

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

Le recrutement, talon d'Achille des études initiées par les investigateurs

Françoise Lascombes et Bernard Hirschel

Depuis sa création en 2006, le Centre de Recherche clinique a financé 16 projets impliquant le recrutement de patients pour la réalisation d'études prospectives. De ces 16 projets, 13 subissent d'importants retards dans le recrutement, 2 recrutent plus ou moins selon le plan initial, et 1 seule recrute plus vite que prévu.

Ce n'est pas une particularité des études du CRC. Dans ma carrière de chercheur, les retards étaient la règle, et les exceptions rarissimes. Penchons-nous donc sur les raisons de ces déboires annoncés, et examinons des mesures correctives.

Je vois au moins 5 raisons plausibles aux manques de recrutement :

- 1) Régression vers la moyenne. S'agissant de maladies rares, la survenue accidentelle de plusieurs cas peut stimuler un projet qui va ensuite partir sur des bases peu réalistes.
- 2) En se trompant soi-même, on trompe les bailleurs de fonds. Des attentes de recrutement élevées bien qu'irréalistes peuvent faire bonne impression dans une demande de fonds. Cependant l'expérience montre que pour une étude lambda d'un nouveau médicament pour une maladie où on voit 100 patients par an, un but réaliste est d'en recruter 25.
- 3) Financement insuffisant. En comparaison avec l'investissement nécessaire pour une étude industrielle de phase 3, le financement des études initiées par les investigateurs apparaît dérisoire. Et ce n'est pas que Roche et Novartis gaspillent... Un investissement conséquent facilite le recrutement de multiples manières :
 - a. Ressources humaines pour identifier, motiver, recruter, suivre et rappeler les patients qui se présenteront peut-être à toute heure, samedi et dimanche compris.
 - b. En particulier dans une étude multicentrique, où la rétribution académique (publications, reconnaissance internationale etc) est forcément

limitée, il est important que le chercheur et/ou son département soit correctement indemnisé.

4) Manque de continuité. Dans une petite étude, l'indisponibilité d'une ou deux personnes-clé peut interrompre brutalement le recrutement

5) Surestimation de l'attrait de l'étude pour les patients. Ce n'est même pas tellement le risque d'effets adverses qui importe, mais souvent le temps perdu, la nécessité de revenir aux contrôles plus souvent, une prise de sang de plus. La motivation des patients varie, mais rares sont les individus, type donneur de sang, complètement désintéressés. Le participant moyen espère que l'étude lui sera bénéfique.

Mesures correctives

Pendant la planification de l'étude, veiller aux détails qui augmentent l'attrait de l'étude pour les patients. Il n'est pas éthique de les payer, mais on peut dédommager des transports et des frais, faire des prises de sang à domicile et organiser des rendez-vous hors heures de travail... Il vaut souvent la peine de discuter du projet d'un protocole avec un participant potentiel, afin de valoriser les facettes qui le rendent plus attrayant.

Pour les instances qui décident du financement : Confronté à la multitude des demandes et disposant de fonds limités, il est tentant de « saupoudrer », c'est-à-dire de financer chichement de multiples projets. C'est une erreur.

Mais d'autre part, on ne peut pas engager des sommes importantes sur des bases aussi chancelantes qu'un recrutement mal estimé. Il est donc fortement recommandé d'évaluer le recrutement possible à partir d'une étude de faisabilité précise et réaliste, en interrogeant les investigateurs sur leur capacité à recruter la population cible et en confrontant leurs estimations aux entrées réelles des patients au cours de l'année précédente. Il est aussi souvent nécessaire de financer une étude pilote : « Trouvez-nous 20 patients que l'on pourrait recruter dans les deux mois qui viennent pour nous convaincre de financer le restant de votre projet! ».

Pendant le déroulement de l'étude, le recrutement parfois, s'essouffle, les investigateurs ont alors besoin d'être motivés par des visites régulières et aidés par l'analyse des

CRC INFO

Bulletin 13

Juin 2012

<http://crc.hug-ge.ch>

difficultés rencontrées. Toutes ces mesures font partie intégrante de l'évaluation budgétaire et du suivi de l'étude par le bailleur de fond ou le promoteur.

Si le recrutement prend du retard, on peut étendre la durée de l'étude. Ceci implique une réorganisation du personnel et des finances. Il est évidemment plus facile de l'entreprendre tôt, quand l'argent attribué n'est pas encore dépensé. Il y a là également une responsabilité pour les bailleurs de fonds : Ils doivent suivre le progrès des études et exiger, le cas échéant, proposer voir imposer des ajustements du plan d'investigation.

Certaines études ont réussi à augmenter le recrutement en utilisant les « Social Media ». Un exemple frappant concerne un nouveau médicament anti-migraineux en Norvège. Les investigateurs ont comparé deux méthodes : traditionnelle par annonces, flyers, et médecins spécialisés dans certaines localités, et publicité sur Facebook, ciblé sur les jeunes femmes vivant à moins de 30 km d'un centre d'études, dans d'autres endroits. Facebook n'était pas seulement plus efficace, mais aussi bien meilleur marché comparé aux méthodes de recrutement traditionnelles. A essayer, mais peut-être pas chez les octogénaires !

Malgré tout il y a de rares études qui atteignent, voire dépassent leur recrutement planifié. En voici quelques exemples instructifs:

- Dans le premier essai masqué et contrôlé par placebo, un médicament anti-VIH, l'efavirenz, suspect d'effets neuropsychiatriques subtils, fut remplacé par un autre médicament, le raltegravir. A la fin de l'étude, les patients indiquaient le médicament qu'ils préféraient qui leur était alors prescrit. Nous avons choisi ce plan d'étude après avoir demandé l'avis des patients, et il était en effet plébiscité.

- Le deuxième essai concerne des patients avec un cancer pulmonaire nouvellement diagnostiqué. Pendant une période préopératoire d'environ un mois, le groupe interventionnel subit un entraînement physique intensif, dans le but d'améliorer la fonction pulmonaire et de diminuer les complications postopératoires. Quand ce projet fut présenté pour l'obtention d'un financement, les experts ont exprimé un certain scepticisme : Les patients, presque toujours fumeurs, souvent alcooliques, rarement sportifs, seront-ils intéressés ? L'expérience

montre qu'ils le sont. Peut-être était-ce pour eux une chance de se « réhabiliter » dans plusieurs sens du terme !

- Enfin, l'étude dont le recrutement a dépassé les prévisions. Là, il s'agissait de corréliser le succès ou l'échec de l'arthroplastie totale du genou à des facteurs préopératoires. L'investigatrice a réussi à intégrer l'étude harmonieusement aux procédures de routine orthopédiques qui comportent, de toute façon, un examen préopératoire et postopératoire. Ainsi, presque tous les patients potentiels ont participé à l'essai.

En conclusion, le recrutement des patients est l'écueil principal des études cliniques prospectives. Une attention soutenue, ainsi que des ressources importantes doivent y être consacrés pendant la planification et pendant l'exécution de l'essai.

A vos agendas

Bio de Mme Françoise Lascombes

La Doctoresse Françoise Lascombes (FL) a assuré sa formation en médecine interne au CHU de Nancy et en pharmacologie clinique au General Hospital, Mc Gill, Montréal. Responsable médicale chez Sanofi durant 22 années, FL a successivement occupé les fonctions de pharmacologue clinicien et directeur en recherche clinique internationale. Parallèlement, FL a développé ses compétences en assurance qualité au CIC du CHU de Nancy, chez Cardibase et dans la Société Qualilor. Elle rejoint le CRC dès le 1^{er} août prochain en tant qu'adjoindante scientifique.

Séances de formation SecuTrial

Le lundi 25 juin, de 13h à 17h

Le lundi 1 octobre, de 13h à 17h

Le lundi 3 décembre, de 13h à 17h

Inscription et renseignements :

Khaled.mostaguir@hcuge.ch

Cours gratuits mais places limitées