

Recherches cliniques en Médecine Générale. Un réseau d'investigateurs généralistes : une expérience unique en Belgique

Clinical research in Family Practices. A site management organisation for general practitioners : a unique experience in Belgium

E. Demanet¹ et S. Heijmans²

¹D.M.G.-U.L.B., ²C.A.M.G.-U.C.L.

RESUME

Pour un médecin généraliste, participer à la recherche clinique constitue un enrichissement de son champ d'action professionnel. Cette activité lui apporte un plus dans les domaines de la formation continue, des relations avec ses patients et dans l'apprentissage de la rigueur. Il participe ainsi à l'amélioration de la qualité des soins mais aussi à la valorisation de la médecine générale. Avant de s'y engager, il doit avoir conscience des contraintes liées à cette activité. Une formation adéquate devient indispensable. Il devra se soumettre à des règles propres au secteur telles les " Bonnes Pratiques Cliniques ", respecter impératifs éthiques et législatifs. L'investissement en temps est conséquent. La charge administrative est lourde. Tout ceci ne doit pas lui faire oublier son premier souci, l'intérêt de son patient¹.

La Belgique bénéficie d'une réputation indéniable pour les recherches cliniques. Cependant, la Médecine Générale en reste le parent pauvre ; or sa place est essentielle car les essais s'y déroulent dans leurs conditions les plus proches du réel.

Les auteurs, après avoir analysé les faiblesses de la recherche clinique en médecine générale, proposent une solution sous la forme d'un réseau structuré recrutant, formant et encadrant les médecins généralistes investigateurs.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 264-70

ABSTRACT

As a general practitioner, taking part in clinical research is an improvement regarding his professional activities. It brings an extra value in the continuing education, relationship with patients and helps learning rigour. He is involved in the improvement of the quality of medical care and the valorisation of the general practice.

Before committing himself with clinical research, he has to be aware of the constraints linked to this activity. An appropriate training is essential. He will have to submit to the specific rules of the sector such as the " Good Clinical Practices ", respect ethic and legal requirements. The commitment in terms of time is sizeable. The administrative burden is heavy. All this should not make him forget his first concern, the interest of his patient.

Belgium benefits from a well-established reputation in clinical research. However, the family practice remains the poor relation, but it is essential because the conditions of the trials in family practice are the closest to reality.

After analyzing the weaknesses of clinical research in general medicine, the authors suggest a solution : a structured network recruiting, training and managing the GP Investigators.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 264-70

Key words : clinical research, general practice, site management organisation

A l'heure où s'impose dans nos pratiques la médecine basée sur les preuves, il est utile de se souvenir que celle-ci est née de la réflexion d'omnipraticiens canadiens et que la plupart des

experts et des enseignants de l'*Evidence Based Medicine* se retrouvent, un peu partout dans le monde, dans les départements de médecine générale. Soulignons ici que c'est essentiellement la recherche

clinique qui apporte ces preuves.

LES RECHERCHES CLINIQUES : UN CADRE BIEN DEFINI

Le développement d'un médicament se déroule en différentes étapes. Après toutes les recherches en laboratoire et sur des cultures cellulaires et animaux (phases pré-cliniques), il doit être testé chez l'homme (phases cliniques). La première phase se déroule, en général, dans des services hospitaliers spécialisés. Elle concerne quelques volontaires sains. Son but est l'étude de la pharmacocinétique, la tolérance, les paramètres de sécurité, etc. La phase II se réalise avec quelques centaines de volontaires atteints de la pathologie. Une évaluation du dosage le plus adéquat du médicament est faite comparativement à une substance de référence et/ou un placebo. La phase III concerne plusieurs milliers de patients et est toujours multicentrique, la plupart du temps internationale. Elle évalue le médicament d'étude au dosage optimal identifié en phase II en comparaison avec une molécule de référence. Elle aboutit à la constitution du dossier d'enregistrement du médicament indispensable à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'Agence Européenne d'Evaluation du Médicament (EMA^{2,3}). La phase IV débute dès la mise sur le marché du médicament. Elle concerne entre autres la pharmacovigilance, la démonstration de nouvelles indications et la comparaison avec d'autres molécules ayant la même indication.

Les phases II à IV sont réalisées par des praticiens appelés investigateurs cliniques. Ceux-ci identifient les patients correspondant aux critères définis par le promoteur de l'étude. Après obtention du consentement éclairé de son patient, le médecin mènera l'essai selon un protocole très précis qui doit avoir obtenu l'accord du comité d'éthique. La Direction Générale du Médicament (DGM) doit avoir au préalable donné son autorisation afin que le médicament d'étude soit distribué dans les centres de recherche.

LE MEDECIN GENERALISTE EST UN ACTEUR INCONTOURNABLE DES RECHERCHES CLINIQUES

Il est évident que certaines pathologies ne se rencontrent pas à l'hôpital, prenons pour exemples la grippe, l'angine, l'HTA débutante ou encore le diabète de type 2 " naïf " donc jamais traité. De plus, le pool des patients recrutables par les médecins spécialistes peut être épuisé rapidement pour une indication précise. Enfin, un suivi à long terme est plus difficile à l'hôpital surtout lorsque certaines études de morbi-mortalité se déroulent sur 3 ou 5 ans.

Bénéficiant de sa proximité avec son patient, le médecin généraliste (MG) sera mieux informé de tout incident le concernant et limitera le nombre de sujets perdus de vue. Grâce à la durée de cette relation privilégiée, il a une meilleure connaissance des antécédents et peut mieux évaluer la fiabilité du sujet et le suivre. Connaissant le patient dans la globalité de

son état de santé, il est le mieux placé pour en apprécier l'évolution.

N'oublions pas que les médicaments sont pour la plupart prescrits par la première ligne. Il est donc primordial que les produits soient testés dans leurs conditions réelles d'utilisation.

Pourquoi participer à la recherche en tant que médecin généraliste ?

A l'heure où la Médecine Générale est enfin reconnue comme une spécialité à part entière, la participation aux protocoles de recherches valorise idéalement le Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) en Médecine Générale.

La première motivation d'un investigateur est souvent l'intérêt scientifique, les réunions d'initiation des essais cliniques comportant des exposés d'experts mondiaux contribuent à une formation continue d'une qualité rare. Ils débutent toujours par un exposé des connaissances remises à jour des mécanismes physiopathologiques. Le médecin généraliste se familiarise avec de nouvelles classes de produits parfois plusieurs années avant leur commercialisation. De la sorte, il participe à l'initiation de nouvelles solutions thérapeutiques.

Lors d'une étude, il a l'occasion de découvrir une autre relation avec son patient et d'approfondir ses liens personnels.

Ce type d'activité est certainement également un apprentissage de la rigueur.

C'est aussi une possibilité d'élargir son champ d'action professionnel, avec une nouvelle source de revenus, hors INAMI, en rapport avec cette nouvelle compétence.

Tous les investigateurs reconnaissent que cette diversification de leurs activités est une réelle prévention du *burn-out*.

Enfin, il est valorisant pour tous de participer ainsi à l'amélioration globale du bien-être et de la santé de nos contemporains. Cette démarche solidaire répond d'ailleurs à celle, méconnue mais admirable, des malades volontaires.

Quelles sont les faiblesses des MG investigateurs ?

En Belgique, rares sont les MG formés à la recherche. La qualité de leur travail, évaluée à l'aune des bonnes pratiques cliniques, est inhomogène. Les MG investigateurs, par leur isolement, n'ont ni visibilité ni poids par rapport au secteur des recherches cliniques. La lourdeur des tâches administratives nécessiterait une aide extérieure spécialisée. Ils manquent d'un outil permettant une entraide, une recherche des bons projets, une négociation collective, une capacité de réaction rapide, un appui administratif,

un contrôle interne garant de la qualité, et une expertise.

LA BELGIQUE TERRE DE RECHERCHES CLINIQUES

On peut distinguer deux types d'essais.

Les essais menés dans un cadre " public " tels les cliniques universitaires ou l'EORTC⁴ (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) ; ils représentent 50 % des recherches.

Les autres 50 % sont des essais menés par l'industrie pharmaceutique : 150.000 essais par an.

Leur répartition géographique est la suivante : 40 % se font aux USA, 30 % dans l'Union Européenne, 15 % dans les pays de l'Est et 15 % pour le reste du monde⁵.

La Belgique effectue 1.250 études par an ; elle se positionne comme le deuxième pays européen en termes de dossiers par habitant après le Royaume-Uni.

La Belgique dispose de nombreux atouts

- Des compétences et des infrastructures médicales d'une qualité reconnue internationalement.
- La qualité de sa médecine.
- Une connaissance des langues répandue, en particulier de l'anglais.
- Une bonne structure de soins (infirmières à domicile, etc.).
- Des médecins généralistes se déplaçant encore souvent au chevet du patient.
- Des dossiers médicaux bien documentés.
- Un large usage de l'informatique, un accès facile aux technologies.
- La rapidité de mise en œuvre d'une étude grâce à une législation adéquate⁶.
- Une sécurité du sujet garantie par une éthique⁷ et une déontologie spécifique⁸.
- Une confidentialité garantie par la législation sur la protection de la vie privée⁹ et une transparence assurée par la législation sur les droits du patient¹⁰.
- Le nombre de *Contract Research Organisation** (CRO) qui y ont des bureaux.
- Un bon niveau d'éducation des patients permettant des études complexes.
- Un petit territoire avec de bonnes communications et une forte densité de population.
- La présence d'une population ethniquement variée.

Mais elle présente également différentes faiblesses

- Elle accueille peu de quartiers généraux de grosses sociétés pharmaceutiques et ne dispose pas de grosses CRO's nationales.
- Une dispersion des ressources en recherche, les différents acteurs ne se connaissant généralement pas entre eux.
- Une absence de visibilité de ces acteurs.

- Une méconnaissance de réseaux investigateurs.
- Une quasi absence d'investigateurs formés à la recherche.
- Une information encore insuffisante en EBM.
- L'inexistence de systèmes permettant à un médecin " référent " d'adresser un sujet à un site d'étude.

COMMENT SE DEROULENT LES RECHERCHES CLINIQUES SUR LE TERRAIN¹¹

Lorsqu'une société désire trouver des MG investigateurs, elle doit les identifier dans son propre carnet d'adresses. Elle les recrute un par un, au hasard ou via ses délégués médicaux, sans aucune garantie de leurs formations, expérience et fiabilité.

Ce promoteur investit beaucoup d'énergie, de temps et de finances pour chacun de ces médecins : visites de son personnel, initiations à l'essai, *investigators meetings* souvent à l'étranger, fournitures en documents et en produits d'étude ainsi qu'en matériel diagnostique.

Or, selon les études, jusqu'à 50 % des généralistes acceptant de participer n'incluent finalement aucun patient. Et parmi les dossiers remplis, un certain nombre doit encore être rejeté faute de qualité suffisante.

De plus, seulement 7 % des MG participent réellement aux recherches cliniques. La lourdeur administrative est la principale source de refus. Les MG investigateurs travaillent de manière isolée. Leur connaissance des bonnes pratiques cliniques est en général limitée. La qualité est fort disparate. Les MG investigateurs n'ont pas de visibilité et leur activité dans le domaine est irrégulière.

Actuellement, selon les sources, 5 à 10 % des études sont confiées à des généralistes. Mais grâce à la meilleure adéquation aux besoins, il serait possible de doubler le nombre d'études pour les MG, si ceux-ci se sentent plus concernés, mieux formés et adéquatement encadrés.

Les Site Management Organisations

Les *Site Management Organisations* (SMO) sont des organismes recrutant et encadrant les investigateurs. Elles sont garantes de l'application des " Bonnes Pratiques Cliniques¹² ", règles de qualité en vigueur dans le domaine, et mettent au point des procédures standardisées pour en faciliter le contrôle. Elles proposent également une expertise médicale mise à la disposition des secteurs de recherche. Elles gèrent des banques de données permettant une évaluation rapide de la faisabilité des études. Elles peuvent, si la législation locale le permet, recruter des volontaires et dans certains pays, elles vont jusqu'à diffuser des spots télé¹³. Ce sont essentiellement les pays anglo-saxons

* Société sous-traitant tout ou partie d'un essai clinique pour le compte d'un promoteur.

qui bénéficient de telles organisations, mais il en existe aussi aux Pays-Bas et en France.

Un secteur en pleine évolution

Les règles garantissant la crédibilité des études augmentent en complexité aboutissant à une professionnalisation de plus en plus poussée de tous les acteurs.

Les exigences des autorités de la santé s'accroissent également, augmentant le nombre d'études et retardant la mise sur le marché des produits.

L'augmentation inexorable de la part de marché prise par les médicaments génériques pousse les grandes sociétés à accélérer l'exécution des recherches. Plus que jamais le raccourcissement des délais devient une priorité¹⁴.

Les nouveaux médicaments concernent souvent une niche, une pathologie peu répandue, dont les malades sont plus difficiles à trouver.

L'arrivée des biotechnologies, enfin, nécessitera la mise en place d'essais mettant en œuvre des méthodes sophistiquées.

UNE INITIATIVE VISANT A AMELIORER LA PARTICIPATION DES MG BELGES AUX RECHERCHES CLINIQUES

La réflexion est née dans le noyau de MG à la fois investigateurs expérimentés et actifs dans la formation tant académique que continue. Elle a abouti à la mise sur pied de la première formation belge pour investigateurs cliniques. Poursuivant leur logique et afin de répondre aux faiblesses identifiées en Belgique, ils ont pris l'initiative de former un réseau en vue d'assurer une meilleure efficacité.

Former un réseau

- Recruter des médecins généralistes investigateurs structurés régionalement, expérimentés et performants.
- Leur assurer une formation validée.
- Leur fournir un encadrement, la garantie d'un contrôle interne ainsi qu'une aide technique et administrative. Une infirmière de recherche et/ou une technicienne d'étude clinique libèrent l'investigateur de tâches fastidieuses et lui permettent de se concentrer sur le recrutement et le suivi des patients. La mise à disposition d'un forum informatique réservé aux membres du réseau ainsi que d'un forum spécialement dédié à chaque étude favorise la résolution collective des difficultés.

Servir d'interface avec différentes instances

- L'industrie pharmaceutique par une centralisation améliorant la réactivité. Un seul interlocuteur, une

réponse rapide aux questions et une expertise.

- Les Comités d'Éthique. Un travail de collaboration très étroit avec ces comités d'éthique permet de garantir au mieux la sécurité du patient et de valider la qualité scientifique de l'essai.
- La Direction Générale du Médicament.
- Les Centres Universitaires de Médecine Générale.
- Le secteur de la recherche fondamentale.
- Les autres interlocuteurs de la santé : épidémiologie, nutrition, agro-alimentaire, etc.

RESEARCHLINK : UNE EXPERIENCE UNIQUE EN BELGIQUE¹⁵

Créée en 2002 afin d'aider au développement de la recherche clinique en Médecine Générale dans notre pays, *ResearchLink* s'est donné comme priorité de favoriser la sécurité du patient et la qualité des essais réalisés.

Elle a contribué à former plus de 150 généralistes à la méthodologie, aux aspects pratiques, éthiques et légaux de la recherche, aux bonnes pratiques cliniques, à la lecture critique de la littérature scientifique, à l'évaluation d'un protocole ainsi qu'à la relation entre médecin et patient dans ce cadre particulier de cette activité. Aucun autre investigateur belge, qu'il soit généraliste ou spécialiste, n'a bénéficié d'une telle formation dans le domaine. Ce training initial est suivi par une formation continue rendue nécessaire par l'évolution des réglementations et des législations.

Les investigateurs sont encadrés régionalement par une série d'Investigateurs Coordinateurs qui aident à évaluer la faisabilité, répercutent les informations vers les investigateurs, organisent pratiquement les études dans leur région et se réunissent régulièrement afin de prendre les mesures pour améliorer la réalisation des essais.

L'encadrement des investigateurs comprend la mise à disposition de matériel (centrifugeuses, frigos spécialisés, congélateurs, etc.), la collaboration avec des infirmières d'étude, un soutien administratif, la mise au point d'outils informatiques, etc.

Cette SMO emploie actuellement un responsable opérationnel, pharmacien, et une infirmière d'étude. Deux de ses administrateurs, médecins généralistes eux aussi, travaillent également pour la société. En fonction des besoins des essais, un certain nombre de *free-lance* sont engagés : infirmières d'étude, techniciennes d'étude clinique, etc.

Afin de garantir une assistance qualifiée aux investigateurs sur certaines études, six *Study Nurses* ont été spécialement formées.

Un énorme travail a été réalisé sur les Procédures Opératoires Standardisées (SOP). Celles-ci sont un garant de qualité. Elles ont déjà été auditées avec succès par les professionnels de la recherche.

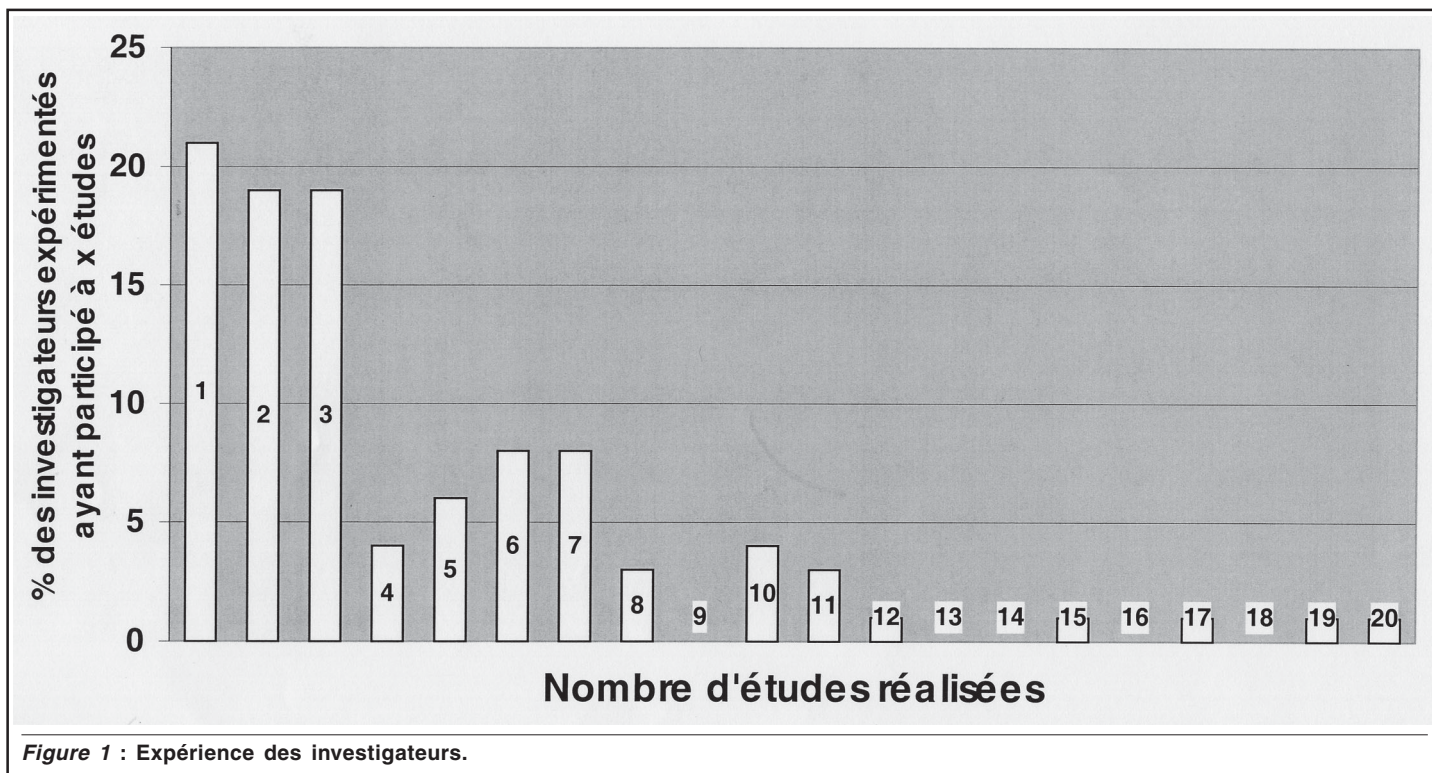


Figure 1 : Expérience des investigateurs.

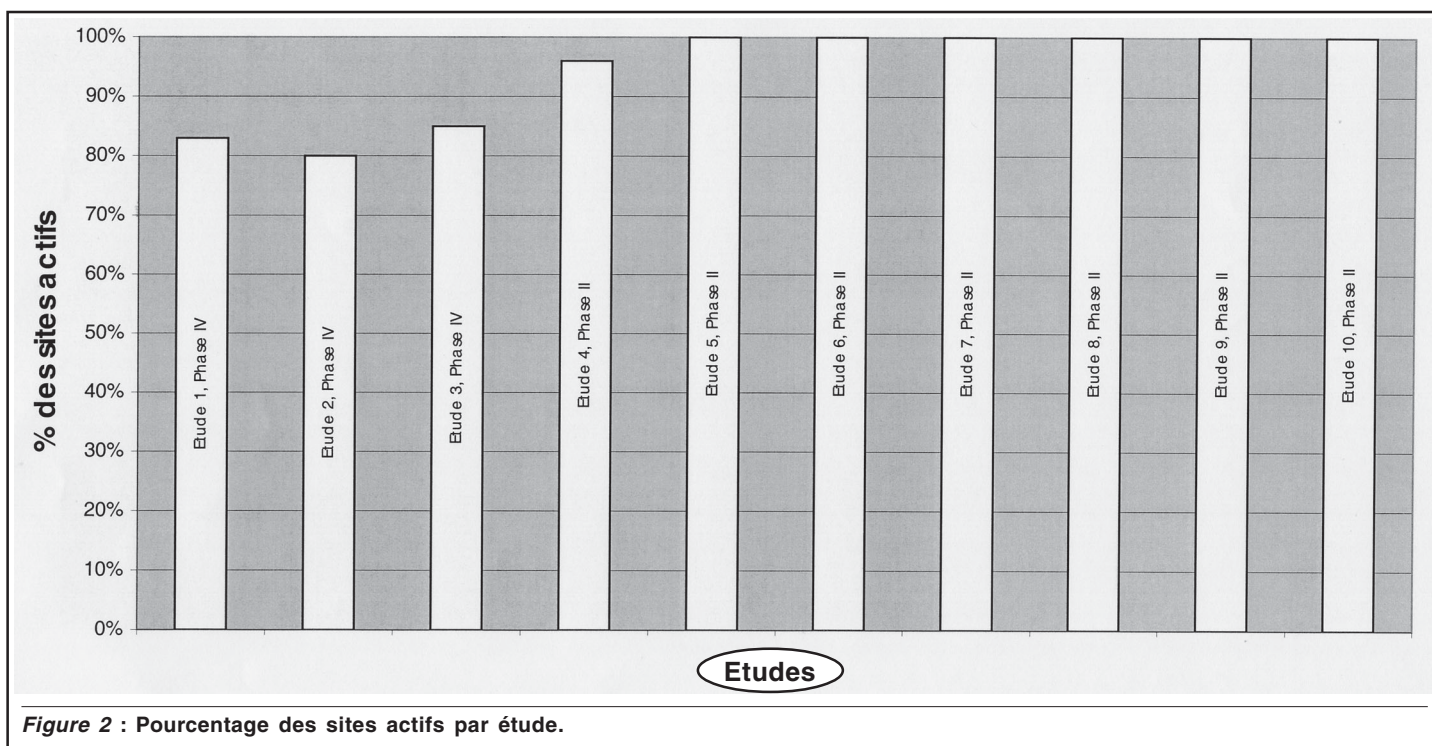


Figure 2 : Pourcentage des sites actifs par étude.

Outre ce travail sur la qualité et la mise en place de l'aide opérationnelle aux investigateurs, une attention particulière a été apportée à la convivialité du réseau par une bonne communication interne et enfin au développement d'une bonne communication externe. Assurer la visibilité du réseau est en effet essentiel pour obtenir les projets intéressants tant au niveau national qu'international.

Grâce à un partenariat avec l'asbl ARESA¹⁶, une présence est assurée à un programme d'événements nationaux et internationaux tels les symposiums annuels d'ARESAs, le meeting de l'*Institute of Clinical*

Research au Royaume-Uni, le meeting de l'*Association of Clinical Research Professionals* à Bruxelles, le *Biotech Forum* dans les pays nordiques, le séminaire MG Recherches en France ainsi que l'*International Contract Service Expo* de Madrid. Pour ces activités, divers outils de présentation ont été développés.

Des chiffres qui parlent

En 2005, *IBM Life Sciences* publiait une étude évaluant le versant investigateur de la recherche clinique.

On peut y lire, entre autres que :

- L'échec du recrutement était la cause de 85 à 95 %

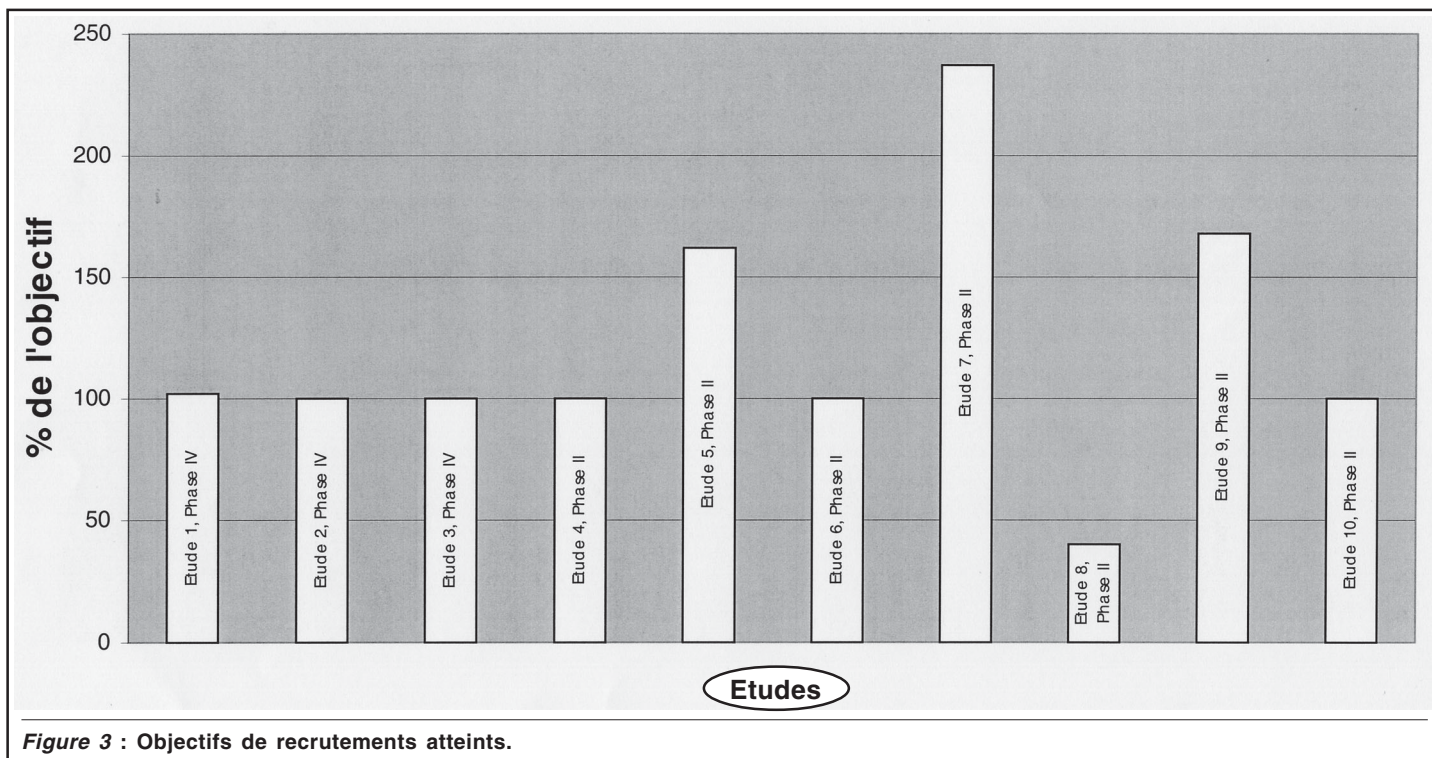


Figure 3 : Objectifs de recrutements atteints.

des retards des études.

- 70 % des sites n'arrivent pas à recruter le nombre de sujets auquel ils se sont engagés.
- 30 % des sites activés ne recrutent aucun sujet.
- Seuls 25 % des patients screenés sont effectivement enrôlés dans l'étude.
- 52 % des investigateurs n'ont conduit qu'une seule étude.
- Seuls 6 % des investigateurs ont une expérience dépassant 4 études.

Ces données permettent de situer les chiffres réalisés par le réseau belge pour les études terminées en 2004 et 2005 dans le cadre de la SMO.

Les MG investigateurs de *ResearchLink* ont en moyenne 4,8 études à leur actif. 79 % ont conduit plus d'une étude (Figure 1). Plus de 80 % des sites engagés sont réellement actifs, et pour la plupart des études, tous démarrent (Figure 2).

A part une étude (diabétiques naïfs), le réseau a toujours atteint le recrutement promis au promoteur. Lorsqu'il était autorisé de le dépasser, il est arrivé que plus du double du nombre de sujets prévu soient recrutés (Figure 3).

UNE PROCHAINE EVOLUTION DU METIER DE L'INVESTIGATEUR ?

Le réseau est de plus en plus souvent contacté par des sociétés mettant au point des techniques de diagnostic. Ces entités sont à la recherche d'échantillons (sang, sérum, frottis de bouche, etc.) de sujets atteints de diverses pathologies afin de mettre au point ou de valider leurs tests. Un réseau tel que *ResearchLink* leur est indispensable afin d'identifier les patients atteints de pathologies spécifiques : maladie

de Basedow, maladie de Crohn, vasculites auto-immunes, intolérances ou hypersensibilités médicamenteuses, etc., afin de recueillir leur consentement éclairé, leur historique médical et l'échantillon nécessaire.

Par ailleurs, un tel réseau dans les études cliniques de phase IV, particulièrement en ce qui concerne la pharmacovigilance, se positionne de manière optimale¹⁷.

Un logiciel de cabinet permettant une recherche multicritères géré avec rigueur devient un outil indispensable !

ResearchLink, après un peu plus de quatre ans d'existence, reste unique en Belgique. Tout en grandissant, ses animateurs travaillent à la structurer et à la doter des instruments nécessaires pour durer. Son avenir dépendra de la démonstration qu'elle pourra faire de la qualité de travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMM, Déclaration d'Helsinki, Tokyo, 2004
2. European Medicines Agency, www.emea.eu.int
3. Association Médicale Mondiale – World Medical Association, www.wma.net
4. EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, www.eortc.be
5. Farcette E, Gerbaud F, Lincy F : Internationalisation des essais cliniques : une concurrence renforcée sur les phases 3 et 4, Mensuel du réseau Sciences de la Vie des Missions économiques, 2005 ; 23
6. Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 07 mai 2004. Moniteur Belge, 18/05/2004

7. Bogaert M, Cassiers L, Roelandt M, Stiennon JA : Les avis du comité consultatif de bioéthique de Belgique. Editions Lannoo Campus, 2005
8. De Roy G : Helsinki et la déclaration d'Helsinki. Bulletin du conseil national de l'ordre des médecins, 2003 ; 102
9. Arrêté royal relatif à la protection de la vie privée à l'égard de traitements de données à caractère personnel. Moniteur Belge, 13/03/2001
10. Loi relative aux droits du patient du 22 août 2002. Moniteur Belge, 26/09/2002
11. Trouet C : Clinical Trials in Belgium. Operational Guidance. Editions Intersentia, 2004
12. Guideline for Good Clinical Practice, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Steering Committee meeting on 1 May 1996, www.ich.org
13. Avis du conseil national de l'ordre des médecins. Recrutement de patients pour une étude clinique. 17/01/2004
14. Demanet E : Bioéquivalence : génériques, substitution et prescription en DCI, avril 2005, www.clinicalresearch.be ; http://clusters.wallonie.be/xmlfiche_recherche_fr.html?IDC=4622&IDA=7562
15. Researchlink, Clinical research in first line, www.researchlink.be
16. ARESA : Association pour la REcherche en matière de SANTé, www.aresa.be
17. Pouncey A : GCP training for Phase IV Physicians. GCPj 2005 ; 12

Correspondance et tirés à part :

E. DEMANET
ARESAsbl
Rue Clément Ader 12
6041 Gosselies

Travail reçu le 2 mai 2006 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2006.