmonisés et, en parallèle encore une fois, convaincre et arriver à ce type de position.

Pour terminer sur l'aspect convention avec intégration à la prestation d'investigation, Yves DEUGNIER a rappelé les difficultés et les contraintes de la comptabilité publique qui existent. Nous ne devons pas nous faire d'illusions. Nous n'arriverons jamais à tout intégrer dans une seule convention. Un certain nombre d'investigateurs souhaiteront toujours maintenir le principe de perception d'honoraires, soit via des associations, soit à titre personnel. Le CeNGEPS souhaite offrir d'autres solutions aussi satisfaisantes et qui permettent de simplifier le dispositif en proposant en particulier une seule convention.

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

Ce que tu as souligné, c'est que derrière cela il y a une relation de confiance entre la Direction et les médecins. Cette relation de confiance est difficile à établir dans certains CHU, où l'argumentation de la Direction est de dire aux médecins : « vous percevez ces honoraires alors que vous faites votre recherche sur votre temps de travail avec les facilités que vous donne le CHU ; ces honoraires reviennent donc au CHU qui les redistribuera comme il l'entend ».

Rolland PARC (CNOM)

Je pense que le mot « honoraire » est mal venu. Dans la charte de la société américaine d'oncologie, l'investigateur principal doit s'engager à ne pas recevoir d'honoraires, mais des supports à la recherche peuvent être versés à l'équipe ou à l'institution. Pour soumettre un article ou faire une communication à l'ASCO l'investigateur doit attester avoir suivi cette règle.

Plutôt que confier à l'administration hospitalière le rôle d'ordonnateur de la distribution des subsides devant revenir aux équipes médicales, on peut imaginer que ceci devienne le rôle du chef de Pôle. L'évolution souhaitable est la création de fondations.

Sandrine RABUT-NAVARRE (MERCK SERONO)

Le gouvernement pousse les industries pharmaceutiques à investir et donner des subventions de recherche, qui leur donnent les avantages fiscaux. On commence à avoir des demandes d'investigateurs pour donner des indemnités de recherche à des fonds de fondations de recherche. Cela permettrait aux laboratoires d'avoir des avantages fiscaux et aux médecins de l'argent versé sur ces fonds de fondations de recherche. Je voulais connaître la position du CNOM par rapport à ça.

Rolland PARC (CNOM)

Ce peut être favorable mais à la condition toujours que le médecin soit protégé lorsqu'il signe le contrat, c'est-à-dire que son indépendance professionnelle soit respectée. Ce n'est pas parce qu'il signe un tel contrat qu'il doit renoncer à son autonomie de décision médicale et qu'il peut proposer ou pas l'inclusion d'un patient dans un essai en cours

dans l'Institution, et lui apporter les meilleurs soins. Ce droit du patient de ne pas entrer dans un essai tout en étant pris en charge par un médecin ou une institution impliqués dans un essai sur la maladie dont il souffre est inscrit dans la loi et doit être respecté.

Luc DUCHOSSOY (SANOFI)

Concernant l'autorisation de la pratique de la recherche clinique qui doit être demandée à la hiérarchie, (comme cela a été évoqué précédemment au cours du débat) est ce que le fait de déclarer l'étude au Directeur de l'hôpital ne pourrait pas suffire s'il n'y a pas d'opposition du Directeur ?

Rolland PARC (CNOM)

Non car cette démarche ne répond pas au Décret, c'est une obligation qui globalement ne couvre que le calcul des surcoûts hospitaliers.

Le Décret 2007-658 définit parfaitement les conditions dans lesquelles l'autorisation est demandée. Le médecin doit transmettre la convention qu'il s'apprête à signer à l'administration dont il dépend, de façon très majoritaire au directeur de l'hôpital, éventuellement au doyen de sa faculté. L'autorité saisie a un délai de 30 jours pour répondre à partir du moment où elle juge que le dossier est complet et qu'elle ne demande pas de pièces complémentaires. L'absence de réponse dans les 30 jours, est considérée comme un avis favorable implicite.

Luc DUCHOSSOY (SANOFI)

Régulièrement, les Directions d'hôpitaux nous demandent de leur transmettre les contrats que nous passons avec les médecins de leur établissement. Actuellement nous refusons, car nous ne souhaitons pas nous immiscer dans les relations entre les médecins et leur Direction.

Rolland PARC (CNOM)

Pour l'instant vous avez le droit de refuser, mais si les textes évoluent comme cela est vraisemblable vous ne pourrez pas refuser.

Thomas ROCHE (Avocat)

Il me semble quand même que l'article L. 4113-6 prévoit l'avis du CNOM ou du Conseil Départemental mais également l'information du responsable de l'établissement de santé. La personne qui va concéder un avantage à un médecin doit en informer l'établissement, donc normalement vous êtes censé l'informer sans pour autant communiquer l'ensemble du contrat. La rédaction de l'article L. 4113-6 concerne les conventions, on parle de convention passée donc, à vérifier, mais c'est peut-être une demande légitime de la part des établissements de santé.

Luc DUCHOSSOY (SANOFLI-AVENTIS)

Les Directions d'hôpitaux justifient leur demande par le fait que les médecins refusent de leur transmettre leur contrat.

Thomas ROCHE (Avocat)

Mais peut être qu'ils ont la possibilité de le faire, je vérifierai.

Rolland PARC (CNOM)

Maintenant vous avez le 2007-658 qui vous protège de cette obligation puisqu'elle se reporte sur le médecin.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Je voulais juste faire un petit rappel historique. J'étais en poste il y a quelques années au CHU de Montpellier. Nous avons tenté de récupérer les fameuses conventions d'honoraires qui, selon le Code Santé publique doivent être notifiées à la Direction de l'établissement. Nous avons récupéré moins de 10% de ces conventions dites d'honoraires. J'ajoute que le terme notification, lui-même, est sujet encore une fois à controverse. Implique-t-il la transmission effective ?

Christophe SOYEZ (Société MEDI-LINK)

Je voulais justement continuer sur cette problématique de déclaration des contrats médecins versus Directions hospitalières ; pour avoir été ARC un certain nombre d'années, je sais que cela a posé pas mal de problèmes et est ce que cette obligation de déclaration, si le sponsor ou le médecin doit la transmettre, ne risque pas de couper une partie des investigateurs qui, n'ayant pas envie de déclarer à la hiérarchie hospitalière, ne participeront pas. Et on va donc se retrouver avec un flot de médecins investigateurs qui va être en baisse.

Rolland PARC (CNOM)

Ce risque peut exister, mais cette Loi et ces Décrets ne s'appliquent pas seulement aux médecins hospitaliers, ils s'appliquent à l'ensemble de la fonction publique en France. Il est dangereux dans le contexte actuel que les médecins hospitaliers soient exonérés de se soumettre à la loi.

Quand un praticien signe un contrat pour débiter une activité libérale à l'hôpital, statutaire et possible pour tout praticien hospitalier en contact avec des patients, il perd du fait de cette signature une partie du salaire hospitalier (prime d'activité publique exclusive d'environ 500 € par mois), et aussi un grand nombre d'avantages ; par exemple, il n'est pas rémunéré s'il est malade dès le 1^{er} jour suivant son arrêt maladie, ce qui n'est pas le cas d'un praticien hospitalier qui n'a pas d'activité libérale.

Il est un petit peu gênant que des gens ayant souvent pour l'inclusion dans des essais de patients des rémunérations supérieures à celles que tirent de leur activité libérale beaucoup de leurs collègues conservent la prime d'activité publique exclusive et tous les

avantages sociaux liés à leur statut de médecin hospitalier fonctionnaire ne devant pas recevoir de rémunération extérieure...

C'est aussi une question de clarté dans les situations respectives des uns et des autres.

Christophe SOYEZ (Société *MEDI-LINK*)

Je suis entièrement d'accord avec vous sur le fait de déclarer qu'il y a une activité extra hospitalière qui est faite avec un volume d'heures, avec le détail de l'activité, etc. Il n'y a pas de raison que la Direction hospitalière ne soit pas informée de ce volume d'activité, mais je parlais de volume d'activité et non de volume de rémunération.

Donc est ce qu'il ne serait pas possible de faire une déclaration « en aveugle » sur la rémunération qui est versée au médecin ? En général, ce qui embête le médecin ce n'est pas de déclarer qu'il va faire une activité extra hospitalière, c'est de montrer à la Direction hospitalière ce qu'il va gagner en retour.

Rolland PARC (CNOM)

Je sais bien qu'en France les relations avec l'argent restent compliquées. Il convient cependant de les faire évoluer vers plus de transparence. Le tsunami déclenché par les affaires récentes va peut être aboutir à un « Sunshine Act » à la française. Que va-t-il en être réellement ? Je n'en sais rien.

Pour moderniser le traitement des nombreux dossiers d'étude (1600 à 1800) et d'hospitalité (40000) qui lui sont adressés chaque année le CNOM est en train de se doter d'un outil informatique qui va permettre aux industriels de transmettre électroniquement les dossiers et de recevoir les avis plus rapidement. Cet outil en cours de validation par des industriels volontaires permettra un suivi plus précis des dossiers.

Il va être opérationnel à partir de septembre ou octobre 2011. Il permettra aussi aux Conseils Départementaux de traiter leurs dossiers d'hospitalité (40000/année) mais aussi les contrats relevant du 4113-9 (expertise, contrat d'orateur, contrat de consultant).

Toutes les informations concernant les liens matériels entre les médecins, hospitaliers ou non, pourraient être mises à la disposition des pouvoirs publics mais c'est la loi qui en décidera.

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

Je crois que l'on va s'arrêter là, le débat a été très riche et je remercie l'ensemble des intervenants de cette table de présidence.

3) PRESENTATION DES MRRC : PHILIPPE UNGER

Nous allons aborder le cas du « Médecin référent en recherche clinique », MRRC.

Qu'est ce qu'un médecin référent en recherche clinique ? Qui est-il ? Que fait-il ? C'est un nom un peu barbare pour essayer de remplacer celui de médecin *recruteur* ou de médecin *rabatteur*, tels qu'ils peuvent exister aujourd'hui. Des médecins de ville qui sont sollicités soit par l'industrie pharmaceutique soit directement par les médecins

hospitaliers, de façon à adresser leurs patients à un centre investigateur qui n'a pas lui le potentiel de recrutement suffisant dans un certain nombre de pathologies.

On vous donnera après mon intervention un exemple très intéressant dans le cadre des troubles mnésiques où il y a eu besoin de l'intervention de médecins de ville pour pouvoir recruter plus de 2 800 patients dans un protocole.

A quoi sert un MRRC et est-ce une activité rémunérée ou rémunérable ? Comme je vous l'ai dit c'est surtout un médecin à qui on va demander d'envoyer un ou des patients dans un centre d'investigation qui n'a pas lui-même le recrutement nécessaire pour le projet dont il est en charge.

Quelles sont les tâches qui doivent être accomplies par ce médecin ? Il ne s'agit pas d'adresser n'importe quel patient dans le centre investigateur. Il faut prendre connaissance du protocole, évaluer dans son fichier patients le nombre de patients potentiels et participer à une réunion pour connaître l'organisation de cette étude et en informer les patients.

Quand le patient vient à la consultation de ce médecin, il faut vérifier qu'il présente les critères d'inclusion, l'informer et là se pose la première question : l'informer en lui faisant signer une information et un consentement ou l'informer sans qu'il y ait de document particulier dans la mesure où lui-même n'est pas considéré comme investigateur ? Ce médecin qui adresse son patient à un service hospitalier où il va être inclus dans un protocole, est ce qu'il est déjà investigateur et est ce qu'il doit faire signer quelque chose ? Est-ce que ce médecin fait partie de la liste des médecins dont les CV doivent être adressés au CPP ? Aujourd'hui on voit toutes les solutions, dans certains cas ils sont déclarés et dans d'autres ils ne le sont pas.

Il doit faire un courrier qui va reprendre les éléments pertinents de l'histoire médicale de son patient. C'est lui qui dispose du dossier de son patient et il ne va pas le transférer au centre investigateur. Il va bien falloir, concernant les antécédents et un certain nombre d'informations indispensables pour la recherche, qu'il transmette ces informations au médecin investigateur.

Donc il a quand même, vis-à-vis de son patient et du centre investigateur, un certain nombre de tâches à réaliser avant de pouvoir envoyer son patient à l'hôpital.

Une fois son patient inclus dans le protocole, il continue à suivre son patient pour toutes les autres pathologies que celle de la recherche clinique en cours, mais également pour tout événement indésirable ou anomalies particulières qui se produiraient et qui doivent être signalés au médecin investigateur.

A la fin de l'étude le patient va sortir de son protocole, il faut le reprendre en charge.

Voilà un peu en quoi consiste le travail du médecin référent en recherche clinique, c'est le rabatteur d'aujourd'hui.

Dans certaines pathologies, il est intéressant de pouvoir contacter le patient avant qu'il ne se présente à la consultation. Est ce que légalement le médecin de ville peut, sans avoir informé son patient auparavant, lui téléphoner pour lui dire qu'il y a actuellement un protocole en cours et lui demander s'il est intéressé pour y participer ? Ca fait partie de toutes les questions qui ne sont pas résolues aujourd'hui, qui existent et auxquelles les médecins libéraux sont confrontés.

Je vais reprendre rapidement quelques slides présentés par le Pr Hervé DECOUSUS il y a 2 ou 3 ans où il nous faisait part de la façon dont il travaillait en tant que centre investigateur avec les médecins des environs, il disait avoir 3 catégories de médecins :

- les médecins recruteurs, ce sont ceux qui ne veulent pas prendre en charge le patient dans le cadre de l'étude clinique mais qui veulent bien l'envoyer à l'hôpital,
- les médecins investigateurs à part entière, ce sont ceux qui ne veulent pas envoyer leurs patients à l'hôpital et qui veulent s'en occuper dans le cadre du protocole,
- les statuts intermédiaires : certains veulent bien faire une partie des tâches mais pas en totalité, c'est-à-dire qu'ils ne veulent pas s'occuper de la randomisation ni des traitements par exemple.

Les autres slides vous donnent le détail de ce médecin intermédiaire, on était dans une pathologie vasculaire, dont il a réalisé l'échographie, il s'est occupé de la signature du consentement, il a envoyé le patient à l'hôpital pour la randomisation et le suivi ultérieur, par contre il le revoyait régulièrement tout au long de l'étude pour faire les examens et les échographies ; ce qui a été fait dans le cadre de l'hôpital, c'est la randomisation, la dispensation des traitements, le remplissage de l'ICRF et la permanence 24h/24 puisque ce sont des patients vasculaires avec risque de thrombose entre autre.

C'est l'exemple du Pr DECOUSUS où l'on n'a plus simplement le médecin investigateur d'un côté et le médecin référent en recherche qui envoie les patients, on a un autre type de médecin investigateur qui en fait seulement une partie.

Comment du point de vue réglementaire peut-on effectivement faire fonctionner tout cela ? Ça fait partie des questions que nous allons poser tout à l'heure.

Voilà ce que je voulais vous dire sur ce type de médecin particulier, maintenant on va passer à un exemple plus complet.

4) 2800 PATIENTS, PAR UN MAILLAGE INVESTIGATEURS VILLE-HOPITAL : OLIVIER LOUVEAU

L'objectif de ma présentation est double, je vais tout d'abord vous présenter un exemple concret pour reprendre les propos qui viennent d'être présentés sur un projet ambitieux qui a impliqué l'hôpital et la ville avec plusieurs types d'investigateurs et avec l'implication de 2800 patients qui ont été suivis pendant 5 ans.

Deuxièmement, à travers ce projet, je vais essayer de soulever plein de questions, qui l'ont déjà été pour la plupart par Philippe UNGER, pour en débattre ensemble avec tous les experts présents aujourd'hui.

Ce projet ambitieux est un modèle de collaboration ville/hôpital qui s'est achevé en 2010, qui a mobilisé plus de 2800 patients âgés de plus de 70 ans qui présentaient une plainte mnésique légère, qui ont donc été suivis entre la ville et l'hôpital pendant 5 ans. Cette étude a déjà été publiée à travers différents papiers par le sponsor ou par le Professeur VELLAS qui était le coordonnateur.

Au niveau du design, c'était un essai randomisé double aveugle avec une évaluation chez le médecin généraliste et l'hôpital, en parallèle il y avait un comité indépendant qui validait les cas de démence diagnostiqués étant donné que l'objectif principal était de comparer entre les deux groupes la fréquence et le délai d'apparition d'une démence de type Alzheimer.

Le recrutement des patients a débuté en mars 2002 et le dernier patient a terminé son traitement en septembre 2009, soit plus de 7 ans de collaboration entre la ville et l'hôpital, ce qui n'est pas simple.

Pour poursuivre sur le design, comme vous pouvez le voir 18 régions ont été impliquées avec 23 centres mémoires, donc des centres hospitaliers, 658 médecins généralistes actifs (plus de 1000 avaient été mis en place sur une période plus ou moins longue) et 2854 patients inclus (4066 avaient été sélectionnés).

Le profil du patient : des hommes et des femmes âgés de plus de 70 ans qui présentaient une plainte mnésique, donc plainte spontanée exprimée au médecin qui réalisait la sélection, sans trouble du comportement ou de l'humeur, indemne de démence au moment de la sélection et qui pouvaient avoir avec eux un informant/accompagnant tout au long de l'étude.

Le schéma : c'est là où ça se complique éventuellement un petit peu. La sélection des patients, compte tenu du profil patient que je vous ai présenté juste avant, a été principalement réalisée par le médecin généraliste. Ces patients étaient adressés au Centre Hospitalier pour valider la sélection à partir d'une batterie de tests neurologiques, après la validation c'est l'équipe hospitalière qui, grâce à un site internet, randomisait le patient et déclenchait l'envoi des unités thérapeutiques chez le médecin généraliste et ce dernier ensuite voyait son patient tous les 3 mois.

L'équipe hospitalière, elle, réalisait un bilan neurologique annuel afin de détecter ou non des cas de démence qui entraînaient la sortie du patient. Un cas particulier qui a été relativement rare sur quelques centres mémoires, l'équipe hospitalière avait la possibilité elle-même de sélectionner des patients et dans ce cas de figure, c'est elle qui réalisait le suivi de la totalité des visites durant les 5 ans.

Les principales responsabilités du médecin généraliste : c'était le référent du patient, c'est lui qui obtenait le consentement au moment de la sélection du patient, donc il réalisait cette sélection, il était responsable de la dispensation du traitement et du contrôle de sa compliance, de l'observance, bien évidemment un rôle très important sur tout le suivi des événements indésirables et des événements indésirables graves, et puis un élément très important aussi, étant donné qu'on est dans le cadre d'un projet qui était très long, c'était de maintenir la motivation des patients et des accompagnants pendant toute la durée de l'étude.

Le rôle du centre mémoire, qui est très important, avait pour tâche de valider l'inclusion, d'effectuer la randomisation et les visites annuelles comprenaient les critères d'évaluations principales et secondaires, donc une tâche très importante pour la fiabilité du projet avec toute une batterie de tests neurologiques.

Il y avait plusieurs challenges dans ce projet, mais le principal était d'arriver à maintenir une bonne coopération, cohésion, communication entre les différents acteurs, que ce soient les médecins généralistes, les hôpitaux, le sponsor, les laboratoires centralisés car il y avait différents examens complémentaires, les taxis et tout autre intervenant pendant plus de 5 ans, tout en essayant de préserver et d'accompagner les patients et accompagnants en tant que VIP, c'est ce qui permettait de garder leur motivation jusqu'à la fin du projet.

Pour cela il y a eu un élément primordial, c'était le rôle des TEC et study nurse, dans chaque région a été nommée et recrutée une TEC ou study nurse qui jouait un double rôle : celui de lien entre la ville et l'hôpital ou l'hôpital et la ville pour s'assurer que toutes les informations transitaient comme il faut et que les patients étaient vraiment encadrés, et elle mettait également à jour le site internet central qui permettait de suivre étape par étape tout le suivi du patient.

A partir de là on peut se poser plein de questions. C'est un projet qui a débuté en 2002, donc depuis beaucoup de discussions ont eu lieu au niveau des essais cliniques.

- Quel était le statut de ces différents médecins impliqués ? Dans ce projet ils étaient tous investigateurs et déclarés en tant que tel, avec tout ce qui va avec : CV, signature du protocole et les démarches réglementaires pour le médecin généraliste et le médecin hospitalier étaient identiques. Dans la signature du protocole, ce qui est important c'est que le rôle de chacun était bien précisé et détaillé.

- La rémunération ? Chaque investigateur avait un contrat spécifique : le médecin généraliste, l'investigateur hospitalier et également un contrat avec la Direction hospitalière.

- Le consentement ? Il était obtenu et réalisé par le médecin qui réalisait la sélection, essentiellement les médecins généralistes mais sur certains cas le centre mémoire.

- Les médicaments expérimentaux ? La randomisation était faite par l'hôpital mais après c'était un suivi par le médecin généraliste, donc c'est ce dernier qui suivait la bonne observance, la compliance de son patient. Pour tout ce qui concerne la pharmacovigilance, les deux investigateurs avaient la même responsabilité, même s'il se passait plus de choses au niveau du médecin généraliste étant donné qu'il voyait son patient tous les 3 mois, mais la responsabilité était partagée.

- Monitoring ? Point important également, les deux centres étaient monitorés, pas forcément avec la même fréquence étant donné qu'il y avait plus de choses à monitorer chez le médecin généraliste qu'au niveau du centre mémoire.

- Le dossier médical ? Il y en avait un chez le médecin généraliste et un au niveau du centre mémoire.

Voilà toutes les questions qui se sont posées au démarrage du projet en 2001-2002 et qui peuvent encore se poser aujourd'hui dans ce type d'organisation.

Je vous remercie pour votre attention et laisse maintenant la parole au Pr Yves DEUGNIER.

5) LE MEDECIN D'INVESTIGATION CLINIQUE AU SEIN D'UN CHU, EXPERIENCE RENNAISE : YVES DEUGNIER

Je vais vous parler du médecin d'investigation clinique tel qu'on le conçoit dans notre expérience. Je parle en tant que responsable du CIC et du Pôle Recherche du CHU de Rennes, avec l'arrière-pensée de développer ce type de médecin d'investigation dans le cadre de ma responsabilité au niveau de la DIRC Grand Ouest.

Je voudrais associer à cette présentation le Dr Fabrice LAINÉ qui est notre médecin investigateur et qui nous a permis au fil des années de préciser de mieux en mieux les missions qu'on pourrait assigner à et ce qu'on peut attendre d'un médecin d'investigation.

Il ne vous a pas échappé que la recherche clinique est devenue de plus en plus complexe et sur ce schéma que je montre régulièrement, je rassemble l'ensemble des intervenants dans un protocole de recherche clinique. On voit tout de suite qu'il y a un problème de coordination très importante : l'investigateur sur lequel on s'appuie beaucoup est souvent peu disponible, ou tout au moins beaucoup moins disponible qu'il le pensait initialement car il a ses tâches quotidiennes, il a ses absences, etc. Par ailleurs, ces investigateurs sont souvent insuffisamment formés et leur motivation est parfois fluctuante au fil de l'essai.

En outre, ils travaillent dans des structures fréquemment peu adaptées. Certes, certains services sont modèles mais beaucoup ne sont pas adaptés à la mise en place d'étude de recherche clinique.

Il existe souvent un problème d'encadrement des personnels de recherche clinique qui, une fois affectés dans un service, sont progressivement livrés à eux-mêmes et ne sont pas vraiment bien encadrés par l'investigateur.

Cet environnement peu propice est confronté à l'augmentation considérable des exigences en termes de réglementation, de réactivité, de qualité, de technicité et de production.

Nous avons, en 2004, procédé au recrutement d'un médecin d'investigation clinique (MIC) dont le rôle, clairement situé au niveau de cet ovale bleu, est d'aider à la réalisation de l'étude et d'encadrer les personnels impliqués dans le protocole.

Quelles sont, de façon plus précise, les missions de ce MIC ?

C'est un médecin référent particulièrement utile lorsque les volontaires n'émanent pas d'un service, tels les volontaires sains ou les sujets recrutés dans des études de vaccinologie ou lorsque le service impliqué n'a pas de lits (comme une unité de radiologie).

C'est un médecin d'interface entre le promoteur, l'investigateur et la direction de la recherche clinique et des innovations. Il est particulièrement utile du fait de son expérience pour préciser la faisabilité de l'étude et évaluer coûts et surcoûts, mission importante pour laquelle souvent l'investigateur n'est pas bien formé. Le MIC a également un rôle important dans la mise en place de la logistique de l'étude.

Il est coordonnateur et référent dans un certain nombre de protocoles multi sites et je vous montrerai un exemple où lorsqu'il y a plusieurs services qui sont impliqués dans un protocole, avoir un médecin d'investigation clinique est une aide très précieuse.

La mission du MIC est de soutenir l'investigateur. C'est son cœur de métier. Il aide l'investigateur dans le cadre des consultations, des explorations, de la gestion des échantillons et de la déclaration des effets indésirables.

Le MIC a également pour rôle d'encadrer les personnels de recherche clinique. Il est, au quotidien, à leurs côtés et participe à l'optimisation de leur planning hebdomadaire. On voit souvent des techniciens d'étude clinique arriver dans un service, être très occupés pendant quelques semaines et ensuite vaquer on ne sait plus trop à quelles occupations. Les encadrer, les rassembler dans un pool et optimiser leurs plannings participe à une bonne gestion des hommes et des moyens.

Le MIC participe de façon très active à la formation pratique de ces personnels mais aussi à celle des juniors et des investigateurs.

Telles sont les missions que nous avons assignées au MIC recruté et qui, au fil du temps, se sont affinées.

Le profil de MIC n'est pas très répandu. Le MIC doit posséder de bonnes bases de médecine interne et être qualifié en recherche clinique tant au plan théorique qu'au plan pratique ; il doit être disponible et faire preuve d'un réel esprit institutionnel.

Son activité de MIC est son activité principale, voire exclusive.

Il doit être indépendant par rapport aux spécialités, c'est-à-dire qu'il appartient à l'unité transversale. Il n'appartient pas à un service ou à un pôle de spécialités ; par contre il faut lui laisser la possibilité de poursuivre à 20 % une activité clinique car c'est une activité intellectuelle valorisante qui lui permet aussi de ne pas perdre le contact avec sa discipline originale.

Il doit être également indépendant par rapport au promoteur et, dans notre fonctionnement, notre médecin d'investigation clinique ne prend aucun honoraire.

Sa localisation est dans une unité spécifique (CIC ou CRC). A Rennes, F. Lainé est rattaché à l'unité d'investigation clinique du CIC où il dirige une équipe formée et dédiée à l'investigation avec 3 infirmières de recherche clinique, 5 techniciens d'étude clinique dont 3 équivalents temps plein CeNGEPS, 1 cadre infirmier et, les bons semestres, 1 interne.

Les locaux de l'UIC sont spécifiquement aménagés avec 4 lits d'hospitalisation et d'exploration, une salle de prélèvement, un box de consultation et une salle de préparation des échantillons.

Le MIC dispose d'une palette d'explorations variées au sein de l'UIC, mais, surtout, il a une ouverture sur l'ensemble du plateau technique du CHU. Il a un rôle facilitateur pour mettre en place toute la logistique de prise de rendez-vous sur les plateaux techniques de l'ensemble de l'établissement.

L'équipe de l'UIC a la possibilité d'intervenir dans les services lorsque les volontaires ne sont pas mobilisables, mais, dans la mesure du possible, nous préférons mener les études dans nos propres locaux.

La localisation du MIC, je vous l'ai déjà dit et je vous le répète, est un point important de la réussite de l'opération. Son rattachement à une spécialité est dangereux : l'expérience nous a montré le risque d'une dérive progressive vers l'activité T2A au détriment de l'activité de recherche.

Quels sont les bénéfices pour les intervenants ?

Le volontaire bénéficie dans cet environnement contrôlé par ce médecin d'une prise en charge vraiment spécifique et sécurisante offerte par une équipe compétente et dédiée.

L'investigateur bénéficie d'un lieu dédié à l'investigation et de l'aide de personnels compétents qui vont l'aider sans être perturbés par l'administration de soins.

Il bénéficie d'un soutien au quotidien, voire d'une suppléance, sans avoir à renoncer à ses honoraires. Ce temps gagné et ces moyens préservés permettent à l'investigateur d'engager de nouvelles études industrielles et académiques.

Pour le service investigateur, c'est le même gain en terme de temps pour les soignants et le secrétariat... Il respectera mieux ses engagements, notamment en matière d'inclusions.

et libèrera ses lits pour son activité T2A. Sa loi 1901 ou son compte institutionnel ne seront pas pénalisés puisque les honoraires continueront de les abonder.

Pour le CHU, MIC et UIC sont un gage de lisibilité aussi bien interne qu'externe, de qualité en ce qui concerne le monitoring du monitoring, et de clarté en matière de surcoûts.

Pour les partenaires que vous êtes, le bénéfice vient d'une meilleure identification de vos interlocuteurs : l'investigateur c'est pour la science, le médecin d'investigation clinique et l'unité d'investigation clinique, c'est pour la logistique. Vous êtes donc assurés d'une bon standard de qualité (nous avons actuellement en cours la certification ISO 9001) et vous pouvez plus facilement coordonner plusieurs protocoles sur le même site.

Quel est le bilan que l'on peut faire de notre expérience ?

L'activité de notre MIC a été régulièrement évaluée depuis 2004. Vous voyez que le nombre de visites, avec entre parenthèses en bas à côté de l'année le nombre d'études par an, croît régulièrement puisqu'on est passé de 200 visites réalisées par ce médecin sur 8 protocoles en 2006 à presque 900 visites en 2010 pour 19 protocoles, sachant que le pipeline pour 2011 est de l'ordre de 25 protocoles.

Les spécialités ont été longues à venir. Au début c'est la discipline originelle du MIC qui a fourni la majorité des protocoles et vous voyez maintenant que la cardiologie, la diabétologie-métabolismes, l'hématologie, l'urologie... bref beaucoup de disciplines du CHU, sont partie prenante de cette expérience qui aujourd'hui s'équilibre avec 60 % d'études industrielles et 40 % d'études institutionnelles.

En prenant les 10 dernières études qui ont été achevées en 2010 et 2011, la colonne intéressante est celle de droite qui vous montre le respect des engagements avec des écarts qui sont toujours positifs et qui vont jusqu'à 333 % pour l'équipe de vaccinologie qui impliquait un service de cardiologie, un service d'anesthésie et un service de chirurgie. Franchement, sans ce médecin investigateur, je pense que nous n'aurions pas pu réussir à inclure autant de patients dans une telle étude multi sites, multi services. Le fait que le MIC prenne en charge la coordination de ces 3 services, alors que l'investigateur principal était un anesthésiste débordé qui ne pouvait pas faire ce travail, a permis la réalisation de ce beau score. Il n'y a qu'une étude pour laquelle nous n'avons pas tenu notre engagement puisque nous n'avons inclus que la moitié des patients.

En conclusion, l'expérience d'un médecin d'investigation clinique qui est généraliste, qui est indépendant et qui travaille avec une unité transversale qu'il dirige, qui vient en appui mais qui ne se substitue pas à l'investigateur principal et qui n'entre pas en compétition avec lui nous apparaît très positive pour le volontaire, les spécialités, le CHU et nos partenaires.

Nous avons le projet d'adjoindre à notre MIC un collaborateur de même profil pour faire face à une demande croissante et aussi assurer la permanence de l'activité.

Le financement de ce poste de MIC a été fourni par des crédits MERRI dégagés en 2004 par l'hôpital. Il va falloir inventer d'autres financements pour le recrutement d'un deuxième médecin d'investigation clinique; je vois quelques pistes : l'identification dans les surcoûts de l'activité d'un médecin d'investigation clinique, la mutualisation des

honoraires comme le font nos collègues de La Roche sur Yon ou encore une aide du CeNGEPS et de la DiRC...

Jehan-Michel BEHIER

J'invite l'équipe de présidence à me rejoindre et on va démarrer tout de suite le débat sur ce sujet passionnant du médecin référent, il y aura plusieurs parties : le rôle et le statut, les aspects financiers, et puis la gestion du patient.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Est ce que ce qui a été présenté correspond à la fonction d'un CIC ? En quoi cela se différencie ? En tant que coordonnateur du CIC de Rennes, tu es tout à fait à même pour y répondre.

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

Les CIC voient leur activité très recentrée sur la recherche translationnelle en grande partie institutionnelle. De ce fait la recherche industrielle risque d'être délaissée par les CIC, alors qu'il y a un énorme besoin au niveau des centres hospitaliers d'un soutien logistique à cette recherche.

Certains CIC multi thématiques, comme le nôtre, ont développé ce soutien. La nouvelle directive les contraignant à se focaliser sur la recherche translationnelle, ils risquent de ne plus offrir ce service. L'appel d'offres pour des Centres de Recherche Clinique qui devrait être proposé prochainement par la DGOS, a pour but de combler ce vide grandissant entre le CIC qui fait une recherche hautement et directement valorisée au plan scientifique et des structures comme celle mise sur pied à Rennes d'appui à la recherche clinique de base, laquelle ne débouche pas toujours sur une publication dans le LANCET ou Nature.

Pour ce type de recherche, le CHU est prestataire. C'est une activité humble d'aide et de soutien des investigateurs à la recherche. Ce n'est plus la mission des CIC telle qu'elle se redimensionne actuellement.

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

Quand on regarde aujourd'hui l'une des problématiques qu'on a tous, c'est le nombre de patients par centre, donc le recrutement de ces patients. Je pense que la structure Rennaise est intéressante pour coordonner et activer toutes les ressources nécessaires sur le rôle d'un médecin référent ou d'un médecin recruteur extérieur, est ce que vous avez-vous, équipe rennaise, une expérience avec la ville ?

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

Notre expérience est plutôt négative puisque le projet que nous avons proposé au CeNGEPS il y a 2 ans de mettre en place à partir d'un certain nombre d'études industrielles et institutionnelles une collaboration ville/hôpital, n'a pas abouti.

Nous avons rencontré un certain nombre de cabinets de groupe de médecins généralistes libéraux pour leur proposer de travailler avec nous sur un portefeuille de protocoles. L'accueil a été positif, l'intérêt a été certain mais nous nous sommes heurtés à un certain nombre de réticences concernant d'une part le contenu même des études (divergences d'appréciation sur l'intérêt même et les risques des protocoles) et, d'autre part, les honoraires. Nous avons en effet une enveloppe relativement restreinte et ne pouvions absolument pas dédommager les médecins libéraux à hauteur de leur investissement. Nous avons également buté sur la disponibilité de notre médecin d'investigation en charge du projet quand nous nous sommes aperçu que les contacts avec ces médecins généralistes ne pouvaient absolument pas être traités par un TEC.

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

On peut peut-être ouvrir la première partie du débat sur le rôle du médecin référent par rapport au patient et je voudrais que vous nous disiez jusqu'où un médecin peut aller par rapport à son patient. Est ce qu'il peut être pro actif ? Est ce qu'il peut regarder son fichier et contacter ses patients ? Doit-il aller juste sur une information ? Doit-il aller aussi sur la signature d'un consentement ? Quelles sont les différentes pistes de réflexion que l'on peut avoir ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

C'est une question difficile que vous me posez là car on n'a pas eu l'occasion de vraiment en discuter. Dans la belle étude et la belle collaboration que vous venez de présenter, chaque patient avait en fait 2 investigateurs à sa disposition et ça ne posait pas de problème ? Il savait à qui s'adresser en cas de besoin et il n'était pas perdu du fait d'avoir 2 personnes ?

Olivier LOUVEAU

C'est le médecin généraliste qui était le référent essentiel

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Car cela peut tout de même poser des problèmes de positionnement et d'ambiguïté, après dans l'absolu il n'y a pas de raison qu'on ne puisse pas demander à tout médecin d'être intéressé à la recherche d'une manière ou d'une autre, et donc une manière d'approcher en fait la recherche et l'intérêt qu'elle peut avoir, c'est effectivement de participer à des sélections de patients.

Les définir ensuite investigateur ou non, c'est un débat sur lequel je ne sais pas trop quoi dire, pour un Comité de Protection des Personnes, si quelqu'un propose quelque chose et demande son consentement, il faut qu'il ait un statut d'investigateur d'une manière ou d'une autre. Je crois que cela dépend vraiment des protocoles.

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

Pour être médecin référent et envoyer aujourd'hui son patient dans une structure hospitalière qui va avoir la responsabilité de l'investigation principale, est ce qu'il faut aller jusqu'à une signature de consentement, ce qui voudrait dire le déclarer comme investigateur ? Ou est ce qu'on peut considérer que le fait de parler au patient, de lui remettre éventuellement cette note d'information et de transmettre au travers d'un courrier ou d'une fiche complétée par le médecin lui donne un statut de médecin référent mais pas investigateur ? Et à ce moment là la signature du consentement se passera avec l'investigateur dans la structure hospitalière...

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Les modalités de recrutement des patients sont ouvertes à toutes formes, c'est-à-dire qu'on va recruter des patients par voie de presse, par ceci, par cela et pourquoi pas par des médecins, ce n'est pas choquant en soit. Effectivement dans les protocoles, nous en tant que CPP, vous devez nous indiquer comment vous allez recruter les patients et il peut très bien y avoir dans cette rubrique « recrutement des patients » la notion qu'il y a une proposition faite par un médecin à un patient qu'il connaît bien de participer à une étude de recherche clinique, si ça s'arrête là cela fait partie des « modalités de recrutement des patients ». Si on lui demande un profil de patients très précis qui nécessite plus de tri dans l'aspect clinique et dans le profil du patient qu'il connaît bien mais avec également à côté toutes les informations sur ce qui peut permettre d'inclure ou non, il fait en fait un travail d'investigateur.

François RIVAILLE (Laboratoire SERVIER)

Pierre-Henri BERTOYE avait un peu traité cette question il y a 1 an ou 2, car cela nous renvoie à la notion de centre et dans un centre il n'y a qu'un investigateur qui a la responsabilité de l'investigateur avec ce qui est décrit dans l'ICH en termes de fonction et de responsabilité, après il peut déléguer un certain nombre de ses responsabilités à des collaborateurs qui sont médecins ou qui ne le sont pas.

Le problème que l'on a aujourd'hui c'est que dans ces médecins référents, ils ne sont pas sur le même site, mais il est sûr qu'un patient qui va rentrer dans une étude clinique ne peut pas voir un investigateur pour lui en médecine de ville qui va juste lui faire signer un consentement et un autre suivi par un autre investigateur pour la même étude, pour le même produit dans un autre centre. Ça nous renvoie à la notion de centre en France qui est une notion administrative qui nous implique que s'il y a 2 adresses, il y a 2 centres, alors qu'on voit bien en fait que ce patient ne dépend que d'un seul centre.

Suivant l'étude, où est la personne qui prend le rôle de l'investigateur et lequel est un collaborateur ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Je comprends ce que vous dites mais on a eu le cas de figure d'un dossier qui nous était proposé, et vous avez des patients qui vont pouvoir être recrutés à partir de leur médecin traitant mais dans ce recrutement on leur demande quand même quelques obligations qui peuvent être assez contraignantes pour le patient, je pense que là on est dans le médecin investigateur quand même et si on lui demande son accord pour des examens particuliers

qui sont un petit peu plus que ce que serait le suivi du médecin pour prendre une décision sur un ajustement thérapeutique ou autre, c'est un acte qui est très spécifique et c'est de l'investigation ; à ce moment là il va quand même falloir utiliser le médecin traitant comme un médecin investigateur qui va référer ensuite au centre qui va continuer, donc à mon avis il y a des cas de figures différents mais il faut envisager cette hypothèse qu'on puisse se retrouver avec un médecin généraliste qui, dans le recrutement, a une fonction suffisamment proche de celle du médecin investigateur pour qu'on le considère comme tel.

Francois RIVAILLE (Laboratoire SERVIER)

Nous n'avons pas cette définition de co-investigateur dans les textes qui est ce médecin à qui l'investigateur a délégué une partie de ses responsabilités.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Le problème des délégations de tâches est compliqué pour les CPP parce qu'on a des désaccords là-dessus et on en a longtemps discuté avec Pierre-Henry BERTOYE au moment des bonnes pratiques cliniques. Nous en fait, on juge ce qu'on nous donne, et on n'a pas de jugement sur la délégation de tâche.

Thomas ROCHE (Avocat)

Là-dessus effectivement il y a quelques comités qui réclament systématiquement les CV de tous les investigateurs.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Je réclame les CV de tous les investigateurs et c'est normal. La loi nous dit de vérifier leurs compétences et de vérifier les lieux, et la compétence on n'a qu'un moyen de la vérifier c'est le CV, il est bon, il est mauvais, il est court, il donne des renseignements, on travaille sur ce qu'on voudrait avoir dans un CV d'investigateur et avec certains d'entre vous, donc on a quelques échanges de quelques années sur tout ça.

Si je n'ai pas eu le nom d'un investigateur et son CV, pour moi il ne fait pas partie du protocole et c'est différent de déléguer une tâche à quelqu'un quand on est en train de travailler et puis d'être investigateur, un investigateur doit donner son CV, s'il y en a 10 dans un centre, il y a 10 CV et c'est incontournable.

Thomas ROCHE (Avocat)

Les bonnes pratiques font partie maintenant de la réglementation en France, il y a un investigateur principal et on lui confie des obligations et des responsabilités sur les personnes à qui il délègue un certain nombre de tâches.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

J'ai posé la question à P.H. BERTOYE justement parce qu'on était sur ces CV, il était d'accord avec ma proposition et trouvait tout à fait normal, dans la mesure où on a à juger le lieu, l'activité, etc. de demander tous les CV et ce n'est pas en contradiction avec les BPC, après les délégations de tâches sont à tous les niveaux et c'est souvent la délégation à l'infirmière sur laquelle nous n'avons pas vraiment de mot à dire puisqu'on considère qu'en fait la personne qui recrute s'est entourée de personnes compétentes pour travailler.

Thomas ROCHE (Avocat)

Donc vous prenez une responsabilité qui n'est pas la vôtre... L'objectif était quand même de faciliter la tâche des comités en disant vous avez un interlocuteur sur un centre et à lui après de se débrouiller pour avoir des collaborateurs compétents, ça veut dire que si jamais vous passez à côté de quelque chose et qu'il y a un problème avec un co-investigateur, on se retournera contre le comité.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

On aura notre responsabilité mais je suis désolée, un investigateur c'est quelqu'un qui inclut un patient et les textes de loi prévoient que nous disposions d'information sur la compétence des investigateurs.

Thomas ROCHE (Avocat)

La définition de l'investigateur est : « personne qui dirige et surveille », donc elle a cette responsabilité de direction et de surveillance de l'essai et elle peut déléguer ses tâches.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

A ce moment-là il faut qu'il n'y en ait qu'un seul dans chaque centre et on ignore qu'il y a plusieurs investigateurs, ce n'est plus notre problème.

Ayant été souvent investigateur, j'ai une vision aussi de ce qui se fait réellement et ce n'est pas tout à fait ça. Quand on proposait un protocole, on proposait effectivement que, en tant que responsable du contact avec le laboratoire, je prenne en charge tous les patients en tant qu'investigateur. Il y a des collègues qui ne veulent pas et qui souhaitent être aussi investigateurs, c'est leur droit de médecin de souhaiter être investigateur dans le protocole, donc ça fait 4 fois plus d'investigateurs et s'il y a une coordination faite avec le laboratoire avec une personne, c'est pour des raisons pratiques, mais rien n'interdit qu'il y ait 4 ou 5 médecins investigateurs dans un centre, mais ces derniers doivent fournir un document qui décrit leurs compétences.

On peut rater quelque chose mais on peut aussi remarquer quelque chose comme j'ai eu l'occasion de le faire et de refuser un investigateur, on nous proposait un investigateur dans un protocole de cancérologie qui n'avait aucune formation théorique sur la cancérologie et pourtant apparemment il était accepté, donc là-dessus je crois que les

choses sont assez claires. Pour en avoir discuté avec Pierre-Henri BERTOYE à plusieurs reprises, il est d'accord avec moi.

QUESTION DE LA SALLE

Je voudrai revenir au médecin référent, dans le cadre où le médecin référent sert juste d'adressage, c'est-à-dire qu'il envoie un patient qu'il considère pouvoir être potentiellement incluable à un centre ; est ce qu'il faudra aussi soumettre les CV de ces médecins là au CPP ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

A priori non puisque ce n'est pas lui qui prendra la décision, pour moi c'est un petit peu comme quand on fait une annonce d'un protocole sur un site internet où les gens vont venir se manifester, et bien là, c'est par l'intermédiaire de leur médecin, ce qui est encore mieux mais ça ne va pas plus loin.

QUESTION DE LA SALLE

Justement, par rapport à ce mode de recrutement des patients, vous parliez d'avertissement des patients à une étude, est ce que le médecin doit se contenter d'adresser un patient qu'il a vu en consultation au site et qu'il considère comme étant potentiellement incluable ou est ce qu'il peut aller jusqu'à prendre son fichier patients et appeler de lui-même ce patient pour lui dire : « vous avez telle pathologique, il y a une étude qui se déroule, si ça vous intéresse, je vous donne le nom, allez les voir de ma part » ? Jusqu'où peut-il aller ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

On entre dans le cadre de l'activité d'un médecin en général, je pense qu'il est possible qu'il le fasse et les patients sont demandeurs.

Rolland PARC (CNOM)

Pour le CNOM le médecin référent doit être considéré investigateur pour préserver ses relations avec son patient. Il n'est pas question qu'il reçoive une rémunération pour regarder ses fiches médicales et adresser un patient à un confrère investigateur et qu'il se désintéresse de ce qui lui arrivera.

Un laboratoire a actuellement des soucis avec la DGCCRF : il avait remis une simple lettre à des praticiens libéraux pour leur demander d'envoyer des patients dans un essai contre une rémunération de 100 euros par malade.

Pour le CNOM le médecin référent ne peut pas être simplement celui qui envoie un malade sans aucune autre participation. S'il fait, comme vous l'avez dit un courrier très détaillé sur l'ensemble de l'histoire du patient, c'est qu'il a déjà une idée sur la possible inclusion dans l'étude de son malade. Il doit donc être capable d'informer son patient sur

les modalités, les buts de l'étude et aussi les contraintes pour les malades. Il ne lui revient pas de faire signer le consentement mais il doit connaître parfaitement le protocole pour préserver sa relation avec le malade.

Le médecin doit signer un contrat d'investigateur associé précisant les conditions de sélection des patients qu'il adressera à l'investigateur principal et aussi son rôle dans la surveillance du patient tout au long de l'essai notamment en cas d'évènement imprévu.

Ce n'est pas lui qui va avoir la responsabilité de tout ce qui va se passer dans l'essai mais nous lui conseillons de prévenir son assurance en responsabilité civile, c'est ce que pensent les juristes de l'ordre.

Beaucoup de médecins de pratique générale disent : « quand j'envoie un malade au CHU, je ne le revois plus ». Ceci est malheureusement souvent le cas et il est indispensable que le médecin référent, généraliste ou spécialiste, soit régulièrement informé par l'investigateur. Qu'il reçoive une rémunération pour un patient qui n'entre pas dans l'étude nous paraît discutable.

QUESTION DE LA SALLE

Ce n'est pas de sa responsabilité de savoir s'il va être effectivement inclus ou non à la fin. Admettons que le patient finalement, aux vus des choses, refuse de participer.

Rolland PARC (CNOM)

Je suis d'accord avec vous, mais je n'ai pas dit que nous y étions opposés, je dis que nous sommes réticents car nous craignons que cela ne le motive pas pour assurer une sélection rigoureuse.

Que l'on donne une rémunération un peu plus élevée si le patient est inclus et quasi nulle pour un patient qui ne l'est pas, nous paraîtrait raisonnable.

Jehan-Michel BEHIER (LEEM)

Je voudrai juste préciser un aspect par rapport à ce que nous avons entendu lors des interventions.

Est-ce que le fait d'envoyer aujourd'hui un patient, après avoir fait un sélection minimum sur un certain nombre de critères, après en avoir parlé à son patient, après avoir obtenu son accord de principe en lui disant : « vous serez peut-être éligible parce que l'on sait qu'il y a encore d'autres examens qui vont être faits sous la responsabilité de l'investigateur », le qualifie d'investigateur ? Ou peut-on rester sur la notion de médecin référent et je pense que la différence est importante, c'est-à-dire qu'il n'est pas impliqué dans la conduite de la recherche, il est juste dans la pré identification de son patient sur un centre de critères minimums qui justifie le travail et donc une rémunération qui peut être éventuellement après assujettie de : « mon patient est complètement éligible, il a signé et peut-être qu'il y a « un petit bonus » », c'est à discuter.

Il reste toujours une partie de l'examen fait par l'investigateur principal sous sa responsabilité que ne contrôle pas le médecin. Est-ce que médecin référent existe dans cette définition et ne le qualifie pas de médecin investigateur ?

Thomas ROCHE (Avocat)

Tout à l'heure j'insistais sur la définition d'investigateur, elle est dans cette définition. Il y a différentes phases, on est sur du recrutement, le rôle de l'investigateur est de diriger et de surveiller une recherche biomédicale, on ne peut pas dire que la personne qui va pré sélectionner et recruter des personnes pour les envoyer vers l'investigateur va être considérée comme un médecin investigateur, ça peut être un médecin référent, ça peut être un recruteur, il n'y a pas de définition légale là-dessus.

L'autre question que je voulais poser à Monsieur PARC, était par rapport à la notion de compéage parce qu'il y a un problème aussi dans la déontologie des médecins, c'est qu'on n'a pas le droit de « filer du business » à des confrères...

Je pense que le CNOM est un peu réticent par rapport à cette problématique là. Est ce qu'il n'y aurait pas une évolution à faire au niveau des textes ?

Rolland PARC (CNOM)

C'est-à-dire pour établir le compéage ?

Thomas ROCHE (Avocat)

Ou l'adapter à un cas précis.

Rolland PARC (CNOM)

Je crois qu'il faut rester sur des positions claires : LA MEDECINE NE DOIT PAS S'EXERCER COMME UN COMMERCE. La position du CNOM et de l'ensemble de la communauté médicale ne prête pas à discussion, le compéage et le « business » mettant en jeu des malades est strictement interdit La réticence que je sens chez vous à faire en sorte que médecin traitant qui prend en charge le patient avant une possible inclusion dans un essai parait très surprenante .Même après inclusion dans un essai il reste son médecin traitant.

Pourquoi le malade n'est-il pas prévenu que le médecin investigateur touche directement ou indirectement une rémunération pour l'inclure dans le protocole ? Même si c'est mentionné dans les notes d'informations, le patient ne lit pas le contrat du médecin et il n'est pas le seul aujourd'hui. Pourtant la consultation de proposition de référence à un investigateur sera tarifée 23 Euros mais elle sera suivi d'une rémunération 4 à 5 fois supérieure si le patient accepte d'aller voir l'investigateur et seulement s'il accepte de faire cette démarche !! Le risque de business n'est pas nul.

Il faut se mettre à l'abri de ce genre de risques ; le fait pour le médecin référent que son contrat soit soumis au CNOM pour avis déontologique le met à l'abri de tels soucis.

Quand je vous entends dire que c'est l'investigateur principal qui décide de qui va collaborer avec lui dans un centre pour faire l'investigation, je suis désolé mais si c'est un médecin inscrit à l'ordre, il doit signer un contrat quel que soit son rôle, investigateur principal ou associé. Dans la mesure où il va consacrer une part de son temps de travail à cette activité et il est soumis aux mêmes obligations légales que l'investigateur principal et doit demander l'autorisation de sa hiérarchie hospitalière.

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

Oui mais ça concerne moins le CNOM, car ce médecin n'aura pas de rémunération particulière

Rolland PARC (CNOM)

Il y a heureusement assez peu d'études où l'investigateur principal signe un contrat à titre personnel en bipartite et va faire travailler des collaborateurs qui ne recevront aucun avantage... Mais même dans une convention avec une association le collaborateur dérive du temps de travail rémunéré par l'institution, celle-ci doit donner son autorisation.

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

Généralement l'argent va sur une caisse commune ... sinon les services imploreraient.

Rolland PARC (CNOM)

Souvent, mais pas toujours.

Anny TIREL (MSD)

J'avais une demande de précision pour le CNOM quant au mode de rémunération des médecins référents. Vous avez dit tout à l'heure, et je pense que tout le monde est d'accord avec ça, que la rémunération doit être en accord avec la charge de travail demandée.

Dans le cas d'un médecin référent à qui on va demander d'aller à travers les critères du protocole pour présélectionner le patient qui pourrait rentrer, il nous semble légitime de le payer pour cette activité, ensuite si le patient est randomisé et poursuit l'étude, il nous semble légitime de prévoir un complément parce que le médecin référent va avoir à suivre ce patient jusqu'à la fin de l'étude qui est une charge de travail supplémentaire.

Je voulais savoir si votre recommandation est de payer ce complément d'honoraires à la randomisation ou à la fin de l'étude. Nous avons pratiqué les 2 cas et on s'est fait « buter en touche » pour proposer une rémunération en fin d'étude alors qu'il nous semblait légitime de la proposer puisque le médecin référent devait suivre ce patient et continuer à avoir une interaction plus étroite avec le médecin investigateur.

Rolland PARC (CNOM)

Je n'ai pas de réponse claire, précise et immédiate. Dans beaucoup de dossiers que nous voyons, c'est une rémunération pour l'action d'adressage sans mention de rémunération pour avoir reçu le patient en consultation pour lui proposer la possibilité d'une inclusion (vraisemblablement cette consultation est facturée à la sécurité sociale). Le contrat doit

prévoir de rémunérer les consultations en cours d'essai si cette consultation est liée à un évènement imprévu et pas seulement les actes programmés.

Je pense que c'est à vous de faire des contrats dans lesquels soient très explicités tout ce que vous demandez au médecin, tout ce qu'il doit connaître, faire et raisonnablement évaluer le temps que devra consacrer le médecin à ces différentes tâches. Le CNOM donnera dans ces conditions un avis favorable, mais il faut que les choses soient très clairement précisées.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Je vais faire un commentaire beaucoup plus général. Ce dont on parle là est vraiment fondamental car on a de plus en plus de pathologies chroniques qui sont suivies longtemps, et on va être obligé d'avoir une vision très claire de la façon de faire ces protocoles dans la collaboration ville/hôpital.

Donc toutes les questions qui ont été posées et pour lesquelles on n'a manifestement pas de réponse sont toutes fondamentales car je pense que c'est vraiment l'avenir de toute une partie de la recherche clinique ; on va essayer de réfléchir intelligemment là-dessus mais je crois que c'est vraiment très important comme discussion.

Rolland PARC (CNOM)

Il faut essayer de faire en sorte que chaque médecin, à son niveau, participe à la recherche et à l'enseignement. Il est indispensable que tout médecin participe au compagnonnage en montrant aux étudiants ce qu'il fait dans son métier. Un tel rôle est assuré par les maîtres de stage en médecine générale, mais la loi HPST prévoit que la fonction de maître de stage peut être étendue à tous les spécialistes installés en ambulatoire ou en centre avec plateau technique: cardiologue, hépatologue etc.... Les gastroentérologues parisiens exerçant en dehors de l'Hôpital font la grande majorité des endoscopies et les plus jeunes pourraient tirer un grand bénéfice de la fréquentation des centres dans lesquels ils pratiquent.

Mais pourquoi ne pas aussi inclure de plus en plus les maîtres de stage, qui sont choisis par l'Université, dans cette notion d'une recherche clinique indispensable ? C'est un travail de très longue haleine, mais il faut arriver à faire des expériences pilotes, à pousser les gens et leur faire comprendre qu'ils ne sont pas la dernière roue de la charrette.

Nous avons tous un rôle à jouer pour faire évoluer la médecine générale dans notre pays, l'aider à monter les marches pour atteindre réellement les critères universitaires requis dans les autres disciplines.

Dans cette visée du long terme, il faut les faire participer à la recherche clinique.

Thomas ROCHE (Avocat)

Il y a des réalités, on en revient toujours à ça : ils ne sont quand même pas tous altruistes.

Rolland PARC (CNOM)

S'il y a un contrat très précis ils peuvent être rémunérés, mais qu'ils soient rémunérés pour de réelles tâches.

Yves DEUGNIER (CHU Rennes)

Tout le travail a été très bien détaillé dans vos diapositives ; le travail fait avant : repérer dans le fichier, regarder les antécédents, etc. Certains le font bien et d'autres le font mal...

Ce qu'on demande au médecin référent c'est de sélectionner de façon intelligente les patients par rapport aux critères d'inclusion et d'exclusion. Il doit donc avoir connaissance du protocole, chercher dans son fichier clientèle les patients qui y répondent à ces critères, les voir en consultation et les informer.

Rolland PARC (CNOM)

Dans l'absolu si le contrat précise ce que vous venez de dire, on est tout à fait d'accord avec ce type de contrat mais je répète que ce n'est pas ça qu'on nous propose, c'est une demie page disant : « pour nous envoyer des patients, il recevra telle rémunération ».

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Je pense qu'il y a une évolution importante dans la manière de prendre en charge les choses et c'est le sens de la discussion aujourd'hui, donc vous donnez un point de vue qui montre bien que les choses ne sont pas figées et qu'il faut effectivement qu'on les définisse avec clarté ; le rôle de chaque médecin doit être clair avec le temps qu'il passe et, bien entendu, il n'y a pas de raison d'être altruiste.

Il faut voir aussi que maintenant les patients sont des patients qui sont informés, qui ont envie de participer à des protocoles de recherche quoi qu'on en pense ; il y a un excellent papier qui a été publié il y a 1 an sur une enquête auprès de 1200 personnes, pas en France mais je pense qu'elle est applicable à peu près partout, qui demandait aux gens : « Est-ce que vous pensez qu'il faut parler des protocoles de recherche aux patients ? », 90 % ont répondu par l'affirmative,

« Est-ce que vous accepteriez de participer ? », 75 % ont dit qu'ils seraient d'accord.

La difficulté après était la randomisation et non les contraintes, car avec la randomisation, l'acceptation était plutôt 1 patient sur 2 mais ça c'est le problème aussi d'information qui vient après, auprès des patients sur l'importance, l'intérêt pour qu'on randomise, etc., et c'est de lever certaines ambiguïtés sur ce qu'on prend dans la recherche par rapport à la prise en charge générale, mais il y a un vrai souhait des gens de savoir ce qui existe, ils ne sont pas contre le fait de participer et donc à partir du moment où la vision du patient, qui se prend de plus en plus en charge lui-même, est comme ça, il faut que nous en face on ait des solutions claires, qu'on définisse bien ce que l'on peut proposer et dans ces définitions, il y a une place pour le médecin qui est plus en contact avec le patient, c'est-à-dire le médecin généraliste. C'est bien lui qui est le plus souvent en contact avec un individu donné qui se fait suivre pour sa santé, je crois qu'il y a tout un maillage de choses intéressantes et je suis assez optimiste parce qu'en plus chez les plus jeunes dans la formation actuellement, même s'il n'y a pas de formation officielle à la recherche, il y a une plus grande sensibilisation à l'intérêt de la recherche et à l'importance dans l'exercice médical, donc on devrait arriver à quelque chose de satisfaisant.

Rolland PARC (CNOM)

Il y a malheureusement des obstacles qui apparaissent dans les très grandes villes, notamment Paris, où beaucoup de malades n'ont pas de médecins traitants ou référents, le 93 est l'un des départements les plus désertiques en matière de médecins en France, donc il y a des obstacles mais on peut progresser.

QUESTION DE LA SALLE

J'ai une question sur l'étude qui a été présentée par Olivier LOUVEAU. Pour les patients qui étaient recrutés par le généraliste et envoyés au Centre de Mémoire, comment étaient définies les responsabilités ? Qui était l'investigateur principal ? Pour les lieux de recherche, comment avez-vous fait cette déclaration ? Est-ce que vous avez eu des audits ? Comment avez-vous décrit votre organisation ? Qui était en fait le pilote pour ce type de patients qui étaient recrutés dans ces centres ?

Olivier LOUVEAU (EURAXI PHARMA)

A l'époque tous les médecins étaient considérés comme investigateurs, donc tous les centres étaient déclarés comme des centres de recherche que ce soit le médecin généraliste ou le centre de mémoire parce que les deux avaient la possibilité de sélectionner les patients, donc l'hôpital comme la ville étaient considérés comme investigateur et signaient le protocole ; toutes les démarches de déclaration étaient faites à l'identique pour les deux et donc les responsabilités étaient les mêmes pour les deux centres.

Par contre il y avait des modules de CRF qui étaient adaptés en fonction de l'investigateur qui suivait tous les 3 mois ou de la démarche annuelle au niveau du centre en neurologie.

Il y avait un contrat spécifique pour le fait de suivre les patients tous les 3 mois et un contrat spécifique pour le centre de neurologie qui faisait le bilan annuel, après il y a eu des audits et du monitoring des deux côtés, ce cas est effectivement un peu extrême.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

J'ai une question pour le Pr DEUGNIER et ce médecin d'investigation clinique. Le statut la responsabilité. Vous avez défini que l'investigateur faisait son investigation clinique et que le médecin d'investigation clinique avait une fonction d'organisation.

Est-ce qu'il fait également aussi de temps en temps des consultations dans le cadre de cette étude clinique et, à ce moment-là, en terme de responsabilité et d'organisation, comment définit-on sa place par rapport à la stricte législation française d'aujourd'hui qui est une législation où il y a un investigateur qui dirige et surveille la recherche.

Yves DEUGNIER (CHU RENNES)

Cela rejoint le débat de tout à l'heure. Le MIC est déclaré et son CV est adressé au CPP. Jusqu'à présent, le CPP a toujours accepté son statut de co-investigateur ou d'investigateur associé très clairement positionné en soutien de l'investigateur principal. Le MIC assure une permanence de la recherche au même titre qu'il y a une permanence des soins.

Vincent DIEBOLT (CENGEPS)

J'ai bien retenu que l'intérêt de ce médecin investigateur était le côté multi intervenant, c'est-à-dire ces fameuses études où plusieurs services sont associés et jouent un rôle, encore une fois, de coordination.

Une question concernant à la fois sa formation et la pérennité de la personne, du titulaire. On me dit souvent qu'un essai clinique en oncologie n'a rien à voir avec un essai clinique en pédiatrie ou en neurologie.

Ce médecin, si j'ai bien compris, a priori couvre plusieurs disciplines ainsi que tu l'as montré. Comment se problème est-il géré ?

Seconde question, quel est le turn-over de ces médecins ? Comment est-ce que cela fonctionne ?

Yves DEUGNIER (CHU RENNES)

Notre médecin d'investigation clinique a été recruté en 2004 et ne souhaite pas, à ma connaissance, changer de mission. A priori il va rester médecin d'investigation clinique. Il est PH titulaire, payé comme tel et ne perçoit aucun honoraire dans le cadre des études auxquelles il participe. .

Il n'y a pas de problème de compétence disciplinaire dans la mesure où il intervient hors de gestes spécialisés, ce que tout bon interniste formé à la recherche clinique peut faire. Je dirais même que le MIC est meilleur garant de qualité que le spécialiste qui souvent n'est pas suffisamment formé aux spécificités de la recherche clinique.

Jehan-Michel Behier

Je vais essayer de synthétiser cette discussion qui a été extrêmement riche sur le médecin référent. L'importance de la collaboration ville/hôpital pour la recherche clinique et pour l'attractivité de la recherche clinique en France est primordiale.

Il y a probablement deux types de collaboration qui existent comme dans l'exemple montré où c'est un médecin investigateur impliqué avec des tâches définies de suivi dans le cadre de l'investigation clinique et puis le deuxième acteur qui peut intervenir, c'est le médecin référent chargé d'identifier, de profiler et d'adresser sur un certain nombre de critères minimums un patient qui pourrait être éligible et dont la responsabilité de l'investigation reste dans le centre d'investigation.

Il est important que ces médecins référents aient un contrat en bonne et due forme avec des tâches bien identifiées et qu'ils soient soumis au même titre que les autres contrats des autres médecins impliqués dans la recherche clinique.

Je remercie infiniment les intervenants de ce matin, ainsi que la table de présidence.

Philippe UNGER

Les débats reprendront à 14 heures si on veut tenir les autres sujets comme on a tenu ceux de ce matin.

Merci !

APRES-MIDI

JOURNÉE DÉBAT GRIM

JEUDI 9 JUIN 2011

**LES LEVIERS DE L'INCLUSION
EN RECHERCHE CLINIQUE**

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (Présidente de la CNCP)

Cet après-midi la première partie porte sur le consentement alors que la deuxième partie est un petit peu différente ; je vais donc commencer par prendre la parole.

SUJET 2 : LE CONSENTEMENT ÉCLAIRE DU PATIENT

1) LE POINT DE VUE DES COMITES SUR LES CONSENTEMENTS : DR ELISABETH FRIJA-ORVOEN

Ces diapositives ont été préparées avec Philippe RUSCH, qui est aussi membre de la CNCP et qui d'habitude participe aux réunions du GRIM, mais cette année il n'a pas pu se libérer pour être parmi nous.

Les CPP sont des structures qui ont pour mission de respecter ce qui est dans la loi et beaucoup de discussions partent de là, je vais donc commencer par rappeler simplement et brièvement ce que dit la loi :

- On ne peut pas faire de recherche biomédicale sans un consentement libre et éclairé après une information du patient.
- Ce consentement est écrit, si la personne ne peut pas écrire, il peut être attesté par un tiers à condition que ce dernier soit totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur

Préalablement il y a l'information et là on a une phrase qui peut poser parfois des petits problèmes d'interprétation : « l'investigateur ou un médecin qui le représente », donc je pense que le mot qui est important c'est le mot « médecin » qui fait les informations

L'autre élément important c'est que la participation étant libre, le patient doit être informé de son droit de refuser ou de retirer son consentement sans avoir besoin de se justifier et j'ajouterai au droit de refuser celui de continuer à être pris en charge dans les mêmes conditions par l'équipe qui a fait le diagnostic de sa pathologie et qui essaie de le solliciter pour autre chose. On ne doit pas utiliser la recherche comme une pression pour avoir des patients en leur disant que c'est leur seule solution, ce serait tout à fait inadmissible.

Les mots sur lesquels on s'attache sont « consentir », c'est-à-dire accepter et pour cela il faut savoir ce qu'on accepte et donc en connaître les conditions : avantages, inconvénients, contraintes, bénéfices, risques, intérêts personnels et généraux pour soi-même et pour la société. En fait tout le contenu de l'information doit permettre d'avoir ces éléments de manière correcte, « libre » (on a insisté là-dessus) et « révocable » à tout moment. On est dans le texte de la loi et c'est vraiment là-dessus que tous les Comités vont s'appuyer quoi qu'il en soit.

Cette information doit être adaptée au contexte. J'ai un exemple comme un protocole sur une population de sujets aveugles, donc on a un document en braille et la difficulté pour le Comité est de faire vérifier que le document en braille contient exactement les mêmes éléments que le document en clair, mais ce n'est pas si difficile que cela à résoudre.

Le problème de la langue du participant : c'est essentiellement des sujets qui ne maîtrisent pas le Français. Je travaille sur le plan professionnel dans le XIII^{ème} arrondissement et beaucoup de personnes sont d'origine asiatique et maîtrisent mal la langue française, il faut donc être sûr que le document sera donné à quelqu'un qui le

comprend ; récemment on nous a proposé un protocole où on va s'adresser à une population du XIII^{ème} qui parle essentiellement le mandarin, le promoteur a pris l'engagement d'avoir une version écrite en mandarin + un interprète pour ceux qui ne lisent pas. On pense qu'il va respecter son engagement et donc sur cet engagement on a donné notre accord pour que cette population soit sollicitée.

Et puis il y a le problème de la maîtrise de la lecture que nous pouvons rencontrer à tout instant, donc si les gens ne maîtrisent pas la lecture ou ont des difficultés de lecture d'ordre visuel, il doit être prévu une aide et quelqu'un qui va lire à leur place...

Indépendamment du grand cadre défini par la loi, il y a toutes les petites nuances sur lesquelles on va s'attacher pour que la qualité du consentement recueilli corresponde bien à une information adaptée et comprise par le sujet. En tous cas on lui aura donné les moyens de le comprendre et de prendre sa décision le mieux possible.

Après on a des tas de petites nuances dans nos consentements à recueillir selon le type de recherche : est-ce que réellement ce sont des situations différentes pour un Comité ? En termes d'informations en tout cas non, que ce soit pour un protocole comme dans la recherche en soins courants ou dans les collections d'échantillons biologiques. Le travail du Comité est le même, c'est à dire regarder cette information et s'assurer qu'elle est claire et adaptée au sujet traité.

Et même la recherche observationnelle qu'actuellement nous n'analysons pas en tant que Comité, peut-être un jour en fonction de la rapidité de l'évolution et de la mise en place de la nouvelle loi. Assez curieusement et bien que ce ne soit pas voté et applicable, je reçois de plus en plus de dossiers qui me demandent des avis sur l'observationnel et qui commencent par « Puisque désormais nous devons soumettre au Comité... », C'est le problème de la compréhension et de l'application des lois que tout le monde ne possède pas. En tout cas ça donne l'occasion de travailler un petit peu sur ces dossiers à l'avance, je pense que c'est important et ça nous aidera à mieux répondre après. De toute façon le dossier médical est en très grande partie la propriété du patient et son utilisation des données, y compris pour de la recherche, est soumise à son accord ou à sa non opposition, c'est une nuance de mots avec laquelle j'ai un petit peu de mal, je dirais que la limite c'est peut-être signature / pas signature.

Finalement pour un Comité c'est vraiment l'activité majeure et les étapes sont la qualité de l'information (j'ai souligné quelques points un peu particuliers), la nature du consentement (ou non opposition) et puis on s'assure que tout ce qui est un petit peu légal est bien dans le document ; c'est-à-dire le droit de retrait, le délai de réflexion s'il existe et comment il est précisé, le nom et les coordonnées de l'interlocuteur médical du participant qui, pour nous, est celui qui doit toujours pouvoir répondre en cas d'urgence (effets secondaires inattendus, patient inquiet...), la couverture sociale, l'assurance, etc.

Ce qui est difficile après, c'est de savoir comment le situer dans ces documents d'informations, comment les regrouper et comment l'exprimer ; je dirais que sur cette partie très réglementaire, il y a beaucoup de progrès qui ont été faits. Ça fait quelques années que je travaille dans un Comité et je trouve qu'il y a une nette amélioration de la qualité des documents qui nous sont envoyés même si on a toujours des choses à redire, par contre on a des difficultés parce que les documents sont de plus en plus longs, parfois un petit peu complexes sur un certain nombre de points et je pense que le travail qu'on a à faire en commun, qui est commencé mais qu'il faut continuer, c'est comment articuler toutes les données utiles et la lisibilité pour le patient ; mais il y a du progrès, on a moins d'anglicismes ou d'expressions un peu bizarres qui ne correspondent pas du tout à la manière de parler en français.

Donc qui recueille le consentement ? Pour nous c'est un investigateur responsable de l'inclusion du sujet dans l'étude ; on peut continuer à discuter sur « investigateur », « collaborateur »... moi je retiendrai « le responsable de l'inclusion du sujet dans l'étude », c'est-à-dire celui qui va lui expliquer le protocole et qui après va le suivre.

Après il y a la délégation de tâche et c'est une question à laquelle personnellement je ne sais pas répondre, ou plutôt j'ai une opinion mais je ne suis pas sûre qu'elle soit partagée : est-ce qu'on peut déléguer cette fonction de recueil ? Quand on regarde et qu'on revient aux textes de loi, ce que j'avais mis dans la première diapositive, « l'investigateur ou un médecin qui le représente informe » et puis sur la ligne d'endessous, il y a le recueil du consentement. Je ne sais pas si la ligne du recueil du consentement est concernée par le médecin qui le représente. C'est une question mais je pense que Thomas saura m'expliquer comment lire ce texte, en tous cas c'est une question qui est posée et pour moi, je pense quand même qu'il faut garder à l'esprit que dans le recueil du consentement c'est la responsabilité de l'investigateur qui est engagée. Si on délègue, on délègue à qui ? Qui a quelles compétences ? Qui connaît le protocole ? Qui sait comment il évolue ? Qui va voir les amendements ? Qui est au courant de tout ? Je le mets en point d'interrogation. En général quand je fais un cours universitaire je dis que cela ne se délègue pas, donc vous avez ma position.

Et puis après il y a des questions qui m'ont été posées récemment et qui montrent quand même que ce n'est pas si simple la recherche biomédicale, ainsi que le recueil du consentement et le caractère médical obligatoire.

Par exemple une étude qui concernait des femmes enceintes, très peu agressives, avec très peu de risques, mais qui entraient quand même dans le cadre de la recherche biomédicale ; la question qui m'a été posée était : « Est-ce que vraiment vous ne pouvez pas accepter que la sage-femme recueille le consentement puisque c'est elle qui voit les femmes à chaque visite ? ». On va pouvoir en discuter mais logiquement elle n'est pas médecin donc ça paraît difficile, après on sait qu'il y a des recueils de consentements qui sont faits par quelqu'un et que le médecin investigateur va signer la feuille, on ferme les yeux...

Si on acceptait cette situation dont on peut comprendre qu'elle soit adaptée au contexte et qu'elle permette de progresser, alors qu'est-ce qu'on va demander ? Un CV, demander qu'on nous confirme que la sage-femme connaît bien tout le protocole, qu'elle sera tenue au courant, etc. Ce sont les petits points qu'on peut poser comme question.

Une autre, toujours les protocoles qui m'ont été soumis. C'était une étude également assez simple, données médicales simples de suivi, des prélèvements à domicile réguliers qui impliquaient un certain nombre de membres de la famille, quasiment pas de visite médicale, la question qui m'est posée : « Est-ce que l'infirmière peut informer et recueillir le consentement ? » Là aussi a priori c'est non puisqu'elle n'est pas médecin.

Et derrière : « Mais qui répond aux questions médicales des patients ? » Parce que de toute façon même s'il y a très peu de risques, même s'il y a très peu de problèmes, il faut quand même qu'il y ait un interlocuteur éventuel pour répondre aux questions suscitées par le document d'information et a priori ça doit être un médecin.

Cette situation s'est posée dans d'autres cas, au moment de l'épidémie de grippe, c'était un protocole institutionnel extrêmement bien construit, tout à fait justifié, très pertinent pour répondre à des questions fondamentales et le point d'achoppement c'était ça mais je sais que ça s'est posé aussi dans un certain nombre de protocoles autour des patients HIV+ par exemple, donc c'est une question qui n'est pas résolue.

Et puis derrière : « Qu'est-ce qu'on fait comme contrôle de compétences si on accepte ce type de situation ? », on a encore besoin de réfléchir aussi à ça.

Quand ce recueil doit-il être fait ? Là aussi les textes sont clairs, c'est avant tout acte concernant la recherche. En général ce n'est pas trop compliqué mais quand même par exemple pour les femmes enceintes, pas ce protocole là mais un autre, comme toujours il y avait un prélèvement qui était prévu dans le cadre du suivi + un dosage supplémentaire. Le prélèvement était fait à 8h du matin par l'infirmière et la consultation était à un autre moment, ils auraient bien aimé faire le prélèvement pour le protocole en même temps que celui pour la recherche mais sans avoir eu le temps de faire signer le consentement. On est quand même obligé de dire non et pourtant sur le plan pratique ça paraît compréhensible comme proposition.

Le point le plus difficile qu'on a eu ces derniers temps, ce sont des examens qui sont nécessaires pour conditionner l'inclusion définitive et qui ne sont pas spécifiquement prévus dans le suivi des patients ; c'est-à-dire que les patients sont suivis pour des pathologies chroniques et il y a un ou deux examens supplémentaires pour bien cibler la population parce que c'est une question qui nécessite une population bien ciblée. Alors qu'est-ce qu'on fait ? Où est le consentement ? Avec quelle information ? Et je vais vous poser la question, une information partielle on la situerait comme ça, l'objectif principal (on rejoint un petit peu ce qu'on a discuté avec les médecins référents tout à l'heure), les critères d'inclusion, d'exclusion, pas trop de détail sur les bénéfices, les risques au déroulement de l'étude mais malgré tout il y a un acte technique, donc il faut un accord pour cet acte technique, donc il faut un consentement à un acte.

Et puis « recueilli par » ? Et qui paye cet acte de sélection ? Que se passe-t-il si le sujet s'est déplacé pour cet acte mais qu'il n'est pas inclus après ? Comment fonctionne l'assurance ? Comment on inclut tout cela dans le protocole en termes de prise en charge ? Quelle indemnisation ? Ce sont des petites questions pour réfléchir. Bien sûr après il faudra un deuxième document d'information, c'est-à-dire le vrai document, celui qui correspond à la participation complète à l'étude, la signature du consentement définitif et là en fait on revient à l'investigateur mais je n'ai pas les réponses.

Il y a 2 ou 3 protocoles où on avait ce point d'interrogation, les Comités qui ont un côté un peu rigide disent que de toute façon il faut consentir avant tout, donc il faut qu'on se débrouille mais peut-être que ce n'est pas la bonne réponse.

Donc dans ces protocoles de super sélection de patients, on peut se poser la question de faire un recrutement en deux temps avec un double consentement ou bien une seule information et un seul consentement avec bien évidemment, dans ce cas-là, une explication très claire au patient et par écrit comme quoi finalement il ne sera peut-être pas inclus. La réaction que j'ai eue dans mon comité, à propos d'un document de demande de ce type a été : « mais c'est terrible d'avoir l'idée qu'on pourra être inclus et qu'on vous dise que vous ne le serez pas ! ».

Il faut aussi penser au vécu et à ce que la personne va lire sur son document. C'est important et bien entendu là il n'y a plus que l'investigateur qui est concerné.

Voilà, j'ai balisé un petit peu notre activité actuelle dans les Comités sur cette fonction essentielle qui est l'information et le consentement ; je crois qu'il faut qu'on continue à réfléchir pour qu'on soit bien d'accord sur les tâches et les responsabilités de chacun et quand même garder à l'esprit que pour les CPP, quel que soit le protocole, les enjeux majeurs sont la protection des personnes et le respect des dispositions légales. Après on peut discuter.

Je vous remercie et je vais passer la parole à Luc DUCHOSSOY qui va continuer avec le consentement et puis on fera la discussion après les deux interventions si vous le voulez bien.

2) INFORMATION ET CONSENTEMENT, POURQUOI NE PAS ALLER PLUS LOIN ? : LUC DUCHOSSOY

J'ai repris le titre de la journée qui était : « Les leviers de l'inclusion en Recherche Clinique ».

La question que j'ai voulu voir avec vous aujourd'hui est la suivante : Est-ce que le dispositif d'information et de consentement pouvait être un levier pour améliorer l'inclusion en Recherche Clinique ? Je vais essayer d'aller un peu plus loin en vous faisant partager une expérience qu'on a eue chez Sanofi et qui dure depuis 6 ans maintenant, et on va voir si les 6 années de travail, ont permis d'améliorer le recrutement dans les essais cliniques.

Ce qu'on va voir déjà c'est pourquoi et comment on a décidé d'aller plus loin dans cette démarche du consentement. Je vais vous présenter ce qu'on a fait comme démarche, le résultat de notre activité, on verra le bilan et j'essaierai de répondre à la question initiale.

Tout d'abord en 2005 on a pris conscience au sein de l'entreprise qu'il y avait un vrai décalage entre les valeurs affichées de l'entreprise qui étaient la considération de la personne et nos documents d'information dans les essais cliniques où on ne retrouvait pas toute cette dimension.

Nos documents étaient d'une lecture extrêmement difficile, le texte était dense et rébarbatif, mais on est assez nombreux à travailler ainsi ; le message était brouillé à travers des fautes d'orthographe, la pratique massive du copier/coller, des expressions extrêmement maladroitement, des traductions littérales qu'évoquait tout à l'heure Elisabeth et une organisation défailante de l'information. Je pense qu'on se reconnaît tous à travers ce genre de documents.

C'était vraiment dommage parce que les savoir-faire existent dans l'entreprise, quand vous voyez les documents institutionnels en général ils sont extrêmement bien faits, clairs et à destination du patient ; il y avait donc un vrai décalage entre ce qu'on proposait dans nos documents d'information et ce qu'on faisait au niveau de la communication institutionnelle.

Depuis 2005, les patients sont plus vigilants sur le niveau de communication et sur ce qu'ils peuvent attendre en terme de qualité de communication de la part des différentes entreprises de service avec lesquelles ils ont des relations. Nous nous sommes donc inquiétés du message que pouvait donner des documents mal faits. Inconsciemment le patient pouvait se dire : « si ils font leurs essais comme ils font leurs documents... est-ce qu'on a vraiment envie d'y aller ? ».

En plus dans les années 2000-2005, il y a eu des nouveaux droits qui ont tourné autour du rôle des usagers, notamment le fait que le patient devait devenir un acteur à consulter et le fait qu'on passait du devoir d'informer le patient au droit des patients d'être informé ; ça a donc changé quand même beaucoup de choses puisque le patient reprenait de l'importance par rapport à cela.

Il y a eu également dans les années 2005 l'apparition de la notion de l'entreprise qui devient responsable de son impact sur la société et l'environnement, c'était le début de la prise en compte du développement durable et de l'obligation induite de publication de rapports : ceux-ci nous obligeaient à montrer que nous mettions en adéquation le contenu des « rapports » et les faits réels.

C'est vrai qu'au moment où on a dû faire le choix, il y avait plein de freins qui nous disaient « surtout n'y allez pas ! » : des freins réglementaires ; les textes ne nous autorisant pas particulièrement à le faire. Les juristes qu'on rencontrait nous expliquaient qu'il y avait des risques à aller dans cette voie et peut-être valait-il mieux rester sur un status quo.

Nos corporates étaient frileux sur la mise en place de ce genre de chose puisqu'ils perdaient la maîtrise de ce qu'on faisait dans les pays. Les audits parce que nous devions sortir des procédures corporates ; les comités d'éthique : on ne savait pas du tout comment ils allaient recevoir cette démarche. Le temps que ça allait nous prendre, je vous disais tout à l'heure que ça nous a pris 6 ans.

Et puis quels étaient les vrais enjeux ? Est-ce que c'était juste une vitrine ou est-ce que derrière il y avait de vrais enjeux pour les patients ? Comment les investigateurs allaient prendre cette démarche ? Est-ce qu'ils allaient y adhérer ou pas ? Et puis nous-mêmes, est-ce que ça valait le coup de mettre de l'argent et du temps là-dessus ?

A la réflexion, on se rend compte que les éléments identifiés comme des freins peuvent être assimilés à des boosters sur ce type de projet. Comme les textes n'interdisaient pas, ça voulait dire qu'on pouvait y aller. Les juristes nous parlaient de risques mais on pouvait tout à fait les gérer et les anticiper. Le corporate étant « loin », on pouvait essayer d'avancer. Les auditeurs, c'était à nous de les convaincre et d'écrire des procédures qui montraient que ça tenait la route. Les comités d'éthique verraient potentiellement cette démarche d'un bon œil car on allait dans le sens des patients. On a décidé d'y aller, et d'y consacrer le temps qu'il fallait, ce fut un choix d'entreprise.

Les enjeux : on pense que c'était important en termes de changement d'approche des patients et qu'on allait faciliter leur recrutement. On voyait mal les centres investigateurs ne pas être d'accord avec nous, alors on a avancé et on a réalisé une première étape qui a été de faire un état des lieux des documents que l'on produisait.

5 défauts majeurs ont été identifiés :

- une confusion entre la situation de recherche et la situation de soins, c'est-à-dire que ce n'est pas évident pour un patient de savoir que lorsqu'il rentre dans une étude clinique, il n'est plus dans une démarche de soins mais dans une démarche de recherche et finalement il y avait une notion de quiproquo négocié qui arrangeait tout le monde qui était de dire « je me voile un peu la face, je rentre dans une étude donc finalement je vais peut-être être mieux soigné que si je n'y participais pas » et le médecin ne levait pas toujours le doute là-dessus parce que finalement ça facilitait le recrutement et l'adhésion du patient au protocole,
- l'information était massive et mal organisée,
- Le CCPPRB qui était le destinataire principal du document puisqu'on voulait avoir un avis positif,
- la personne était très peu considérée dans les documents,
- il n'y avait pas vraiment d'articulation prévue entre l'information orale qui doit être donnée par les médecins et l'information écrite.

C'était bien d'avoir identifié que ce n'était pas formidable mais nous avons décidé de passer à une seconde étape qui fut de proposer un dispositif permettant concrètement l'amélioration des documents. Ce fut le GR56, qui est le **Guide du Rédacteur 5** consignes **6** règles.

Au début c'était un titre de travail et c'est devenu un titre générique ; les principes de cette démarche étaient :

- de bien pouvoir distinguer le soin et la recherche,
- de donner l'information pertinente et uniquement l'information pertinente si possible,
- de considérer la personne comme une personne capable, autonome et rationnelle,
- de mettre la personne au centre du dispositif et puis le comité d'éthique,
- un dispositif d'information homogène qu'on intègre à travers un document mais aussi à travers la démarche que les centres vont avoir pour l'information des patients.

Concernant la distinction soin et recherche, il y a des études qui ont été faites sur ce thème en 2000 et qui montrent que globalement pour les patients ce n'est pas très simple de se retrouver entre la situation de soin et de recherche ; mais je ne vais pas consacrer trop de temps sur ce point ; mais dans certains cas il est clair, comme dans les essais de volontaires sains, que la personne vient pour participer à une recherche, donc là-dessus il n'y a pas d'ambiguïté.

Comme on a identifié que l'on n'était pas très clair dans nos documents, on a essayé de travailler avec des marqueurs de situation, c'est-à-dire que dans nos documents quand on parle du patient qui est dans son cadre de soin normal, on parle de médecin, de traitement et de patient, et quand il est dans le cadre de la recherche, on parle d'investigateur, de produit à l'étude et de personne, ce qui permet de marquer un peu plus clairement les deux situations pour les patients. Et on parle même beaucoup plus clairement de « médecin investigateur ».

Il y a un grand débat sur la pertinence de l'information à transmettre aux patients : il est vrai qu'on souhaiterait limiter au maximum l'information à ce qui est utile au patient pour prendre sa décision et possiblement ce qui peut le pousser à changer d'avis. Dire au patient : « vous disposez d'un stylo pour chaque insuline, il s'agit du stylo x et il y en a un bleu et un rouge » n'a pas d'intérêt pour lui, par contre on trouvait ça partout dans nos documents.

Notre dispositif impose au rédacteur de se poser toujours la question : « est-ce que c'est utile au patient pour décider de participer ou pas ? », c'est simple dans beaucoup de cas mais en revanche parfois le juridique vient nous rattraper, notamment sur les effets indésirables.

Ça fait 3 ou 4 ans qu'on essaye de simplifier la communication concernant les effets indésirables, de les regrouper, de les analyser mais on se rend compte, avec les jurisprudences qui sont en train d'arriver, qu'effectivement sur ces points là il faut absolument être exhaustifs, sinon en cas de procès on sera extrêmement démunis. Malheureusement on ne peut pas aller jusqu'où on voudrait en terme de simplification, en raison de la composante juridique. Mais au moins on sait à quoi s'en tenir.

Une personne cible est une personne :

- capable : on s'adresse à elle parce qu'elle est capable au sens juridique du terme mais aussi au niveau psychologique, et elle est capable de choisir entre participer et ne pas participer,
- autonome : c'est-à-dire qu'elle est capable de répondre elle-même ; le patient ne doit pas se retourner vers le médecin et dire : « Docteur, qu'est-ce que vous feriez pour

vous ? Qu'est-ce que vous me conseillez ? », il faut que le patient se rende bien compte que la prise de décision par lui, de participer à l'étude est aussi importante et aussi forte que celle de ne pas participer,

- rationnelle : la démarche de participer à une étude appartient à chacun. Et chacun à sa raison et son organisation rationnelle, elle a une démarche qui lui est propre mais il faut la respecter.

Evidemment si ce n'est pas le cas, on adapte le dispositif (enfant, personne hors d'état, etc....)

Ce qui est aussi important, c'est de rédiger la version « personne » et de parler au patient. Il est clair qu'on n'écrit pas « en cas de saignement de nez, réaliser un décubitus anti-orthostatique », on va faire beaucoup plus simple en disant au patient « Penchez la tête en arrière » ; ce sont des petites choses toutes bêtes mais qu'on retrouvait régulièrement dans tous nos documents.

Organiser aussi l'information : on verra sur un exemple ce que ça peut donner et il faut bien penser que le document d'information n'est qu'une partie de l'information qui est donnée au patient. En effet la communication orale puisque l'oral est extrêmement critique et est vraiment la base de toute collaboration dans le cadre d'une participation.

On s'est fait aider pour faire tout cela bien entendu et on nous a demandé très clairement :

- de viser une rédaction niveau fin de 3^{ème},
- de s'adresser à la personne : c'est « vous » et non pas « il faudrait que »,
- d'utiliser des phrases courtes et simples de 15 à 20 mots en moyenne et comportant une seule idée,
- d'utiliser la structure des phrases avec un sujet + verbe + complément,
- d'utiliser des connecteurs logiques pour que la personne comprenne la démonstration qu'on essaye de lui faire quand on lui parle de l'organisation de l'étude,
- d'éviter les phrases ambiguës,
- d'éviter tout ce qui est passif ou négatif.

Je vous ai présenté toute la théorie, mais nous allons voir maintenant si nous avons réellement pu atteindre cet objectif :

- Tout d'abord, pour respecter la personne et la mettre au centre du dispositif, nous avons intégré des formules de politesse ; on s'adresse au patient, on le remercie de participer, Sanofi-Aventis s'engage auprès de la personne en disant : « on fait une étude avec vous et on vous remercie d'y participer ».

J'ai fait exprès de vous prendre un exemple « Sanofi-Aventis Tunisie » parce qu'on travaille aussi en arabe et dans d'autres pays. Ainsi je peux vous montrer que le système est universel et qu'on peut l'adapter à pas mal de pays.

Ensuite on a organisé la structure des documents en faisant tout bêtement un sommaire. Comme vous le voyez à gauche la structure ancienne était extrêmement chaotique et c'était différent selon chaque protocole, maintenant on a fait quelque chose de plus esthétique et surtout on a créé une structure logique dans les documents.

Plutôt que d'écrire des lignes et des lignes dans le document, pour les parties plutôt « suivi des études », on a mis en place un « calendrier » en dernière page du document. Ce calendrier, bien expliqué par le médecin permet au patient de mieux comprendre et de mieux savoir synthétiquement dans quoi il s'engage, comment ça va se passer pour lui et l'enchaînement des choses. Donc systématiquement il y a un calendrier de l'étude qui peut suppléer à des explications écrites pas toujours très compréhensibles.

Ensuite on utilise un lexique : plutôt que de répéter ou d'employer des mots incompréhensibles pour un patient ou de réexpliquer les choses à chaque ligne, on pense qu'un lexique bien fait peut aider le patient à mieux appréhender le document.

La qualité de la rédaction s'est bien améliorée puisqu'on est passé :

- de la confusion des genres à la spécificité de la situation « Soins de recherche »,
- de la personne sollicitée, comme destinataire principal du document,
- du but qui n'est plus d'avoir un avis favorable du comité d'éthique, même si on le souhaite, à l'objectif d'obtention d'une décision de qualité de la part du patient, une décision de qualité de participer ou de ne pas participer à l'étude,
- de faire une différence entre ce que le patient doit faire et ce que le patient peut faire, donc il a un choix dans sa prise de décision.

Je vais répondre maintenant à la question initiale : « Le dispositif d'information du consentement est-il un levier pour l'inclusion en recherche clinique ? »

Malgré une évaluation très positive des associations de patients, des investigateurs, de la concurrence, des discussions lors des Journées de Gien, les encouragements des comités d'éthique, c'est extrêmement dur de chiffrer le retour sur investissement de tout ce travail et de dire : « Des documents « pointus », bien refaits et la mise en place d'une vraie démarche, améliore globalement le recrutement ? », je vais vous décevoir car je ne sais pas.

On a essayé et on a imaginé différents modèles d'évaluation, on ne pouvait pas faire de double aveugle (« beau » consentement versus « pas beau » consentement), mais encore à ce jour on ne peut pas encore répondre à cette question. Il n'empêche qu'on a décidé de continuer parce qu'on a noté un effet très positif de ces documents pour les équipes d'investigation lors de l'explication de l'essai au patient. En effet, il est plus facile lors de l'entretien avec le patient de s'appuyer sur un document organisé et répondant à une logique de présentation. Certaines équipes d'investigation que nous documentons les aident pour comprendre elles-mêmes les protocoles et pour pouvoir bien expliquer l'étude au patient. En fait ce document est devenu un support écrit à l'explication orale et les équipes se le sont accaparé complètement.

Ça leur a permis aussi de réfléchir à la mise en place d'un dispositif global d'informations, ils ne donnent pas simplement le document en laissant les personnes se débrouiller avec, ils sont entrés dans une démarche d'explication parce qu'ils ont des moyens un peu plus simples pour le faire. Nous avons le travail de « vulgarisation » et ils n'ont pas besoin de le refaire pour expliquer clairement l'étude aux patients.

En conclusion, je voulais citer une phrase issue du guide méthodologique de l'HAS qui dit que l'information est un élément essentiel pour faciliter la participation des personnes à la prise de décision les concernant », car cette phrase correspond bien aux résultats constatés de notre dispositif. Nous n'augmentons peut-être pas le recrutement, mais nous améliorons la qualité de la prise de décision des patients.

On va continuer à travailler dans cette voie, car même si on y travaille depuis 6 ans, nous sommes encore au milieu du gué car plusieurs pistes d'amélioration existent encore.

Dr Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Je demande aux participants de revenir pour qu'on puisse lancer la discussion sur ce point essentiel dans la recherche : la signature du consentement.

Claire SIBENALER (LEEM)

J'ai juste une question pratique pour Luc car c'est très intéressant comme démarche mais en interne, qui rédige pour vous les consentements ? Est-ce que c'est la même personne ou est-ce que vous êtes obligé de former les personnes qui le rédigent ?

Luc DUCHOSSOY (SANOFI-AVENTIS)

Au début de l'expérience, il y avait une dizaine de Chefs de Projets qui rédigeaient les documents et nous les avons formés à ce type très particulier de rédaction. Il est à noter que le document est constitué d'environ 60% de phrases et de paragraphes types. Sa structure ayant été réorganisée, il y a actuellement une trentaine de personnes pouvant être amenée à rédiger les documents d'information. Comme nous ne pouvions pas former tout le monde, nous avons décidé de sous-traiter la rédaction de ces documents à des gens qui savent le faire. Nos équipes travaillent bien entendu de concert avec ces personnes. Le constat que je ferais, est qu'il est très difficile pour de non spécialistes de rédiger des documents d'information suivant le modèle et les règles que j'ai évoqué.

Vincent DIEBOLT (CENGEPS)

Au travers du site «notre-rechercheclinique.fr» nous diffusons des informations sur la recherche clinique. Nous sommes très sensibles à la participation des associations de patients qui sont très demandeurs. Est-ce qu'une relecture systématique des fiches d'informations, qui parfois est réclamée par les associations de patients, est envisageable ?

Luc DUCHOSSOY (SANOFI-AVENTIS)

On l'a envisagé avec l'association des patients de la Ligue contre le cancer. On ne l'a pas encore fait mais ça fait partie des projets à venir. On n'est pas forcément contre mais on veut être sûr que cela ne nous retarde pas dans les processus de création et de soumission des dossiers.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Nous on a des patients dans les comités qui sont très attentifs. On a toute une partie de personnes habituées soit à rédiger, soit à surveiller que le juridique est bien respecté donc a priori nous ne sommes pas demandeurs que ce soit fait systématiquement.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

Suite à votre intervention, vous avez posé la question très clairement de savoir qui fait signer le consentement. Dans les exemples que vous avez pris, et en particulier celui de la sage-femme, par rapport à des éléments informatifs qu'elle connaît, à une présence qui est plus importante que celle du médecin investigateur gynécologue auprès de la parturiente, et indépendamment de la réglementation, j'aurai voulu avoir votre point de vue et éventuellement le point de vue du Conseil de l'Ordre.

Ne peut-on pas suggérer effectivement que ce soit les personnes les plus à même d'apporter cette information et de faire signer le consentement qui le fasse et est-ce que la notion de médecin n'est pas à réviser un petit peu ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Le problème est que ça ne pourrait être limité qu'à des cas très particuliers dont la sage-femme, qui est un auxiliaire de santé, est un bel exemple ; là j'aurai eu envie de leur dire oui mais je ne pouvais pas.

Rolland PARC (CNOM)

La réponse est quasiment la même. Les délégations de tâches du médecin vers d'autres professionnels sont l'objet de grandes discussions actuellement, alors il est évident que quand c'est quelque chose qui ressort de l'activité d'une infirmière spécialisée ou d'une sage-femme, pourquoi pas mais je signale simplement que le Conseil de l'Ordre n'a absolument pas à regarder ce que fait une sage-femme, il y a un Ordre des Sages-femmes qui doit gérer ces problèmes éthiques et déontologiques dans la profession.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

Comme l'expliquait Luc tout à l'heure, l'objectif important et principal de l'information patient est la compréhension des personnes pour qu'ils puissent donner une réponse éclairée à une question particulière.

Rolland PARC (CNOM)

Ne soyons quand même pas obtus, rien n'empêche la sage-femme de tout expliquer et à l'investigateur de venir assister à la fin de l'entretien, reprendre les points et puis faire signer. Il ne faut pas exagérer, on sait quand même comment ça se passe dans la vraie vie.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Par rapport à cette notion de recueil de consentement, il est vrai que le texte n'est pas clair, l'information l'est beaucoup plus : c'est l'investigateur ou un médecin qui le représente pour l'information.

Après il y a un petit article en dessous qui fait trois lignes et qui ne précise rien, après avoir délivré cette information le consentement doit être recueilli, point barre. Ce qui est aussi important et qui n'a pas été souligné, c'est que normalement dans certains cas il doit y avoir un délai de réflexion qui peut être plus ou moins long et la personne qui va informer ne sera pas forcément celle qui va recueillir le consentement. Je pense que le texte n'est pas forcément très précis pour pouvoir permettre à l'investigateur de s'adapter à des protocoles qui peuvent être vraiment différents, et je pense que c'est la raison pour laquelle le législateur n'a pas voulu préciser qui spécifiquement devait recueillir le consentement, est-ce qu'on peut en déduire qu'automatiquement c'est l'investigateur ou le médecin qui le représente qui avait procédé à l'information, pourquoi pas mais en même temps il peut y avoir un délai d'une semaine.

Dans certains cas les comités exigent effectivement qu'il y ait un délai de réflexion suffisamment long, donc la meilleure solution est de retourner dans les débats parlementaires.

Luc DUCHOSSOY (SANOFI-AVENTIS)

Ce qui est extrêmement dommage c'est que dans ICH et GCP, la signature du consentement peut être faite par une autre personne que l'investigateur ou qu'un médecin, donc c'est un peu compliqué dans les protocoles internationaux d'expliquer qu'en France on est un peu limité par cette approche. Ce n'est pas clair.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Ce n'est pas que ce n'est pas clair, mais il n'y a rien de précisé.

André LANSON (SIGVARIS)

Pour aller dans le sens du débat, on a un cas très précis qui est celui du droit de prescription des sages-femmes pour les bas médicaux de compression qui sont par ailleurs recommandés par la Haute Autorité pour la prévention des thromboses veineuses et la prévention de la santé veineuse de la femme enceinte, donc il est parfaitement logique que la sage-femme recueille le consentement de la femme enceinte puisqu'elle a le droit de prescrire les bas médicaux.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

C'est une bonne analyse de situation.

Rolland PARC (CNOM)

Le contrat de recherche doit être adressé au Conseil de l'Ordre des Sages-femmes, surtout pas au Conseil National.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Et au CPP de toute façon, car par définition le CPP est toujours là.

QUESTION DE LA SALLE

Au niveau de l'inclusion des patients, pour l'instant vous n'arrivez pas à savoir si vous vous y retrouvez sur l'investissement. Sur les patients qui participent à vos études et qui ont utilisé cette notice d'information consentement, est-ce que vous observez quelque chose en termes de compliant du patient par rapport au protocole ?

S'il doit remplir des carnets patient au quotidien lorsqu'il est chez lui, est-ce qu'il les ramène plus ou pas en utilisant ces notices d'information consentement ?

Luc DUCHOSSOY (SANOFI-AVENTIS)

Non parce qu'il faudrait comparer par rapport à une étude dans laquelle on n'aurait pas ce type de consentement, et aujourd'hui 100 % de nos études sont sous ce format-là.

Claire SIBENALER (LEEM)

Elisabeth, pourriez aller un petit peu plus loin dans l'explication concernant l'acte de sélection quand vous dites : « est-ce qu'il faut un seul consentement ou deux ? ».

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Vous prenez une pathologie de diabète par exemple, il y a un certain nombre d'examen qui sont dans le suivi du diabète et pour une raison x ou y vous allez ajouter un examen qui ne fait pas partie du suivi du diabète, comme une prise de sang ou un examen d'imagerie, mais qui est important car ce que vous ciblez comme population en fait dépend du résultat de cet examen.

Normalement cet examen fait partie de la recherche, donc ce qui n'est pas claire c'est que les patients seront inclus sur le résultat de l'examen mais la recherche en réalité débute à la réalisation de l'examen, et c'est pour cela que j'ai comparé un petit peu à la discussion qu'on avait avant, à savoir est-ce que le médecin qui suit le patient et qui va demander cet examen pour l'investigateur doit faire l'information et recueillir un consentement pour réaliser cet examen et il n'est pas proportionnel au risque de l'examen, quel qu'il soit d'ailleurs, il est proportionnel au principe.

Ou sinon est-ce qu'on doit dire de toute façon que tous les patients qui viennent au centre investigateur sont vus par l'investigateur qui fait toute la procédure de recueil de consentement, demande les examens et les reçoit une deuxième fois pour finalement leur dire s'il les inclut ou non.

Voilà deux manières de voir les choses et je n'ai pas de réponse, je pense que ça mérite réflexion.

Pour être sûr que ça a bien été fait comme il faut et que le patient a bien dit oui, et après on revient dans les conditions de mise en place de ce type d'études. J'en ai vu passer deux ou trois comme ça, c'est pour cela que je l'ai pris en exemple.

Philippe UNGER (*EURAXI PHARMA*)

Pour rester sur le sujet dont on vient de parler, prenons le cas précis d'un patient diabétique qui doit avoir une HBA1C entre telle et telle limite et sans protéinurie, comme critères d'inclusion.

Le médecin n'a pas forcément dans son dossier tous ces éléments datant de moins de 3 mois, donc il va demander un bilan dans le cadre du diabète de son patient pour son suivi, mais il ne l'aurait peut-être pas fait aussi rapidement s'il n'y avait pas eu cette possibilité d'inclusion dans un protocole. A ce moment-là doit-il informer le patient ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (*CNCP*)

Je ne pensais pas à des examens aussi simples mais plutôt à des examens qu'on fait plus rarement. Supposons qu'on aille vers des problèmes où il y a un risque oculaire particulier, on veut savoir un niveau oculaire, on fait donc une angiographie rétinienne qui n'est pas sans risque, et on le fait pour le protocole ; mais il est vrai qu'on peut discuter de la même façon pour une simple prise de sang pour une hémoglobine glyquée faite à 3 mois au lieu de 6 mois dans le suivi.

Philippe UNGER (*EURAXI PHARMA*)

Pour avoir quelque chose de plus compliqué ; Dans tous les protocoles de colopathie fonctionnelle, il faut qu'une coloscopie soit faite dans les x mois ou années précédents, donc si un patient n'a pas eu sa coloscopie, le médecin ne pourra lui parler du protocole que s'il lui fait faire cet examen. Doit-il y avoir une information par rapport au protocole ?

Rolland PARC (*CNOM*)

Oui il faut que le malade soit prévenu que l'examen est programmé dans l'optique d'une inclusion et il n'est pas normal que ce soit la collectivité qui paye un tel examen.

IL ne serait pas normal que l'assurance maladie couvre les frais d'un éventuel accident de perforation (1/1000 examen).

Vous n'avez absolument pas de référence actuellement pour dire qu'est recommandé de faire sans sélection préalable une coloscopie à toute personne, et les finances publiques ne le permettent pas dans aucun pays.

QUESTION DE LA SALLE

Je voudrais vous poser une question par rapport à la distinction entre étude exploratoire, étude observationnelle et étude de soins courants.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, on peut assez souvent réaliser des études exploratoires extrêmement courtes pour connaître par exemple de futurs critères d'évaluation. Par exemple, mesurer les effets du port de la compression sur la microcirculation avec un capteur tout à fait spécifique, donc c'est une phase exploratoire qu'on a fait avec des volontaires sains et on est en train de la basculer sur des patients.

Donc est-ce que dans cette phase-là, qui est une phase tout à fait exploratoire, on doit déjà déposer un dossier CPP pour informer qu'on fait un soin courant normal, seulement on va capter une information avec un capteur externe, et si on voit qu'on en retire des résultats légèrement significatifs, on engagera une étude plus large.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Ce n'est pas purement observationnel votre affaire parce qu'il y a le capteur. Pour moi ça entrerait dans la recherche en soins courants. Donc dossier CPP mais dossier simplifié par rapport à la recherche médicale.

Claire SIBENALER (LEEM)

J'ai une question pour Monsieur PARC. Ce matin vous parliez d'informer le patient sur le fait que l'investigateur reçoit une rémunération pour l'investigation, est-ce que vous pourriez nous expliquer un peu si vous travaillez dessus ?

Rolland PARC (CNOM)

L'information du patient doit être complète et les associations de patients poussent dans la direction d'une totale transparence. Dans un avenir plus ou moins proche les patients qui le souhaiteront pourront, par un moyen ou par un autre, être informés de la rémunération des médecins dans le cadre des relations médecins-industries.

Il n'est pas dans le rôle l'Ordre de demander un Sunshine Practician Act « à la française », si le législateur l'impose le programme informatique que le CNOM a développé pourrait être utilisé.

Luc DUCHOSSOY (SANOFI-AVENTIS)

Est-ce que c'est un élément important pour le patient pour prendre sa décision, de participer ou non, à une étude ?

Rolland PARC (CNOM)

Je pense que ce n'est pas négligeable contrairement à ce que l'on croit. Si c'est pour le médecin de médecine générale, je veux bien mais quand c'est 5 000, 6 000 ou 10 000 € pour inclure un patient ou ne pas l'inclure, c'est quand même autre chose !

Notre crainte au Conseil de l'Ordre est que cette rémunération fausse la relation médecin/malade et que le médecin n'aliène pas son indépendance, c'est l'article 5, pour des raisons matérielles.

5 à 6 000 euros pour une recherche clinique, ce n'est pas négligeable. En fait c'est le volume de travail comparé à celui nécessaire pour les mêmes soins hors essai qui va servir de référence.

Jacques MARTY (Médecin Généraliste)

Si vous avez déjà donné votre accord pour cette rémunération, c'est que vous estimez que le travail valait la rémunération. Est-ce que le patient est à même de juger du travail qui va être fait pour cette étude ? Ça veut dire que votre rôle lui-même n'a plus d'intérêt sur ce point-là en tous cas.

Rolland PARC (CNOM)

Ça ne me dérange pas ce que vous dites mais suivez un tout petit peu ce qui se passe en soins. Considérez le niveau de rémunération d'un acte de soin, qui est le même souvent que celui d'un acte de recherche clinique simple et vous imaginerez aisément les problèmes induits quand un médecin ne prend pour une CS que 23 euros. N'oubliez pas que des parallèles sont faits par les patients, les associations de patients et le monde politico-administratif !

A mon sens il y a dans tout cela un danger majeur pour les médecins, les industriels et pour la confiance des malades dans leurs médecins.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

On a vu apparaître dans certains formulaires d'information la formulation selon laquelle le médecin touche un dédommagement ou des honoraires, j'ai été très étonnée des réactions de certains membres des CPP : il y en a qui demandaient pourquoi on mettait cela et qu'il fallait ôter la phrase, d'autres trouvaient que c'était bien.

Maintenant est ce qu'il faut mettre le montant ? C'est un autre problème, je ne suis pas choquée par le fait que les gens sachent effectivement que dans une activité qui n'est pas leur activité habituelle et quotidienne de prise en charge du patient, le médecin investigateur soit dédommagé, mais ce dernier sait que le patient va s'attendre à ce qu'il s'occupe particulièrement bien de lui dans la recherche puisqu'il reçoit quelque chose en échange.

Thomas ROCHE (Avocat)

On a l'habitude en France de vouloir systématiquement montrer l'exemple donc là c'est une façon de dire voilà ce qu'on fait, ce qu'on peut faire, ça va arranger les choses. Une petite remarque : je pense que les investigateurs vont découvrir que pour le même travail ils ne sont pas tous payés de la même façon !

Rolland PARC (CNOM)

Dans la même étude, nous veillons à ce qu'ils aient tous la même rémunération.

Thomas ROCHE (Avocat)

Le marché unique et l'Europe imposent certaines règles d'équivalence donc qu'est-ce qui se passe après en Europe ? C'est une question que je pose par rapport à cette information sur la rémunération des investigateurs vis-à-vis des patients volontaires.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

J'ai travaillé un peu sur l'Europe mais je ne sais pas répondre à cette question.

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

Je peux vous répondre pour avoir conduit des essais dans différents pays européens, de l'Europe de l'Ouest ou de l'Europe de l'Est. En général, cette information n'est pas mentionnée dans les consentements et le montant n'apparaît pas.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Est-ce qu'une manière de mettre tout le monde d'accord ne serait pas une formule comme « dont le montant a été validé par le Conseil National de l'Ordre des Médecins »...

Rolland PARC (CNOM)

Pourquoi pas ! Attention à ce genre de formulation car je crains fort que les niveaux actuels ne soient pas maintenus !

Yann RUTER (CHU de Bordeaux)

Si je comprends bien, il s'agit d'un souci de transparence à l'égard du patient pour dire que le médecin qui lui propose un essai clinique va être rémunéré. Personnellement je ne suis pas persuadé que cela ait un rôle dans la décision du patient mais dans ce cas-là,

pourquoi ne pas dire que le Dr X va toucher une rémunération, qu'il ne va pas forcément la garder pour lui mais la mettre sur une association pour rémunérer des attachés de recherche clinique, pour acheter du matériel... C'est différent vis-à-vis du patient. Si on propose un essai au patient et que finalement il y a peut-être volonté du médecin de faire du profit, le patient risque d'être un peu plus suspicieux.

Si on va dans la transparence, autant y aller jusqu'au bout parce que finalement 90 % des médecins qui font de la recherche clinique utilisent ces honoraires d'investigation soit via des associations, soit via des comptes recherche, comme on l'a vu tout à l'heure avec Rennes, pour continuer de faire croître cette activité finalement.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Tout à fait, on n'a pas vu les sommes mais on savait si c'était pour une association du service et c'était très clair à chaque fois ; en général c'était des protocoles qui étaient aux Etats-Unis et en Europe, et ça faisait partie d'un document qui, je pense, venait des Etats-Unis. Je trouvais ça très bien.

Rolland PARC (CNOM)

Je pense que les uns et les autres vont être amenés à suivre ce qui va apparaître dans le fameux Sunshine Act à la Française. En toutes hypothèses les industriels devront déclarer les sommes qu'ils auront versées à chaque médecin à une autre organisation que les autorités fiscales qu'ils informent déjà.

Qui aura le droit de consulter ces informations ?

Les associations de patients vont sûrement réclamer ce droit et naturellement les administrations hospitalières et universitaires.

QUESTION DE LA SALLE

Ce genre de dispositions devrait s'appliquer seulement aux études industrielles, ou également aux études institutionnelles ?

Rolland PARC (CNOM)

Je n'ai pas la notion que pour une étude institutionnelle il y ait une rémunération.

QUESTION DE LA SALLE

Et si ce sont des études sponsorisées par des sociétés savantes ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Il n'y a pas de rémunération.

Claire SIBENALER (LEEM)

Non mais s'il y a une subvention industrielle, l'industriel déclarera la subvention à la société savante.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Oui bien sûr.

Thomas ROCHE (Avocat)

Toutes les donations qui sont réalisées sont déclarées aux ARS, ensuite les montants versés aux médecins devraient être connus par les CNOM : l'article L.4113-9 impose à chaque médecin qui signe une convention de la communiquer au Conseil de l'Ordre.

Rolland PARC (CNOM)

Il n'y a pas un médecin sur deux qui le fasse, donc le CNOM n'est pas informé de tous les contrats relevant du 4113-9 (expertise hors une étude donnée, activité de consultant.) Nous ne sommes pas informés non plus de ce que devient une étude, on sait ce qui va être versé à chaque médecin pour l'inclusion d'un patient, mais on ne sait pas combien de patients ont été inclus. Plus grave nous ne savons pas si des études pour lesquelles nous avons donné un avis défavorable ne sont pas menées malgré cet avis.

Dr Elisabeth FRIJA-ORVOEN

On passe maintenant sur la deuxième partie dont le sujet est « Les lieux de recherche privés » et on commence par Me Thomas ROCHE qui va nous expliquer la différence entre les lieux de recherche privés et publics.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

Juste un petit mot concernant ces lieux de recherche privés, c'est un petit peu le Graal de l'industrie pharmaceutique, ça a existé en France mais ça n'existe plus et la question qu'on se pose aujourd'hui c'est de savoir s'il est possible, et sous quelle forme, de remettre en place des lieux de recherche privés. A quelles conditions et dans quel cadre législatif.

SUJET 3 : LES LIEUX DE RECHERCHE PRIVÉS (LIRC) OU (SMO)

3) QUELLES DIFFERENCES ENTRE LES LIEUX DE RECHERCHE PRIVÉS ET PUBLICS : ME THOMAS ROCHE

Vous venez de souligner qu'il a existé des lieux de recherche privés en France et qu'il n'en existe plus, mais moi il me semblait en connaître.

On a donc un peu modifié l'intitulé pour préciser plutôt les différences entre les lieux de recherche privés et publics puisque la question initiale était : « peut-on créer des lieux de recherche privés en France ? ». La réponse est « oui », il n'y a pas de raison que nous ne puissions pas en ouvrir en France, en tous cas à ma connaissance il en existe, ce sera développé notamment après à l'étranger mais en France il existe des CRO/SMO.

J'ai parmi mes clients des CRO/SMO, ce ne sont pas des établissements de santé mais en interne il y a effectivement des investigations cliniques qui sont menées, autorisées et qui accueillent du public qui participe à des recherches cliniques.

Tout d'abord une petite parenthèse sur : « qu'est-ce qu'un établissement de santé ? », je pense que le sens de la question était : « est-ce que certains établissements de santé privés peuvent être des centres d'investigation ? ».

J'ai repris l'un des articles importants qui définit ce qu'est un établissement de santé, c'est l'article L 6111-1 : « l'établissement de santé public, privé et privé d'intérêt collectif participe à la mise en œuvre de la politique de santé publique », ça c'est une notion très générale et vous avez quelques articles plus loin un article qui va définir ses missions sans effectuer de distinction entre public et privé, on dit simplement : « les établissements de santé (sans plus de distinction) peuvent être appelés à assurer, en tout ou partie, une ou plusieurs des missions de service public suivantes ». Il y en a une dizaine, je ne vous en ai cité qu'une et c'est le point 4 : « la recherche ».

Donc oui un lieu de recherche, en tout cas un établissement de santé privé, peut mener de la recherche et ça peut faire partie de ses fonctions.

L'autre question qui peut se poser c'est : « qu'est-ce qu'un lieu de recherche ? ». Effectivement, nous disposons aussi d'une définition ou du moins d'une indication : « les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent ».

Une autre question se pose « quel type de lieu peut accueillir une recherche biomédicale et quel type de lieu est adapté à ce genre de contraintes ? ». Nous avons une précision apportée par les bonnes pratiques cliniques et notamment par la définition du **lieu** de recherche puisqu'il y a une définition, c'est le point 1-33 dont voici un extrait : « ce sont les lieux de soins, des service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé », ce qui est en même temps un peu logique puisque l'investigateur est, sauf vraiment quelques exceptions, un médecin. Jusque-là pas de soucis.

Qu'est-ce que le **privé** ? La réponse est simple : ce qui n'est pas public est privé ; si nous voulons être un peu juridique : la chose appartient ou la propriété du patrimoine de l'établissement de santé privée est détenue par des personnes morales ou physiques de droit privé (versus droit public).

La différence fondamentale est effectivement l'actionnariat, de façon schématique dans un établissement de santé public il n'y a pas d'actionnaire à part l'Etat. Avec cette définition, nous voyons très clairement qu'il n'y a aucune opposition, en tous cas aucune interdiction spécifique dans un texte, donc c'est tout à fait possible de le faire.

Qu'en 2011 on arrive encore à se poser la question de savoir si un lieu privé, c'est-à-dire se trouvant dans un établissement de santé privé, peut faire de la recherche clinique et que ce n'est pas le monopole des établissements de santé publics, c'est quand même surprenant ! Il y a quelques résurgences de réflexes de se dire « tout ce qui peut être bien fait ne peut être fait que dans le public », en tous cas, c'est réservé au public et le privé a priori n'a pas de raison de s'y intéresser.

Les lieux de recherche privés vont être tout simplement des lieux de soins, de services hospitaliers ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé privés. Ce sera la seule distinction puisque nous verrons que pour pouvoir exercer, ou du moins ouvrir un lieu de recherche ou le faire fonctionner, les règles sont exactement les mêmes que ce soit du public ou du privé.

Nous avons vu ce matin que dans le public ce n'était pas toujours très simple et qu'il y avait beaucoup de contraintes (le financement, les problématiques qui peuvent exister avec les associations, la nécessité d'avoir l'autorisation de sa hiérarchie...), ces contraintes a priori n'existent pas dans le privé. Il y a des règles de base à respecter par tout le monde et après nous sortons de la réglementation propre à la recherche, il y a une différence fondamentale qui peut exister entre le fonctionnement d'un établissement public ou privé.

Donc comme on l'a souligné tout à l'heure, et je vais passer assez vite parce que c'est quand même très technique et très réglementaire, il est nécessaire effectivement de s'assurer que le lieu dispose des moyens, du matériel et des techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Ce sont vraiment les éléments qu'il faut maintenir à l'esprit et ce contrôle appartient aux Comités (CPP) qui doivent s'assurer, avant de rendre leur avis, que les conditions de l'article L 1121-13, qui définit justement le lieu de recherche, sont satisfaites. Ceci existe depuis 1988 et a toujours été de la responsabilité des Comités de s'en assurer.

Ce n'est pas évident car que font les Comités actuellement pour s'en assurer ? Est-ce qu'il y a des audits, des visites domiciliaires, des démarches en ce sens ? Non, parce que les Comités n'ont pas les moyens de le faire. Donc c'est une vraie question : « comment font les Comités pour s'en assurer ? ».

Ils ont également une autre obligation nettement plus simple qui est de s'assurer de l'existence de l'autorisation de lieu quand le lieu le nécessite : on demande un papier qui est fourni par des autorités administratives compétentes, donc on s'y réfère ; mais pour tous les autres lieux de recherche, c'est extrêmement difficile de s'en assurer.

Il existe une proximité entre le Comité et les investigateurs, et dans la rédaction antérieure, c'est l'investigateur qui s'occupait des démarches auprès du Comité.

Le Comité c'est celui qui est compétent et où se trouve l'investigateur, notamment coordonnateur. Il y avait cette proximité, il y a toujours aussi cette compétence territoriale des Comités liée à l'investigateur, donc le Comité compétent sera celui qui se trouve dans la zone géographique où se situe l'investigateur.

Il y a toujours eu cette volonté d'avoir une certaine proximité pour faciliter les échanges et pour justement permettre au Comité de poser facilement des questions à l'investigateur pour arriver à s'assurer que les lieux soient bien en adéquation avec les exigences de la recherche. Il est sûr que la proximité a ses limites notamment dans le cadre d'essais multicentriques. Demain, quand il s'agira de tirer au sort le Comité compétent, ça va être une sacrée affaire car s'il y a un écart de 1000 km entre le Comité et l'investigateur, je ne

vois pas comment un Comité va pouvoir s'assurer que les lieux respecteront la réglementation. C'est une autre question et on en parlera tout à l'heure.

Dans quels cas certains lieux de recherche vont avoir besoin d'une autorisation de lieux ? Ce sont les recherches qui seront notamment réalisées en dehors des lieux de soins, c'est possible mais il faut dans ce cas-là que le lieu soit autorisé ; j'ai l'exemple d'un hôtel : j'ai vu des protocoles passer, notamment sur des études en nutrition, où l'idée était d'avoir les gens sous la main un certain temps pour s'assurer qu'ils ne mangeaient pas autre chose que ce qu'on leur donnait, c'était un bon moyen et il n'y avait pas de raison de mener ce genre d'études dans un hôpital car c'était un peu disproportionné, par contre il fallait que l'hôtel ait une autorisation de lieu !

Une autre hypothèse à l'origine d'un débat qui n'a pas toujours été évident à résoudre, mais qui devra être plus simple demain : les services hospitaliers ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

Une question se posait de savoir si dans les hôpitaux qui menaient des études de phase I sur des volontaires sains, alors même qu'on était dans un lieu de soins avec tout ce qui était nécessaire, fallait-il une autorisation de lieu ou pas ? Il y a eu des divergences à l'époque, c'était il y a 2 ou 3 ans, entre certaines DDASS, la DGS et l'AFSSAPS. L'AFSSAPS avait pris la position suivante : « On est dans le cas où la personne qui se présente a des conditions différentes de ce qu'on retrouve normalement dans le service, puisqu'il s'agit de volontaires sains il faut une autorisation de lieu pour le service où va se dérouler l'étude », et certaines DDASS à l'époque estimaient que ce n'était pas nécessaire d'avoir une autorisation de lieu.

Le débat va être tranché puisque demain la PPL JARDE, pour clarifier ce point-là, rajoute à l'article L 1121-13 « la première administration d'un médicament (c'est limité au médicament) à l'homme dans le cadre d'une recherche ne peut être effectuée que dans des lieux ayant obtenu l'autorisation mentionnée à l'alinéa précédent », donc pour toute première administration à l'homme, le centre de phase I disposera obligatoirement d'une autorisation de lieu.

Après c'est vraiment du réglementaire rébarbatif et je mentionnerai simplement la procédure pour pouvoir obtenir cette autorisation de lieu pour démontrer que, quel que soit l'établissement de santé, l'on peut parfaitement arriver à obtenir une telle autorisation puisque par définition si on a les conditions sine qua none pour pouvoir assurer un service de soins dans le privé, il n'y a pas de raison qu'on n'arrive pas à faire de la recherche également.

Voilà les éléments qui vont figurer dans la procédure d'autorisation, la demande est adressée dorénavant au Directeur Général de l'ARS et elle comporte un certain nombre d'informations sur lesquelles je je passe très rapidement.

Un examen de la demande va être réalisé et d'une région à l'autre cela varie un petit peu. Cela va être plus ou moins bien regardé en fonction de l'activité dans la région en termes d'essais cliniques. Dans certaines régions où il n'y a pas énormément de lieux autorisés souvent c'est une découverte pour les ARS et c'est peut-être plus simple que dans d'autres endroits.

L'autorisation est valable 5 ans ; si vous voulez la prolonger, il faut déposer un nouveau dossier et dorénavant il existe une caducité de l'autorisation, introduite en 2004 : si

jamais dans l'année où vous avez obtenu votre autorisation, vous n'avez pas encore conduit de recherche, vous pouvez essayer de négocier pour reporter un peu cette durée. Donc si jamais vous modifiez votre autorisation, notamment les éléments essentiels qui étaient listés préalablement comme le nom de la personne, le nom de la société, etc. il va falloir redéposer une demande.

En termes d'analyse du dossier, le silence gardé par l'administration au bout d'un délai de 2 mois vaut autorisation, donc ce n'est pas un rejet et bien entendu vous pouvez avoir un retrait de l'autorisation de lieu si dans le cadre d'une inspection, il s'avère que votre lieu ne respecte pas certaines exigences qui ont été fixées notamment par un arrêté qui est sorti le 29 septembre 2010 que l'on évoquera très rapidement plus loin.

Voilà les conditions d'autorisation avec effectivement un point important : en cas de problème grave, il faut pouvoir réagir rapidement donc on exige qu'il y ait des conventions spécifiques signées avec le SAMU, qu'il y ait un plan qui mentionne exactement où va passer le camion de pompier quand il viendra chercher la personne, sauf s'il y a tout ce qu'il faut en interne, etc. ; donc c'est un dossier très technique qui généralement représente un certain nombre de pages.

Vous avez effectivement la nécessité d'avoir une organisation et ça a été montré ce matin du côté de Rennes, j'ai bien aimé les 3 diapos sur les différents postes notamment sur la gestion des échantillons biologiques, sur la salle de prélèvements, donc effectivement des lieux vraiment adaptés par rapport à tout cela et également par rapport aux échantillons.

Un arrêté à connaître et qui ne s'applique a priori non pas à tous les lieux de recherche mais uniquement aux lieux autorisés, ce qui est tout de même assez surprenant. Ça aurait été quand même bien, vu que pour tous les autres lieux de recherche il n'y a pas de précision particulière, de dire que le respect de ces conditions constituait une présomption de conformité du lieu à un minimum de règles que l'on peut attendre d'un lieu de recherches ; je trouve que cet arrêté, qui est un peu limitatif, ce qui est dommage mais en même temps il a été pris du fait d'une disposition qui prévoyait que les lieux autorisés devaient répondre à un certain nombre de critères en ce qui concerne les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien, de fonctionnement, ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans le lieu.

Vous avez donc cet arrêté qui a moins de 1 an et que vous pourrez consulter pour voir comment vous devez vous organiser une fois que vous avez été autorisé, avec bien sûr la nécessité d'avoir mis en place un système d'assurance qualité.

Je ne rentrerai pas en détail concernant les PUI, les pharmaciens, etc. car on pourrait y passer l'après-midi.

S'il y a des manipulations de produits dans un établissement qui ne dispose pas d'une PUI, il faut prévoir tout un système d'organisation autour des produits expérimentaux en termes de conservation, de stockage, de dispensation... S'il y a des préparations, il faut qu'elles soient réalisées dans un établissement pharmaceutique dûment autorisé à cet effet.

Vous avez également un certain nombre de dispositions qui doivent être prévues dans le cadre de la recherche ambulatoire et c'est un point qui passe souvent assez inaperçu, mais lorsque la recherche porte sur des personnes malades dont l'état de santé nécessite une hospitalisation, la recherche ne peut avoir lieu en dehors d'un établissement de santé. Dans certains cas, il est expressément prévu que la recherche ne peut avoir lieu que dans un établissement de santé sans avoir une précision particulière s'il est public ou privé.

Par rapport à ces lieux, qui doit se charger de quoi et qui doit être vigilant ?

Petit rappel et je n'ai rien inventé puisque c'est tiré des bonnes pratiques cliniques : l'investigateur (...) dispose des conditions matérielles et techniques (y compris de laboratoire) adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes. Ce qui incombe donc à l'investigateur, c'est d'avoir cette organisation-là.

Le promoteur est responsable de la sélection du ou des investigateurs en fonction notamment de ce dont l'investigateur dispose.

Il doit s'assurer que cet investigateur dispose de tous les moyens matériels, humains et techniques adaptés à la recherche, et il va s'assurer de la validité de l'autorisation de lieu, mais également sa portée. J'ai vu de nouvelles autorisations de lieux suite aux modifications récentes et je les trouve beaucoup moins précises que les précédentes où on indiquait très clairement les types de recherches qui étaient concernés par l'autorisation.

On a parlé un peu ce matin du promoteur par rapport au directeur de l'établissement.

Il ne faut pas oublier qu'il y a un responsable du lieu, c'est la personne morale qui est chargée de s'assurer de tout ce qui concerne le bon fonctionnement du lieu (sans pour autant être propriétaire des murs), c'est-à-dire de tout ce qui est sécurité dans ce lieu ; il est également normal qu'il y ait des relations entre le promoteur et le responsable de l'établissement pour s'assurer qu'il soit possible pour le promoteur, via un investigateur, de pouvoir utiliser comme il l'entend, conformément au protocole, les lieux qui lui appartiennent.

A ce titre, vous connaissez toutes ces dispositions avec l'obligation qui est faite au promoteur d'informer le directeur d'établissement sur un certain nombre d'éléments, on peut imaginer également que ça puisse être destiné à un responsable d'établissement de santé privé.

Concernant la notification au titre de l'article L.4113-6, dès lors que ces conventions ont pour objet explicite et but réel des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, qu'elles sont, avant leur mise en application, soumises pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent et notifiées, lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement, dans un établissement de santé au responsable de l'établissement.

C'est vrai que souvent on a à l'esprit la loi anti-cadeau, on a à l'esprit le contrôle préalable du CNOM sur ces conventions passées entre industriels et médecins mais il y a une toute petite partie totalement oubliée sur cette obligation de notification au responsable de l'établissement et je pense que ça fait peut-être partie des éléments que contrôle le CNOM lorsque les conventions sont adressées pour avis.

Une petite obligation aussi du moniteur, telle qu'elle découle également des BPC : il vérifie bien entendu tout au long de la recherche que les installations, les laboratoires, etc. sont adéquats et surtout il s'assure et reste très vigilant sur d'éventuelles évolutions.

On peut imaginer sur un essai clinique qui est plus ou moins long que des évolutions peuvent intervenir dans les lieux, donc ce sera aux moniteurs et éventuellement aux auditeurs d'aller vérifier que ces lieux restent en adéquation avec les contraintes liées à la réalisation du protocole.

En synthèse : un principe fondamental du Droit français qui remonte à 1789 et à notre fameuse déclaration, donc c'est un principe constitutionnel : La Loi est l'expression de la volonté générale. (...). Elle doit être la même pour tous, soit qu'elle protège, soit qu'elle punisse.

Donc en résumé, que l'on soit un établissement de santé privé ou public, on doit respecter les mêmes obligations en ce qui concerne les lieux de recherche et à ce titre-là, ces lieux doivent disposer des moyens matériels, humains et techniques satisfaisants pour garantir notamment la protection des personnes et satisfaire les comités de protection des personnes également.

4) FONCTIONNEMENT DES SMOs ET CENTRES DE RECHERCHE CLINIQUE PRIVÉS A L'ÉTRANGER : DR JEAN-CLAUDE PROVOST

Je remercie les Docteurs Philippe UNGER et Gilles FAUGAS pour leur invitation et pour m'avoir demandé de parler du fonctionnement des SMOs et des Centres de Recherche Clinique Privés à l'étranger.

Je vous ferai donc part de mon expérience personnelle sur plusieurs pays.

SMO, qui est l'acronyme de Site Management Organization, est une organisation qui fournit des services liés à un essai clinique, soit à un CRO, soit à une société biopharmaceutique, soit à un fabricant de matériel médical ou même un site clinique. Ce site c'est habituellement un hôpital ou un établissement de santé qui a l'infrastructure adéquate et le personnel pour satisfaire les exigences d'un protocole d'essai clinique.

Il faut savoir que le vocable SMO recouvre des situations qui sont très variées, cela va de la mise à disposition de l'investigateur de personnel, par exemple la mise à disposition d'infirmières de recherche, de techniciens de recherche, jusqu'à une version plus intégrée et beaucoup plus aboutie qui sont des sites complètement dédiés à la recherche clinique, propriété du SMO, avec du matériel médical et pour lequel les employés sont également employés par le SMO, y compris les investigateurs.

C'est plutôt à ce modèle que je vais m'attacher et je vais développer au cours de la session.

Un SMO ou un Centre de Recherche Clinique (CRC) dans son modèle « intégré » se présente comme une mini-clinique avec :

- des locaux dédiés et spacieux (salle d'attente, salle de repos du personnel, salle de consultation, locaux administratifs, locaux pour les moniteurs, pharmacie, archives, etc.),
- du matériel qui permet de faire des examens médicaux les plus courants (ECG, examens de laboratoire, prises de sang, centrifugation, conditionnement des prélèvements pour les envoyer à un laboratoire central...), mais aussi la possibilité de réaliser des examens d'imagerie médicale courante (je fais référence par exemple à l'ostéo-densitométrie, l'échographie, la radiographie). Dans certains pays, il existe même des SMO équipés de scanners. La finalité de cette organisation est d'éviter au patient de multiples rendez-vous à l'extérieur et qu'une visite d'un protocole puisse être réalisée en totalité dans le centre d'investigation clinique,
- du personnel permanent en général employé par le SMO, cela inclut des infirmières, des médecins, des coordinateurs d'essais, des réceptionnistes. Au total, toute l'infrastructure nécessaire et dédiée à la recherche clinique pour assurer le fonctionnement d'un essai dans les meilleures conditions. Je voudrais faire une parenthèse sur le fait que dans ce type de SMO, surtout présents à l'étranger, les investigateurs étant employés du SMO

perçoivent un salaire et ne sont donc pas rémunérés en fonction du nombre de patients inclus dans l'étude ou du nombre de visites réalisées.

- une infrastructure informatique : base de données ainsi qu'un système performant permettant de gérer le planning des visites de patients et l'organisation de la recherche au niveau du centre,
- un système d'assurance qualité.

Cette diapositive vous donne l'exemple d'un SMO/CRC intégré et de son implication dans une étude de phase III chez des patients atteints d'hyper-cholestérolémie. Trois centres SMO ont été impliqués, avec une période de recrutement de 8 mois. Pour cet essai, 24.000 invitations ont été envoyées à des participants potentiels, avec un retour d'environ 13.000 réponses. Pour une activité de pré-recrutement de cette ampleur, il est nécessaire d'avoir une logistique très rodée et de nombreux moyens humains tels que des techniciens de recherche clinique, des réceptionnistes, des secrétaires...

Au total 630 visites de screening ont été réalisées, aboutissant à la randomisation de 280 patients. Comme vous pouvez le constater, c'est un effort très important pour en fin de compte inclure environ 1 % de patients initialement contactés.

De façon intéressante, on peut retrouver ce pourcentage de 1 % lorsque l'on considère d'autres pathologies, par exemple en rhumatologie.

Les bénéfices attendus du modèle SMO/CRC du point de vue du promoteur de l'essai ou du CRO, sont multiples :

- une forte capacité de recrutement des patients,
- une prédictibilité et une sécurisation du recrutement (c'est évidemment ce que recherchent les CROs et les promoteurs),
- l'amélioration du taux de rétention des patients dans l'essai : je ne veux bien évidemment pas dire que la rétention des patients n'est pas bonne dans les centres investigateur classiques. Dans un SMO, le patient et son maintien dans l'étude est un objectif important. Parmi les moyens mis en œuvre pour maintenir les patients dans l'étude et faire qu'ils reviennent régulièrement, il est possible de citer par exemple le remboursement des frais de transports. Certains SMOs à l'étranger organisent à cet effet le « pick-up » des patients à leur domicile,
- la qualité des données. Dans les SMOs/CRCs les investigateurs, co-investigateurs et autres participants à la recherche sont des professionnels de la recherche clinique, qui dans beaucoup de cas en font leur activité exclusive,
- une grande facilité de gestion et de monitoring du site pour les promoteurs et les CROs.

Du point de vue des patients, les bénéfices attendus du modèle SMO/CRC sont aussi multiples :

Le patient, lorsqu'il accepte de participer à un essai clinique, en attend un bénéfice direct, une absence de risque et bien sûr souhaite en minimiser les contraintes. Concernant ce dernier point, le SMO présente l'avantage de la simplicité pour le patient. Par exemple, lorsque tous les examens liés à une visite peuvent se réaliser sur un même lieu avec un temps d'attente très limité, cette simplicité est perçue favorablement par le patient et elle se traduit par une meilleure compliance au protocole.

Par ailleurs, avoir du personnel permanent et professionnel, habitué à dialoguer avec le patient et à les prendre en charge dans le contexte d'un essai clinique, ainsi qu'avoir des locaux adaptés, sont des éléments très favorables et très appréciés par les patients.

Pour terminer sur les avantages du modèle, envisageons maintenant le point de vue de l'investigateur :

Du point de vue de l'investigateur ou du personnel de recherche du SMO, il s'agit d'un environnement motivant et adapté à la recherche clinique. En effet, ce modèle offre beaucoup de flexibilité et un cadre de travail attrayant qui inclue des moyens humains et matériels. L'investigateur, en tant que médecin, est déchargé des contraintes administratives liées à l'essai parce que tout ce qui n'est pas du domaine médical peut être délégué à d'autres personnels, ainsi le médecin peut se concentrer sur ce pour quoi il a été formé, c'est-à-dire son activité médicale.

Le modèle de SMO ou de CRC est-il développé à l'étranger ?

Il est bien évident que la possibilité d'implanter dans un pays donné un SMO ou un CRC est liée à des facteurs importants qui sont la réglementation en vigueur et la façon dont le système de soins est organisé dans ce pays.

Je vais détailler certains de ces facteurs, et en premier lieu ceux qui favorisent l'accès aux patients :

L'accès aux patients est un élément essentiel pour les investigateurs, mais il l'est encore plus pour les SMOs. Lorsqu'au sein d'un SMO, les investigateurs sont exclusivement dédiés à la recherche clinique, ils n'ont, par définition, pas de « clientèle » propre et n'ont donc pas d'accès direct aux patients. Par conséquent, le SMO doit pouvoir mettre en œuvre de multiples moyens permettant de palier à cette carence structurelle. A ce stade, le contexte réglementaire et plus particulièrement ce qui est autorisé ou ce qui ne l'est pas va être essentiel à la viabilité d'une telle structure de recherche. Par exemple, l'autorisation de publicité dans les médias est un élément important. Dans les pays où elle est autorisée, la plupart des CRC privés ou des SMO utilisent beaucoup ce canal, que se soit via la presse écrite, la radio ou la télévision.

Ensuite, un autre facteur important et qui n'est pas possible dans tous les pays, c'est la possibilité de conserver des bases de données nominatives. A titre d'exemple : des patients viennent dans un centre investigateur suite à une publicité parue dans un quotidien. Ils sont questionnés et examinés dans le centre investigateur. Il leur est ensuite proposé de garder au sein du centre les données médicales recueillies ainsi que leurs coordonnées, dans le but de les contacter pour un futur essai. Bien entendu, cette procédure et la conservation des données ne sont réalisés qu'après la signature par le participant d'un formulaire de consentement. Ceci permet de constituer des bases de données de participants potentiels qui pourront être rapidement appelés afin de réaliser une visite de sélection lors d'un nouvel essai.

D'autres facteurs, liés cette fois à l'organisation du système de santé favorisent aussi le modèle de SMO :

Les systèmes de santé qui encouragent ou facilitent le travail des médecins en réseau sont des facteurs favorable au développement des SMOs et à la recherche clinique en général. On peut l'observer dans les pays nordiques où des médecins extérieurs au SMO réfèrent

facilement des patients au centre investigateur sans qu'ils soient eux-mêmes investigateurs.

Un autre élément déterminant, est la bonne perception de la recherche clinique par la population. Evidemment ce n'est pas spécifique au modèle SMO, mais c'est un élément favorable pour la recherche clinique en général.

Enfin, les autres facteurs favorables à ce type de modèle sont liés à l'organisation des SMOs et des CRCs :

L'existence d'un statut légal et la reconnaissance du rôle de co-investigateur, de sub-investigateur ou encore de médecin d'investigation clinique sont des éléments favorables. Ces médecins vont pouvoir assurer le suivi des patients une fois qu'ils ont été recrutés et de ce fait décharger l'investigateur principal de nombreuses tâches ou responsabilités.

Enfin, l'existence de filières, universitaires ou non, pour la formation des investigateurs et des autres personnels de recherche sont aussi des facteurs favorables à la recherche clinique.

Partant de ce constat, il est aisé de comprendre que les SMOs sont beaucoup plus développés et répandus dans les pays qui réunissent les conditions précédemment énumérées.

On peut citer un certain nombre de pays comme les Etats-Unis, le Royaume Uni, l'Allemagne, les Pays-Bas, les pays nordiques en général, l'Afrique du Sud et certains pays d'Asie du Sud Est. Dans ces pays, ce modèle est assez répandu parce que la législation et l'organisation du système de santé le permettent.

Je vais maintenant vous présenter quelques exemples de l'organisation que l'on peut observer dans des pays aussi différents que : les pays nordiques, la Chine et le Brésil.

Pour illustrer les pays nordiques, le Danemark est un bon exemple puisqu'il présente beaucoup de facteurs précédemment cités et qui sont très favorables à l'implantation de SMOs ou de CRCs.

Au Danemark, le délai d'approbation d'un essai est relativement court. Le processus réglementaire est assez proche de celui que l'on connaît en France, en tous cas en ce qui concerne la soumission à un CPP et à aux Autorités de Santé.

Ce pays est très dynamique en ce qui concerne la recherche clinique. En effet, lorsque l'on rapporte le nombre d'essais cliniques réalisés au Danemark à sa population, on observe une valeur d'environ 480 essais/million d'habitants (on peut noter que pour la France ce rapport est 5 fois moindre). Ce rapport est l'un des plus élevés parmi les pays riches. En outre de nombreux facteurs, il faut signaler que la perception par la population danoise de la recherche clinique est très positive. On retrouve cette même perception positive dans les l'ensemble des pays nordiques.

Au Danemark, les SMOs ont à leur disposition de nombreux outils.

Il est, par exemple, possible d'utiliser certains registres publics. Un de ces registres géré par un organisme nommé CPR contient la liste de l'ensemble des habitants du Danemark, avec leur nom, prénom, date de naissance, sexe et adresse complète. En tant que centre

investigateur vous pouvez demander au CPR de vous fournir la liste complète de toutes les personnes habitant autour de votre centre ; par exemple dans un radius de 50 km.

Si vous souhaitez réaliser un essai dans l'ostéoporose, vous avez donc la possibilité de faire un mailing général à toutes les femmes de plus de 50-55 ans. De même, si vous souhaitez réaliser un essai dans les troubles urinaires liés à une hypertrophie de la prostate, vous pourrez trier cette liste et envoyer un mailing à tous les hommes de plus de 55-60 ans vivant à proximité de votre centre investigateur. Cette possibilité offerte par le système danois est évidemment très précieuse et très utile lorsqu'il s'agit de recruter rapidement un très grand nombre de patients.

Parmi les éléments cités précédemment, il faut citer la possibilité de créer et maintenir des bases de données nominatives de patients intéressés par les essais cliniques. Il vous est possible de recontacter ces patients même plusieurs années après leur première inscription dans la base.

Au Danemark, la publicité pour les essais cliniques est autorisée. Le texte est évidemment soumis à l'approbation du Comité d'Ethique.

Enfin, en tant que SMO, il vous est possible d'employer et de salarier des investigateurs, des co-investigateurs, des médecins de recherche clinique, des infirmières, etc...

Il vous est offert toute latitude et liberté pour organiser votre centre de recherche clinique privé. En outre, le SMO peut rémunérer assez facilement des médecins référents à condition qu'il y ait un vrai travail de présélection réalisé par ces médecins. Bien entendu, cette rémunération est soumise à l'approbation du Comité d'Ethique qui donnera son aval s'il considère qu'il y a une bonne adéquation entre le travail qui est demandé et la rémunération.

Voici donc pour le Danemark qui est un pays très favorable pour la recherche clinique et au sein duquel le modèle de SMO peut prospérer assez facilement.

J'en viens maintenant à parler de la Chine où la situation est assez différente.

La Chine est un pays très réglementé dans lequel la recherche clinique est très étroitement contrôlée par le gouvernement. A titre d'exemple, pour un investigateur, il n'y a aucune possibilité de faire de la recherche clinique en dehors de certains hôpitaux publics, et à l'intérieur de ces mêmes hôpitaux, seuls certains services sont agréés par le Ministère de la Santé, en l'occurrence par la SFDA, pour conduire des recherches. C'est-à-dire que dans un même hôpital, vous pouvez avoir le service de cardiologie et de rhumatologie qui sont autorisés à faire des essais cliniques et non le service de cancérologie. En dehors des lieux autorisés vous n'avez pas la possibilité de faire de recherche clinique.

Il faut cependant noter que les SMOs et CRCs peuvent louer des locaux dans les hôpitaux publics et peuvent mettre à disposition du personnel de recherche (infirmières, techniciens...). En revanche, un SMO ne peut pas employer d'investigateurs qui par définition sont liés au service hospitalier qui est seul titulaire de l'autorisation de réaliser des essais cliniques. Le SMO peut faciliter le recrutement en pré-identifiant les patients (via les bases de données de l'hôpital ou via des associations de quartiers) et en les référant à l'hôpital, par exemple en allant les chercher et ramener à leur domicile.

Dans tous les cas, il est nécessaire de négocier au cas par cas avec l'administration hospitalière, qui est souvent très pragmatique. Dans la pratique, le SMO doit passer une convention de services avec la Direction de l'hôpital et une autre de droit privé avec l'investigateur.

Enfin, le processus d'approbation d'un essai clinique est très long en Chine (de 12 à 15 mois), très bureaucratique, et très coûteux, notamment parce que vous devez faire traduire une quantité énorme de documentation en Chinois.

Néanmoins, et malgré un système rigide la recherche clinique est tout de même en expansion en Chine du fait du pragmatisme de certains acteurs.

Pour être complet, il convient de dire quelques mots sur Hong-Kong. A Hong-Kong, le système est très différent et est resté indépendant. Il est en fait hérité du système britannique. Les essais cliniques sont faciles à mettre en œuvre. Il existe 3 Comités d'Ethique, 2 d'entre eux dépendent d'hôpitaux publics et un comité dépend de l'Association des Médecins de Hong-Kong. De fait, les médecins libéraux peuvent soumettre des protocoles à ce dernier comité.

Je vais terminer ma communication par le Brésil.

Au sein des pays émergents, le Brésil est un pays très attractif, assez libéral et qui présente de nombreux facteurs qui facilitent la recherche clinique.

A titre de comparaison avec le Danemark cité précédemment, si l'on rapporte le nombre d'essais cliniques réalisés au Brésil à sa population, ce rapport est de 18 essais/million d'habitants, c'est l'un des plus élevés des pays émergents.

Le délai d'approbation d'un essai clinique au Brésil est assez long (entre 5 et 8 mois) mais il est bien codifié. Il est nécessaire d'obtenir à la fois l'accord des Autorités de Santé (ANVISA), l'accord d'un Comité d'Ethique local et l'accord du Comité d'Ethique national (le CONEP). Ce dernier constitue en général le goulot d'étranglement car il doit revoir tous les protocoles et est donc constamment surchargé ; d'où des temps d'attente assez importants.

Au Brésil, le concept de SMOs ou de CRC est assez peu répandu à ce jour bien qu'il existe dans ce pays tous les éléments qui permettent de le mettre en œuvre.

De la même façon qu'au Danemark, il est possible de créer et de maintenir des bases de données de patients. La publicité pour la recherche clinique est autorisée et assez courante dans les différents médias. Dans certains cas, l'accès aux patients est facilité grâce au concours d'associations de quartiers. Il est par ailleurs possible de rémunérer les médecins qui réfèrent des patients aux investigateurs. Enfin, un SMO peut salarier ou employer des investigateurs, co-investigateurs, infirmières ou techniciens de recherche. De fait, il existe tous les ingrédients nécessaires à la création de centres ou de cliniques entièrement dédiés à la recherche clinique ; et on peut d'ailleurs observer le développement de telles structures au Brésil.

Enfin, le Brésil possède un réseau important d'hôpitaux privés, très bien équipés, avec des médecins qui ont été formés aux Etats-Unis. On observe en outre le développement d'une classe moyenne importante qui va se faire soigner dans ces hôpitaux privés plutôt que dans les hôpitaux publics. Ceci contribue aussi à l'émergence de structures de recherche clinique dédiées dans ces hôpitaux privés.

J'en ai terminé avec la description du fonctionnement des SMOs et des Centres de Recherche Clinique Privés à l'étranger.

Je vous remercie pour votre attention.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Merci à nos orateurs, c'était tout à fait intéressant.

Le temps qu'on s'installe, je vais répondre à Thomas concernant la façon de faire des comités pour vérifier la qualité des lieux.

En principe, dans le dépôt du dossier auprès du comité, il y a une rubrique qui dit que le promoteur doit fournir au comité les indications concernant la qualité des lieux de recherche et la formation des investigateurs. Quand le promoteur le fait bien, on a effectivement un document qui nous indique où ça va se dérouler, s'il y a une technique particulière, par exemple une pose de stent, que les personnes ont bien été formées à cette technique, etc.

C'est notre mode de vérification et c'est le seul dont on puisse faire état puisque effectivement nous ne sommes pas habilités à aller voir ce qui se passe dans les services.

La proximité est à la fois facile et dangereux parce qu'on a parfois des illusions sur les activités des différents secteurs, donc je pense qu'il ne faut pas trop se fier à la proximité et l'une des bonnes raisons de répartir les dossiers c'est de casser un peu trop de proximité quelques fois.

Après sur la répartition il y a beaucoup d'autres problèmes à résoudre mais ce n'est pas pour demain, donc on a encore le temps d'y penser mais en fait l'engagement du promoteur est la seule chose qu'on a comme élément de jugement.

La discussion est lancée après toutes ces informations intéressantes.

François RIVAILLE (IRIS)

Pour les comités d'éthique comme le CNO, quelles sont vos positions vis-à-vis de la publicité dans les médias pour les études cliniques et pour faciliter le recrutement des patients et que faut-il faire si on veut en faire ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Nous ne sommes pas forcément contre la publicité, tout dépend de son contenu ; si vous décidez en faire, vous devez nous soumettre les documents qui serviront à faire la publicité et expliquer comment ça se passe.

Rolland PARC (CNOM)

Si dans le cadre de la publicité, elle n'est pas faite pour un médecin, le Conseil National de l'Ordre va regarder, comme le CPP, le document, mais ce qui est interdit c'est la publicité pour un médecin, un groupe de médecins, un lieu d'exercice avec le nom du médecin. Tout dépend comment est faite l'annonce, si c'est : « nous faisons cela, venez et on pourra éventuellement vous inclure » cela pourrait s'envisager. Pour l'instant nous n'avons pas eu, à ma connaissance, à juger ce genre de demandes.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Moi j'en ai eu une ou deux mais qui étaient tout à fait correctes et qui ne posaient aucun problème dans leur teneur, nous allons regarder c'est si ce n'est pas « racoleur » d'une manière ou d'une autre et veiller effectivement qu'il n'y a pas une publicité pour un médecin donné.

Forcément, il faut bien qu'il y ait un point de chute mais ça peut être un numéro de téléphone sans autre indication et où on dira « vous aurez des informations complémentaires à ce numéro de téléphone » qui ne donne pas le nom de quelqu'un, qui ne donne rien. Ensuite il faut le gérer correctement derrière.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Le CeNGEPS a été très clairement confrontés à ce point-là avec le lancement du site internet « notre-recherche-clinique.fr ».

Pour la mise en place du répertoire en ligne d'essais cliniques en cours, nous avons rencontrés des représentants de la commission de déontologie du Conseil National de l'Ordre des Médecins. Ils nous avaient clairement rappelé que le fait de mentionner le nom de médecins correspondait à une publicité indirecte, ce qui n'est pas autorisé. Nous avons donc choisi l'alternative suivante : nous rappelons qu'en priorité le lien peut être pris par le médecin traitant mais il est aussi mentionné dans la fiche de répertoire un point de contact qui a vocation à donner des informations plus précises, sachant que dans la fiche du répertoire sont listés les départements où sont ouverts des centres d'investigation, qu'ils soient principaux ou associés.

Rolland PARC (CNOM)

Ce sont surtout des sujets sains ?

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Non, le répertoire c'est toutes les études.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Il y a un point sur lequel il faut être aussi vigilant par rapport à la publicité c'est que cela ne soit pas considéré comme une publicité indirecte pour des produits de santé, mais il a été précisé les conditions dans lesquelles un promoteur pouvait faire de la publicité pour procéder à du recrutement, c'est prévu depuis 2001. C'est possible mais il faut simplement que ce soit préalablement soumis au comité d'éthique ou au CPP, donc cela ne pose aucun problème.

J'ai eu des cas là-dessus et ça se fait très bien. On explique au comité comment les choses vont se passer, qui va réceptionner les appels, etc., et s'assurer notamment du traitement des données personnelles et également du respect du secret médical. Il faut

donc s'assurer, dans la phase de recrutement, que ces points principaux soient bien respectés mais après il faut être imaginatif et beaucoup de choses sont possible.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

C'est d'ailleurs autour de ces données-là que pour le moment on n'a pas de position claire sur ce qui se passerait éventuellement par internet ; la publicité sur laquelle on a donné des avis pouvait être radiophonique, pouvait être de l'affichage ou des journaux, j'avoue que si on me demande sur internet c'est un petit peu plus difficile.

Rolland PARC (CNOM)

Dans le contrôle de la publicité sur internet, il faut bien avouer que le Conseil National de l'Ordre des Médecins est débordé, il nous faudrait un grand nombre de personnes qui ne fassent que surveiller les différents sites pour vérifier la publicité qui s'y fait journallement.

Claire SIBENALER (LEEM)

Il ne faut quand même pas se cacher que nous pouvons trouver les investigateurs principaux des études sur d'autres registres : américains, etc., sur les sites des hôpitaux pour les études institutionnelles entre autres ; il ne faut donc pas non plus s'autocensurer à bloquer l'information de l'investigateur principal ou de l'investigateur local.

Rolland PARC (CNOM)

C'est un peu différent de faire de la publicité avec le nom de l'investigateur, les leaders d'opinion ne sont plus faits par les travaux scientifiques mais par les médias. Si vous faites de la publicité pour des investigateurs, pour nous le CNOM dira non ; par contre, si c'est sur le site de l'INCA, ou un autre site institutionnel français ou européen, la réponse sera différente. Pour les essais de haut niveau des patients peuvent entrer en contact par le site de déclaration de l'essai.

Claire SIBENALER (LEEM)

Il faut permettre cette possibilité.

Rolland PARC (CNOM)

Elle n'est pas seulement permise, elle est indispensable quel que soit le site choisi pour que les résultats puissent être publiés dans une grande revue.

QUESTION DE LA SALLE

Il y a des sites où des patients peuvent s'inscrire parce qu'ils sont diabétiques par exemple et ils se mettent dans des bases pour pouvoir participer à des essais cliniques. Quelle est votre position par rapport à cela si, suite à leur inscription, un call-center les appelle en disant « vous vous êtes enregistrés volontairement, voilà les sites participants »

Rolland PARC (CNOM)

Je pense que c'est la CNIL qu'il faut interroger parce qu'a priori en France c'est interdit. Il faut que ce site soit autorisé par la CNIL, si oui le CNOM ne devrait pas voir d'inconvénient majeur.

QUESTION DE LA SALLE

Ça existe dans d'autres pays et je me demandais simplement...

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Ce genre de sites, où les personnes peuvent s'inscrire dans une base pour être volontaire potentiel, a existé, je ne sais pas si c'est toujours en place mais il y avait un site internet en France qui faisait cela. D'un point de vue réglementaire ou légal vis-à-vis de la CNIL, c'est un traitement de données personnelles donc via un site internet un peu sensible car dans certains cas il va y avoir traitement de données personnelles qui nécessitent une autorisation de la CNIL et quand on monte le dossier auprès de la CNIL, on va lui donner toutes les informations réclamées pour prouver effectivement le respect du secret professionnel, les mesures de sécurité mises en œuvre, etc. L'idéal derrière c'est qu'il y ait quand même un médecin car il va y avoir quelques données de santé qui vont être échangées, mais c'est tout à fait possible, ça se prépare et ça s'encadre.

Vincent DIEBOLT (CeNGEPS)

Je crois que les personnes ne sont pas obligées de s'inscrire, sinon c'est le principe du consentement ; donc à partir de là, ça lève une partie des interrogations sous les réserves qu'a données Thomas.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Je crois même que j'ai vu des inscriptions en ligne pour un protocole un petit peu particulier et qui est en lien avec ce qui se passait ce matin en bas, sur les jeux en ligne.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Il y a un protocole en ligne en effet avec une inscription en ligne qui m'avait été signalé.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Et ça a été validé par un comité, il faut être innovant et se border d'un point de vue légal.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

J'ai trouvé très intéressant votre présentation sur les possibilités, il y a des choses intéressantes effectivement dans ces systèmes, en particulier d'avoir des investigateurs qui sont relativement libres puisque vous les salariez pour une activité sur laquelle vous les avez formés et il n'y a plus cet aspect de contrat de personne à personne qui pourrait peut-être lever un certain nombre de questions qu'on se pose par rapport à comment on rémunère la recherche. En France c'est difficile de faire ça.

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

Nous n'avons pas d'opérations cliniques en France et l'intérêt de cette journée c'est d'entendre la position du CNOM et des CPP sur cette possibilité. Pour l'instant ce n'est pas quelque chose qui est développé en France.

Rolland PARC (CNOM)

La question que vous posez est la suivante : si le patient bascule dans un effet indésirable, dans une complication, est-ce que le SMO a les structures pour prendre en charge le traitement de cette complication ? Je parle sur un long terme, s'il y a un geste important, des suites importantes, une hospitalisation majeure...

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

Le SMO lui-même n'a pas vocation, ce n'est pas un hôpital ; s'il y a une complication grave, le patient est hospitalisé dans un hôpital classique.

Rolland PARC (CNOM)

Mais si cette décompensation est la conséquence de la recherche clinique, c'est le système de soins de l'Etat qui paye ?

Jean-Claude PROVOST (SMO CLINICA)

Ça dépend des pays.

Rolland PARC (CNOM)

Je ne parle pas de la France puisque ce genre d'étude n'est pas possible en France.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

A noter tout d'abord qu'un centre privé d'investigation n'est pas obligatoirement un établissement de santé. La question s'était posée notamment par rapport aux pharmaciens lors de l'obtention des autorisations de lieu. Quand on regarde le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, il y a plusieurs catégories de pharmaciens mais aucune ne correspond à un pharmacien exerçant dans un SMO.

Pour en revenir aux problèmes qui peuvent se poser dans le cas d'un protocole spécifique, l'établissement ou le SMO aura une autorisation de lieu qui prendra en compte les moyens mis en œuvre par le SMO pour pouvoir pallier ce genre de situation ; dans certains cas il est prévu, en fonction du protocole, qu'il y ait en permanence un réanimateur qui soit présent, des chariots de défibrillation, etc.

Rolland PARC (CNOM)

Ce sont les soins aigus mais quelques fois ça peut prendre un peu plus de temps...

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

En général le patient est référé à son médecin traitant.

Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Il n'y a pas de retour, il n'y a pas d'assurance qui ensuite à partir du protocole va rembourser l'hôpital ?

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

Tout dépend de l'action du patient. Je vais vous donner un exemple qui concerne le Danemark. Dans ce pays il existe un système appelé « l'assurance d'association des patients ». Dans le cas d'un essai clinique, si le patient veut entreprendre une action contre un laboratoire c'est ce système qui prend en charge la procédure, de façon aisée et complètement gratuite. Par exemple, le patient peut recevoir l'assistance d'un avocat, il n'a pas d'argent à avancer et il est pris entièrement en charge par ce système d'assurance. Ensuite le système d'assurance se rembourse via l'assurance du laboratoire.

Lorsqu'un patient est inclus dans un essai dans un hôpital public, il bénéficie automatiquement de ce système d'assurance. En ce qui concerne les lieux de recherche privés, ces derniers doivent payer une cotisation, pour que leurs patients puissent bénéficier de ce type d'assurance ; La possibilité d'en bénéficier ou non est mentionnée dans le formulaire d'information et de consentement.

Francois RIVAILLE (IRIS)

Ça existe et s'il y a vraiment un problème grave qui survient lors d'une étude de phase I, le patient est référé à l'hôpital pour la prise en charge nécessaire

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

La sécu joue son rôle. Pourquoi demande-t-on à ce que les personnes qui entrent dans un essai soient couvertes par la Sécurité Sociale ; en cas de problème, la Sécurité Sociale va immédiatement prendre en charge la personne, avancer tous les frais liés au problème rencontré par le patient et elle se retourne ensuite contre l'assurance du promoteur. C'est un système très classique qui fonctionne bien.

QUESTION DE LA SALLE

Est-ce qu'il existe à votre connaissance des SMOs qui ont aussi l'activité de CRO dans le même projet ?

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

Ça existe dans certains pays et je ne pense pas que ce soit un bon système car dans ce cas le SMO/CRO est un peu juge et partie ; je pense que c'est un problème que le CRO se monitore lui-même, c'est mieux d'avoir des acteurs qui sont soit des CRO soit des SMOs.

QUESTION DE LA SALLE

Il y a déjà des SMOs qui ont été inspectés ?

Jean-Claude PROVOST (SMO-CLINICA)

Oui, des SMOs ont été inspectés par l'EMEA, par la FDA et par des Agences locales aussi ; en France je ne sais pas.

Thomas ROCHE (AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES)

Je connais des SMOs qui ont été inspectées par l'AFSSAPS, ça se fait et il n'y a aucun souci. Il y a quelques sociétés d'ailleurs qui ne font que ça en France.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

Les patients qui sont inclus dans les protocoles de ce type d'établissement, comment fait-on pour récupérer les antécédents et tous les documents antérieurs du patient qui

permettent, dans le cadre d'un essai clinique, de se faire une idée précise de son état et de ce qui s'est passé avant ? Ça fait partie des choses importantes.

Jean-Claude PROVOST (*SMO-CLINICA*)

Dans le cas où le patient est référé par un médecin référent, celui-ci est rémunéré pour ce travail qui incluse le transfert des données médicales antérieures sous la forme de pages de cahier d'observation, cela permet de créer au niveau du SMO des données sources pour ces patients.

Il y a aussi des patients, et cela se voit notamment dans les grandes villes, qui n'ont pas de médecin traitant, ils viennent sur le site du SMO et sont interrogés comme un patient qui viendrait de novo.

Thomas ROCHE (*AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES*)

Le problème se pose également pour les établissements de santé publics. Quand quelqu'un vient participer à un essai dans un hôpital, dans un CIC par exemple, le CIC n'a pas l'historique du patient. D'où l'intérêt, ce qui est souvent oublié dans certains protocoles, de la visite médicale préalable qui est là pour mieux connaître la personne et qui est obligatoire d'ailleurs, elle permet d'avoir ces informations-là. J'ai bien aimé la distinction qui a été faite tout à l'heure par rapport à l'information et la distinction que je retrouve de moins en moins et que je regrette fortement entre soins et recherche.

Actuellement on va plus vers un mélange des genres et notamment depuis 2004 avec les recherches visant à évaluer les soins courants. Il est vrai qu'a priori le médecin investigateur n'a pas de raison d'avoir tout l'antécédent du patient, et à lui d'essayer d'avoir un maximum d'informations propres au protocole, à bien rédiger le protocole pour savoir tout de suite les informations qu'on va récupérer auprès de lui.

QUESTION DE LA SALLE

Si un SMO est amené à déposer le bilan, comment ça se passera au niveau du dossier médical du patient ?

Thomas ROCHE (*AVOCAT ROCHE ET ASSOCIES*)

Ce sont des vrais problèmes sur la continuité. C'est le liquidateur judiciaire qui est là pour essayer de trouver la continuité et ce qu'il faut faire : est-ce qu'il faut rendre les dossiers au promoteur ? On ne s'arrête pas du jour au lendemain, il faut organiser la suite et ce n'est pas toujours évident.

Rolland PARC (*CNOM*)

Je voulais simplement tout d'abord remercier Monsieur ROCHE pour son exposée faire une remarque sur la confusion possible, dans le bon sens du terme, entre ce qui est public

et privé dans notre pays. C'est l'une des évolutions induite, par la loi HPST. Vous le décrivez au niveau de la recherche, c'est encore plus vrai en matière de soins et il ne faut pas se faire d'illusions, on est à un tournant avec une évolution qui va aller vers le « rabougrissement » du centre hospitalo-universitaire pour le développement de structures voisines.

Est-ce que notre pays sera capable de faire en sorte que ce ne soit pas seulement les universitaires qui désertent l'université pour aller dans le privé ?

C'est à l'époque de la loi Debré qu'a commencé l'activité de recherche clinique dans notre pays.

Les évolutions de notre système hospitalo-universitaire risquent de bouleverser beaucoup d'habitudes.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

Je voudrai remercier toutes les personnes présentes mais également tous nos intervenants. Nous allons procéder comme les années précédentes. Après avoir demandé aux intervenants nous mettrons sur le site internet du GRIM, les slides de leurs interventions : tout cela sera décrypté et mis en fichier informatique dans un délai de 1 mois, 1 ½ mois. Ce sera revu et corrigé par les personnes qui sont intervenues et nous les diffuserons sur le site du GRIM.

Donc vous aurez tout ça à votre disposition au plus tard en septembre, il faut laisser le temps aux intervenants de relire l'ensemble des débats et de ce qui s'est dit ici.

Il reste des questions en suspens, je reverrai le problème avec les intervenants. Je vais essayer de faire la liste de ces questions qui seront posées officiellement à l'agence.

On en a parlé avec Pierre-Henri BERTOYE puisqu'il ne pouvait pas venir, il est tout à fait d'accord pour qu'on lui envoie ces questions et il a proposé d'y répondre dans le cadre des questions /réponses de l'AFSSAPS. Cela prendra un petit peu plus de temps puisqu'il faut que le service juridique de l'agence soit en relecture, mais on devrait avoir l'ensemble des réponses aux questions que vous vous posez et que nous nous posons dans un délai également raisonnable.

Dr Elisabeth FRIJA-ORVOEN (CNCP)

Personnellement je suis ravie d'avoir participé à cette discussion, je pense qu'on a abordé des points qui sont très intéressants et très importants, sur lesquels on a du travail à faire en commun parce qu'ils vont sans doute évoluer.

Je vous remercie des questions que vous avez posées et j'espère que nous aurons encore l'occasion de travailler sur ces sujets, en tous cas je trouve que nous avons posé des points tout à fait fondamentaux et passionnants.

Philippe UNGER (EURAXI PHARMA)

Un dernier point : dans la salle en dessous vous avez de quoi vous restaurer et vous rafraichir si vous le souhaitez. Merci.