

THERAPIES

HEADING : Pharmacologie clinique

Enquête sur la certification aux bonnes pratiques cliniques en recherche académique

A survey on French hospital physicians' certification to the good clinical practices

Certification aux bonnes pratiques cliniques

Claire Fougerou-Leurent^{a, b,*}, Jimmy Chesnais^{a,b}, Sabrina Nekkouché^{a,b}, Aurélie Veislinger^{a,b}, Mariella Le Saux^c, Céline Joumard^d, Véronique Lorre^e, Catherine Bellot^f, Nathalie Alleton^g, Elodie Labourdette^h, Carole Marieⁱ, Loïc Fin^j, Eric Bellissant^{a,b,k}, Bruno Laviolle^{a,b,k}

^a *CHU Rennes, service de pharmacologie clinique, 35000 Rennes, France*

^b *Inserm, CIC 1414, centre d'investigation clinique de Rennes, 35000 Rennes, France*

^c *CH Lorient, unité de recherche clinique, 56322 Lorient, France*

^d *CH Bretagne Atlantique, centre de recherche clinique, 56017 Vannes, France*

^e *Institut de formation des professionnels de santé, 56017 Vannes, France*

^f *CH Saint Briec, unité de recherche clinique, 22000 Saint Briec, France*

^g *CHSP Guillaume Régnier, unité de recherche clinique, 35700 Rennes, France*

^h *CH Saint Malo, unité de recherche clinique, 35400 Saint Malo, France*

ⁱ *CH Centre Bretagne, direction des affaires médicales, 56920 Noyal-Pontivy, France*

^j *CHU Rennes, direction de la recherche clinique, 35000 Rennes, France*

^k *Univ Rennes, 35000 Rennes, France*

Texte reçu le 2 octobre 2019 ; accepté le 7 avril 2020

***Auteur correspondant.** Service de pharmacologie clinique, hôpital de Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes cedex 9. Tel

Adresse e-mail : claire.fougerou@chu-rennes.fr (C. Fougerou)

Summary

Good clinical practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses and reporting of clinical trials. Before the start of a clinical trial, investigators commit to perform the research in accordance with GCPs, regulatory dispositions and protocol. The sponsors are responsible for investigators' selection and for controlling their skills. Whereas industrial sponsors systematically require a certificate of GCP training, academic sponsors seem to be less demanding. We have carried out two surveys between April and June 2018. A first questionnaire was sent to the 40 French academic directions of clinical research and innovation in order to determine their requirements about the GCP training of the investigators participating in their trials. The second questionnaire was transmitted to physicians of the "*Bretagne recherche clinique hospitalière network*": Rennes, Saint Malo, Saint Briec, Vannes, Lorient and Pontivy hospitals, in order to determine the GCP certification rate, and their needs in terms of clinical research training. Twenty-eight (70%) directions of clinical research answered the first survey, among which 18 (64%) required systematically the investigators' GCP certification in case of category 1 interventional studies. This rate decreased for category 2 (50%) and non-interventional category 3 (18%) studies. A total of 345 physicians answered the second survey, among which 263 (76%) had already been clinical trial investigators. However, only 29% of all physicians and 54% of those who had been principal investigator were certified for GCP training. These results support the need for large campaigns of GCP training in public hospitals.

Keywords: Certification; Good clinical practices; Sponsoring; Training; Clinical trial; Investigator

Résumé

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont un ensemble d'exigences de qualité devant être respectées lors de la réalisation d'un essai clinique. Avant le démarrage d'un essai, les investigateurs s'engagent à réaliser la recherche conformément aux BPC, aux dispositions réglementaires en vigueur et au protocole. Le promoteur est responsable de la sélection des investigateurs et du contrôle de leurs compétences. En France, si les promoteurs industriels demandent aux investigateurs une certification aux BPC de façon systématique, les promoteurs académiques semblent moins exigeants. Nous avons réalisé une double enquête, entre avril et juin 2018, 1/ nationale auprès des 40 délégations à la recherche clinique et à l'innovation des promoteurs académiques, afin de déterminer leurs exigences concernant la certification aux BPC des investigateurs des recherches qu'elles promeuvent, 2/ régionale auprès des médecins des centres hospitaliers du réseau « Bretagne recherche clinique hospitalière » : Rennes, Saint Malo, Saint Brieu, Vannes, Lorient et Pontivy, afin de déterminer leur taux de certification aux BPC et leurs souhaits en termes de formation à la recherche clinique. Parmi les 28 (70 %) délégations à la recherche ayant répondu à l'enquête, 18 (64 %) exigeaient systématiquement la certification aux BPC des investigateurs en cas d'études interventionnelles de catégorie 1. Ce taux diminuait à 50 % et 18 % pour les études de catégorie 2 et 3, respectivement. Un total de 345 médecins a répondu à la deuxième enquête, parmi lesquels 263 (76 %) avaient déjà participé ou participaient à une recherche clinique. Seuls 29 % des médecins ayant répondu et, parmi ceux-ci, 54 % des médecins ayant déjà eu la qualification d'investigateur principal, possédaient une certification aux BPC. Ces résultats soulignent l'importance de mettre en place des actions de formation aux BPC dans les établissements publics de santé.

MOTS CLÉS

certification, bonnes pratiques cliniques, promotion, formation, essais cliniques, investigateur

Abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BPC : bonnes pratiques cliniques

BREC'H : Bretagne recherche clinique hospitalière

CH : centre hospitalier

CHU : centre hospitalier universitaire

DRCI : délégation à la recherche clinique et à l'innovation

GIRCI : groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation

ICH : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

RIPH : recherche impliquant la personne humaine

Journal Pre-proof

Introduction

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont un ensemble d'exigences de qualité, reconnues au plan international, qu'il convient d'appliquer aux différentes étapes clés des essais cliniques portant sur les médicaments à usage humain (conception, mise en œuvre, recueil des données, expression des résultats), afin de garantir les droits et la sécurité des personnes, ainsi que la confidentialité et la protection des informations recueillies [1].

La démarche de qualité en matière d'essais cliniques trouve son origine dans les années 1970, aux États-Unis [2]. En France, les premières recommandations de bonnes pratiques datent de 1987 avec la publication par l'Agence du médicament d'un avis concernant les BPC à l'attention des promoteurs et des investigateurs [3]. En 1995, une nouvelle version est publiée, intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur. Les dernières règles de BPC pour les recherches portant sur des médicaments à usage humain, toujours d'actualité, ont été publiées en 2006 [4].

Au niveau international, à l'initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des États-Unis, l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) a permis l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament. Ses groupes de travail ont abouti à la production de différentes recommandations, dont les BPC, publiées en 1997 (*good clinical practice guideline* - E6), dont la mise à jour la plus récente a été publiée en novembre 2016 [5].

Avant de débiter un essai clinique, les investigateurs doivent s'engager à réaliser la recherche selon les BPC, la réglementation en vigueur et le protocole d'étude. Le promoteur, pour sa part, est notamment responsable de la sélection des investigateurs et du contrôle de leurs compétences. En France, les promoteurs industriels exigent en général que les investigateurs (et parfois la totalité de

l'équipe d'investigation) soient formés aux BPC avant de participer à leurs essais. Cette exigence ne semble pas aussi systématique avec les promoteurs académiques.

Nous avons souhaité faire l'état des lieux d'une part des exigences des délégations à la recherche des établissements de santé sur la certification aux BPC des investigateurs de leurs recherches, et d'autre part de la formation et de la certification des médecins dans les établissements des groupements hospitaliers de territoire de la subdivision universitaire de Rennes.

Méthodes

Deux enquêtes en ligne (annexe 1, annexe 2, lien web généré depuis la plateforme Google forms) ont été menées entre avril et juin 2018. Un premier questionnaire a été diffusé auprès des 40 délégations à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) des promoteurs académiques par l'intermédiaire du groupe de travail « qualité de la promotion » du Comité national de coordination de la recherche. Ce questionnaire avait pour objectif de déterminer les exigences des DRCI concernant la certification aux BPC des investigateurs participant aux recherches dont elles assurent la promotion. Un second questionnaire a été diffusé auprès des médecins des établissements du réseau « Bretagne recherche clinique hospitalière » (BREC'H) : centre hospitalier universitaire de Rennes, centre hospitalier spécialisé en psychiatrie Guillaume Rénier, et les centres hospitaliers de Lorient, Pontivy, Saint Briec, Saint Malo et Vannes afin de déterminer le taux de certification aux BPC des médecins de ces établissements et leurs souhaits en termes de formation à la recherche clinique. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées par un test du Chi² avec un seuil de significativité fixé à 5 %.

Résultats

Exigences des promoteurs

Au total, 28 (taux de réponse, 70 %) directions ont répondu à l'enquête. Il s'agissait de 18 CHU, 4 centres hospitaliers, 3 centres de lutte contre le cancer, 1 établissement public de l'état, 1 groupe coopérateur en oncologie et 1 établissement de santé privé d'intérêt collectif. Parmi eux, 18 (64 %)

ont déclaré exiger systématiquement des investigateurs une attestation de formation aux BPC lorsque la recherche promue était interventionnelle de catégorie 1 (RIPH1) selon la Loi Jardé [6]. Ce taux diminuait à 50 % en cas de recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (RIPH de catégorie 2) et à 18 % pour les recherches non interventionnelles (RIPH de catégorie 3).

Par ailleurs, environ 20 % des établissements adaptaient leurs exigences au niveau de risque de la recherche, quelle que soit la catégorie de celle-ci. Dans le cas des recherches hors Loi Jardé, 89 % des directions n'avaient aucune exigence relative à la formation des investigateurs aux BPC. La grande majorité (68 %) des établissements ayant répondu étaient des CHU mais il n'a pas été noté de différence majeure avec les autres établissements. De plus, il est intéressant de noter que les établissements qui exigeaient un certificat de formation aux BPC, le demandaient pour l'investigateur principal uniquement dans 54 % des cas (13/24) et pour l'ensemble des investigateurs d'un centre dans 46 % des cas (11/24).

Concernant la procédure de vérification de la certification des investigateurs aux BPC, la majorité des établissements exigeait les certificats de formation aux BPC avant la mise en place de l'étude dans le centre concerné : 12 établissements (43 %) avant le dépôt du dossier au comité de protection des personnes, 5 (18 %) après autorisation de l'étude mais avant la signature de la convention hospitalière. Dix établissements (36 %) n'exigeaient le certificat qu'au moment de la mise en place ou en cours d'étude.

Pour répondre à ces exigences de certification, la plupart (86 %) des établissements organisent en interne des formations à la maîtrise des BPC.

Enquête auprès des médecins

Sur l'ensemble des 7 établissements, 2219 médecins ont été interrogés et 345 (15,5 %) ont répondu à l'enquête. La grande majorité des répondants possédait un statut de titulaire au sein de leur établissement : 82 % en centre hospitalier et 75 % en centre hospitalier universitaire (praticiens

hospitaliers, professeurs des universités-praticiens hospitaliers et maîtres de conférence des universités-praticiens hospitaliers). Parmi les 345 médecins ayant répondu, 263 (76 %) avaient déjà participé ou participaient à une recherche. Le rôle des praticiens (investigateur principal, co-investigateur ou les deux) et le type de recherche (industrielle, académique ou les deux) sont présentés dans le Tableau 1.

Cependant, si le taux de médecins ayant participé à une recherche semble important, seuls 37 % de ces médecins possédaient une certification aux BPC (Tableau 2). De façon plus étonnante, seule la moitié (54 %) des médecins ayant eu la qualification d'investigateur principal possédait cette certification. Parmi les 101 médecins ayant reçu une certification aux BPC, 85 (84 %) ont précisé l'organisme l'ayant dispensé. La formation était en grande majorité (61,2 %) assurée par un organisme académique français (groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation [GIRCI] Grand-Ouest et Ile de France principalement) ou américain (*Global Health Network*, *National Institute of Health*), par *e-learning*. Seuls 6 (7 %) médecins avaient reçu une formation par un industriel. Ce taux faible de certification était cependant accompagné d'une volonté de formation puisque 57 % des médecins interrogés ont indiqué souhaiter bénéficier d'une formation à la recherche clinique, orientée majoritairement sur la maîtrise des BPC.

Discussion

Notre enquête est la première, à notre connaissance, à dresser un état des lieux, non exhaustif, de la formation aux BPC en France depuis leur publication en 2006. Un travail réalisé en 2001 montrait que 70 % des investigateurs n'avaient pas eu de formation spécifique aux BPC et que dans 60 % des cas, leur sélection par les promoteurs ne reposait pas sur leur connaissance de ce texte [7]. Depuis, les professionnels de la recherche clinique académique [8] et industrielle [9-11] ont soutenu la nécessité d'une formation initiale et continue à la recherche clinique afin d'améliorer la mise en œuvre des études et la qualité des données produites en France. Parallèlement, l'Agence nationale de sécurité

du médicament et des produits de santé (ANSM), dont le pouvoir régulateur a été renforcé par la loi Jardé, a identifié comme premier point de vigilance la responsabilité des promoteurs sur la sélection des investigateurs impliqués dans les RIPH 1 sur médicaments et le contrôle de leur qualification. Nos résultats ont montré que l'exigence vis-à-vis de la certification aux BPC des investigateurs est encore loin d'être systématique chez les promoteurs académiques, notamment pour les recherches interventionnelles et concerne majoritairement les investigateurs principaux des centres. Ce constat devrait inciter les établissements à promouvoir des formations de leurs médecins. Cependant, de telles formations internes peuvent être difficiles à mettre en place en termes de moyens humains et ne donnent pas nécessairement lieu à une certification reconnue par les autres promoteurs, notamment les promoteurs industriels (certificat TransCelerate® [11]). Il est par ailleurs intéressant de noter que les formations réalisées par les industriels ne représentent qu'une faible proportion dans notre enquête et que les structures institutionnelles de type GIRCI semblent avoir toute leur place dans cette démarche.

Une réflexion sur la qualification des investigateurs est en cours dans de nombreux établissements et au sein des GIRCI, et devrait trouver sa place dans la démarche de certification ISO 9001 mise en œuvre par de nombreuses structures académiques de recherche [12–14]. Par ailleurs, s'il relève actuellement de la mission des comités de protection des personnes de s'assurer de la qualification et de l'expérience des investigateurs, on peut supposer que la mise en œuvre du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments [15] imposera un contrôle supplémentaire de ces pré-requis par les autorités compétentes. Il est probable que la formation et l'expérience des investigateurs devront être formalisées et harmonisées entre les états membres. Les certifications de type TransCelerate® pourraient dans ce contexte être encore plus pertinentes.

Dès 2009, l'ANSM publiait un référentiel de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs [16], et aujourd'hui, l'offre de formation est conséquente. On peut cependant s'interroger si une attestation BPC seule satisfait aux exigences de compétence

des investigateurs. En effet, comme proposé dans le référentiel ANSM [16], une formation aux principes de la méthodologie des essais cliniques paraît indispensable à la qualification d'un investigateur. Même s'il relève du rôle des autorités règlementaires de s'assurer que la question d'un protocole est scientifiquement pertinente et la méthodologie adaptée, il semble nécessaire qu'un investigateur maîtrise les bases de la méthodologie de la recherche clinique. Ces notions sont aujourd'hui intégrées dans le cursus initial de formation des médecins et doivent être également enseignées à toutes les professions paramédicales susceptibles de mener des travaux de recherche clinique.

Nos résultats ont montré par ailleurs que, malgré le faible taux de formation et de certification des médecins, même parmi ceux qui participent à des recherches, il existait une forte demande de formation, notamment à la maîtrise des BPC. Afin d'y répondre sur notre territoire, l'enquête a été suivie d'une campagne de formation aux BPC adressée aux médecins et aux personnels paramédicaux et techniques des établissements du réseau BREC'H. Elle était réalisée sous forme d'ateliers pédagogiques, basés sur le support créé par le réseau formation du GIRCI Grand Ouest (FORMEDEA[®]) [17]. Nous avons ainsi formé 366 personnes entre juin 2018 et juin 2019 (dont une moitié de médecins) qui ont tous obtenu un certificat reconnu TransCelerate[®].

Conclusion

La formation aux BPC reste à améliorer dans le milieu académique, avec notamment la nouvelle population d'investigateurs que représentent les professionnels paramédicaux. Dans ce contexte, les promoteurs académiques sont des acteurs essentiels pour promouvoir la mise en place de formations au sein de leurs établissements. C'est une condition indispensable à l'amélioration de la qualité de la recherche clinique en France et par voie de conséquence de son attractivité au niveau international.

Remerciements

Nous adressons nos remerciements à l'Agence régionale de santé Bretagne, en particulier au département d'innovation en santé pour leur soutien. La campagne de formation a été financée dans le cadre de l'appel à projets 2017 de la Direction générale de l'offre de soins [18] pour la mise en œuvre des projets médico-soignants partagés des groupements hospitaliers de territoire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts relatifs au travail présenté.

Journal Pre-proof

Références

[1] Parlement européen. Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Avril 2001. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf. [Consulté le 7 avril 2020 (19 pp.)].

[2] Demarez JP. Contribution à l'histoire des bonnes pratiques cliniques dans les essais de médicaments : l'initiative française. La Lettre du Pharmacologue 2008;22:16-24. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14874.pdf>. [Consulté le 7 avril 2020 (9 pp.p)].

[3] Bulletin officiel du ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi n°87-32bis. Bonnes pratiques cliniques. 1987. http://bibliotheque.bordeaux.fr/in/details.xhtml?id=mgroup%3Ap+unimarcbu_10404. [Consulté le 7 avril 2020].

[4] Légifrance. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Novembre 2006. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&categorieLien=id>. [Consulté le 7 avril 2020].

[5] International council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human Use (ICH). Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. <https://www.ich.org/>. [Consulté le 7 avril 2020].

[6] Legifrance. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. Mars 2012. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587>. [Consulté le 7 avril 2020].

[7] Belorgey C, Demarez JP, Jaillon P. Good clinical practice in clinical trials: training clinicians, incentives to apply good clinical practice and assessment of compliance. Therapie 2002;57(4):339-46.

- [8] Diebolt V, Pletan Y, Ballet F, Behier JM, Bey P, Cournot A, et al. Comment améliorer les performances de la recherche clinique en France ? *Thérapie* 2008;63(4):291-5.
- [9] Galaup A, Barthélémy P, Pouletty-Lefebvre B, Béhier JM, Zetlaoui J, Borel T. Attractiveness of France for international clinical research: 8th survey conducted by Leem (French association for pharmaceutical companies). *Thérapie* 2018;73(5):367-76.
- [10] Leem. Rapport 2018 du LEEM sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique. 2018. https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018_Attractivite%20C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf. [Consulté le 7 avril 2020 (51 pp.)].
- [11] TransCelerate - Pharmaceutical research and development. Transcelerate. 2019. <https://transceleratebiopharmainc.com/>. [Consulté le 7 avril 2020].
- [12] Chesnais J, Fougerou-Leurent C, Laforest C, Renault A, Bellissant E, Laviolle B. ISO 9001 certification of a quality management system in a clinical investigation center. *Thérapie* 2018;73(6):521-7.
- [13] Gibouleau C, Padioleau C, Poinas A, Vrignaud F, Deblois S, Galisson IM, et al. Successful completion of an ISO 9001 v 2015 certification process in clinical investigation research. *Thérapies* 2019;74:665-74.
- [14] Sambou C, Guillemaut S, Morelle M, Achache A, Le Corroller AG, Perol D, et al. ISO 9001 certification of innovation and clinical research departments: Extending the scope of health assessment. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(2):159-67.
- [15] Parlement européen. Règlement (UE) No 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. 2014. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>. [Consulté le 7 avril 2020 (76 pp.)].
- [16] ANSM. Référentiel général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs. 2009. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e8ad48dd1a01ba7abbf06b3658d97081.pdf. [Consulté le 7 avril 2020 (11 pp.)].

[17] Lirego. Nos formations - BPC - Formedea. 2019. <http://lirego.fr/content/catalog.php?idp=24>. [Consulté le 7 avril 2020].

[18] Ministère des Solidarités et de la Santé, DGOS. Instruction N° DGOS/GHT/2017/310 du 6 novembre 2017 relative à l'appel à projets pour la mise en oeuvre des projets médico-soignants partagés des groupements hospitaliers de territoire. 2017. https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-12/ste_20170012_0000_0093.pdf. [Consulté le 7 avril 2020 (24 pp.).

Tableau 1. Caractéristiques des médecins ayant répondu

	Tous centres (n = 345)	CHU (n = 203)	Tous CH (n = 142)	p*
Rôle des praticiens dans la/les recherche(s)				
Investigateur principal seulement	32 (9 %)	18 (9 %)	14 (10 %)	NS
Co-investigateur seulement	136 (39 %)	80 (39.5 %)	56 (39 %)	NS
Investigateur principal et co-investigateur	95 (28 %)	80 (39.5 %)	15 (11 %)	< 0,001
Aucun	82 (24 %)	25 (12 %)	57 (40 %)	< 0,001
Type de recherche(s)				
Recherches académiques seulement	127 (37 %)	75 (37 %)	52 (37 %)	NS
Recherches industrielles seulement	13 (4 %)	5 (3 %)	8 (5 %)	NS
Recherches académiques et industrielles	123 (36 %)	98 (48 %)	25 (18 %)	< 0,001
Aucune	82 (24 %)	25 (12 %)	57 (40 %)	< 0,001

CH : centre hospitalier ; CHU : centre hospitalier universitaire,

* La comparaison entre CHU et CH est réalisée par un test du Chi2

Tableau 2. Taux de certification des médecins en fonction de leur participation à une recherche

	Tous (n = 345)	Médecins ayant déjà participé à une recherche (n = 263)	Médecins n'ayant jamais participé à une recherche (n = 82)	p
Certifiés	101 (29 %)	98 (37 %)	3 (4 %)] p < 0,001
Non certifiés	244 (71 %)	165 (63 %)	79 (96 %)	

* La comparaison entre certifiés et non certifiés est réalisée par un test du Chi2