Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 11 avril 2022 à POITIERS
par Mademoiselle ROBERT Marine
née le 25 Juillet 1994

L'engagement du patient dans la recherche clinique

Composition du jury :

Président : Monsieur Bernard FAUCONNEAU, professeur de toxicologie

Membre : Monsieur Thierry ESCUDIER, président de la société DCRIPT

Directeur de thèse : Madame Stéphanie RAGOT, professeur de santé publique

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

Aux membres de mon jury,

A ma directrice de thèse, **Madame Stéphanie RAGOT**, merci d'avoir accepté de suivre la rédaction de ma thèse et de m'avoir accompagnée jusqu'à sa soutenance.

A **Monsieur Bernard FAUCONNEAU**, merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

A **Monsieur Thierry ESCUDIER**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Mes sincères remerciements de m'avoir intégrée dans cette thématique passionnante.

Aux personnes rencontrées lors de mon parcours professionnel,

A **Madame Cécile DELSOL**, pour son encadrement lors de mon stage de cinquième année et sa bienveillance. Merci également à son équipe pour leur gentillesse et leur disponibilité.

A mes collègues qui ont suivi l'élaboration de ma thèse, merci pour votre écoute et vos encouragements jusqu'à sa finalisation.

A ma famille,

Hortense, papa, merci d'être là pour moi, merci pour votre soutien inconditionnel et votre amour.

A mes amis rencontrés lors de ces belles années pharma,

Manon, ma binôme d'amour, malgré une première approche qui ne laissait présager de la suite, un immense merci d'être à mes côtés aujourd'hui.

Mon Paulo, mon Lolo, merci pour tous ces moments partagés ensemble. Merci à la PACES de m'avoir fait croiser votre route.

Audrey, ma *partner in crime* de ces années indus', merci d'avoir été la meilleure acolyte de TP, au bar, et dans les jeux.

Valentine, merci d'être là pour moi, la vie parisienne ne serait pas la même sans toi.

Elodie, Charline, Jordan, Adrien, merci pour votre amitié qui m'est chère, vous êtes les Vrais.

A mes autres amis qui se reconnaitront.

Table des matières

Remerciements **2**

Liste des abréviations **7**

Liste des figures **8**

Introduction **9**

Le développement du médicament par les industries pharmaceutiques **10**

A. Le processus de Recherche & Développement 10

a. Contexte 10

b. Coût du développement d'un médicament 11

B. Le cycle de vie du médicament 12

a. Recherche fondamentale et appliquée 13

b. Etudes précliniques 14

c. Etudes cliniques (Phases I à III) 15

d. Commercialisation (Phase IV) 20

Règlementation de la recherche clinique **21**

A. Textes fondateurs 21

a. Le code de Nuremberg 21

b. La Déclaration d'Helsinki 22

c. Les recommandations ICH E6 24

B. L'intégration du patient dans la règlementation internationale 25

a. FDA 26

b. EMA 28

c. Collaboration entre les 2 Agences 31

Le patient au cœur de l'innovation thérapeutique 32

A. Description de la « Patient centricity » ou approche centrée sur le patient 32

B. Le patient expert : ses sources d'informations 34

a. Les associations de patients 35

b. Les réseaux sociaux 36

c. Les plateformes et sites spécialisés 38

C. Partenariats public-privé en faveur des patients 40

a. EUPATI 40

b. Clinical Trials Transformation Initiative CTTI 42

D. Exemples de participation des patients au cours des essais cliniques 43

a. Sollicitation des patients pour la définition des critères de jugement 43

b. Relecture du document d'information et du formulaire de recueil du consentement par des associations de patients 44

c. Intégration des patients dans les comités de surveillance indépendants 46

Conclusion 49

Bibliographie 50

Serment de Galien 54

Résumé 55

Liste des abréviations

AFCRO *: Association française des sociétés de recherche clinique sous contrat*

AMM *: Autorisation de Mise sur le Marché*

ANSM *: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*

BPC *: Bonnes Pratiques Cliniques*

CEPS *: Comité Economique des Produits de Santé*

CHMP *: Committee for Medicinal Products for Human Use*

CPP *: Comité de Protection des Personnes*

CTTI *: Clinical Trials Transformation Initiative*

DSMB *: Data Safety Monitoring Board*

EMA *: European Medicines Agency*

EUPATI *: European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*

FDA *: Food and Drug Administration*

HAS *: Haute Autorité de Santé*

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

IMI *: Innovative Medicines Initiative*

LEEM *: Les Entreprises du médicament*

PEC *: Patient Engagement Collaborative*

PDUFA *: Prescription Drug User Fee Act*

PFDD *: Patient Focused Drug Development*

R&D *: Recherche et Développement*

Liste des figures

Figure 1 - Augmentation de la complexité des essais cliniques [3] *11*

Figure 2 - Etapes du développement d'un médicament [4]..... *12*

Figure 3 - Evolution de l'engagement des patients au sein de la FDA [12] *26*

Figure 4 - Nombre total des patients et de leurs représentants participant aux activités de l'EMA [14]..... *28*

Figure 5 – Etapes importantes des interactions de l'EMA avec les patients et consommateurs [16] *30*

Figure 6 - Principes importants pour les patients et les soignants (les principes ne sont pas rangés par ordre d'importance)..... *33*

Figure 7 - Evolution du patient et de ses attentes..... *34*

Figure 8 - Pourcentage des différentes catégories de codage sur le nombre total de postes codés...... *37*

Figure 9 - Affiche du lancement du site notre-recherche-clinique..... *39*

Introduction

Le développement d'un nouveau médicament s'étend en général sur une douzaine d'années, et a pour but de fournir le meilleur bénéfice possible au plus grand nombre de patients.

L'innovation thérapeutique visant à apporter de nouveaux médicaments aux malades demande des efforts de plus en plus longs et couteux lors des essais cliniques, notamment en oncologie.

La recherche clinique est une étape décisive avant la mise sur le marché des médicaments. Afin d'optimiser l'efficacité des études cliniques, l'intégration du patient, par son écoute et la prise en compte de son vécu, permet d'améliorer les protocoles d'études cliniques.

Pour cela, lors de ces dernières années, une approche centrée sur le patient, communément appelée « Patient centricity », vise à rendre le patient acteur de sa santé et non plus simple spectateur. L'objectif n'est plus de faire des études cliniques pour les patients, mais avec les patients.

De part un cadre législatif très règlementé, les essais cliniques sur l'Homme sont conduits dans le respect des principes éthiques. Afin de rendre l'implication du patient plus efficace, les institutions telles que la FDA et l'EMA ont également entrepris une série de projets pour favoriser une approche plus systématique pour la participation active des patients.

L'objectif de cette thèse est d'apporter un cadre quant à l'intégration des patients dans la recherche clinique et également de mettre en avant la valeur ajoutée de cette démarche.

Après un rappel des généralités concernant le développement du médicament par les industries pharmaceutiques, l'aspect règlementaire de la recherche clinique sera décrit. La place du patient au cœur de l'innovation thérapeutique sera détaillée par la suite, en présentant le concept de « patient centricity », l'évolution du patient en véritable expert de sa maladie, ainsi que les partenariats public-privé en faveur des patients. Pour finir, des exemples de participation des patients au cours des essais cliniques permettront de rendre plus concrètes la participation collaborative des patients et leur valeur ajoutée.

Le développement du médicament par les industries pharmaceutiques

Depuis près de deux siècles, les industries pharmaceutiques génèrent des progrès thérapeutiques constants grâce à de multiples innovations majeures qui guérissent des maladies jusqu'alors incurables et grâce à des avancées régulières qui permettent au médicament de gagner en efficacité, en simplicité d'utilisation et en sécurité.

A. Le processus de Recherche & Développement

a. Contexte

Ces progrès sont le fruit de recherches soutenues et d'un investissement économique conséquent.

En 2017, le marché mondial du médicament a dépassé le seuil des 1 000 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 826 milliards d'euros), en croissance de 6 % par rapport à 2016. Cette croissance s'est confirmée en 2020, où le marché mondial du médicament représentait 1 203 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 987 milliards d'euros), en croissance de plus de 8 % par rapport à 2019. [1]

Les médicaments ne cessent de gagner du terrain sur les maladies. Les nombreux vaccins efficaces contre des maladies mortelles, les antirétroviraux contre le sida ou les immunosuppresseurs dans l'accompagnement des greffes en sont des exemples.

Pour les pathologies les plus lourdes (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies auto-immunes), on dispose aujourd'hui de traitements qui transforment le pronostic et les perspectives de recherche dans des voies nouvelles sont encore nombreuses.

L'importance de la Recherche et Développement (R&D) pour l'industrie pharmaceutique est mise en évidence par les dépenses dans ce secteur. Le total des dépenses mondiales des industries pharmaceutiques et biotechnologiques est passé de 108 milliards USD (2006) à 141 milliards USD (2015). [2]

b. Coût du développement d'un médicament

Les coûts de R&D ont surtout augmenté ces dernières années du fait de l'augmentation des coûts de développement.

La problématique, liée aux dépenses de R&D élevées, réside donc dans les attentes grandissantes quant au retour sur investissement généré par les nouvelles entités moléculaires lancées sur les principaux marchés pharmaceutiques. Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'envolée des coûts R&D :

- La complexification des études cliniques : augmentation du nombre de procédures par protocole, de la charge de travail des sites investigateurs, du nombre de critères d'éligibilité (Figure 1)
- L'allongement de la durée des études (de 25 % en médiane), particulièrement en cancérologie et pour les maladies du système nerveux central
- L'augmentation du taux d'échec dans les nouveaux domaines qui font aujourd'hui l'objet de la recherche comme les maladies chroniques et dégénératives.

Trends in Clinical Trial Protocol Complexity

	2000-2003	2008-2011	Increase in Complexity
Total Procedures per Trial Protocol (median) (eg, bloodwork, routine exams, x-rays)	105.9	166.6	**57%**
Total Investigative Site Work Burden (median units)	28.9	47.5	**64%**
Total Eligibility Criteria	31	46	**48%**
Clinical Trial Treatment Period (median days)*	140	175	**25%**
Number of Case Report Form Pages per Protocol (median)	55	171	**211%**

*These numbers reflect the "treatment duration" of the protocol only.

Source: Getz KA, et al.; Tufts CSDD[21]

Figure 1 - Augmentation de la complexité des essais cliniques [3]

Le développement s'effectue sur le plan mondial afin d''amortir au mieux les dépenses R&D. Cela retarde, de par le nombre de procédures et d'essais nécessaires, l'arrivée du médicament sur le marché et augmente la concurrence précoce des génériques.

B. Le cycle de vie du médicament

Fournir un nouveau médicament aux patients, en passant de la première étape d'identification d'une molécule intéressante à sa commercialisation est un cheminement très complexe qui implique beaucoup d'acteurs et de ressources.

D'environ 10 000 molécules en phase de recherche à 10 qui pourront prétendre à un dépôt de brevet, une seule parviendra à passer toutes les étapes lors des différents essais cliniques pour devenir un médicament. Il faut en moyenne une douzaine d'années pour qu'une molécule issue de la recherche soit commercialisée en un médicament (Figure 2).

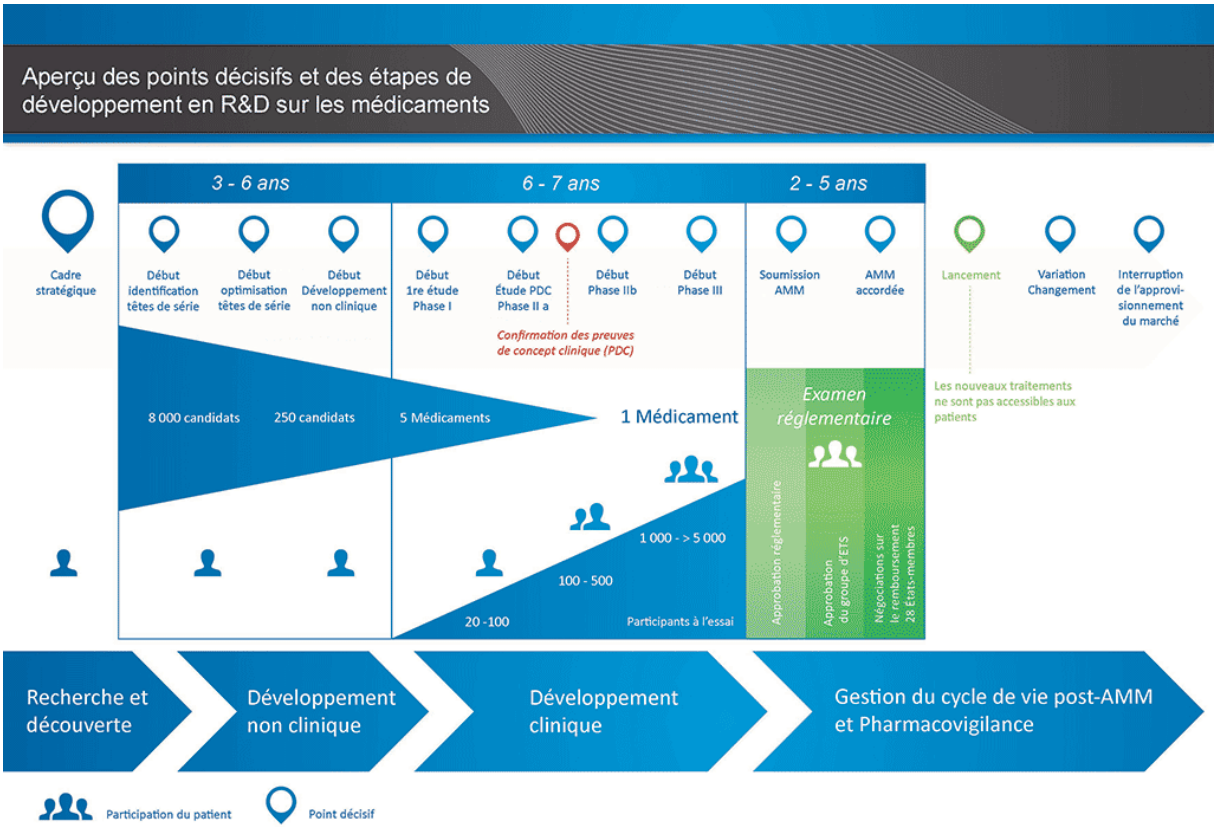


Figure 2 - Etapes du développement d'un médicament [4]

a. Recherche fondamentale et appliquée

La recherche fondamentale consiste à étudier la maladie et ses spécificités. Elle permet la compréhension du fonctionnement normal mais aussi pathologique des organismes. Elle définit les bases essentielles des maladies et détermine les objectifs à atteindre pour améliorer l'état pathologique.

La recherche appliquée a pour but d'identifier des molécules actives. En travaillant au niveau cellulaire et moléculaire, des cibles ou récepteurs sont identifiés pour avoir un effet physiologique sur une pathologie. A partir de là, une des cibles est déterminée pour avoir l'approche la plus prometteuse pour développer de potentiels nouveaux médicaments. Ces molécules peuvent être obtenues par différents moyens (isolement d'une molécule naturelle issue de végétaux, d'animaux, de minéraux ; synthèse chimique de molécules dérivées de substances connues, génie génétique, biotechnologies).

Ces recherches permettent d'identifier des centaines, voire des milliers de molécules qui devront par la suite être testées une à une jusqu'à la sélection d'une molécule lead (tête de série). Un candidat médicament ne peut émerger qu'une fois la bonne cible sélectionnée et le meilleur composé identifié. La molécule est ensuite déclarée aux agences règlementaires et soumise à un dépôt de brevet pour assurer sa protection.

Le brevet débute dès que la molécule est identifiée et permet de protéger l'innovation pendant vingt ans. Il peut être prolongé pour une durée maximale de cinq ans par un certificat complémentaire de protection. Une fois le brevet obtenu, la molécule va ensuite subir des séries de tests précliniques et cliniques sur une dizaine d'années.

A ce stade, le processus de découverte d'un médicament aura duré en moyenne 4-5 ans, nécessité de tester un grand nombre de molécules (de 5 000 à 10 000) et coûté en moyenne 500 millions d'euros. [5]

b. Etudes précliniques

Le développement préclinique consiste à évaluer l'activité d'un candidat médicament issu des phases de recherche.

Les études précliniques peuvent être effectuées :

- *In silico* : sur ordinateur ou par simulation logicielle. Par exemple, la prévision du profil toxicologique d'un produit à partir de sa structure chimique identifiée dans des bases de données
- *In vitro* : étude effectuée en environnement contrôlé, à l'extérieur d'un organisme vivant. Par exemple, l'utilisation de cultures d'hépatocytes (cellules du foie) pour des études de métabolisme.
- *In vivo* : expérimentation sur un organisme vivant entier (expérimentation animale) qui représente la majorité des cas des études précliniques.

Ces études sont une étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme. En effet, il n'est pas envisageable d'administrer un nouveau composé à l'homme sain ou malade avant des étude pré-cliniques compte tenu des risques non connus susceptibles d'apparaître.

L'expérimentation animale est donc utilisée de manière rationnelle et, dans tous les cas, selon des bonnes pratiques qui garantissent un traitement éthique de l'animal de laboratoire.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Ces études sont constitutives du module 4 du format CTD (Common Technical Document) du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du futur médicament ; elles répondent à des normes internationales de qualité scientifique et sont étroitement évaluées par les autorités de santé au moment de délivrer l'AMM.

Les études de pharmacologie ont pour but de valider le mécanisme d'action et de mesurer l'activité du candidat médicament dans des modèles expérimentaux de la maladie.

Les études de pharmacocinétique permettent de décrire le comportement et le devenir du composé dans un organisme vivant. Classiquement, il s'agit de modéliser son absorption, sa

distribution dans l'organisme, son métabolisme, c'est à dire comment l'organisme procède à sa transformation et enfin à son élimination.

Les études de toxicologie visent quant à elles à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

La connaissance de ces organes cibles et ces doses toxiques, ainsi que l'activité et le comportement du candidat médicament dans un organisme vivant permettra de déterminer les doses à administrer à l'homme au cours des essais cliniques en appliquant des marges de sécurité, de manière à réduire au maximum les risques liés aux premières expositions humaines.

Cette première approche des potentiels effets indésirables du futur médicament permettra de suivre ces effets de manière proactive lors des essais cliniques.

c. Etudes cliniques (Phases I à III)

Le médicament potentiel est ensuite testé chez l'Homme en 3 phases. Les essais cliniques ont pour objectif, selon la phase, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. L'essai peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain.

L'objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai par les médecins investigateurs et les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments sont notamment définis dans un protocole préétabli.

Pour débuter, le protocole d'étude clinique doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants.

Pendant toute la durée de l'essai, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament expérimental et de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ; elle peut prendre toute décision concernant ces essais (suspension, interdiction).

Menés par des médecins ou des équipes hospitalières, les essais cliniques se déroulent en 3 phases successives.

℘ Phase I - Evaluation de la tolérance et de la pharmacocinétique

Lors des essais cliniques de Phase I, le futur médicament est administré pour la première fois chez l'homme. L'essai est mené sur un petit nombre de sujets volontaires sains (non malades), avec une augmentation très progressive des doses, et un suivi très étroit, en unités spécialisées dans ce type d'essais.

L'objectif est :

- d'évaluer chez l'homme les effets pharmacodynamiques du produit ;
- d'évaluer la tolérance en dose unique et doses répétées et donc d'établir le seuil de tolérance au traitement (dose maximale tolérée par l'homme).

Après cette phase, les essais cliniques suivants seront tous menés chez des patients souffrant de la pathologie pour laquelle le médicament est développé.

Les études de phase I chez l'homme avec des produits anticancéreux diffèrent des autres études de phase I car elles sont évaluées sur des patients plutôt que sur des volontaires sains. La conception des protocoles d'étude de Phase I est donc plus ciblée en oncologie. Les objectifs passent de la définition d'une dose maximale tolérée à l'évaluation d'une dose recommandée en phase II. D'autres difficultés liées au profil d'efficacité et de sécurité des nouveaux médicaments anticancéreux ciblés imposent des changements dans la conception des études de première intention sur l'homme, comme la définition des doses biologiques, la collecte de tissus tumoraux frais pour les analyses de marqueurs de substitution et la gestion des réactions liées à la perfusion d'anticorps monoclonaux. [6]

℘ Phase II - Détermination de l'efficacité du produit chez le patient malade

Si la phase I a donné des résultats probants, une autorisation est demandée pour réaliser un essai auprès d'un plus grand groupe de volontaires. Les essais de phase II incluent généralement des patients porteurs de la maladie à laquelle le médicament potentiel est destiné.

À ce stade, la performance du médicament peut aussi être comparée à celle d'un placebo administré à un autre groupe de patients. Un placebo est un traitement en apparence identique au nouveau médicament potentiel, mais qui ne contient aucune substance active.

Dans cette démarche comparative, un groupe de référence est créé pour évaluer la performance du nouveau médicament. Il est important que ni les patients, ni les chercheurs ne sachent quels volontaires reçoivent quel traitement : on parle alors d'essai clinique en double aveugle, contrôlé contre placebo ; cette méthode permet de porter un jugement de causalité, c'est-à-dire de pouvoir attribuer la différence entre les traitements si elle existe à une différence réelle d'effet entre ces 2 traitements. [7]

Les essais cliniques de Phase II sont réalisés chez environ 100 à 300 patients.

Cette phase peut être séparée en deux parties distinctes :

Phase IIa : réalisée sur un petit groupe de patients, elle permet de déterminer si le médicament est efficace dans la maladie ciblée et donc de décider de la poursuite du développement. C'est une phase clé de la vie du produit.

Phase IIb qui permet de définir la posologie optimale à utiliser, celle qui permet d'obtenir la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables. Elle permet aussi de continuer à évaluer les effets indésirables comme cela est fait à toutes les étapes du développement.

À la fin des études de phase II, le programme aura duré en moyenne 8,5 ans et coûté en moyenne 1 milliard d'euros. Sur 10 médicaments testés en phases I et II, seuls 2 en moyenne poursuivront jusqu'à la phase suivante. [8]

℘ Phase III- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance dans des conditions proches de la pratique courante

Cette phase a pour objectif de confirmer l'efficacité et la tolérance du médicament étudiées au cours des essais cliniques précédents chez un grand nombre de patients. Ces patients seront suivis pendant une période de temps suffisante, parfois plusieurs années, pour valider l'efficacité du médicament et étudier sa tolérance. Ces essais permettent d'établir le rapport bénéfice/risque du médicament dans l'indication ciblée, à grande échelle et sur le long terme, et de préciser les précautions d'emploi.

A l'issue de cette phase, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est constitué pour être soumis aux autorités de santé (ANSM, EMA, FDA). Il contient l'ensemble des résultats des études précliniques et des essais cliniques réalisés, mais aussi un ensemble d'informations relatives à la composition du futur médicament, à son mode de fabrication et aux divers contrôles systématiques pour garantir la qualité et l'innocuité du médicament.

d. Commercialisation (Phase IV)

Il restera encore à passer les étapes de l'autorisation de mise sur le marché, de l'évaluation par la Commission de la Transparence et de la fixation du prix du médicament lors des négociations avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Les études de phase IV sont également appelées études de sécurité post-AMM (PASS : *Post Authorisation Safety Studies)* et peuvent être volontaires ou imposées par les autorités réglementaires. Elles visent à recueillir des informations complémentaires sur les effets secondaires et la sécurité d'emploi, les risques et bénéfices à long terme.

Il est également possible de demander au détenteur de l'autorisation de mise sur le marché de mener des études d'efficacité post-AMM (PAES : *Post Authorisation Efficacy Studies*) afin de compléter les données d'efficacité disponibles au moment de l'autorisation initiale lorsque le médicament est utilisé plus largement ou en comparaison à de nouveaux produits de référence.

Ces analyses sont nécessaires car dans les essais cliniques, les patients ne sont généralement atteints que de la maladie étudiée et ne prennent pas d'autres médicaments. En situation réelle, un grand nombre de patients prennent le nouveau médicament. Ils peuvent être atteints de plusieurs autres maladies et suivre plusieurs traitements concomitants. Les données des essais cliniques et de la situation réelle combinées sont nécessaires pour bien comprendre le véritable rapport bénéfices-risques du médicament.

Règlementation de la recherche clinique

A. Textes fondateurs

Les essais cliniques sont soumis à une méthodologie précise, mais également à des règles éthiques et de bonnes pratiques.

Les expérimentations menées sur l'Homme pendant la Seconde Guerre mondiale ont amené les différents pays à se concerter pour définir des principes éthiques. Ceux-ci ont été énoncés dans le Code de Nuremberg de 1947 qui constitue la base des textes de loi réglementant dorénavant les expérimentations humaines.

Ces notions ont donné naissance à la déclaration d'Helsinki de 1964 qui introduit le terme de comité d'éthique puis aux ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) depuis 1995 qui se tiennent tous les deux ans et permettent aux États-Unis, au Japon et à l'Europe d'harmoniser leurs pratiques.

a. Le code de Nuremberg

Le « code de Nuremberg » est un extrait du jugement pénal rendu les 19-20 août 1947 par le Tribunal militaire américain dans le « procès des médecins ». Il s'agit de la liste des dix critères utilisés par le Tribunal pour apprécier le caractère licite ou illicite des expérimentations humaines réalisées par des chercheurs et médecins nazis sur des prisonniers et des déportés de guerre dans les camps de concentration.

Le premier principe de ce code est relatif au consentement du sujet : « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels

elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience. ». [9]

Les neuf autres principes concernent le déroulement et les conditions d'expérimentation. Il faut que l'expérience « produise des résultats avantageux pour le bien de la société », qu'elle évite « toute souffrance et toute atteinte, physiques et mentales, non nécessaires » et qu'elle soit pratiquée uniquement « par des personnes scientifiquement qualifiées ». Au cours de l'expérience, « le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible » et le scientifique prêt à interrompre l'expérience s'il juge qu'elle pourrait « entrainer des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience. ». [9]

Au-delà des principes hippocratiques centrés sur la conduite des médecins, ce code correspond au premier texte éthique écrit et adopté mondialement. Il fait office de texte de référence et marque un tournant de l'histoire car il est la première déclaration internationale à l'égard de la recherche clinique impliquant des personnes humaines.

b. La Déclaration d'Helsinki

Promulguée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale, la Déclaration d'Helsinki établit les principes éthiques et les obligations auxquels sont astreintes les personnes impliquées dans la recherche biomédicale. Elle prolonge le code de Nuremberg. Depuis sa création, elle a été révisée sept fois, la dernière révision datant de l'Assemblée Générale d'octobre 2013 qui s'est tenue à Fortaleza au Brésil.

Subdivisée en 37 articles, la Déclaration d'Helsinki aborde différentes thématiques parmi lesquelles :

- **Les principes généraux** avec le rôle du médecin qui doit « agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne » afin de sauvegarder sa santé, son bien-être et ses droits, y compris pour les patients impliqués dans la recherche biomédicale. Il est également précisé que les protections garanties par la Déclaration d'Helsinki aux personnes

impliquées dans la recherche « ne peuvent être restreintes par aucune disposition éthique, légale ou règlementaire, nationale ou internationale ». [10]

- **La prise en compte des risques, contraintes et avantages** : l'objectif de générer de nouvelles connaissances ne doit jamais primer sur les droits et intérêts des personnes participant à un essai. La recherche médicale « ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées » [10] ; ces derniers étant préalablement évalués et documentés.
- **Les populations et personnes vulnérables** : elles devront bénéficier d'une protection adaptée et la recherche se justifiera uniquement si « elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. ». [10]
- **Les exigences scientifiques et protocoles de recherche** : la recherche médicale doit se baser sur des connaissances approfondies de la littérature scientifique et sur des expériences de laboratoire appropriées, prenant en compte le bienêtre des animaux. Le protocole doit inclure « des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche ». [10]
- **Les comités d'éthique de la recherche :** ils doivent être transparents, indépendants et ont un droit de suivi tout au long de la recherche.
- **La vie privée et la confidentialité :** toutes les précautions doivent être prises pour les respecter.
- **Le consentement éclairé :** les articles 25 à 32 rappellent que le consentement doit être un acte volontaire et être donné après une information adéquate (libre et éclairé), de préférence par écrit.
- **L'utilisation de placebo** : elle doit être choisie lorsqu'il « n'existe pas d'intervention avérée », « pour des raisons méthodologiques incontournables et scientifiquement

fondées » ou « lorsque les patients [reçoivent] une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée ». [10]

- Les conditions d'accès à l'intervention testée après l'essai clinique doivent être prévues.
- L'enregistrement des recherches « dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche » [10], la publication et la dissémination des résultats sont obligatoires.

c. Les recommandations ICH E6

Initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis, la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) a pour objectif d'aboutir à la production de recommandations pour la conduite des essais thérapeutiques sur l'Homme.

Ces recommandations fournissent les outils permettant de mener la recherche dans le respect des principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, d'en assurer la qualité et la fiabilité scientifique, ainsi que d'harmoniser l'ensemble de la documentation relative à la recherche.

La première version de la ligne directrice ICH E6 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) a été mise au point en 1996 et décrit les responsabilités et les attentes de tous les participants à la conduite des essais cliniques. Les BPC couvrent toutes les activités liées à une étude clinique jusqu'à l'archivage et incorpore des annexes sur les documents essentiels et la brochure investigateur.

Cette directive a été amendée en 2016 avec une annexe pour améliorer les pratiques en matière de conception, de conduite, de surveillance et d'enregistrement des essais cliniques, tout en continuant à garantir la protection des sujets et la fiabilité des résultats des essais. [11]

B. L’intégration du patient dans la règlementation internationale

Les parties prenantes impliquées dans le développement et la gestion du cycle de vie des médicaments s'accordent sur le fait qu'une implication plus efficace du patient est nécessaire pour garantir que les besoins et les priorités du patient soient identifiés et satisfaits.

Malgré le nombre et la portée croissante des initiatives de participation des patients, il n’existe pas de cadre directeur établi pour la prise en charge systématique de la participation des patients à la recherche et au développement de médicaments, à la révision de la réglementation ou aux décisions d’accès aux marchés dirigés par l’industrie.

Aux États-Unis et en Europe, une série de projets visant à faciliter la participation des patients a été mise en place.

a. FDA

L'engagement des patients avec la Food and Drug Administration (FDA) trouve ses racines dans les années 80 et 90 avec le mouvement de sensibilisation au VIH / SIDA (Virus de l'immunodéficience humaine / Syndrome d'Immuno- Déficience Acquise).

Au cours des trois dernières décennies, l'engagement des patients s'est élargi et a évolué pour inclure une série de dispositifs institutionnels permettant aux patients de s'engager auprès de la FDA.

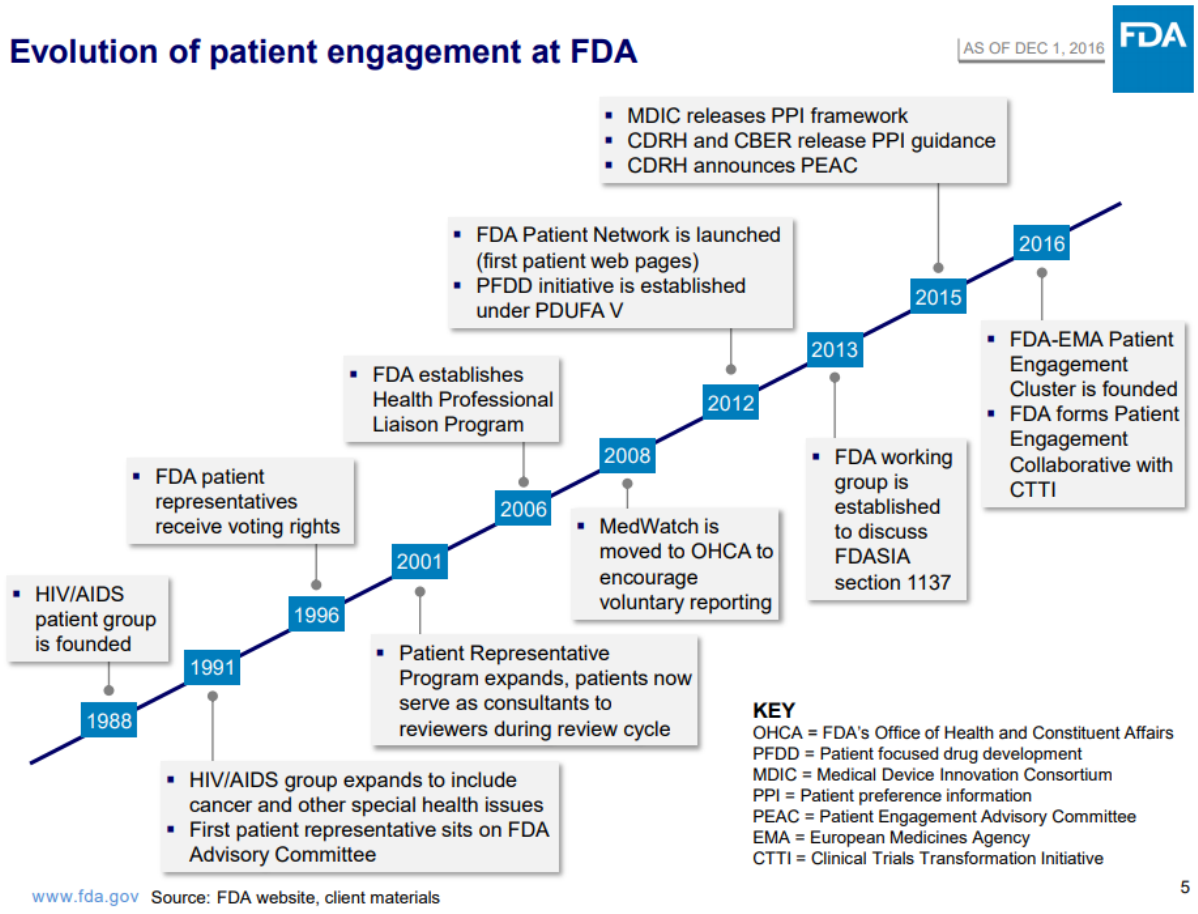


Figure 3 - Evolution de l'engagement des patients au sein de la FDA [12]

Convaincue qu'une approche plus systématique et plus complète pour obtenir le point de vue du patient sur les avantages et les risques améliorerait le processus de développement et d'examen des médicaments, la FDA a mis au point un cadre structuré pour l'évaluation des

avantages et des risques dans la prise de décision réglementaire en matière de médicaments à usage humain et de produits biologiques.

Aux États-Unis, la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA) vise à accélérer le processus d'approbation des médicaments et à renforcer la participation des patients au développement de médicaments.

L'initiative de la FDA pour le développement de médicaments axés sur le patient est un engagement pris dans le cadre de la cinquième autorisation de la PDUFA (2012-2017) pour obtenir l'avis des patients sur des domaines de maladies spécifiques ainsi que sur leur état, leur impact sur la vie quotidienne et les thérapies disponibles.

En 2012, la FDA a mis en place l'initiative de développement de médicaments axé sur le patient (Patient Focused Drug Development PFDD) afin d'obtenir plus systématiquement le point de vue du patient sur des maladies spécifiques et leurs traitements actuellement disponibles. Les réunions PFDD sont conçues pour faire participer les patients et obtenir leur point de vue sur deux sujets : 1- les symptômes les plus importants de leur maladie et l'impact de celle-ci sur la vie quotidienne ; et 2- leurs approches actuelles en matière de traitement.

De 2012 à 2017, la FDA a organisé 24 réunions de développement de médicaments axés sur le patient. Les enseignements tirés comprennent, entre autres, les expériences spécifiques qui comptent le plus pour les patients, les points de vue des patients sur les avantages significatifs des traitements et la manière dont les patients veulent participer au processus de développement des médicaments. [13]

Après chaque réunion PFDD, la FDA a résumé les contributions des patients et de leurs représentants dans un rapport intitulé "Voice of the Patient". L'hémophilie, le cancer du poumon ou l’autisme sont des exemples de maladies explorées jusqu'à présent.

b. EMA

En Europe, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) déploie également de nombreux efforts pour renforcer la participation des patients.

Depuis sa création en 1995, l'EMA et les patients interagissent activement, notamment dans bon nombre de ses commissions.

La participation des patients a augmenté de façon constante au cours de ces dernières années pour atteindre un total de 925 patients participatifs en 2017 (Figure 4).

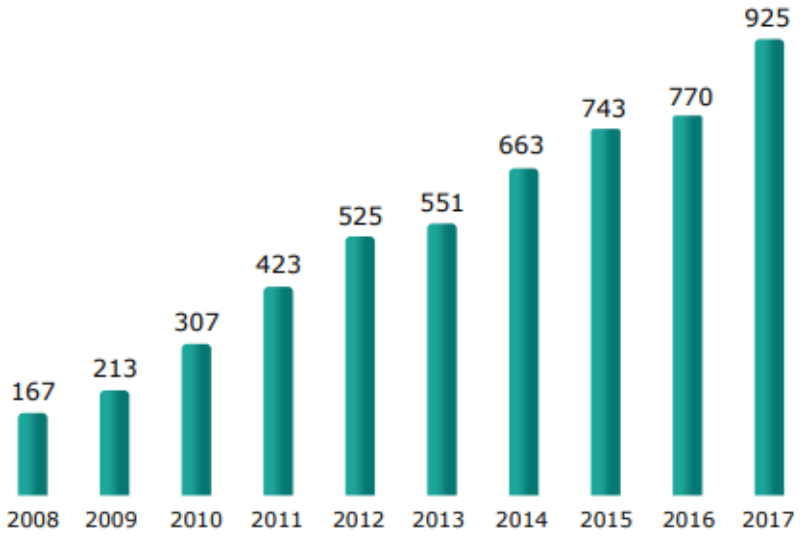


Figure 4 - Nombre total des patients et de leurs représentants participant aux activités de l'EMA [14]

Le conseil d'administration de l'EMA et certains comités scientifiques incluent les patients et les usagers en tant que membres.

Le dispositif visant à intégrer les patients a été adopté en 2005. Il est basé sur l'établissement d'une interaction régulière avec un réseau d'organisations européennes de patients et de représentants des usagers, visant à :

- Soutenir l'Agence pour accéder à des témoignages de vie réelle sur des maladies et leur gestion afin d'obtenir des informations sur l'utilisation actuelle des médicaments. Cela permet aussi d'évaluer, telle que perçue par les patients, la balance bénéfices/risques ;

- Contribuer à une communication plus efficace et plus ciblée à l'intention des patients et des usagers, afin de soutenir leur rôle dans l'utilisation sûre et rationnelle des médicaments ;
- Améliorer la compréhension par les patients et leurs représentants du rôle du réseau de réglementation des médicaments de l'UE.

En décembre 2009, le conseil d'administration a examiné les progrès réalisés et a demandé une révision du cadre initial afin d'intégrer davantage ces interactions de manière plus structurée et de s'appuyer sur les réalisations du groupe de travail. Le conseil d'administration a demandé des éclaircissements sur le rôle des patients et des consommateurs dans les comités scientifiques et a proposé de renforcer le soutien apporté aux patients et aux consommateurs participant aux activités de l'EMA.

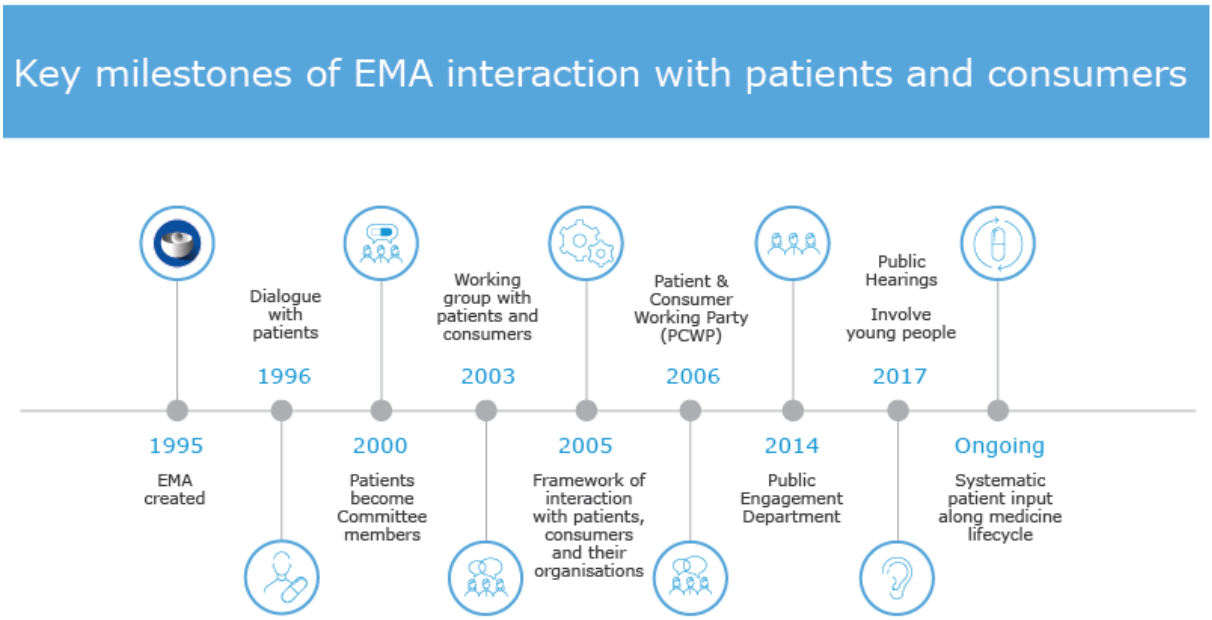
Pour répondre à la demande du conseil d'administration, l'Agence a pris les mesures suivantes :

- Définir le rôle des patients dans les comités scientifiques
- Elaborer une proposition visant à associer les patients à l'évaluation des avantages/risques au niveau du comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)
- Développer un programme de formation
- Introduire le concept de double indemnité journalière pour les patients et les professionnels de santé participant aux activités de l'EMA sous certaines conditions

En septembre 2014, l'EMA a ainsi lancé un projet pilote visant à associer les patients à l'évaluation des bénéfices et des risques des médicaments au sein de son comité des médicaments à usage humain (CHMP). Les patients ont été invités à exposer leurs points de vue sur les médicaments pour lesquels il existe un besoin médical non satisfait et pour lesquels le CHMP a des inquiétudes.

Les patients peuvent également être invités à donner leur avis dans les cas où le CHMP envisage de recommander le retrait, la suspension ou la révocation d'une autorisation de mise sur le marché, ou une restriction d'indications d'un médicament autorisé. [15]

L'expérience acquise à ce jour montre que la participation des patients aux activités de l'Agence a permis d'accroître la transparence et la confiance dans les processus réglementaires ainsi que le respect mutuel entre les régulateurs et la communauté des patients et des consommateurs. Il est également reconnu que leur contribution à l'évaluation des médicaments enrichit la qualité de l'avis rendu par les comités scientifiques. Cette expérience positive confirme l'importance pour l'Agence de continuer à soutenir et à faciliter la contribution des patients à ses travaux.



Figure

Figure 5 – Etapes importantes des interactions de l'EMA avec les patients et consommateurs [16]

c. Collaboration entre les 2 Agences

La FDA et l'EMA ont créé en 2016 un nouveau groupe de travail sur l'engagement des patients appelé "FDA/EMA Patient Engagement Cluster". Le groupe de travail sur l'engagement des patients de la FDA/EMA rejoint une série de groupes déjà existants entre l'EMA et la FDA qui collaborent sur de nombreux sujets concernant le médicament.

Ce dernier groupe créé, qui se réunit jusqu'à 4 fois par an, a pour but de permettre à la FDA et à l'EMA de partager les meilleures pratiques impliquant les patients tout au long du cycle de vie des médicaments et des produits biologiques (données couvertes par des accords de confidentialité signés par la FDA et l'EMA).

L'intérêt est d'échanger sur des domaines spécifiques dans lesquels la FDA et l'EMA peuvent bénéficier d'un plus grand échange d'informations afin de développer des objectifs communs pour étendre leurs futures activités d'engagement auprès des patients [17].

Parmi ces domaines spécifiques, se retrouvent les biosimilaires, les médicaments en oncologie, les médicaments orphelins, les médicaments en pédiatrie, la pharmacovigilance, etc...

Le groupe de travail de la FDA et de l'EMA sur l'engagement des patients aborde les points suivants :

- Les moyens de trouver des patients qui parlent correctement au nom de leur communauté.
- Les moyens de s'assurer que les patients impliqués dans les processus de l'agence expriment directement les préoccupations de leur communauté.
- Les moyens de former certains patients et défenseurs pour qu'ils participent efficacement aux activités de l'agence.
- Des stratégies pour rendre compte de l'impact significatif de la participation des patients.

Le lancement de ce groupe est la dernière étape de l'approche élargie de la FDA et de l'EMA pour faire progresser et renforcer la collaboration internationale.

Le patient au cœur de l'innovation thérapeutique

A. Description de la « Patient centricity » ou approche centrée sur le patient

Le développement de nouveaux médicaments est entrepris pour améliorer la santé et le bien être des patients. Cependant, jusqu'à récemment, la participation des patients dans le développement clinique était souvent épisodique et limitée.

Améliorer la vie des patients nécessite une compréhension profonde de leur maladie, de leurs expériences, de leurs besoins et de leurs priorités.

Afin de garantir que les médicaments et les produits de santé offrent l'expérience et les résultats optimaux aux patients et à leurs proches, il est important de veiller à ce que les principes directeurs de l'orientation centrée sur le patient soient définis par ces derniers puisqu'ils sont les utilisateurs in fine.

Ce concept de « Patient centricity » et la possibilité d'inclure des activités centrées sur le patient dans le développement des médicaments ont été un sujet d'intérêt clé au cours des dernières années. Cependant, aucune définition concrète de la « Patient centricity » n'a été établie.

Pour pallier à ce manque, les auteurs de l'article *« Defining patient centricity with patients for patients and caregivers: a collaborative endeavour »* [18] ont analysé une série d'initiatives afin d'apporter une définition et les principes importants associés.

Après avoir acquis une compréhension plus approfondie des besoins des patients et des sujets d'intérêt clés par un questionnaire individuel, les auteurs ont organisé deux ateliers de groupe (un en Amérique du Nord, le second en Europe) pour créer une définition de l'engagement du patient et des valeurs de soins de santé importantes pour les patients et les soignants.

À l'aide d'un sondage en ligne, il a été demandé aux patients de noter chacun des principes suivants (Figure 6) définis précédemment par les patients ayant participé aux ateliers sur une échelle de 1 à 10, de sélectionner leurs trois principaux principes et de fournir tout retour qualitatif supplémentaire.

Box 2 Principles of importance to patients and caregivers*

- The company helps make sure that the people who need medicines have access to them.
- The company communicates transparent and unbiased information on your disease, treatment options, and available resources with care and compassion.
- The company provides easy-to-understand and convenient information in plain language because they understand that 'words matter'.
- The company helps you gain affordable access to their medications.
- The company equips you to make informed choices about your healthcare and your treatment options.
- The company listens and responds to your feedback with respect and humility.
- The company partners with you to innovate and measure impact and outcomes that are important to you.
- The company provides access to support programmes and resources to help you improve quality of life.
- Everything the company does begins with an understanding of your needs and experiences.
- The company helps empower you to help other patients and their families.
- *Principles are not ranked by importance.

Figure 6 - Principes importants pour les patients et les soignants (les principes ne sont pas rangés par ordre d'importance)

Une définition de l'approche centrée sur le patient a donc été proposée :

« Donner la priorité au patient dans un engagement ouvert et soutenu du patient afin de réaliser avec respect et compassion la meilleure expérience et le meilleur résultat pour cette personne et sa famille ».

Cette définition englobe cinq thèmes d'importance bien définis : l'inclusion, le partage des objectifs centrés sur le patient et la famille ; l'habilitation des patients à prendre en main leur propre santé, le travail de manière à faire preuve de respect, de compassion et d'ouverture ainsi que le travail en collaboration.

B. Le patient expert : ses sources d'informations

On note une évolution du patient qui aujourd'hui est actif, demandeur et chercheur d'informations via plusieurs sources (internet, associations). Il veut être engagé et considéré dans son parcours de soins.

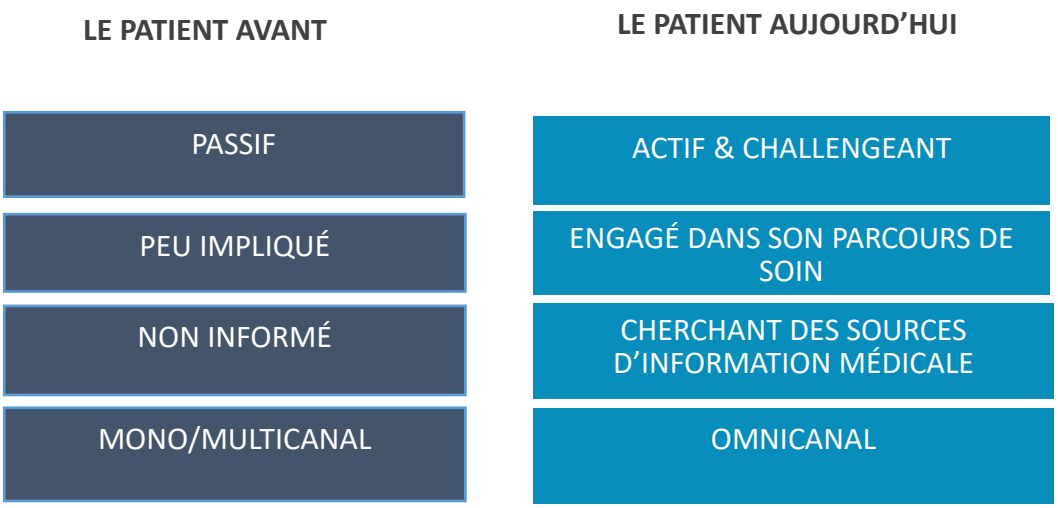


Figure 7 - Evolution du patient et de ses attentes

L'accès à l'information est de plus en plus aisé, ce qui tend à réduire le manque de connaissances du patient comparativement à celles du médecin.

Auparavant, l'alternative du patient était de déléguer totalement les décisions au regard de sa maladie à son médecin. Aujourd'hui, il cherche à s'instruire et acquérir un véritable savoir sur sa maladie.

L'autonomisation du patient par rapport au médecin peut être individuelle et/ou collective (via les associations de patients, les forums, etc.) ; elle peut se faire dans l'interaction avec le médecin (décision partagée par exemple) ou au contraire, de façon totalement parallèle, le patient jugeant l'information fournie par le médecin trop succincte ou de qualité insuffisante. Cette autonomisation du patient conduit au passage de patients passifs à des patients actifs, de patients ignorants à des patients « sachant » [19]. Parmi ces derniers, existent des patients qui ont réduit l'asymétrie de connaissance au point de devenir « savants » au même titre que les médecins. Il s'agit le plus souvent de patients souffrant de maladies chroniques et

possédant des connaissances très pointues sur leur maladie, ou plus particulièrement sur l'affection dont ils souffrent spécifiquement.

La HAS définit l'approche centrée sur le patient par une démarche qui s'appuie sur une relation de partenariat avec le patient, pour aboutir à la construction ensemble d'une option de soins, au suivi de sa mise en œuvre et à son ajustement dans le temps. [20]

a. Les associations de patients

Le monde associatif des patients est en forte croissance, à la fois en nombre d'associations, en nombre d'adhérents, en actions menées et en moyens humains et financiers.

Les associations de patients sont créées par et pour les malades ou les familles concernés par une pathologie et jouent un rôle fondamental dans la vie des patients.

Elles conduisent des missions très diverses : information, accueil, entraide, soutien, sensibilisation du public, formation des malades et de leurs proches, développement et gestion de programmes sociaux, d'information et d'éducation thérapeutique, etc.

La contribution des associations de patients a été significative dans l'évolution des rapports entre malades et médecins, dans la prise de conscience d'un système de santé où le malade devrait être le centre, dans l'initiative d'approches innovantes et collectives pour réformer l'organisation des soins.

En France, l'Union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé a développé sous le nom de « France Assos Santé » un site internet afin de faire connaître son action comme organisation de référence pour représenter les patients et les usagers du système de santé et défendre leurs intérêts.

Forte d'une mission officiellement reconnue par son inscription dans le code de la santé publique via la loi du 26 janvier 2016, France Assos Santé a été créée en mars 2017 à l'initiative de 72 associations nationales fondatrices, en s'inscrivant dans la continuité d'une mobilisation de plus de 20 ans pour construire et faire reconnaître une représentation des usagers inter associative forte. [21]

Des maladies rares, ou des maladies liées au travail et à l'environnement, en passant par une multitude de maladies chroniques, France Assos Santé travaille sur toutes les questions susceptibles d'avoir une incidence sur la vie quotidienne des citoyens en rapport avec leur santé et leur relation avec le système de santé.

Leur volonté est ainsi de permettre que s'exprime la vision des usagers sur les problématiques de santé qui les concernent au premier chef, par une voix puissante, audible et faisant la synthèse des différentes sensibilités afin de toujours viser au plus juste de l'intérêt commun.

France Assos Santé rassemble aujourd'hui 84 associations nationales qui militent pour les droits des patients et des utilisateurs, comptant plusieurs centaines de milliers de membres au total.

b. Les réseaux sociaux

Les patients cherchent à rencontrer et interagir avec une communauté de patients ayant les mêmes difficultés, à la fois pour partager des informations cliniques et pour fournir et recevoir un soutien. En dehors d'Internet, les réseaux sociaux ont démontré leur capacité à améliorer la gestion des maladies et les résultats de santé pour les patients.

Avec environ 2,85 milliards d'utilisateurs actifs chaque mois enregistrés dans le monde fin 2020 [22], Facebook est un lieu d'échanges en ligne important parmi les réseaux sociaux. De nombreuses pages spécifiques à une maladie ont vu le jour sur Facebook, représentant d'importantes sources d'information, de soutien et d'engagement pour les patients atteints d'une maladie chronique.

Ces nouvelles sources sont devenues importantes pour les patients vivant avec une maladie chronique.

Un article visant à évaluer qualitativement le contenu des communications dans les communautés Facebook dédiées au diabète a classé ces publications en 5 catégories comme le montre le graphique ci-dessous [23] :

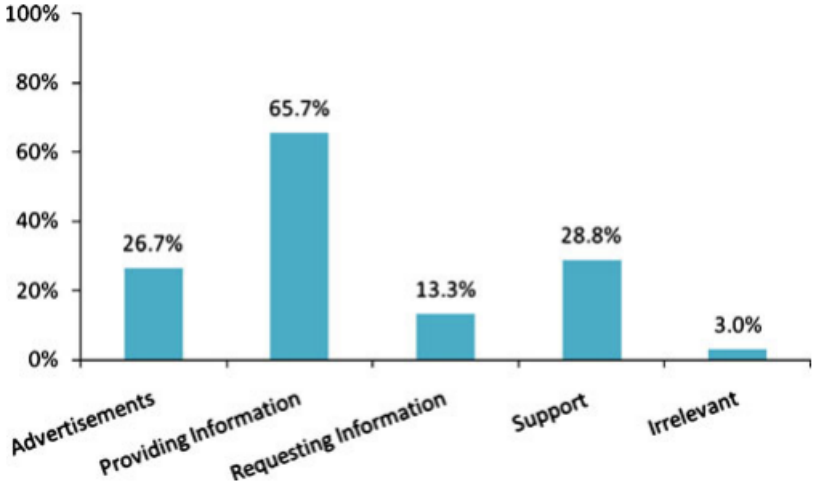


Figure 1. Relative frequencies of coding categories as percentages of total posts coded.

Figure 8 - Pourcentage des différentes catégories de codage sur le nombre total de postes codés.

Les résultats suggèrent que les communautés de Facebook ayant pour sujet le diabète contiennent une pluralité de participants (les patients, les membres de la famille, les commerciaux et les chercheurs), avec des intérêts et des modes de communication divergents. Les groupes servent d'espaces promotionnels, de soutien, de recrutement de patients, et d'échanges de connaissances sur la gestion de la maladie qui ne sont pas forcément accessibles via une consultation professionnelle.

Les utilisateurs gagnent en relations interpersonnelles et en soutien de la part de la communauté via les publications et les fils de discussions. Ils accèdent à des connaissances spécifiques sur la prise en charge de leur diabète.

Par ailleurs, il existe très peu de preuves de comportements d'automédication dangereux, trompeurs ou risqués sur des pages Facebook pour les patients diabétiques et un très faible pourcentage de contenu inapproprié bien que cet environnement resté non réglementé.

D’autres réseaux sociaux sont aujourd’hui utilisés par les patients comme Twitter. Cependant, il semblerait que Facebook reste le réseau social le plus utilisé par les communautés de patients atteints de maladies chroniques [24], ce qui pourrait s’expliquer par l’ancienneté de Facebook comparé à Twitter, où l’âge plus jeune des utilisateurs de Twitter.

c. Les plateformes et sites spécialisés

Les ressources Internet et les médias numériques permettent aux patients d’avoir accès à une information presque illimitée, d’échanger des expériences et de se forger des opinions. Ainsi, de nombreux sites ont vu le jour ces dernières années pour répondre à ces besoins de partages et de connaissances.

℘ Carenity – plateforme spécialisée

Depuis 2011, la mission de Carenity est « le Patient d’abord ». Michael Chekroun, président et fondateur de Carenity, a créé ce site afin de « permettre aux millions d’individus touchés par une maladie de trouver des réponses à leurs questions, des témoignages, de l'aide et aussi l’opportunité de ne plus être seul face à sa maladie ». Ce site recense aujourd’hui 203 000 membres [25].

Afin d’aider les patients et leurs proches à trouver une aide concrète, Carenity facilite la mise en relation de personnes concernées par la même maladie en mettant gratuitement à disposition un réseau social : groupes d'amis, fil d'actualité, forums de discussion, messagerie privée, etc.

Carenity est aussi une source d’information de qualité sur l’actualité et les innovations médicales. De nombreux articles, vidéos d’experts, interviews de médecins, témoignages de patients sont à disposition sur le site.

Un des autres objectifs de Carenity est de contribuer aux progrès de la médecine. Pour cela, un modèle collaboratif et innovant a été mis en place en sollicitant les patients à exprimer leurs besoins sur leur maladie ou leurs traitements pour qu’ils soient mieux compris par les industries pharmaceutiques.

« Notre recherche clinique » – site spécialisé

« Notre recherche clinique » est un site destiné au grand public donnant des informations sur la recherche clinique. Il a été lancé en 2018 : www.notre-recherche-clinique.fr [26].

Cette initiative réalisée en partenariat avec la direction générale de l'offre de soins (DGOS) regroupe Les entreprises du médicament (LEEM), le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM), l'Association française des sociétés de recherche clinique sous contrat (AFCROs), la Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP), le Comité national de coordination de la recherche (CNCR), l'infrastructure d'appui aux chercheurs F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) et France assos santé.

Figure 9 - Affiche du lancement du site notre-recherche-clinique

Le site a pour objectifs de faire connaître au grand public les enjeux et l'organisation de la recherche clinique, d'informer sur les aspects pratiques et réglementaires et de donner une information précise sur un sujet parfois controversé. En aucun cas ce site internet n'a pour vocation d'interférer entre une personne et son médecin traitant.

Il s'articule autour de quatre axes clés : 'Comprendre' tous les enjeux de la recherche clinique ; 's'informer' sur tous les aspects de la recherche clinique ; 'participer' en ayant en main tous les éléments pour prendre sa décision ; 'être confiant' pour s'impliquer sereinement dans un essai clinique. [27]

Le site propose une information notamment sous forme de questions : "Qu'est-ce qu'un essai clinique ? Quels sont les enjeux de la recherche clinique ? Comment y participer ? Quelles sont les garanties ? Quelle confidentialité pour mes données de santé ?". Des illustrations concrètes et un lexique permettent la compréhension simple et concrète de la recherche clinique et son environnement.

Le bilan à un an post-lancement (juin 2019) est très positif [28] :

- Le site est référencé par 210 sources externes,
- Plus de 60 entrées sur le site pour comprendre / s'informer / participer / être confiant,
- Un lexique enrichi de plus de 40 définitions.

C. Partenariats public-privé en faveur des patients

a. EUPATI

L'Académie européenne des patients sur l'innovation thérapeutique (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation, EUPATI) est un partenariat public-privé, créé à l'origine par le projet IMI-EUPATI (2012-2017, IMI : Innovative Medicines Initiative). Il s'agit d'un projet pour l'éducation et la formation des patients et de leurs représentants qui vise à accroître leur capacité à comprendre la recherche et le développement des médicaments et à y contribuer de manière significative, ainsi qu'à améliorer la disponibilité des informations médicales pour les patients et les autres parties prenantes. Forts d'une meilleure compréhension, les patients experts et les représentants des patients sont habilités à travailler efficacement avec les autorités compétentes, les professionnels de la santé et l'industrie pour influencer le processus de développement des médicaments au profit des patients.

EUPATI est le seul prestataire de formation dédié aux patients et aux représentants des patients sur le processus de recherche et développement des médicaments de bout en bout. Le programme IMI-EUPATI s'adresse à deux publics principaux. [29]

Le parcours de formation EUPATI, d'une durée supérieure à un an, pour les patients a été conçu pour le "niveau expert".

Le contenu de "niveau éducationnel" de la boîte à outils EUPATI sur la R&D en matière de médicaments [30] s'adresse aux représentants des patients, aux patients et au grand public intéressé par la Santé. La boîte à outils a été lancée en janvier 2016. Elle contient des articles, des présentations, des vidéos, des infographies, des éléments de glossaire et des acronymes. Plus de 3,5 millions d'utilisateurs individuels ont accédé à la boîte à outils EUPATI (chiffre de mai 2020) [29]. La boîte à outils EUPATI est devenue la principale ressource de connaissances et la référence pour toute partie intéressée par la recherche et le développement de médicaments.

Lancé pendant la durée du projet IMI, le réseau des plateformes nationales EUPATI (EUPATI National Platform, ENP) continue de se développer. Des plateformes nationales ont été mises en place dans 23 pays. Les plateformes nationales ont organisé et préparent diverses activités, notamment des séminaires en ligne, des journées d'information, des formations et des campagnes dans les médias sociaux.

EUPATI a aussi publié quatre lignes directrices sur l'implication des patients dans la R&D, portant sur les comités d'éthique, les organismes d'évaluation des technologies de la santé, les processus réglementaires ainsi que sur la R&D de médicaments menée par l'industrie pharmaceutique. Chaque document recommande des méthodes de travail et suggère des activités et des domaines spécifiques pour la participation des patients. [31]

b. Clinical Trials Transformation Initiative CTTI

L'initiative de transformation des essais cliniques (Clinical Trials Transformation Initiative CTTI) a été créée par la Duke University et la FDA en tant que partenariat public-privé en 2007 et regroupe plus de 80 organisations, dont des universités, des associations de patients, des industries pharmaceutiques, des agences gouvernementales, des comités de révision institutionnels et des chercheurs.

La démarche du CTTI consiste à mener des projets pour mieux comprendre l'éventail des pratiques actuelles, évaluer les différentes approches et alternatives, comprendre les obstacles au changement et proposer des recommandations d'amélioration. Les membres apportent des idées de projets, participent à leur réalisation et à leur analyse, et s'engagent à diffuser les recommandations du CTTI pour améliorer l'efficacité des essais cliniques. [32]

L'engagement des patients en tant que partenaires précieux dans le continuum de la recherche et du développement des produits de santé nécessite un débat ouvert permettant aux patients et aux autorités de réglementation de discuter et d'échanger des idées. C'est pourquoi, dans un effort conjoint, le CTTI et la FDA ont lancé en décembre 2017, le Patient Engagement Collaborative (PEC). Le PEC rassemble 16 représentants divers de la communauté des patients pour rencontrer la FDA plusieurs fois par an et discuter de la manière d'obtenir un engagement plus significatif des patients dans le développement des médicaments. [33]

Les sujets abordés ont été d'ordre divers comme [34] :

- la création de nouveaux modèles permettant aux patients de collaborer en tant que partenaires dans le développement de produits médicaux et le processus d'examen réglementaire
- rendre plus systématique l'engagement des patients
- améliorer la transparence
- améliorer les outils de communication entre la FDA et la communauté des patients
- développer des outils éducatifs sur le processus de réglementation des produits médicaux.

D. Exemples de participation des patients au cours des essais cliniques

a. Sollicitation des patients pour la définition des critères de jugement

La sélection de critères appropriés est cruciale lors de la conception d'essais cliniques afin de pouvoir comparer directement les résultats de différentes études. Pour que les résultats aient de l'importance, ils doivent être pertinents pour les principales parties prenantes, dont les patients, les professionnels de santé et les autres personnes qui participent aux décisions relatives aux soins de santé.

L'initiative COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*), financé par le Medical Research Council britannique et l'Union européenne [35], rassemble des personnes intéressées par le développement et la mise en œuvre d'ensembles de résultats de base, connus sous le nom de "Core Outcome Sets" (COS). Ces ensembles représentent un minimum qui devrait être mesuré et rapporté dans tous les essais cliniques pour une pathologie spécifique.

Les COS doivent inclure les résultats les plus pertinents pour les patients et les soignants. Ainsi, la meilleure façon d'y parvenir est d'impliquer les patients et les soignants dans leur élaboration.

A titre d'exemple, une équipe française a récemment développé un COS pour une étude prospective nationale concernant l'effet de l'épisiotomie médiolatérale sur les lésions du sphincter anal lors d'un accouchement par voie vaginale (INSTRUMODA). [36]
Pour ce faire, un comité scientifique s'est réuni, incluant des obstétriciens ayant un intérêt spécifique pour les traumatismes périnéaux lors de l'accouchement, des méthodologistes et des représentants de patients (Collectif inter associatif autour de la naissance, CIANE), afin de créer une liste de résultats et de variables d'intérêt.

Cette liste a été divisée en deux, avec un corpus pour les obstétriciens et un second pour les femmes du collectif CIANE afin de prendre en compte le niveau de compréhension et d'interprétation différent entre ces deux groupes.

Les participants ont été invités à attribuer un niveau d'importance à toutes les suggestions du comité scientifique, en utilisant une échelle à trois niveaux : pas important, important mais pas essentiel, essentiel. Lorsqu'au moins 70% des répondants considéraient l'élément comme

essentiel, il était inclus dans le corpus consensuel. Des suggestions d'ajouts ont aussi été faites par les deux parties.

A la fin, les deux corpus de résultats consensuels et de variables d'intérêt ont été mélangés pour fournir un corpus final de résultats.

Les éléments les plus importants mis en évidence par le processus visant à définir les principaux résultats et variables d'intérêt ont été le besoin impératif des femmes d'améliorer la communication et d'approfondir les aspects psychologiques : le moment et la modalité du consentement pour les décisions relatives à l'accouchement opératoire et à l'épisiotomie, l'évaluation de l'attitude mentale et des causes d'inquiétude, le niveau de compréhension, etc...

Ainsi, par cet article, l'intégration des patients et de leurs représentants est à nouveau démontrée, mettant en avant leurs demandes croissantes d'information et leur désir d'implication dans le processus de soins et les prises de décisions.

b. Relecture du document d'information et du formulaire de recueil du consentement par des associations de patients

Un essai clinique ne peut être mené sans avoir informé la personne sur laquelle il est mené et sans qu'elle ait donné son consentement libre et éclairé. Avant d'accepter ou de ne pas accepter de participer à un essai clinique, le médecin qui dirige l'essai, le médecin investigateur ou son représentant doit informer la personne concernant [37] :

- Les bénéfices attendus de la recherche,
- Les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,
- Le droit au refus de participer,
- La possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

L'information doit être objective, loyale et compréhensible par le patient. Toutes ces données sont résumées dans un document d'information écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. Le CPP donne son avis sur ce document.

Les associations de patients jouent aussi un rôle important dans la relecture préalable des documents d'information et de consentement, afin de les rendre clairs et compréhensibles.

Intégrée dans les plans Cancer successifs depuis 2009 [38], l'action du Comité de patients de la Ligue nationale contre le cancer réunit des personnes malades, des anciens malades ou des proches de malades qui ont un intérêt partagé pour la recherche médicale.

La Ligue contre le cancer est pilote de l'action 5.4 du Plan cancer 2014-2019 (Action 5.4 : Associer les patients et leurs représentants aux essais cliniques et dans le parcours permettant l'accès à ces recherches) [39]. Cette action se traduit par la mobilisation de l'expertise des patients à travers la coordination d'un Comité de patients pour la recherche clinique (CPRC) composé d'une centaine de personnes (personnes malades, des anciens malades ou des proches de malades qui ont un intérêt partagé pour la recherche médicale).

L'activité phare du Comité est en effet d'être consulté sur les protocoles d'essais cliniques en cancérologie. L'objectif de cette consultation est d'abord de relire et d'améliorer les notes d'information destinées aux patients qui sont sollicités pour participer aux essais. Ceci, afin que les patients puissent prendre une décision quant à leur participation (ou pas) en toute connaissance de cause, selon les principes du consentement libre et éclairé. Les membres du Comité sont ainsi amenés à relire des notes d'information, puis à adresser leurs commentaires ou propositions d'amélioration aux promoteurs.

Cette activité de consultation est en plein développement, de plus en plus d'essais étant soumis pour avis au Comité, à la fois par des promoteurs académiques et industriels.

Depuis plusieurs années, l'unité d'étude clinique (Clinical Study Unit, CSU) de Sanofi France a entamé une collaboration fructueuse avec une association française de patients, La Ligue contre le cancer, pour faire participer des patients à l'examen des formulaires de consentement éclairé avant leur soumission au comité d'éthique.

L'unité d'études cliniques (CSU) de Sanofi France a créé un modèle de formulaire de consentement éclairé orienté patient, considéré comme la référence absolue (utilisée depuis 10 ans et comportant une présentation claire, un glossaire et une formulation adaptée).

Les avis du comité de patients sont concrets et pragmatiques. La formulation et le vocabulaire ont été adaptés en conséquence pour une meilleure compréhension du consentement éclairé par les patients. Les avis et recommandations reçus étaient les suivants :

- Que sont les plasmocytes ? Les globules blancs ? Une définition est nécessaire.
- Les détails du traitement doivent être plus précis : S'agit-il d'une injection ? Quelle en est la fréquence ?
- Une période de repos est-elle prévue entre les cycles de 28 jours ?
- Quelle est la durée de la participation ? Pouvez-vous fournir les informations plus tôt dans le document ?
- Pouvez-vous donner davantage de détails sur les différents types de visites ? Doit-on prévoir une demi-journée ou une journée entière pour la perfusion intraveineuse ? Une hospitalisation ?

Sanofi a été la première entreprise en France à mettre en œuvre ce processus en 2014. Aujourd'hui, tous les consentements éclairés de l'unité d'études cliniques de Sanofi en France pour les essais cliniques en oncologie sont examinés par le comité de patients avant d'être soumis au comité d'éthique. [40]

c. Intégration des patients dans les comités de surveillance indépendants

De nombreuses données sont recueillies dans le cadre d'un essai clinique. Elles font l'objet d'un contrôle permanent afin de garantir que les droits et le bien-être général des participants à l'essai sont préservés.

Un conseil de surveillance de la sécurité des données (DSMB : Data Safety Monitoring Board) est un groupe de personnes indépendantes, externes à l'essai. Ils examinent régulièrement les données accumulées d'un ou de plusieurs essais cliniques en cours et conseillent le promoteur sur :

- La sécurité continue des participants à l'essai.
- La validité continue de l'essai.
- Le maintien de la valeur scientifique de l'essai.

Les membres du DSMB sont sélectionnés et désignés par le promoteur, mais ils doivent être totalement indépendants de tout lien avec l'essai, le promoteur ou toute autre activité ou entité qui pourrait affecter leur objectivité.

La taille et la composition du DSMB dépendent de l'essai. Il y a toujours des membres ayant une expérience clinique et statistique. Des membres ayant une expertise en éthique et dans le domaine de la maladie spécifique sont également souvent inclus. Les conditions de nomination des membres du DSMB doivent être transparentes, et les procédures du DSMB doivent être clairement définies et bien documentées.

L'inclusion de patients experts ou d'autres représentants d'organisations de patients dans les DSMB est un concept relativement récent. Lorsqu'ils sont inclus, les représentants des patients sont des participants à part entière du DSMB, et leur travail est soumis à une stricte confidentialité. Les représentants des patients au sein des DSMB contribuent à protéger les intérêts des patients et des participants en apportant des informations précieuses telles que l'expérience des patients vivant avec la maladie en question. [41]

La représentation des patients au sein du DSMB peut aider les cliniciens et les statisticiens à comprendre le point de vue des patients. Par exemple, le fait qu'un patient ou un membre de la famille qui connaît la maladie puisse dire : "Cet événement indésirable n'a pas d'importance si l'on considère qu'il s'agit du seul traitement potentiel disponible pour une maladie mortelle" peut avoir une valeur inestimable. [42]

L'engagement à ce niveau aide également les patients à comprendre à quel point l'équipe chargée de l'essai traite sérieusement la sécurité des patients et à quel point la contribution du patient peut être significative pour le bon déroulement d'un essai clinique.

A titre d'exemple, la Fondation de la fibrose kystique (CFF Cystc Fibrosis Foundation) compte désormais une douzaine de représentants des patients, dont l'un siège à chaque nouveau comité de gestion des médicaments. [43]

Pour en arriver là, La CFF a passé plus d'un an à entrer en contact avec des personnes de l'ensemble du secteur des essais cliniques, obtenir des suggestions et tirer des leçons des expériences précédentes. Par le biais du Réseau SIDA, du National Cancer Institute et d'autres contacts du CTTI, la CFF a recueilli des expériences et les a transférées dans son propre réseau.

Des thèmes communs ont émergé, notamment le fait que les patients acceptent souvent volontiers les invitations au conseil, mais qu'ils se sentent ensuite intimidés par l'expérience et hésitent à s'exprimer. Le DSMB de la CFF a donc entrepris de former leurs membres afin qu'ils soient inclusifs et que les représentants des patients aient leur place lors des réunions. De plus, bien que la mucoviscidose soit généralement diagnostiquée dans la petite enfance, plus de cinquante pour cent des patients sont des adultes, il était donc important de recruter un nombre représentatif de patients adultes et de parents. Deux essais pilotes ont été menés et ont permis à la CFF d'affiner son projet et de constituer leur groupe de représentants de patients.

Conclusion

Le développement d'un nouveau médicament nécessite un investissement conséquent en termes de coût financier et en temps de recherche. Les phases de développement clinique pour évaluer l'efficacité et la sécurité du potentiel médicament durent en moyenne 6-7 ans et engendrent des dépenses qui se comptent en millions d'euros.

La volonté d'impliquer les patients dans le développement du médicament commence dans les années 90 où la notion d'engagement des patients apparait au sein de l'agence américaine (FDA) et de l'agence européenne du médicament (EMA).

Au cours de ces trois dernières décennies, le patient a évolué. Il est aujourd'hui actif et engagé dans son parcours de soins.

L'accès à l'information, grâce aux associations, aux réseaux sociaux et aux sites spécialisés a conduit à l'amélioration des connaissances médicales des patients, au partage de leur vécu et à la création de communautés patients.

Des partenariats publics-privés en faveur des patients ont aussi vu le jour afin d'optimiser la collaboration de ces derniers par leur formation, par la création de lignes directrices et par le rapprochement des instances règlementaires avec les représentants patients.

La recherche clinique est encadrée par des règles éthiques strictes et soumise à une méthodologie précise (bonnes pratiques). Pour centrer cette recherche sur le patient, il faut également prendre en compte de nouveaux éléments : la compréhension des patients et de leur parcours, l'écoute de leurs besoins, leurs expériences. Le patient doit rester en relation avec les promoteurs tout au long du processus et être informé sur les avancements de manière continue et compréhensible.

Bibliographie

[1] Marché mondial – LEEM https://www.leem.org/marche-mondial

[2] Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M., Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies, J Transl Med – 27 avr 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847363/

[3] Chartpack, Biopharmaceuticals in perspective, Spring 2016 http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/chart-pack-biopharmaceuticals-in-perspective4.pdf

[4] Fabrication d'un médicament, Etape 1 avant la découverte – EUPATI https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-1-avant-la-decouverte/?lang=fr

[5] Fabrication d'un médicament, Etapes 3 et 4 choix d'une molécule ou tête de série – EUPATI https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etapes-3-et-4-choix-dune-molecule-ou-tete-de-serie/?lang=fr

[6] Salzberg M., First-in-Human Phase 1 Studies in Oncology: The New Challenge for Investigative Sites, Rambam Maimonides Med J. 2012 Apr 30 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3678815/

[7] Les phases d'un essai clinique – GlaxoSmithKline France https://fr.gsk.com/fr-fr/recherche/essais-cliniques/les-phases-dun-essai-clinique/

[8] Fabrication d'un médicament, Etape 7 phase II preuve de concept – EUPATI https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-7-phase-ii-preuve-de-concept/?lang=fr

[9] « Code de Nuremberg » Traductions et adaptations en français – INSERM https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf

[10] Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/

[11] Guideline for good clinical practice E6(R2) – EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf

[12] Enhancing FDA's Approach to Patient Engagement https://www.fda.gov/media/109891/download

[13] FDA-led Patient-Focused Drug Development (PFDD) Public Meetings – FDA https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/fda-led-patient-focused-drug-development-pfdd-public-meetings

[14] Stakeholder engagement report 2017 – EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/stakeholder-engagement-report-2017_en.pdf

[15] Incorporating patients' views during evaluation of benefit-risk by the EMA Scientific Committees - EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/incorporating-patients-views-during-evaluation-benefit-risk-european-medicines-agency-scientific_en.pdf

[16] Patients and consumers – EMA https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/patients-consumers

[17] FDA and European Medicines Agency Patient Engagement Cluster – FDA https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/fda-and-european-medicines-agency-patient-engagement-cluster

[18] Yeoman G, Furlong P, Seres M, Binder H, Chung H, Garzya V, et al., Defining patient centricity with patients for patients and caregivers: a collaborative endeavour. BMJ Innov, 1 avr 2017 https://innovations.bmj.com/content/3/2/76

[19] Boudier, F., Bensebaa, F. & Jablanczy, A. (2012). L'émergence du patient-expert : une perturbation innovante. Innovations, 39, 13-25. https://doi.org/10.3917/inno.039.0013

[20] Démarche centrée sur le patient : information, conseil, éducation thérapeutique, suivi – HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2040144/fr/demarche-centree-sur-le-patient-information-conseil-education-therapeutique-suivi

[21] France Assos Santé - Qui sommes-nous https://www.france-assos-sante.org/presentation/qui-sommes-nous/

[22] Nombre d'utilisateurs de Facebook dans le monde https://www.journaldunet.com/ebusiness/le-net/1125265-nombre-d-utilisateurs-de-facebook-dans-le-monde/

[23] Greene, J. A., Choudhry, N. K., Kilabuk, E., & Shrank, W. H. (2011). Online social networking by patients with diabetes: a qualitative evaluation of communication with Facebook. Journal of general internal medicine, 26(3), 287–292. https://doi.org/10.1007/s11606-010-1526-3

[24] De la Torre-Díez, I., Díaz-Pernas, F. J., & Antón-Rodríguez, M. (2012). A content analysis of chronic diseases social groups on Facebook and Twitter. Telemedicine journal and e-health: the official journal of the American Telemedicine Association, 18(6), 404–408. https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0227

[25] Carenity – page d'accueil https://www.carenity.com/

[26] Notre recherche clinique https://notre-recherche-clinique.fr/

[27] Tout savoir sur les essais cliniques : www.notre-recherche-clinique.fr [Internet]. France Assos Santé https://www.france-assos-sante.org/actualite/tout-savoir-sur-les-essais-cliniques-site-notre-recherche-clinique/

[28] Le site Notre Recherche Clinique fête son 1er anniversaire avec un bilan très positif | F-CRIN https://www.fcrin.org/actualites-fcrin/site-notre-recherche-clinique-fete-son-1er-anniversaire-avec-bilan-tres-positif

[29] History – EUPATI https://eupati.eu/about-us/history/

[30] Toolbox – EUPATI https://toolbox.eupati.eu/search-toolbox/

[31] Guidance – EUPATI https://toolbox.eupati.eu/guidance/

[32] Who We Are – CTTI https://ctti-clinicaltrials.org/who_we_are/

[33] Patient Engagement Collaborative (PEC) – CTTI https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/patient-engagement/patient-engagement-collaborative/

[34] Patient Engagement Collaborative – FDA https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/patient-engagement-collaborative

[35] Involving patients and the public in improving research https://www.comet-initiative.org/assets/downloads/COMET%20Plain%20Language%20Summary%20v4.pdf

[36] Gachon, B., Schmitz, T., Artzner, F. *et al.* A core outcome set development for a French national prospective study about the effect of mediolateral episiotomy on obstetric anal sphincter injury during operative vaginal delivery (INSTRUMODA). BMC Pregnancy Childbirth 21, 251 (2021). https://doi.org/10.1186/s12884-021-03603-0

[37] Les essais cliniques en 12 questions – LEEM https://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf

[38] Le Comité de patients pour la recherche clinique - Ligue contre le cancer https://www.ligue-cancer.net/article/37912_le-comite-de-patients-pour-la-recherche-clinique

[39] Plan cancer 2014-2019 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf

[40] Participation des patients – Collaboration lors d'un essai clinique en oncologie https://toolbox.eupati.eu/resources/participation-des-patients-collaboration-lors-dun-essai-clinique-en-oncologie/?lang=fr

[41] Clinical Trial Data Safety Monitoring Board (DSMB) https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-data-safety-monitoring-board-dsmb/

[42] CTTI Recommendations: Patient Group Engagement – Octobre 2015 https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Patient_Group_Engagement_Recs.pdf

[43] CFF's Data Safety Monitoring Board Makes More Informed Decisions by Bringing in the Patient Opinion of What is Safe https://connects.ctti-clinicaltrials.org/show/12

Serment de Galien

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé

L'élaboration d'un nouveau médicament est à l'origine de nombreuses années de recherche et d'un investissement conséquent.

Son développement répond également à un cadre législatif et réglementaire très strict. Ce dernier s'appuie sur une réflexion éthique approfondie, où l'intérêt des personnes se prêtant à la recherche clinique prime toujours sur ceux de la science et de la société.

Pendant longtemps, les patients ont été considérés comme passifs et peu impliqués dans leur parcours de soins. La multitude de canaux d'informations à la portée des patients (associations, réseaux sociaux, plateformes spécialisées) leur offre aujourd'hui la possibilité d'en devenir acteurs.

De plus en plus, les patients souhaitent être engagés et considérés comme des acteurs à part entière, riche de leur expérience propre.

Dans ce contexte, un nombre conséquent d'actions, en augmentation ces dernières années, ont été entreprises par le monde de la recherche clinique afin de développer des initiatives en faveur des patients.

La prise en compte du vécu du patient, le contexte et le type de sa maladie sont des apports précieux à considérer dans l'élaboration des projets de développement en recherche clinique.

Mots-clefs : engagement patient – patient centricity – recherche clinique