

Recherche Clinique en Libéral Compte-Rendu du séminaire Organisé par le Centre de preuves en Dermatologie Le 19 Janvier 2023

- **Introduction** : *Olivier Chosidow*

L'organisation de ce séminaire vise à comprendre les freins à la recherche clinique en libéral. L'implication des libéraux est en effet essentielle pour pouvoir répondre à des problématiques fréquentes rencontrées en dermatologie.

Partie 1 : Etat des lieux

- **Appel d'offres libéral de la Société Française de Dermatologie (SFD)** : *Delphine Staumont-Sallé et Marie Beylot-Barry*

L'appel d'offres semestriel de recherche en dermatologie libérale de la SFD a été conçu et séparé de l'appel d'offres classique pour promouvoir la recherche en libéral. Deux sessions se succèdent en mars et septembre, avec une enveloppe semestrielle de 40 000 € à répartir sur 1 ou 2 projets. Si aucun projet n'est financé sur un semestre, le montant est sanctuarisé et remis en jeu au semestre suivant. Le montant maximal alloué reste de 40 000 €.

Les projets sont déposés par des dermatologues libéraux, mais peuvent être portés et soutenus par une équipe mixte comprenant des hospitaliers ; cela est même recommandé pour favoriser la faisabilité des projets.

Toutes les formes de recherche sont possibles : recherche clinique au cabinet, dépistage, épidémiologie, sémiologie, projets visant à répondre à des questions organisationnelles ou logistiques. Le dépôt de projet scientifique, la date butoir et le processus sont similaires à ceux de l'appel d'offres classique : un rapporteur interne est désigné par le président (actuelle présidente : Delphine Staumont-Sallé) parmi les membres du conseil scientifique ; ce rapporteur interne sollicite deux experts externes ; enfin, les projets sont classés au terme d'une discussion commune au sein du conseil scientifique.

Depuis la mise en place de l'appel d'offres, des projets ont été déposés chaque semestre.

- **GeniPso** : *Sandra Ly*

L'étude GeniPso avait pour objectifs de déterminer la prévalence, les caractéristiques sémiologiques et le retentissement sur la qualité de vie (dont sexuelle) du psoriasis génital. Après un dépôt initial à l'appel d'offres libéral de la SFD en septembre 2014, qui avait conduit à un rejet avec des critiques constructives de faisabilité, il a été resoumis et accepté en septembre 2015.

Plusieurs éléments ont favorisé la conduite de cette étude :

- l'implication de 3 groupes thématiques de la SFD : Réflexions en Vulvologie, Groupe de Recherche sur le Psoriasis et groupe MST-Sida
- le soutien du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux avec la participation d'un Attaché de Recherche Clinique (ARC)
- le recrutement des patients à la fois en ville et à l'hôpital (78 centres)

- la participation universitaire d'une interne de dermatologie qui en a fait son sujet de thèse de médecine, soutenue en 2018

Cette collaboration ville-hôpital-université a permis un taux de participation record (85%). Elle a donné lieu à une publication dans le *British Journal of Dermatology* en 2019.

○ **Isolib** : *Nicole Jouan, Alain Dupuy*

L'étude Isolib est une enquête nationale prospective observationnelle visant à caractériser le traitement de l'acné par isotrétinoïne en France en dermatologie libérale.

Cette étude est financée grâce à l'appel d'offres libéral de la SFD (16 000 € alloués) avec un projet accepté en septembre 2021. Les dermatologues libéraux ont été recrutés via la newsletter de la Fédération Française de Formation Continue et d'Évaluation en Dermatologie – Vénéréologie (FFCEDV) (envoyée à 3000 contacts). Plusieurs relances, assorties de messages visant à rassurer à propos du temps de participation, ont permis la participation de 235 libéraux. La plateforme Sphinx installée au CHU de Rennes a été utilisée pour la conception des questionnaires. Les liens vers les questionnaires étaient ensuite envoyés par mail aux dermatologues participants. L'enquête est toujours en cours, avec pour l'instant 1218 consultations intégrées.

○ **Melalib** : *Jean-François Sei, Nicole Jouan*

L'étude Melalib est une enquête nationale prospective illustrant le rôle du dermatologue libéral dans la détection des mélanomes cutanés (critères cliniques, modalités diagnostiques, délais et prise en charge). Cette étude a elle-aussi été financée grâce à l'appel d'offres libéral de la SFD, et était soutenue par l'équipe d'épidémiologie du CHU de Rennes. Les dermatologues participant à l'étude devaient inclure systématiquement les cas de mélanomes primitifs cutanés diagnostiqués. Alors que 504 dermatologues volontaires avaient annoncé leur participation, 225 ont finalement inclus des cas (1708 mélanomes au total).

○ **Topical** : *Annabel Maruani, Michèle Carriot*

L'étude Topical est un essai randomisé contre placebo visant à évaluer l'efficacité du sirolimus topique dans le traitement des malformations lymphatiques microkystiques. La malformation était divisée en deux zones, séparées par une zone « tampon ». Le traitement de chaque zone par placebo ou sirolimus topique était déterminé par une randomisation intra-individuelle.

Cette étude faisait intervenir un réseau d'Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) libéraux de proximité : en effet, pendant 12 semaines, un IDE libéral intervenait quotidiennement pour l'application du sirolimus et du placebo dans chaque zone, afin de garantir l'observance, et en particulier éviter la tentation d'appliquer le traitement actif sur les deux zones en cas d'efficacité. Les IDE libéraux étaient choisis directement par les familles. Certaines familles avaient déjà un IDE attitré, d'autres l'ont trouvé par internet.

Une IDE de recherche coordinatrice était en contact avec tous les IDE des patients. Son rôle était triple : elle assurait leur formation, récupérait les informations clés de l'essai (date de première application, événements indésirables), et les aidait en cas de nécessité. Pour une même famille, jusqu'à 15 IDE devaient être formés pour s'adapter à l'emploi du temps de l'enfant (garde alternée, lieu de vacances) et de l'IDE (IDE remplaçant pendant les vacances de l'IDE attitré). L'IDE de recherche coordinatrice s'adaptait aux contraintes des IDE libéraux,

avec des contacts en général entre 13h et 15h (après leur tournée), et sachant que certains IDE n'utilisent pas d'informatique.

Le projet de recherche a été très bien accepté par les IDE libéraux, qui ont apprécié son côté novateur, avec un sentiment de sécurité généré par les contacts avec l'IDE coordinatrice. Les rares refus étaient motivés par des objections financières, le surplus de travail généré ou le refus de suivre la formation.

Le budget de l'étude a été paramétré pour prendre en compte :

- la formations d'un grand nombre d'IDE (1h de temps IDE était comptabilisé pour la formation)
- les soins, avec une rémunération doublée par rapport à l'acte libéral standard (pour rappel, les soins ne sont pas remboursés par la sécurité sociale quand ils sont réalisés dans le cadre d'un essai clinique)
- le financement de l'IDE de recherche coordinatrice.

Cette étude a été financée par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) et a donné lieu à une publication dans *Trials*.

○ **COVIQuest, une aventure collective** : *Clarisse Dibao*

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'un contact téléphonique par les médecins généralistes pour les patients fragiles, pendant la première période de confinement de la pandémie de Covid-19. Le sujet était fédérateur puisqu'il répondait à une inquiétude partagée par les médecins généralistes et portée par ce moment particulier. Les médecins généralistes pouvaient s'aider de leur étudiant pour les appels téléphoniques, ce qui a aidé à la mobilisation initiale. Pour autant, la deuxième partie de l'étude, à 6 mois du contact téléphonique, n'a pas rencontré le même succès : beaucoup de médecins généralistes avaient une surcharge de consultations en post-confinement et n'ont pas souhaité ou pu participer.

En médecine générale, la recherche est peu valorisée, notamment par rapport au rôle d'acteur médico-social. La rémunération est liée au soin, à l'animation de réseaux locaux, à l'encadrement étudiants, mais la recherche ne fait pas partie des objectifs cités par les instances.

Par ailleurs, il faut que l'inclusion par le médecin ne puisse altérer la relation qu'il entretient avec son malade : ainsi, bien que l'éthique de la recherche implique que la clause d'ambivalence est respectée (id est, la meilleure option thérapeutique n'est pas connue), l'éthique du soin tend en général à faire préférer un traitement en raison d'un contexte individuel.

○ **Pourquoi cela marche** : *Martine Schollhammer*

Plusieurs motivateurs étaient relevés :

- l'idée doit répondre à une attente. La participation à la recherche clinique pour un libéral doit être suscitée par un désir car elle ne tient pas d'une obligation. Pour cela, il faut que la question de recherche fasse écho à une difficulté rencontrée en consultation, ou à un questionnement soulevé dans la pratique clinique.
- la force du groupe La composition du groupe de travail est centrale : le groupe doit générer du plaisir à travailler ensemble, ainsi que la confiance en un leader et des partenaires.
- les soutiens hospitaliers et universitaires. La participation d'un interne de dermatologie via son mémoire de DES ou sa thèse de médecine peut aider et encourager dans la rédaction de

l'article. Le soutien d'instances hospitalières (Centre d'investigation Clinique, service de Dermatologie des CHU) est souvent un appui majeur.

- la valorisation du travail. La publication d'un article, mais aussi les sessions de communications dans les congrès, peut stimuler l'avancée du projet.

Pour exemples, l'étude sur la prise en charge de la douleur lors de la pratique quotidienne des actes en dermatologie répondait à une problématique ancrée dans le quotidien du médecin. Une interne de dermatologie en avait fait son mémoire de DES. L'étude a été valorisée par un article dans les *Annales de Dermatologie et Vénérologie* paru en 2011, et par le prix du meilleur travail de groupe de la FFFCEDV.

L'essai randomisé évaluant l'efficacité de l'oxybutynine vs placebo dans l'hyperhidrose a été financé par l'appel d'offres libéral de la SFD, et soutenu par le Centre d'Investigation Clinique et le service de Dermatologie du CHU de Brest. Ce travail a fait l'objet d'un mémoire de Master 2 d'épidémiologie. Les résultats ont été présentés aux Journées Nationales Provinciales de Dermatologie en 2015, ont été récompensés par le prix du meilleur travail de groupe de la FFFCEDV, et un article dans le *British Journal of Dermatology*.

Une étude sur la prise en charge des cancers cutanés par les dermatologues bretons était inspirée d'un constat commun à tous les dermatologues bretons, relatif au nombre élevé de cancers cutanés dans cette région vis-à-vis du nombre de dermatologues. Le questionnaire était directement conçu pour aider le dermatologue à réfléchir sur sa pratique, donc la participation menait à un bénéfice immédiat. Elle a mené à nouveau à une thèse de médecine, le prix du meilleur travail de groupe de la FFFCEDV et un article dans les *Annales de Dermatologie et Vénérologie* en 2021.

○ **Pourquoi cela ne marche pas. Identification des facteurs d'échec : Marc Reverte**

Plusieurs difficultés étaient soulevées :

- l'ignorance des possibilités de financement pour les libéraux. Même quand elles sont connues, elles peuvent paraître inaccessibles. La peur du jugement des instances peut inhiber dans le développement d'un projet de recherche. Par ailleurs, les modalités d'attribution des bourses peuvent générer de la méfiance.
- la constitution d'un groupe moteur. Le contexte local peut rendre la collaboration ardue. Un référent-recherche clinique au sein des associations locales pourrait être un relais et un recours.
- le manque de temps. La pénurie actuelle de dermatologues amène à recentrer ses activités sur le temps de consultation. De plus, un questionnaire dont la conception ou les modalités de remplissage alourdissent la participation vont freiner l'implication.
- l'invisibilité du participant. La valorisation individuelle, via a minima une communication sur les résultats du travail et l'article auquel il mène, doit être systématique.
- la valorisation financière. Une rémunération proportionnelle au temps engagé pourrait induire une participation plus large.
- le fait que les dermatologues répondant aux enquêtes soient toujours les mêmes. Les répondants ont un profil différent de celui de l'ensemble des dermatologues, ce qui est à l'origine d'un biais de sélection.

En quoi le numérique pourrait être facilitant ? *Tu-Anh Duong*

En vue du PHRC SHARE évaluant la non-infériorité d'un traitement antibiotique de l'érysipèle de 5 jours versus 10 jours en ambulatoire, les médecins généralistes ont été sollicités. Un recrutement de 2 patients par médecin est souhaité.

Plusieurs canaux sont envisagés pour le recrutement des médecins généralistes :

- les institutions : Conseil National de l'Ordre des Médecins, syndicats, Collège National des Enseignants de Médecine Générale ; cependant, les médecins généralistes ne sont pas toujours rattachés à ces structures.

- les médias : congrès ou formations destinés aux médecins généralistes, forum des médecins généralistes aux Journées Dermatologiques de Paris, Diplôme Universitaire de dermatologie en médecine générale organisé par le CHU de Rennes, revues de médecine générale, réseaux sociaux

- les associations locales : Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS), réseaux de télé-médecine.

La télédermatologie est organisée en réseau par la plupart des CHU ou des URPS, à l'aide de plateformes (Omnidoc, Telderm...). Les médecins généralistes sont les principaux requérants. Ainsi, ils pourraient être recrutés à l'occasion de la demande d'avis spécialisés. En pratique, une demande d'avis diagnostique pour un érysipèle pourrait amener à proposer l'inclusion du patient dans l'essai.

Faire de la recherche en libéral : Propositions à partir de 2 expériences de terrain

- *Dominique Penso-Assathiany*

Le principal écueil rencontré est le temps dédié. Ainsi, une étude obligeant à revoir les patients, ou modifiant l'emploi du temps du dermatologue (ETUDE obligeant les dermatologues à proposer une consultation d'urgence à tous les patients qui en font la demande sur une semaine) rend plus difficile sa mise en place.

A l'inverse, la première enquête de pratique sur le port de gants d'examen en consultation (publiée en 2018 dans les *Annales de Dermatologie et Vénérologie*) a pu inclure 474 dermatologues car elle était courte et simple à remplir.

Par ailleurs, en cas d'étude interventionnelle (ex : essai contrôlé randomisé VRAIE comparant plusieurs traitements de première intention des verrues plantaires en libéral), il faut être attentif au réseau de distribution des produits et aux possibilités de stockage dans les cabinets (d'autant plus complexe qu'il y a plus de 2 bras).

- *Bruno Matard*

Mener un projet de recherche nécessite de disposer d'une expertise dans un domaine. Au centre Sabouraud, centre spécialisé dans les pathologies du cuir chevelu et du cheveu, l'alchimie entre dermatologues libéraux, ARC et Technicienne d'Etude Clinique favorise hautement la recherche. De plus, être un centre expert amène un recrutement conséquent. Plusieurs projets de recherche fondamentale et clinique ont été conduits, incluant une collaboration avec des ingénieurs de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), et grâce à des financements divers (dont un PHRC). Ces travaux ont abouti à des publications dans le *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* en 2012, *Journal of Cutaneous Pathology* en 2017, *Experimental Dermatology* en 2019, et *British Journal of Dermatology* en 2022.

Promouvoir le déploiement de structures comparables au centre Sabouraud favoriserait l'émulation collective et les conditions pratiques propices à la recherche.
Créer des « vacations recherche » salariées pour les médecins pourrait aussi favoriser leur implication dans le secteur libéral.

Afin d'impliquer davantage les libéraux

- la question et le domaine de recherche

Pour mobiliser les médecins libéraux, la question de recherche doit faire écho à un besoin éprouvé. Elle doit aussi intéresser une pathologie suffisamment fréquente en dermatologie libérale pour être rencontrée.

A l'inverse, une pathologie trop fréquente représenterait un investissement trop important ; par exemple, l'étude Melalib n'avait pas mobilisé certains dermatologues experts du mélanome, car l'inclusion systématique des patients atteints de cette pathologie aurait constitué un investissement trop important.

- la rémunération

Une compensation financière fonction des inclusions doit être prise en compte.

- la communication

Il est important de transmettre aux libéraux participant les résultats de l'étude, ses retombées ainsi que l'article publié. De plus, une session au cours des Journées Dermatologiques de Paris pourrait présenter l'apport de la recherche clinique en libéral au cours des dernières années.

- la représentativité

Une limite à prendre en compte est la représentativité des participants. En effet, seul un petit groupe de dermatologues libéraux participe à la recherche clinique, ce qui est à l'origine d'un biais de sélection dans les études.

- l'inclusion au-delà des dermatologues libéraux

La constitution d'un réseau de médecins généralistes intéressés serait une avancée pour de nombreux travaux. Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) et les équipes de soins spécialisés (ESS) pourraient se mettre en place en intégrant des objectifs de recherche clinique. De plus, le développement des Maisons de Santé Pluridisciplinaires pourrait aider à la mise en place des projets de recherche.

Les patients pourraient être moteur en ayant la possibilité de faire une demande d'inclusion dans un essai clinique au centre participant le plus proche.

Afin de réduire le temps de travail demandé

La difficulté majeure rencontrée est celle du temps de travail nécessaire. Le rôle des ARC a été souligné comme facilitant majeur. Une partie du financement de l'étude peut être reversée au CHU pour obtenir un soutien de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) et la participation des ARC. Cependant, les dermatologues libéraux doivent prévoir un temps dédié pour l'ARC quand il vient assurer le monitoring sur site. Cela pourrait faire partie des tâches médico-administratives assignées aux assistants médicaux pour les cabinets en ayant embauché. Un monitoring en ligne est une autre piste. De plus, les IDE peuvent être formés à la recherche clinique et constituer un levier supplémentaire. Par ailleurs, un certain nombre d'éléments méthodologiques facilitant la mise en pratique a été abordé :

- une visite unique (pas de suivi clinique)

- un questionnaire court et facile à remplir

- concernant les essais contrôlés : la mise en place d'essais pragmatiques. La réponse pour savoir si le patient est incluible doit être instantanée. Il est préférable d'utiliser un médicament disponible en pharmacie car le stockage dans les cabinets est difficile ; une

solution envisagée en cas de placebo est l'intervention des pharmacies hospitalières des centres hospitaliers du territoire. Cela avait par exemple permis la comparaison de l'oxybutynine au placebo pour le traitement de l'hyperhidrose dans le Finistère. Les essais en cluster, dans lesquels ce sont les investigateurs et non les patients qui sont randomisés, pourraient être davantage employés. Ils présentent l'avantage d'éviter la randomisation au sein du cabinet, qui peut perturber le lien du patient avec son dermatologue référent.

- la réalisation d'études de faisabilité avant de s'engager dans un essai de grande envergure est encouragée
- des simplifications réglementaires : faciliter les modalités de dépôt de dossier, faciliter l'inclusion et le suivi des patients

Afin de faciliter les démarches

La mise en place d'un « référent recherche clinique » au sein des associations, notamment de la FFFCEDV, peut à la fois constituer un intermédiaire pour un investigateur externe, et être une source de conseils ainsi qu'un agent initiant les travaux en interne.

Au sein de la SFD, un interlocuteur désigné pourrait aider aux démarches administratives et à la réflexion éthique.