

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en MEDECINE GENERALE

Difficultés de la recherche clinique en soins primaires

Retour d'expérience du recrutement du groupe témoin
de l'étude AMYVID

GENEST Benoît

Né le 13 mars 1997 à Bar-le-Duc (55)

Sous la direction de MM. DUBEE Vincent et CONNAN Laurent

Membres du jury

Madame la Professeure RAMOND-ROQUIN Aline	Présidente
Monsieur le Professeur DUBEE Vincent	Directeur
Monsieur le Professeur CONNAN Laurent	Codirecteur
Monsieur le Docteur BEAUSSIER Philippe	Membre
Monsieur le Docteur PEHLIVAN Jonathan	Membre

Soutenue publiquement le :
11 juillet 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Benoît GENEST
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant le 11 juillet 2024

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine

FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERNEOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine

ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie

GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

A Madame la Professeure Aline Ramond-Roquin,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. La recherche en soins primaires vous est chère, et votre investissement dans la filière universitaire de médecine générale est pour nous, médecins généralistes ligériens, une chance. Recevez par ce travail le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent Dubée,

Un grand merci pour le privilège que tu m'as accordé en m'embarquant dans cette aventure. Si ma thèse a parfois pu ressembler dans mon esprit au mythe de Sisyphe, j'ai toujours pu compter sur ta disponibilité, tes conseils avisés, tes encouragements. Bien au-delà, j'ai beaucoup appris médicalement et humainement à tes côtés depuis la D3. Je suis fasciné par ta capacité à mener vers l'excellence avec bienveillance et pédagogie. Sois assuré de ma plus grande admiration.

A Monsieur le Professeur Laurent Connan,

Je vous remercie d'avoir proposé de participer à l'encadrement de ce travail. Vous avez su me transmettre votre goût pour la diversité et la complexité qu'offre l'exercice de la médecine générale. J'ai particulièrement apprécié la simplicité et l'humour avec lesquels vous avez animé mon GEAP. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe Beaussier,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ta présence est pour moi une évidence depuis mon passage à tes côtés en stage. Tu es le médecin de famille auquel j'espère ressembler un jour par ta patience, ta capacité d'écoute, ton empathie, ton humilité. Je suis émerveillé par la relation unique que tu as tissé avec chacun de tes patients. Je garde en mémoire tes précieux conseils, surtout celui-ci : « Si tu aimes tes patients et que tu les écoutes, tu seras surpris ! ».

A Monsieur le Docteur Jonathan Pehlivan,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'ai appris la médecine à tes côtés, en étant d'abord ton externe puis ton premier interne. Tu partages avec modestie tes nombreuses qualités : sens clinique aiguisé, rigueur de travail, connaissances théoriques impressionnantes, passion pour la Suze... Je te suis grandement reconnaissant.

Au Docteur Marc Fadel et aux membres de la DRCI du CHU d'Angers

Grand merci pour votre aide précieuse dans l'élaboration du protocole de l'étude et l'aide au respect des démarches réglementaires. La suite de la recherche ne s'est pas déroulée comme prévu, mais votre expérience m'a été très profitable.

A mes maîtres de stage prat, SAFE et SASPAS qui m'avez tous accueilli et formé avec bienveillance. J'essaie de m'inspirer de chacun d'entre vous : Gaëlle pour ta ponctualité, Clément pour la qualité de tes supervisions directes, Elodie pour ton équilibre vie pro/vie perso, Pauline pour tes consult psycho, Bernard pour ta vision d'une médecine clinique et relationnelle avant d'être technique et scientifique.

Mention particulière pour la maison médicale de Torfou qui m'a accueilli pendant un an d'internat, et qui continue à le faire. Un immense merci à mes trois maîtres de stage : Leslie tu m'as montré un suivi hors pair des patients chroniques et polyopathologiques, Anne j'ai appris à examiner les nourrissons grâce à toi, Maryse tu m'as « prêté » tes patients avec confiance et m'as fait apprécier la richesse d'un exercice médical complet à la campagne (l'EHPAD et le domicile n'ont plus de secret pour moi, enfin presque !). Merci aux collègues qui font du cabinet un lieu convivial où il fait bon travailler : Nadège, Isabelle, Bintou, Clémence, Jérôme, Stéphane.

A mes consœur et confrères de la famille, Cécile, Alain, Quentin : merci de m'accueillir au club !

A notre formidable équipe de promo : Alice, Jeanne, Ophélie, Lauraly, Chloéla, Hélène, Antoine, Aurélien, Pierre. Que de souvenirs qui ont rendu nos longues études joyeuses et un peu folles : concours de jeton gagnant de machine à café, débats passionnés au RU, course-marathon d'équipe, soirées Mario kart, Game of Thrones, jeux de société, tisanes-party... Je suis heureux d'avoir travaillé avec vous tous, occasion de nombreux fous rires (mémoire Alzheimer, 1^{er} stage de neuro, labo de bactério, SMIT, stage prévention). Merci d'avoir commencé à découvrir avec vous le reste du monde : la Loire à vélo, la montagne été comme hiver, la Normandie, la Normandie, la... Normandie !? Vous êtes des amis précieux, et si chacun trace désormais son chemin, il est bon de vous retrouver pour de nouvelles aventures.

Un p'tit mot particulier pour

Broch' : j'ai trouvé un alter ego à bien des égards, taille et poids (sois vigilant sur ce point je ne pourrai pas suivre le rythme), goût prononcé pour les petites lignes des bouquins de médecine pour briller en société, indécision chronique, humour parfois incompris. Fort heureusement, quelques divergences politiques et religieuses sont là pour pimenter nos échanges quand nous refaisons le monde. Bon courage pour supporter mes allusions futures quant à la différence hiérarchique qui se crée entre nous aujourd'hui (c'est uniquement pour te motiver à avancer ta thèse mon PTI).

Lulu : dire que tu as failli prendre pharma ! Nous avons vécu tant de moments marquants : la PACES et son concours, notre détresse de P2, la prépa, les soirées entre voisins, les « pauses » post-café du midi à la fac,... Bravo pour ta patience et ta persévérance qui m'ont permis de voir Harry Potter presque sans dormir. Merci de m'avoir littéralement mis sur des skis pour me faire découvrir un des plus beaux cadeaux que la nature offre.

ma p'tite Alice : la rando en Normandie reste une de mes plus belles semaines de vacances, je repars sur la route avec toi quand tu veux.

A mes amis de plus longue date, Alexandre, Marthe, Mélodie, Nicolas. Merci pour tous nous délire qui nous ont fait grandir ensemble. Merci pour votre fidélité qui surpasse de beaucoup la mienne.

Aux choristes de Sing'Up, merci pour l'union de nos voix qui donne un goût d'éternité (et bien-sûr nos incroyables desserts partagés qui donnent aussi un goût très sympa !).

A mes amis de la JeFra, tout spécialement les engagés et le conseil. Je suis honoré par votre confiance. Merci pour votre joie, votre désir de suivre le Poverello d'Assise qui nous guide pour Le connaître, Lui.

A ma famille

A papy Jacques et mamy Monique : merci pour vos encouragements inconditionnels du primaire à la fac. Ça y est je suis toubib pour de bon !

A papi René, mamie Nanou, tata Thérèse, tata Jeanine : j'aurais tellement aimé vous serrer dans mes bras. Je sais que vous êtes fiers de moi. Priez pour notre grande et belle famille.

A mes sœurs Aude et Béa, je mesure la chance que nous avons eu de grandir ensemble. Journées Playmobil, déguisements dans le jardin, vols de bonbons dans la soupière, soirées improvisées après l'extinction des feux, inévitables disputes, vacances agrémentées de sirop à la menthe et BN, incontournables tours de l'Etang des Noues,... Je serai toujours là pour vous.

A Simon qui est venu rejoindre admirablement la fratrie, et à mon filleul Anselme au sourire ravageur.

A mes parents, vous m'avez donné sans compter votre temps et votre tendresse. Vous m'avez transmis vos valeurs de simplicité et de fidélité. Vous accueillez encore aujourd'hui mes doutes, mon humeur inégale, ma susceptibilité avec patience et douceur. Je vous admire et je vous aime.

A Celui qui est, qui a veillé sur ce travail jusqu'à confier cette soutenance à un très bon ami.

Verso l'Alto !

Liste des abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU	Centre de Recherche Clinique
CNGE	Collège National des Généralistes Enseignants
CNIL	Centre Hospitalo Universitaire
CRC	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DES	Diplôme d'Etudes Spécialisées
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DMG	Département de Médecine Générale
EHR	Electronic Health Record
EIAS	Evènement Indésirable Associé aux Soins
FUMG	Filière Universitaire de Médecine Générale
GIRCI	Groupements Interrégionaux pour la Recherche Clinique et l'Innovation
HAS	Haute Autorité de Santé
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MSU	Maître de Stage Universitaire
NSN	Nombre de Sujets Nécessaires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBRN	Primary Care Practice-Based Research Networks
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information
RT-PCR	Reverse Transcriptase PCR
SASPAS	Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée
SFMG	Société Française de Médecine Générale
SFTG	Société de Formation Thérapeutique du Généraliste
SMIT	Service des Maladies infectieuses et Tropicales
SNDS	Système National des Données de Santé
WONCA	World Organization of National Colleges, Academies of general practitioners

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

PREAMBULE

1. **Un projet initial de thèse contrarié**
2. **La recherche en soins primaires comme sujet principal de recherche**

INTRODUCTION

1. **La recherche en médecine générale et en soins primaires**
 - 1.1. Définitions
 - 1.2. Evolution
 - 1.3. Participation des médecins généralistes
2. **Contexte de l'étude AMYVID**
 - 2.1. Enjeux de la COVID-19 en 2022
 - 2.2. Suspicion de l'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie comme facteur de risque de COVID-19 grave
3. **Objectif de l'étude**

MATERIELS ET METHODES

1. **Schéma d'étude**
2. **Critères d'éligibilité**
3. **Justification du choix des critères d'éligibilité**
4. **Données recueillies**
5. **Objectif principal et critère de jugement principal**
6. **Taille de l'échantillon et puissance statistique**
7. **Conduite de l'étude du groupe cas**
 - 7.1. Identification et sélection des patients
 - 7.2. Procédure d'inclusion
 - 7.3. Gestion des données
8. **Conduite de l'étude du groupe témoin**
 - 8.1. Identification et sélection des patients
 - 8.1.1. Suppression de la procédure d'inclusion
 - 8.1.2. Dématérialisation du questionnaire
 - 8.1.3. Participation des officines
 - 8.2. Identification des centres participants
9. **Durée de la recherche**
10. **Analyse statistique**
11. **Ethique**

RÉSULTATS

1. **Groupe témoin**
 - 1.1. Déroulement de la recherche
 - 1.2. Effectif
 - 1.3. Cinétique d'inclusion
 - 1.4. Caractéristiques de la population
 - 1.5. Arrêt de l'étude AMYVID

DISCUSSION

1. **Les difficultés de la recherche : peu attrayant mais réel**
2. **Identification des difficultés**

- 2.1. Difficultés liées au design de l'étude
 - 2.1.1. Etudier vraisemblance et faisabilité du projet
 - 2.1.2. Porter une attention particulière à la procédure d'inclusion
- 2.2. Difficultés liées à l'équipe de recherche
 - 2.2.1. Tenir compte de l'expérience et de la motivation de l'équipe
 - 2.2.2. Ne pas sous-estimer la charge de travail des porteurs du projet
- 2.3. Difficultés liées à l'environnement de la recherche
 - 2.3.1. S'adapter au contexte des soins primaires : optimiser l'utilisation du temps disponible à la recherche
 - 2.3.2. Mesurer l'importance du timing
- 2.4. Difficultés liées aux participants

3. Comparaison à la littérature

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

PREAMBULE

1. Un projet initial de thèse contrarié

Ce travail de thèse est entamé début 2022, au cours de mon stage d'internat dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers. La moitié du service est une « unité COVID », les transferts en réanimation pour pneumopathie grave à Sars-CoV2 sont monnaie courante et les lits d'hospitalisation disponibles une denrée rare. Je saisis l'occasion proposée de participer à la construction et la réalisation d'une étude pour identifier rapidement un éventuel nouveau facteur de risque de gravité de l'infection COVID-19.

Ma thèse doit naturellement être l'aboutissement de l'étude et conclure quant à l'hypothèse avancée : l'amygdalectomie/adénoïdectomie est un facteur de risque d'infection COVID-19 grave. La perspective d'un travail scientifique clair et précis, valorisé par une publication, pour obtenir avec mérite mon doctorat en médecine.

Des difficultés insoupçonnées évoquées dans les pages suivantes ne m'ont pas permis de mener à bien cet objectif. Je ne suis pas en mesure de répondre à la question de recherche qui a initié mon travail de thèse et occupé un certain nombre d'heures.

Ce premier contact concret avec la recherche clinique a été rude, parfois amer. Utile toutefois pour apprécier deux qualités indispensables du chercheur : la persévérance et l'humilité.

2. La recherche en soins primaires comme sujet principal de recherche

Il était prévu de confronter les données de patients hospitalisés à des patients ambulatoires, par deux méthodes de recueil distinctes. Le seul recrutement des patients ambulatoires a finalement été un défi conséquent sur lequel je me suis concentré. C'est la partie de l'étude en adéquation avec ma spécialité de médecine générale. Par ailleurs, la recherche en soins primaires est récente – au moins en France – et en plein développement. Ce travail s'intègre dans cette dynamique et y apporte, je l'espère, une contribution originale.

INTRODUCTION

1. La recherche en médecine générale et en soins primaires

1.1. Définitions

Pour définir les soins non hospitaliers, plusieurs termes francophones proches sont employés dans la littérature scientifique, par les sociétés savantes et les instances publiques : soins primaires, de proximité, de premier recours, de ville, etc. Les définitions et justifications d'usage des diverses expressions sont encore des suggestions pour la Haute Autorité de Santé (HAS) (1) et la Société Française de Médecine Générale (SFMG) (2), témoin du caractère récent de l'intérêt porté à cette part du soin dans un système français historiquement hospitalo-centré. Nous proposons ici les définitions que nous avons retenues.

Les soins primaires prennent en charge la plus grande partie de la demande de soins formulée par une personne (3). Ils sont accessibles (sur le plan géographique, temporel, financier) et sont donc des soins de premier recours, mais pas seulement. Ils intègrent aussi une dimension de soin global à l'aide du modèle biopsychosocial, une continuité des soins dans la durée, et une coordination avec les autres acteurs du soin (4). La médecine générale partage ces caractéristiques dans la définition qui en est faite par la *World Organization of National Colleges, Academies of general practitioners* (WONCA) Europe (5). Les médecins généralistes occupent un rôle central dans les soins primaires, auxquels participent également les infirmières, les dentistes, les pharmaciens, les sage-femmes, les kinésithérapeutes, et certains médecins de spécialité à accès direct (pédiatres, ophtalmologues, ...). Les soins primaires font partie plus largement des soins de santé primaires, qui visent à offrir le meilleur niveau de santé possible d'une population avec un souci d'équité et d'intégration dans le contexte et les besoins de la société concernée (à partir des déclarations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (6).

Les soins de proximité n'ont pas de définition claire, mais se situent à l'échelle d'un territoire, en y intégrant les établissements de santé. Les soins de ville sont apparentés – selon l'INSEE – aux soins ambulatoires, c'est-à-dire ne nécessitant pas d'hospitalisation mais pouvant aussi bien faire référence à une consultation hospitalière ou une chirurgie ambulatoire. Nous évitons donc l'utilisation de ces expressions.

M. de Pouvourville propose des éléments de définition de la recherche en médecine générale dans son rapport « Développer la recherche en médecine générale et en soins primaires en France : Propositions à destination des ministres de la Santé et délégué à la Recherche » (7). La recherche en médecine générale porte avant tout sur des situations rencontrées en première ligne, qui ne peuvent être étudiées par une autre spécialité. Son objectif est d'améliorer la pratique médicale pour mieux répondre aux besoins des patients. Cette recherche est quantitative (épidémiologique, analytique, clinique...) mais aussi qualitative, ce qui est une de ses spécificités. L'étude du comportement des médecins, des patients, de leur interaction est une source de résultats complémentaire aux données quantifiées nécessaires mais insuffisantes pour des sujets complexes rencontrés en médecine générale (8).

La recherche en soins primaires élargit ces perspectives en intégrant les possibles interactions des différents acteurs qui en sont les membres. Elle permet de viser des objectifs d'efficacité mais aussi d'équité et d'efficience. Cette dimension collective fait du médecin généraliste un acteur central mais non exclusif de la recherche, et implique une collaboration entre les différents professionnels de santé pour développer une recherche interdisciplinaire.

1.2. Evolution

La recherche en médecine générale est essentiellement conduite par les sociétés savantes et les départements universitaires de la spécialité. Il s'agit d'une activité récente, puisque la SFMG – la plus ancienne association nationale de médecins généralistes avec une composante de recherche – a 50 ans, accompagnée ensuite par d'autres sociétés comme le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) et la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG).

La filière universitaire de médecine générale (FUMG) voit seulement le jour en 2008, quatre ans après la création du Diplôme d'Etudes Spécialisé (DES) en médecine générale, et les premiers professeurs titulaires sont nommés en 2009. Avec le soutien des Départements de Médecine Générale (DMG), des réseaux de recherche d'investigateurs régionaux se mettent en place et sont désormais présents dans la majorité des subdivisions (9).

A l'échelon interrégional, les Groupements Interrégionaux pour la Recherche Clinique et l'Innovation (GIRCI) ont une mission spécifique d'appui à la recherche en soins primaires depuis 2021 par les appels à projets ReSP-Ir sur la recherche en soins primaires pour lesquels 10 millions d'euros annuels sont alloués par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) (10). Cette décision s'inscrit dans une volonté politique gouvernementale annoncée de soutien à la recherche en soins primaires, telle que décrite dans l'engagement 7 du Pacte Territoire Santé (11).

Au plan national, le réseau RECaP de Recherche en Epidémiologie Clinique et en Santé Publique financé par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) coordonne l'action de centres d'investigation clinique (CIC) d'épidémiologie clinique dont les travaux de recherche portent notamment sur les soins primaires.

Cette structuration permet des avancées concrètes dans la progression de la recherche en médecine générale. Les thèses de médecine générale sont plus souvent dirigées par un médecin généraliste qu'auparavant, avec un champ d'application concernant davantage la médecine générale, et donnent lieu plus fréquemment à une publication dans une revue indexée (12,13). Les publications répertoriées sur MEDLINE concernant la médecine générale et les soins primaires ont été multipliées par 18 en France entre 1974 et 2017, et représentent une part croissante de l'ensemble des publications médicales (14). Il persiste malgré tout un déficit important par rapport à la recherche hospitalière, même dans les pays les plus avancés comme au Royaume-Uni où la recherche en soins primaires représente à peine 10% des publications scientifiques.

C'est une illustration du paradoxe formulé sous le nom de loi d'inverse opportunité : les moyens pédagogiques et financiers accordés à la recherche ne sont pas en rapport avec le nombre de personnes qui pourraient bénéficier des résultats de celle-ci (15). L'évolution est donc celle d'une activité encore débutante, en cours de structuration, mais dynamique et d'accroissement rapide.

1.3. Participation des médecins généralistes

La difficulté de recrutement des médecins généralistes pour participer à la recherche est décrite dans la littérature, ce qui entraîne des difficultés à la conduite de la recherche en soins primaires (16,17). Le désir de participation des médecins généralistes français a été évalué en 2010 par l'étude DRIM, puis en 2016 par l'étude DéPaR-MG (18,19). Trente à 50% des médecins ayant répondu aux enquêtes se déclarent volontaires pour la participation à la recherche en médecine générale. Ce chiffre est toutefois probablement surestimé par un biais de sélection des médecins qui ont répondu – taux de réponse après relance de 63% des médecins interrogés dans DRIM et 16% seulement pour DéPaR-MG. Les facteurs influant négativement sur la participation sont essentiellement le manque de temps et la lourdeur administrative. Ceux favorisant l'adhésion des médecins sont le sujet d'étude pertinent pour la pratique professionnelle, le retour d'information sur la recherche, l'existence d'une formation dédiée et la présence d'une indemnisation.

2. Contexte de l'étude AMYVID

2.1. Enjeux de la COVID-19 en 2022

La pandémie de COVID-19 provoquée par l'infection émergente par le SARS-CoV2, nouveau coronavirus à tropisme respiratoire, est responsable à partir du début de l'année 2020 de conséquences sanitaires directes et indirectes considérables en France – 116 000 décès en septembre 2021 (20) – et dans le monde – surmortalité estimée par l'OMS à 15 millions de personnes en 2020/2021 (21).

Des études épidémiologiques sur de grandes cohortes de malades identifient plusieurs facteurs de risque de développement d'une atteinte respiratoire grave, parmi lesquels l'âge élevé, le sexe masculin, l'obésité, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'immunosuppression sont les principaux (22,23).

Ils sont une information primordiale dans la lutte contre l'épidémie, car le niveau de risque de gravité de l'infection détermine la stratégie de santé publique préventive – calendrier de la campagne de vaccination avec priorisation des populations les plus à risque (24) – et curative – accès conditionnel aux traitements spécifiques prophylactiques post-exposition ou curatifs (25,26).

2.2. Suspicion de l'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie comme facteur de risque de COVID-19 grave

Les végétations adénoïdes et les amygdales sont des tissus lymphoïdes secondaires positionnés dans le nez et la gorge, appartenant plus généralement au tissu lymphoïde associé au nasopharynx (NALT). Ils assurent la première ligne de défense immunitaire contre les microorganismes pathogènes inhalés. Ces sites vont protéger les muqueuses très rapidement après contact (immunité innée) et de façon localisée via (i) la production d'interférons antiviraux (I et III), de cytokines inflammatoires, de molécules antibactériennes et antivirales et via (ii) des lymphocytes de l'immunité innée et des cellules phagocytaires capables de détruire les cellules infectées. Ils vont également concentrer les microorganismes et être le lieu d'activation des lymphocytes B et T ce qui mènera à la production locale d'IgA spécifiques qui neutraliseront les microorganismes inhalés et protégeront les muqueuses de l'infection. Les végétations adénoïdes atteignent un volume maximal entre 1 et 3 ans, puis régressent jusqu'à disparaître vers 10 ans. L'ablation chirurgicale de ces structures (adénoïdectomie) peut être indiquée en cas d'infections ORL récidivantes. L'amygdalectomie, exérèse chirurgicale des amygdales, est une procédure courante environ 35 000 cas par an en France et 500 000 cas par an aux USA entre 2005 et 2010 (27).

Les conséquences sur le système immunitaire de l'amygdalectomie et de l'adénoïdectomie restent controversées. Une méta-analyse conclut à l'absence de diminution quantitative systémique des effecteurs de l'immunité humorale comme cellulaire à distance de la chirurgie (28), mais une étude récente observe un taux d'anticorps sériques diminué et une sous-population lymphocytaire CD10 plus faible par rapport à un groupe témoin, suggérant des conséquences sur l'immunité médiée par les lymphocytes B (29).

Concernant l'immunité locale, certaines études suggèrent une possible diminution des taux salivaires d'immunoglobulines après la chirurgie (30). Toutes ces études n'évaluent que très partiellement et indirectement la fonction immunitaire complexe des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses.

Les conséquences cliniques à long terme de ces interventions, notamment sur le risque infectieux, ont été peu étudiées. Dans une étude sur des données de la population danoise concernant plus d'un million d'enfants suivis pendant 10 à 30 ans, Byars *et al.* constatent un risque de survenue de pathologies infectieuses augmenté de 17% dans le groupe amygdalo-adénoïdectomie, pouvant appuyer l'hypothèse d'un surrisque infectieux en rapport avec une moindre immunocompétence (31).

A notre connaissance, il n'existe que deux études transversales mettant en rapport infection à SARS-Cov2 et amygdalectomie, ne retrouvant pas de surreprésentation d'amygdalectomie chez les patients infectés. L'une d'elles suggère cependant des symptômes généraux plus intenses dans le groupe amygdalectomie (32,33).

Dans le cadre de l'infection par le virus SARS-Cov2, plusieurs études mettent en avant l'importance de l'immunité locale médiée notamment par les tissus lymphoïdes au point d'entrée des voies aériennes supérieures, dont l'altération par le virus pourrait expliquer le développement de formes sévères avec atteinte des voies respiratoires inférieures (34,35). La présence chez l'enfant des végétations adénoïdes (qui disparaissent spontanément vers l'âge de 10 ans) pourrait contribuer à expliquer pourquoi ils développent beaucoup moins fréquemment de formes graves que les adultes.

3. Objectif de l'étude

L'hypothèse d'un lien entre antécédent d'amygdalectomie et risque de forme grave de COVID-19 est donc pertinente, et il n'existe en 2022 pas de réponse claire dans la littérature à cette problématique. Nous avons donc élaboré le protocole d'une étude, que nous avons appelée AMYVID (contraction d'amygdale et COVID), visant à déterminer s'il existe un lien entre un antécédent d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie et la survenue d'une forme grave de COVID-19.

MATERIELS ET MÉTHODES

Ce protocole final est le résultat de plusieurs évolutions significatives à mesure de l'avancement du projet. Nous avons souhaité y mettre en évidence quelques étapes intermédiaires et modifications apportées, pour faire appréhender l'ensemble du raisonnement à l'origine de cette version définitive. Le protocole est résumé sur la Figure 1.

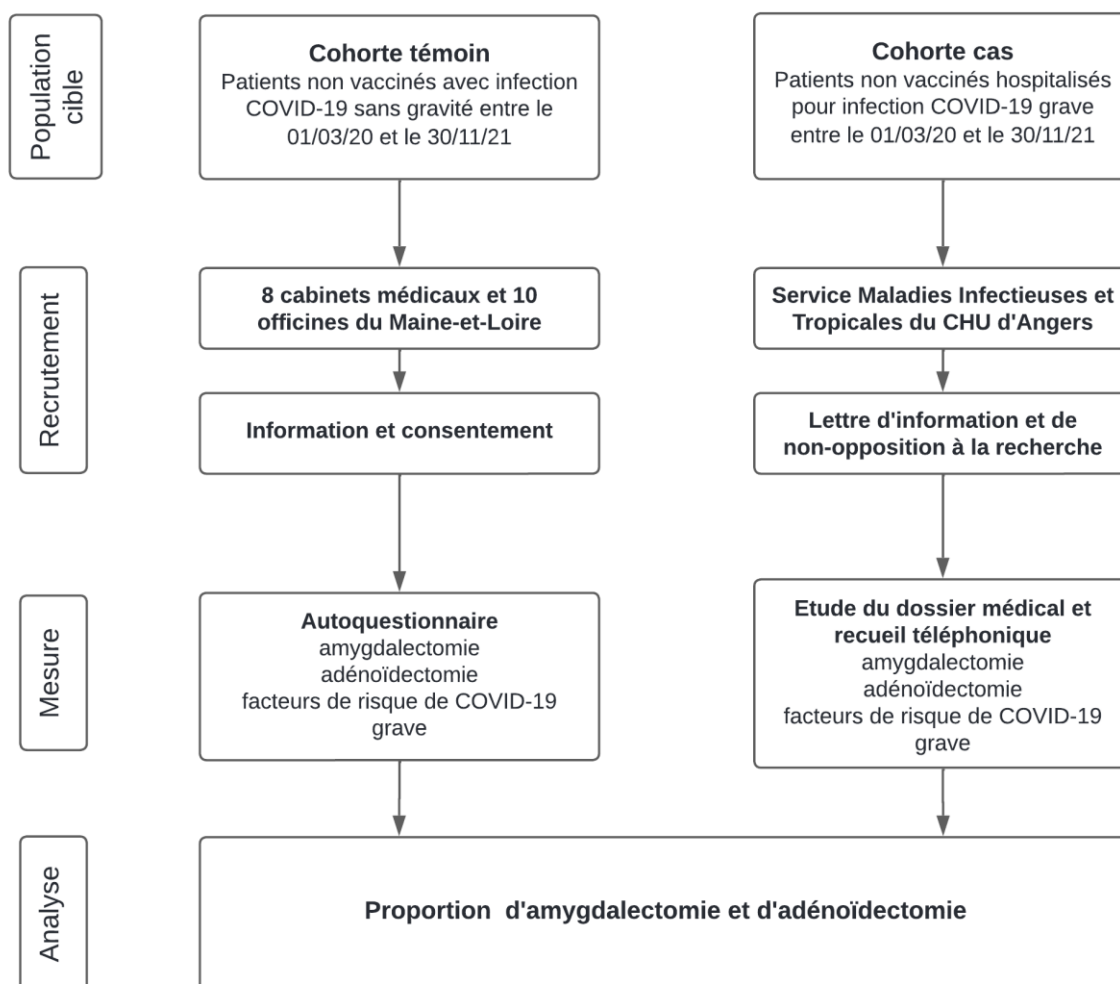


Figure 1 : diagramme de flux de l'étude AMYVID

4. Schéma d'étude

L'étude AMYVID est le regroupement et la comparaison de deux études épidémiologiques observationnelles qui seront menées conjointement : une cohorte de patients ayant subi une infection COVID-19 sans gravité, identifiée « groupe témoin », et une cohorte de patients ayant subi une infection COVID-19 grave, identifiée « groupe cas ». Elle s'apparente à une étude cas-témoin, mais avec une procédure de recrutement qui diffère entre les deux groupes.

Nous avons d'abord interrogé en mars 2022 les responsables scientifiques de la cohorte épidémiologique CONSTANCES quant à la possibilité de réaliser une étude sur données secondaires. La variable amygdalectomie/adénoïdectomie n'aurait pu être recueillie par le SNDS, qui ne contient que des données postérieures à 2006. C'est par ailleurs un antécédent mal renseigné dans les dossiers médicaux. Ces éléments ont conduit à la nécessité d'un recueil prospectif de cette variable.

5. Critères d'éligibilité

Les patients éligibles à l'étude remplissent les conditions suivantes :

- Âge de 18 à 80 ans.
- Infection COVID-19 entre le 01/03/20 et le 30/11/21 documentée par un test virologique positif (RT-PCR SARS-CoV2 ou test antigénique).
- Absence de vaccination contre la COVID-19 avant l'infection.
- Non-opposition à la recherche.

Les critères d'inclusion spécifiques au groupe cas sont les suivants :

- Hospitalisation au SMIT du CHU d'Angers.
- Présence d'au moins un critère de gravité de l'infection COVID-19.

La gravité de l'infection est définie par la présence d'au moins un critère parmi les suivants : une SpO_2 < 94% en air ambiant, une fréquence respiratoire >30/min, une PAO_2/FiO_2 <300 et une atteinte pulmonaire >50% du parenchyme. Il s'agit de la définition la plus utilisée dans la littérature scientifique et celle reprise par les recommandations de la National Institutes of Health (36).

Le critère d'exclusion du groupe témoin est le suivant :

- Hospitalisation avec oxygénothérapie dans les 3 semaines suivant l'infection COVID-19.

6. Justification du choix des critères d'éligibilité

L'étude porte sur une population de patients non-vaccinés au moment de l'infection. La vaccination est un facteur protecteur majeur et fréquent dans la population (environ 88% avec au moins une dose en mai 2022) vis-à-vis de la survenue d'une infection COVID-19 grave. L'inclusion de patients vaccinés pourrait rendre difficile la mise en évidence d'un effet de l'amygdalectomie/adénoïdectomie.

La période de survenue de l'infection pour l'inclusion dans l'étude, définie du 01/03/2020 au 30/11/2021 est antérieure à la détection du variant Omicron sur le territoire français. Ce choix nous prémunit d'un problème de comparabilité des patients et de baisse de puissance liées à la moindre gravité de l'infection due à ce variant.

7. Données recueillies

Les données recueillies sont résumées dans le Tableau I.

En complément de l'antécédent d'amygdalectomie et d'adénoïdectomie, seront recherchés les comorbidités et facteurs de risque avérés les plus fréquents d'infection COVID-19 grave, identifiées dans deux grandes études épidémiologiques britannique et française conduites en 2020, à partir de bases de données comprenant respectivement 24 et 66 millions d'individus (22,23).

A noter une exception pour la variable « antécédent d'appendicectomie » qui sera recueillie pour appuyer la validité interne de l'étude (variable n'étant pas connue comme liée à la gravité d'infection par Covid-19).

Un appariement sur l'âge au moment de l'infection (par tranche de 5 ans) et le sexe sera réalisé.

Tableau I : données des patients recueillies à l'inclusion

Caractéristiques des patients
Âge (par tranche de 5 ans)
Obésité
Diabète traité
Pathologie respiratoire chronique à l'exclusion de l'asthme
Insuffisance cardiaque
Maladie chronique du foie
Hémopathie maligne
Cancer diagnostiqué <1 an
Insuffisance rénale chronique
Traitement immunosuppresseur
Amygdalectomie
Adénoïdectomie
Appendicectomie

8. Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer si un antécédent d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie est associé à un risque accru de forme grave de COVID-19. Pour répondre à cet objectif, nous avons prévu de comparer la proportion de patients ayant un antécédent d'amygdalectomie et d'adénoïdectomie dans les groupes cas (infection grave par le SARS-CoV-2) et témoin (infection par le SARS-CoV-2 sans gravité). Le critère de jugement principal est donc la proportion de patients ayant un antécédent d'amygdalectomie et d'adénoïdectomie dans les groupes cas et témoin.

9. Taille de l'échantillon et puissance statistique

Il n'existe pas de données sur la prévalence de l'amygdalectomie en population adulte en France. L'incidence annuelle a progressivement diminué, passant de 19/10 000 habitants en 1996 à 12,8/10 000 en 2003 (37). On estime à partir de ces données une fréquence d'amygdalectomie de 15% chez les témoins.

Afin de pouvoir mettre en évidence un surrisque de COVID-19 grave avec un Odds ratio de 2 avec une puissance de 80% et un risque de première espèce à 5%, nous prévoyons l'inclusion de 144 patients dans le groupe cas et 432 dans le groupe témoin, en tenant compte des besoins d'appariement sur l'âge et le sexe.

10. Conduite de l'étude du groupe cas

10.1. Identification et sélection des patients

Les patients éligibles seront identifiés par l'investigateur principal à partir de la revue des dossiers médicaux des patients ayant été hospitalisés au SMIT du CHU d'Angers pour un COVID-19 pendant la période d'inclusion.

10.2. Procédure d'inclusion

L'investigateur recueillera les données des patients éligibles par l'analyse du dossier médical informatisé du CHU d'Angers. S'il n'y a pas mention d'un antécédent d'amygdalectomie et d'adénoïdectomie, le patient sera informé de l'étude par l'envoi de la lettre d'information de l'étude (Annexe 1). Sans opposition de sa part dans un délai de 4 semaines, le patient sera contacté pour un entretien téléphonique, après avoir répondu à ses éventuelles questions. Si le patient accepte de participer, sa non-opposition sera recueillie par l'investigateur. La date de l'information et la non-opposition du patient seront documentées dans le dossier source du patient.

En cas d'absence de réponse malgré 3 appels téléphoniques, le patient ne sera pas inclus dans l'étude. La durée estimée de l'entretien téléphonique est d'environ 5 minutes.

10.3. Gestion des données

Les cahiers d'observation seront saisis dans une base de données EPIDATA gérée par l'unité de data management de la DRCI. La saisie des données sera réalisée par l'équipe d'investigation. Les personnes participant à l'étude seront identifiées par un numéro.

La première lettre du nom de la personne participant à l'étude et la première lettre de son prénom ainsi que le mois et l'année de naissance seront recueillis.

11. Conduite de l'étude du groupe témoin

11.1. Identification et sélection des patients

Nous avons identifié les soins primaires du Maine-et-Loire comme le milieu idéal pour d'obtenir un groupe témoin comparable au groupe cas en termes d'âge et comorbidités. Faute d'accès à une liste exhaustive et restrictive des patients avec antécédent d'infection COVID-19 (les résultats des tests antigéniques n'étant pas adressés aux médecins traitants), nous avons décidé d'évaluer l'éligibilité de tous les patients consultant dans les maisons médicales participantes.

Dans un premier temps, il était envisagé que l'inclusion dans l'étude soit réalisée par des médecins généralistes investigateurs volontaires. L'information concernant l'existence de l'étude serait préalablement transmise par des affiches disposées à dans la maison médicale, oralement par la secrétaire médicale accueillant le patient et par la remise d'une lettre d'information.

Le patient compléterait alors un questionnaire médical s'il répond aux critères d'inclusion (Annexe 2). L'investigateur récupérerait le questionnaire médical et vérifierait le bon respect des critères d'éligibilité de l'étude. Il remplirait ensuite le cahier d'observation papier permettant le recueil des critères d'inclusion et de non-inclusion, de l'antécédent éventuel d'amygdalectomie et d'adénoïdectomie, et des autres données de santé (Annexe 3) à l'aide du dossier médical du patient. Les cahiers d'observation seraient conservés dans chaque maison médicale dans un espace sécurisé, puis transmis par voie postale au CHU d'Angers, ou collectés régulièrement par l'investigateur principal.

L'ensemble de la procédure présentée ci-avant est nommée V1 dans la suite du manuscrit.

V1 ayant été estimée trop complexe et coûteuse en temps (voir section « Identification des centres participants »), nous l'avons modifiée comme suit :

11.1.1. Suppression de la procédure d'inclusion

Les patients du groupe témoin seront recrutés par réponse à un questionnaire anonyme (Annexe 4). L'information sur l'étude est toujours délivrée par des affiches et à l'oral par les professionnels de santé, mais il n'y a plus d'investigateur dans les centres, ni de nécessité de cahier d'observation à compléter. Les critères d'éligibilité et les autres données seront tous recueillis au sein du questionnaire qui sera rempli de manière autonome. Pour limiter le risque de biais de classement, il est toutefois précisé de demander l'aide d'un professionnel en cas de difficulté.

11.1.2. Dématérialisation du questionnaire

Il sera possible de répondre au questionnaire en ligne sur une page Google Forms, à l'aide d'un QR code présent sur les affiches de présentation de l'étude (Annexe 5). Cette option limitera le nombre de questionnaires à collecter, et est supposée améliorer le taux de participation à l'étude. Les patients pourront également répondre au questionnaire en format papier pour favoriser l'inclusion des personnes plus âgées. Ces questionnaires seront conservés dans chaque établissement puis transmis par voie postale au CHU d'Angers, ou collectés régulièrement par l'investigateur principal.

11.1.3. Participation des officines

La simplification de la procédure rend possible la participation des officines. Leur participation doit permettre d'atteindre plus facilement le nombre de centres nécessaire et pour compléter le recrutement.

Cette version finale de la procédure d'identification et sélection des patients du groupe témoin est nommée V2. Un résumé comparatif entre V1 et V2 est proposé dans le Tableau II.

Tableau II : résumé des évolutions du protocole pour le recrutement du groupe témoin AMYVID

	V1	V2
Echantillon	Tous les patients se rendant dans les établissements de soins primaires participants	
Evaluation d'éligibilité	Par le patient	
Recueil des données	Par le médecin lors de l'inclusion	Par le patient, avec l'aide éventuelle du médecin/pharmacien
Centres de recrutement	Cabinets médicaux	Cabinets médicaux et officines
Support du questionnaire	Papier	Papier et numérique (QR code)

11.2. Identification des centres participants

Nous avons recherché des maisons médicales volontaires avec les critères suivants : cabinet de groupe d'au moins 4 médecins généralistes pour limiter le nombre de centres, présence d'au moins un Maître de Stage Universitaire (MSU) parmi les praticiens (supposée améliorer l'adhésion au projet de recherche), localisation en Maine-et-Loire pour assurer la comparabilité avec le groupe cas et restreindre les déplacements du doctorant. Il était nécessaire d'obtenir la participation de l'ensemble des médecins généralistes des maisons médicales pour pouvoir délivrer une information systématique sur l'étude à tous les patients.

Les maisons médicales ont été contactées par le doctorant par envoi d'un courriel sur l'adresse commune de la maison médicale à l'attention du(des) MSU du cabinet (adresse obtenue après appel téléphonique du secrétariat préalable), ou sur leur adresse personnelle si connue du doctorant. Un document d'information était joint, exposant les objectifs de l'étude et le rôle de l'investigateur tel qu'envisagé en V1. Il était proposé un entretien physique ou téléphonique pour présenter l'étude en détail avec notamment le modèle de cahier d'observation, et confirmer le souhait de participation.

En l'absence de réponse après 2 à 3 semaines, la maison médicale a été sollicitée une seconde fois, à nouveau par courriel, en se déplaçant sur place ou en rencontrant directement le MSU.

Au total, 24 maisons médicales ont été contactées entre août et octobre 2022. Trop peu étaient volontaires pour espérer atteindre le nombre de sujets nécessaires du groupe témoin (Figure 2).

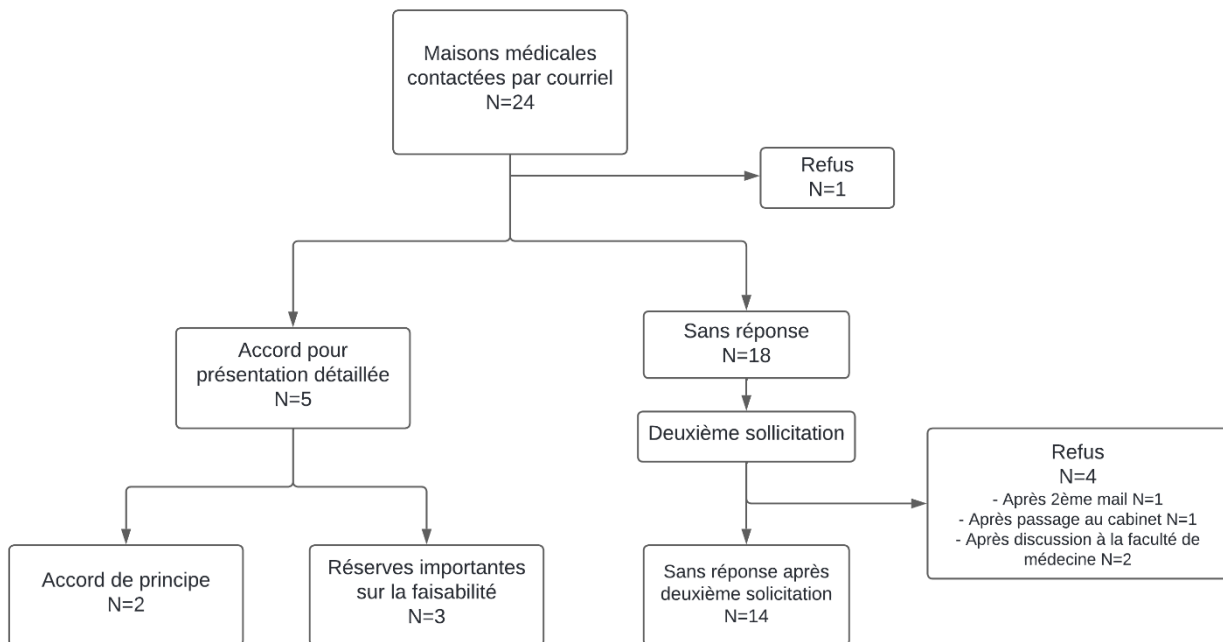


Figure 2 : identification des centres participants pour le recrutement du groupe témoin, selon V1

Les raisons des refus de participation étaient un manque de temps pour le recueil pour les 5 maisons médicales, un manque d'intérêt pour le sujet d'étude pour 3 d'entre elles, et la participation en cours à d'autres projets de recherche pour 3 d'entre elles.

Parmi les 5 maisons médicales ayant accepté la présentation détaillée, 3 étaient des terrains de stage ambulatoires dans lesquels le doctorant a passé un semestre.

Les réserves sur la faisabilité étaient : un temps de complétion du cahier d'observation jugé trop important, et la non-participation probable de plusieurs médecins du cabinet.

Ces difficultés ont été prises en compte pour l'élaboration de V2, permettant une nette amélioration de la participation à la recherche des établissements de soins primaires (Figure 3).

Des officines du département ont été sollicitées par présentation sur place de l'étude, et remise des documents en cas d'accord pour participation (affiche, questionnaire, fiche explicative (Annexe 6)).

Les 5 cabinets médicaux ayant accepté la présentation de l'étude dans sa version initiale ont été recontactés, ainsi que 3 nouveaux cabinets dont certains praticiens étaient connus personnellement par le doctorant.

Au total 10 officines et 8 cabinets médicaux participeront au recrutement du groupe témoin. Chaque établissement a reçu une ou plusieurs affiches de l'étude en format A4 ou A5, 15 à 20 questionnaires au format papier, une pochette plastifiée pour le recueil de ceux-ci.

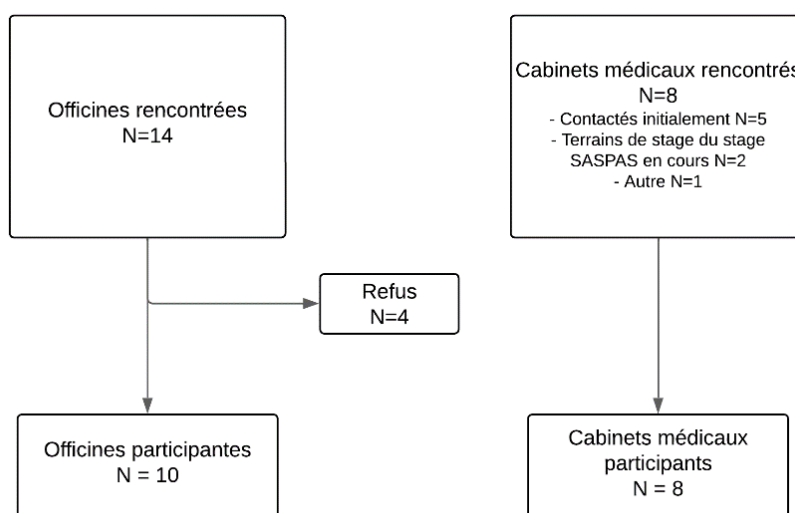


Figure 3 : identification des centres participants pour le recrutement du groupe témoin, selon V2

12. Durée de la recherche

Nous prévoyons une période d'inclusion du 01/02/2023 au 01/02/2024.

13. Analyse statistique

Nous prévoyons une analyse descriptive avec comparaison des caractéristiques entre les cas et les témoins, par des analyses univariées appropriées. Pour les variables continues, en cas de distribution normale un test-t sera réalisé, en cas de distribution non normale (identifiée par un test de Shapiro Wilk et visualisation graphique des variables) un test de Kruskal-Wallis.

Pour les variables catégorielles, un test du X2 sera effectué, ou un test exact de Fisher si les conditions ne sont pas réunies pour le test du X2.

Pour mesurer l'association entre un antécédent l'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie et l'infection Covid-19 grave, une analyse par régression logistique multivariée sera réalisée permettant d'ajuster sur les facteurs confondants mentionnés dans le protocole. L'appariement n'étant pas réalisé à un échelon individuel, une régression logistique conditionnelle n'est pas obligatoire.

14. Ethique

Le protocole de l'étude a été enregistré dans le registre CNIL du CHU d'Angers le 27 janvier 2023. L'avis favorable du comité d'éthique du CHU d'Angers a été obtenu le 08 février 2023 (Annexe 7).

RÉSULTATS

1. Groupe témoin

1.1. Déroulement de la recherche

Les établissements ont débuté leur participation en février ou mars 2023. Ils ont par la suite tous été recontactés par l'investigateur (par téléphone ou lors d'un passage physique) au moins une fois pendant la période d'avril à mai 2023 pour questionner d'éventuelles difficultés et insister sur l'importance de l'information orale pour encourager la participation à l'étude en complément des affiches.

Les questionnaires papier ont été récupérés sur sollicitation de l'investigateur en main propre ou par courriel, durant la période février 2023 - février 2024.

Devant la faible participation constatée dans les 6 premiers mois du recueil, les volontaires sains du Centre de Recherche Clinique (CRC) du CHU d'Angers ont été sollicités par courriel pour participer à l'étude. Nous avons estimé qu'ils pourraient être inclus dans le groupe témoin et répondre seuls au questionnaire sans risque important de biais.

1.2. Effectif

Du 15 février 2023 au 1^{er} mars 2024, 46 questionnaires ont été inclus dans le groupe témoin, 6 à partir de la version papier et 40 à partir de la version en ligne (Figure 4 et Figure 5).

L'effectif du groupe témoin atteint 10,6% de son objectif initial à l'issue des 12 mois de recrutement.

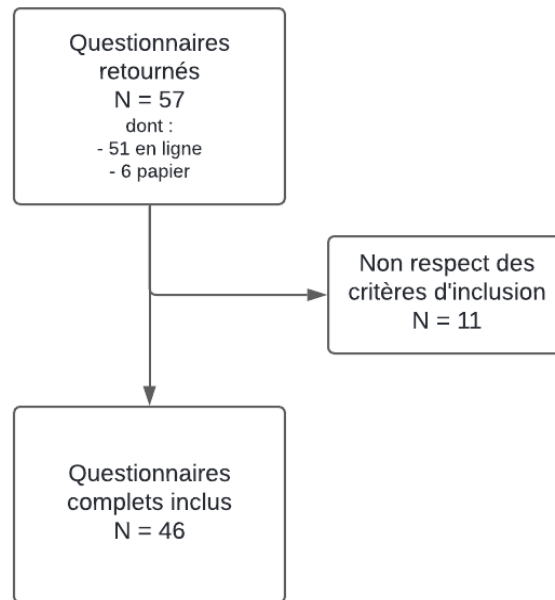


Figure 4 : nombre de réponses global

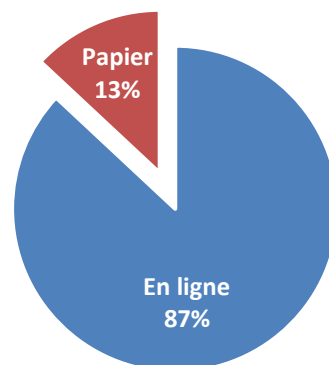


Figure 5 : répartition du mode de recueil des questionnaires

1.3. Cinétique d'inclusion

Pendant les 4 premiers mois de l'étude, en moyenne 6.5 questionnaires en ligne ont été inclus par mois. Il y a ensuite eu une stagnation des réponses pendant la période juin-octobre 2023, avant une reprise des inclusions après l'envoi du questionnaire aux volontaires du CRC du CHU d'Angers (Figure 6).

Trois questionnaires papier ont été récupérés dans des cabinets médicaux au cours de mon SASPAS avant le 1^{er} mai 2023, et 3 autres à la clôture du recrutement en contactant tous les centres participants.

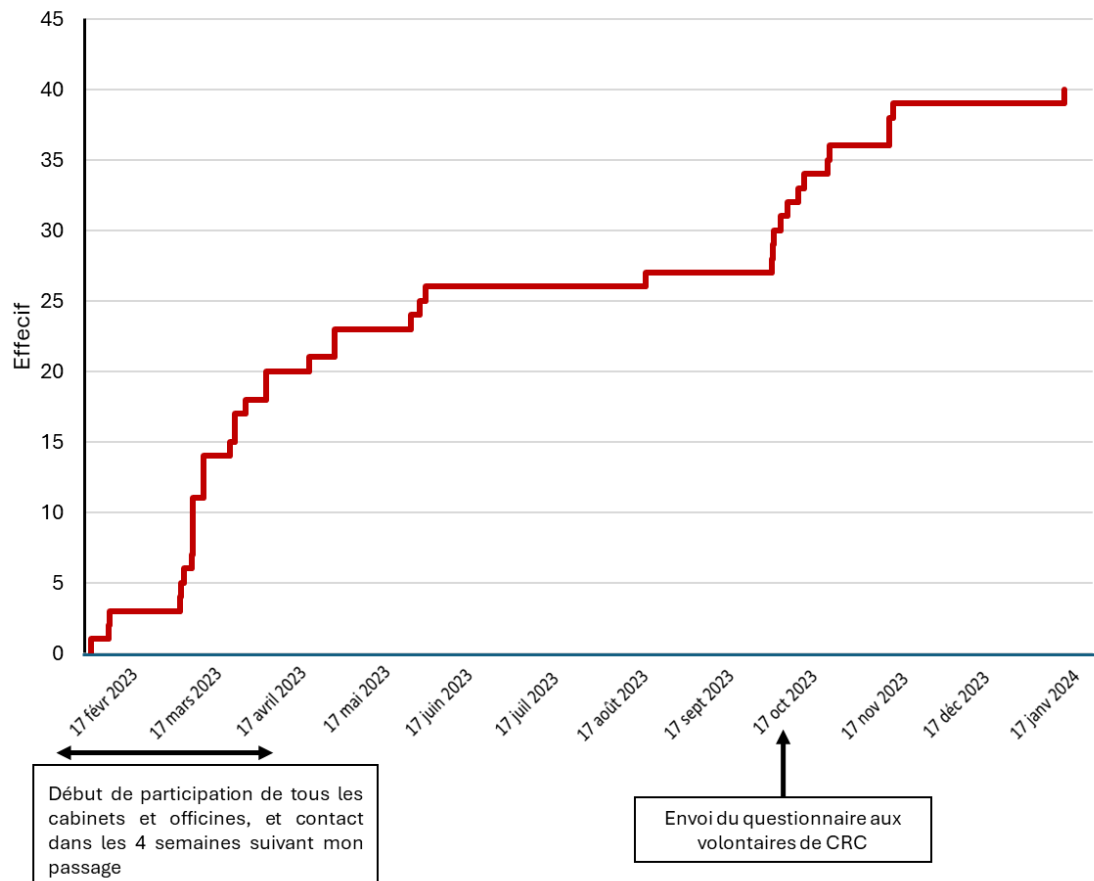


Figure 6 : évolution cumulée des réponses aux questionnaires en ligne pendant la période de recherche

1.4. Caractéristiques de la population

Les volontaires étaient des femmes à 69,6%. Plus de 70% étaient âgés de moins de 50 ans. Treize pourcents des volontaires avaient une comorbidité. La prévalence de l'amygdalectomie et celle de l'adénoïdectomie était d'environ 30% (Tableau III).

Tableau III : caractéristiques démographiques et cliniques du groupe témoin

Caractéristiques	Groupe témoin (N=46)
Sexe, féminin – nombre (%)	32 (69.6)
Âge, inférieur à 50 ans – nombre (%)	33 (71.7)
Comorbidités – nombre (%)	
Diabète sous traitement médicamenteux	2 (4.3)
IMC > 30 kg/m ²	2 (4.3)
Maladie respiratoire chronique	1 (2.2)
Insuffisance cardiaque	0 (0.0)
Hépatopathie chronique	1 (2.2)
Hémopathie	0 (0.0)
Cancer diagnostiqué < 1 an	1 (2.2)
Traitement immunosuppresseur	0 (2.2)
Aucune comorbidité	40 (87.0)
Amygdalectomie – nombre (%)	12 (26.1)
Adénoïdectomie – nombre (%)	15 (32.6)
Appendicectomie – nombre (%)	8 (17.4)

1.5. Arrêt de l'étude AMYVID

Le groupe témoin constitué avant le groupe cas car nécessitant moins de démarches réglementaires est défaillant quantitativement et qualitativement. Le faible effectif entraîne une perte de puissance importante pour répondre à la question de recherche. De plus, la population recrutée est majoritairement féminine, jeune et sans facteur de risque de COVID-19 grave. Une absence de comparabilité avec le groupe cas est prévisible à cause de ce biais de sélection.

L'intérêt porté à la question de recherche par les patients comme par les professionnels de santé semble diminuer à mesure que la COVID-19 devient objet de lassitude plus que sujet d'intérêt. De plus, la difficulté de rechercher des volontaires éligibles sur la base d'une déclaration d'infection COVID-19 au cours d'une période donnée ancienne de plus de 2 ans va grandissant. Il est donc inopportun d'envisager des alternatives pour compléter le recrutement du groupe témoin en prolongeant la recherche.

Nous jugeons pertinent dans ce contexte de ne pas entamer le recrutement du groupe cas, eu égard aux perspectives décevantes d'utilisation des données contrairement à l'investissement personnel et financier (envoi postal des lettres d'information) restant à fournir.

DISCUSSION

1. Les difficultés de la recherche : peu attrayant mais réel

Les principaux résultats de l'étude consistent donc en leur absence, faute de recrutement suffisant dans le groupe témoin. Le taux de recrutement atteint de 10,6% de l'effectif requis, est particulièrement faible et interroge. Plutôt que masquer l'échec en abandonnant complètement le projet, il est apparu au contraire judicieux d'en rechercher les causes. Peut-on identifier des facteurs explicatifs circonstanciels et/ou structurels ? Existe-t-il des difficultés spécifiques à la recherche en soins primaires ?

Les journaux scientifiques sont plus volontiers attirés par les succès, les résultats significatifs, les preuves évidentes. C'est le biais de publication, selon lequel le résultat d'une étude influence la probabilité qu'elle soit publiée ainsi que son niveau de visibilité (38). Ceci peut donner à voir pour un œil jusque-là extérieur une vision déformée de la réalité de la recherche clinique. En effet, de façon plutôt insoupçonnée, le bien-fondé de cette démarche est motivé par la fréquence des difficultés de recrutement de patients pour la recherche. Entre un tiers et la moitié des essais cliniques randomisés doit rallonger la durée de recrutement initialement prévue. Quarante à 70% n'atteignent pas l'objectif de recrutement initial ; ce qui entraîne souvent une diminution de la cible de recrutement en cours d'étude (39,40). D'après Kasenda et al. dans une étude portant sur 1017 essais cliniques randomisés menés entre 2002 et 2003 en Suisse, en Allemagne et au Canada, ce sont même presque 10% qui sont arrêtés par insuffisance du recrutement (41).

Les informations portant spécifiquement sur la recherche en soins primaires sont limitées mais semblent concordantes. Une étude portant sur 34 essais cliniques en soins primaires au Royaume-Uni entre 2000 et 2005 montrait qu'une extension de la période de recrutement avait été nécessaire dans 70% des cas.

D'autres stratégies ont également été employées : utilisation d'autres méthodes de recrutement que celles prévues, diminution de la puissance de l'étude, achèvement de l'étude avec un nombre de patients inférieur à celui prévu (42). La difficulté est également retrouvée en France, notamment pour des études d'envergure nationale récentes et menées par des médecins généralistes.

C'est le cas de l'étude SAGA, devant permettre d'évaluer l'intérêt des statines en prévention primaire chez les personnes de plus de 75 ans. Le protocole au début des inclusions prévoyait d'inclure 2430 patients sur une période de 12 mois à partir de juin 2016 et une fin d'étude en 2019 (43). Après 6 mois, 332 patients avaient été inclus, pour un objectif quatre fois supérieur (44). Finalement, la période d'inclusion a été étendue à 36 mois, pour un recrutement de 1230 patients, soit 51% de l'effectif cible de départ, et des résultats toujours en attente de publication (45).

Citons également l'étude BECOMEG, qui a évalué l'efficacité d'une corticothérapie orale dans le traitement des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) en médecine de ville. La durée d'inclusion prévue initialement – non précisée – a été allongée de 2 ans, avec un nombre final de 175 patients inclus. Cet effectif représente 43% du nombre de sujets nécessaires (NSN) recalculé à 404 patients en cours d'étude (après la parution d'une publication scientifique modifiant l'estimation du taux d'échec du traitement de référence). Ce résultat met en avant la difficulté de recrutement dans l'étude, d'autant plus que le protocole devait initialement permettre l'inclusion de 1014 patients (46).

La difficulté de recrutement est donc un problème d'actualité et d'intérêt, en particulier pour la recherche en soins primaires dont le nombre, l'envergure et la qualité des projets sont croissants.

2. Identification des difficultés

Nous développons une réflexion inspirée des méthodes d'analyse systémique d'un évènement indésirable associé aux soins (EIAS) recommandées par l'ANSM et la HAS (47,48). Ce sont des procédés ayant pour objectif l'amélioration de la sécurité des soins par une modification des pratiques émanant de l'analyse approfondie d'un EIAS. Ils comprennent une présentation chronologique des évènements, une recherche des causes des dysfonctionnements mis en évidence, un plan d'action et de suivi.

Après avoir abordé la conception et la conduite de la recherche en MATÉRIELS ET MÉTHODES et RÉSULTATS, nous souhaitons de façon analogue identifier les causes probables des difficultés rencontrées dans AMYVID pour proposer, à l'aide de la littérature existante, des points d'attention pour la conduite d'un projet de recherche en soins primaires.

Briel et al. ont réalisé une revue de la littérature (49) puis une enquête qualitative auprès de différents professionnels impliqués dans la recherche clinique (50) sur les échecs de recrutement dans les essais cliniques. Ils proposent une catégorisation des différentes raisons pouvant y participer. Sont à rechercher des difficultés en rapport avec le financement de l'étude, son design, l'équipe de recherche, l'environnement de la recherche, les participants. Ces quatre derniers facteurs sont les mêmes que ceux identifiés par Cascio dans le contexte spécifique des soins primaires, lors d'une enquête qualitative auprès des investigateurs de BECOMEG (51). Nous reprenons donc cette structure pour identifier les points d'achoppement dans le cas d'AMYVID.

2.1. Difficultés liées au design de l'étude

2.1.1. Etudier vraisemblance et faisabilité du projet

Était-il légitime d'espérer achever le recrutement de 400 patients dans le groupe témoin de l'étude selon les conditions établies par le protocole ? Cette question prend inévitablement à posteriori des accents de question rhétorique mais révèle en fait un élément essentiel : nécessité statistique et faisabilité effective d'un recrutement ne vont pas de pair par principe. Le risque est de tenir pour logique que l'effectif souhaité est atteignable pour la seule raison qu'il a été calculé nécessaire. Cette tendance à un optimisme excessif qui confine à l'irrationnel contribue à surestimer le nombre de patients pouvant être inclus dans une étude avant de voir leur nombre chuter quand celle-ci démarre ; c'est la « Lasagna's law » décrite dans la littérature, du nom de son théoricien (52). Plusieurs précautions limitent ce risque avant le début de l'étude.

Premièrement, estimer le nombre de patients probablement éligibles à la recherche dans la population étudiée, et le mettre en rapport avec le NSN (53).

La marge entre les deux doit être suffisamment importante pour compenser les différentes raisons de non-inclusion (patient non informé ou inclusion non proposée, refus de participer, perdu de vue). Il est d'ailleurs probable que cette nécessité soit particulièrement vraie en soins primaires du fait de certaines spécificités. Nous évoquons ici les principales, dont certaines seront réabordées plus en détail.

La multiplicité de cabinets de taille limitée implique la participation de nombreux professionnels travaillant chacun de manière indépendante, avec un risque accru de perte d'information et/ou problèmes de communication. Le caractère très divers de la population, non sélectionnée sur des critères d'âge ou de pathologie, impose un recrutement assez espacé dans le temps, séparé par de nombreuses personnes non concernées par le sujet de recherche. Ceci contribue au risque d'oubli de la part des professionnels. Enfin, la contrainte du temps disponible pour la recherche, qui vient en surplus d'une activité de soin régie par des horaires de consultation rapprochés, est un facteur important pouvant limiter l'inclusion de patients pourtant éligibles. Pour ces raisons, il semble raisonnable de viser l'inclusion de 10 à 30% de la population éligible dans l'échantillon étudié (54).

Ce travail préalable a manqué d'approfondissement dans l'étude AMYVID pour le recrutement des témoins, qui a été jugé réalisable à partir du seul nombre de cas incidents dans le Maine-et-Loire pendant la période d'intérêt de l'étude (78 759 cas le 26 novembre 2021 depuis le début de l'étude). Quelques étapes supplémentaires nous permettent d'estimer à environ 52 000 les cas sans gravité survenus avant vaccination, soit environ 6,5% de la population du département (55-57). La patientèle active globale des officines et cabinets participants approximée autour de 60 000, on peut de manière assez large considérer qu'entre 3000 et 4000 patients remplissent les critères d'éligibilité. Le NSN correspondrait ainsi à 10-15% de la population cible de l'étude. Ce calcul assume plusieurs postulats probablement imparfaits (égale répartition des infections COVID sur le territoire, représentativité de la population fréquentant les établissements de santé par rapport à la population générale,) mais offre – a posteriori – un aperçu suffisant pour appuyer la crédibilité de l'objectif de recrutement du groupe témoin, au moins en termes de dimensionnement de l'étude.

L'étape suivante recommandée est la réalisation d'une étude pilote/de faisabilité, qui consiste à tester le protocole de l'étude à petite échelle. L'objectif n'est pas de répondre à l'hypothèse de recherche, mais de vérifier la conformité du déroulement de la recherche avec les étapes telles qu'elles sont planifiées en « Matériel et méthodes » du protocole. Il est possible d'identifier des difficultés insoupçonnées variées (clarté d'un questionnaire, problèmes rencontrés par les investigateurs, nombre de patients éligibles sur une période donnée,...) (58). Celles-ci peuvent être corrigées par une modification mineure, ou nécessiter une adaptation plus conséquente (augmentation de la durée de l'étude, ouverture d'autres centres, etc.). Cette précaution est unanimement conseillée par des effecteurs de la recherche en soins primaires dans une étude qualitative menée au Royaume-Uni en 2016 (59). Sans aller jusqu'à conduire une étude préalable, comptabiliser lors d'un essai le nombre de personnes qui auraient été recrutées pendant une semaine dans une officine et un cabinet médical aurait sans doute révélé un résultat plus faible qu'attendu et permis d'en interroger les raisons.

2.1.2. Porter une attention particulière à la procédure d'inclusion

Les démarches nécessaires pour l'inclusion des patients du groupe témoin AMYVID ont été considérablement simplifiées au cours de l'élaboration du protocole. Les critères d'éligibilité sont peu nombreux et simples, et les données à recueillir sont objectives et ne nécessitent pas d'expérience de la recherche. Il n'y a pas de risque de difficulté au maintien dans l'étude puisqu'il s'agit d'un recueil transversal sans suivi. Surtout, le recrutement n'incombe pas directement aux soignants ce qui réduit drastiquement la contrainte administrative. Ces caractéristiques sont décrites dans la littérature comme facilitant à la fois la participation des médecins généralistes et favorisant le recrutement de patients (19,60,61).

Cependant, l'autonomie quasiment complète laissée au patient dans la procédure peut avoir eu un effet paradoxal. Elle a très probablement contribué à diminuer l'investissement des professionnels de santé qui ont perçu leur rôle comme de moindre importance voire accessoire.

Le seul rôle d'information qui leur était dévolu était toutefois crucial puisqu'il s'agissait de la seule source de communication de l'étude en complément des affiches, qui bien qu'utilisées en nombre dans les cabinets médicaux (6 en moyenne par salle d'attente dans une enquête auprès de 50 médecins généralistes niçois (62)) sont d'efficacité incertaine (63). Cela a aussi privé de l'effet positif de la relation de confiance entre le patient et son médecin traitant qui peut favoriser sa participation (64).

2.2. Difficultés liées à l'équipe de recherche

2.2.1. Tenir compte de l'expérience et de la motivation de l'équipe

La recherche a été conduite dans des officines et cabinets médicaux de groupe, avec l'objectif d'une implication collective de l'ensemble des professionnels. Ce défi a pu être sous-estimé dans la méthodologie employée pour former et informer le personnel. Il s'est avéré impossible pour des raisons logistiques (multiplicité des centres et des emplois du temps) de rencontrer personnellement tous les soignants au lancement de l'étude. L'explication détaillée des critères de participation, de la nécessité d'une communication personnalisée au patient, etc. ont été délivrés lors d'un rendez-vous avec le médecin/pharmacien qui avait été sollicité individuellement, éventuellement accompagné d'une partie de ses collègues. La responsabilité de partager cette formation leur était déléguée à cet instant. Cette distinction de personne référente pour le projet de recherche au sein de chaque centre n'a toutefois pas été formalisée dans le protocole, et est un rôle pour lequel l'expérience est un facteur déterminant de succès (59).

Nous n'avons pas interrogé dans l'étude l'habitude vis-à-vis de la recherche. La transmission des informations et consignes a ainsi pu être lacunaire ou absente, ou rendue plus difficile par un exercice de groupe mais non coordonné pour la plupart des établissements recrutés, avec l'absence de temps dédié pour coordonner des projets de santé pluriprofessionnels. J'ai constaté la méconnaissance partielle ou complète de la participation à l'étude d'une partie du personnel lors de mes sollicitations au cours de l'inclusion.

Sur le plan individuel, le degré d'investissement de chaque professionnel est très probablement hétérogène et difficile à anticiper. On constate dans la littérature que les médecins ayant accepté d'être investigateurs en soins primaires sont fréquemment inactifs, c'est-à-dire qu'ils ne réalisent finalement aucune inclusion. Cette problématique a notamment concerné les études SAGA et BECOMEG précédemment citées pour lesquelles le taux de médecins actifs à mi-parcours était respectivement de seulement 44 et 15% (44,51). Certains facteurs influent sur ce résultat : facilité d'utilisation des outils du protocole, simplicité des critères d'inclusion, rémunération, etc. mais on peut questionner plus généralement l'origine de cette inconstance de motivation des généralistes pour la recherche, même chez les plus intéressés au départ.

Je crois qu'une des raisons réside dans le fait qu'il s'agit d'une activité qui reste inhabituelle voire exceptionnelle et qui n'est pas vue – pour les professionnels aussi bien que pour les patients – comme faisant partie de la normalité des soins pour en améliorer la qualité. Ce déficit d'une « culture de la recherche » est particulièrement présent en soins primaires (60) et contribue à la difficulté d'implication des professionnels. Il est donc nécessaire de disposer d'un cadre pour soutenir les médecins volontaires en facilitant une participation à la fois régulière et durable à la recherche, ayant pour effet d'entretenir l'intérêt des médecins et d'améliorer - par l'expérience acquise - l'efficacité globale de l'équipe de recherche.

Ce rôle est celui des réseaux de recherche en médecine générale, connus dans la littérature sous le terme de *Primary Care Practice-Based Research Networks* (PBRN). Ceux-ci sont très développés au Royaume-Uni, au Canada et aux Etats-Unis ; une étude menée en 2011 y révèle l'existence de 131 PBRN en soins primaires qui couvrent 15% de la population du pays (65) ! Leur développement est permis par un soutien institutionnel conséquent et sur le long terme. La France accuse un retard en la matière, et les réseaux régionaux sont peu connus ou simplement inexistants. En 2017 lors d'une enquête nationale, 40% des DMG déclarent ne pas encore disposer d'un réseau d'investigateurs (9).

Leur développement est cependant en progrès et devrait faciliter le recrutement de médecins généralistes en ciblant directement les professionnels plus susceptibles de participer.

Par ailleurs, l'intégration de pharmaciens, préparateurs en pharmacie et secrétaires médicales comme parties prenantes de l'étude a probablement accentué le manque d'implication des participants, du fait de leur absence de sensibilisation à la recherche clinique : objectif, fonctionnement, procédures, etc. Il semble pour autant que l'intuition de ne pas réserver la recherche aux seuls médecins reste intéressante dans le contexte des soins primaires, en touchant une population plus large et plus représentative. C'est le cas par exemple au Canada par le biais du *Canadian Primary Care Research Network*, réseau national interdisciplinaire en soins primaire financé par le gouvernement, ou au Royaume-Uni grâce à la branche « *Primary care* » du *National Institute for Health and care Research*. S'il n'y a pas d'équivalence à cette échelle en France, une des solutions peut se trouver dans les Maisons de Santé Pluriprofessionnelles Universitaires (MSPU) créées en 2017. Ces établissements doivent remplir des conditions de participation à la recherche et d'enseignement par la présence de MSU, d'enseignants et chefs de clinique de médecine générale, et de réalisation de recherche en soins primaires (66). Ceci offre les moyens d'une recherche collaborative entre les différents professionnels d'un territoire.

2.2.2. Ne pas sous-estimer la charge de travail des porteurs du projet

AMYVID a-t-elle manqué de cerveaux (en nombre ou en qualité) ? A vous d'en juger. Mais l'étude a assurément souffert d'un manque de mains. Pour passer de la théorie à la pratique (ou du protocole à l'application), un travail important et non dématérialisable a été nécessaire. Appels téléphoniques et déplacements ont demandé un temps conséquent et auraient gagné à être plus condensés et répétés à fortiori avec le faible recrutement rapidement constaté dès les premières semaines. Le nombre important de centres propre aux soins primaires qui a déjà été évoqué multiplie les interventions à effectuer. Il aurait ici été nécessaire de réaliser ce travail à plusieurs, dans le cadre d'une thèse collective par exemple.

Il est également conseillé de concevoir une stratégie de communication autour du projet pour faciliter l'adhésion initiale et son maintien dans la durée dans l'étude des professionnels participants. Ceci peut inclure notamment une communication écrite sur l'avancement du projet, des remerciements et encouragements, des rappels des critères d'inclusion (67). En plus de l'attention sur le contenu, la forme semble aussi jouer un rôle important. L'apport de techniques marketing (esthétique des documents, stratégie d'évolution progressive de la communication) aurait en effet permis de maximiser le recrutement de médecins généralistes pour une étude en soins primaires menée au Royaume-Uni (68). Ces préoccupations qui peuvent sembler secondaires ou plus éloignées du cœur de la recherche incombent toutefois aux responsables du projet, qui doivent prévoir le temps et/ou le budget nécessaires à la mise en œuvre d'une communication efficace, non seulement à la phase initiale mais tout au long de l'étude.

2.3. Difficultés liées à l'environnement de la recherche

2.3.1. S'adapter au contexte des soins primaires : optimiser l'utilisation du temps disponible à la recherche

Le constat est classique : le manque de temps est l'un des freins principaux à la participation à la recherche des médecins généralistes (19,51). Il s'explique par la durée limitée de consultation, leur nombre important dans un système de rémunération à l'acte, la surcharge d'activité provoquée par la baisse de la démographie médicale. Un des défis connus consiste donc à rentabiliser le temps alloué. Nous avons évoqué la diminution de la lourdeur administrative ; un autre aspect consiste à décharger le médecin du screening des patients pour le solliciter exclusivement pour les personnes éligibles. Le travail de présélection peut être réalisé par les chercheurs/attachés de recherche clinique. Il s'agit d'une mesure efficace, en témoigne son utilisation pour conduire le recrutement australien de l'essai ASPREE par exemple, où 16 000 patients ont été inclus et suivis par leurs médecins généralistes, dans une étude qui fait référence sur la question du bénéfice d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire cardiovasculaire chez les patients âgés en bonne santé (69,70). La principale limite est le coût important de la méthode.

Une autre possibilité en plein développement est d'utiliser les données médico-administratives recueillies dans des bases de données utilisées dans le système de santé. La principale base publique est le Système National des Données de Santé (SNDS), qui regroupe essentiellement des données de remboursement de l'assurance maladie, du système hospitalier via la base du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI), des cause médicales de décès (71). Cependant, les informations médicales les plus complètes pour les soins primaires sont retrouvées dans les dossiers médicaux des patients - en anglais *Electronic Health Records* (EHR) - utilisés par les professionnels de santé.

Ces systèmes, fournis par des organismes privés, proposent des fonctionnalités et une gestion des données hétérogènes, avec globalement un manque de structuration du recueil (72). De plus, il existe en France de nombreux EHR concurrents pour les soins primaires, dont l'interopérabilité est médiocre. La standardisation des données recueillies est pourtant un des enjeux majeurs pour faire progresser la recherche en soins primaires. Elle rend envisageable la réalisation d'études observationnelles sur données, ou permet un screening des dossiers médicaux pour contacter seulement les patients à priori éligibles pour un recueil de données complémentaires et/ou une intervention thérapeutique (73). Cette étape d'étude des dossiers peut même être automatisée via des systèmes dédiés, les *Clinical Trial Recruitment Support System* (74).

En parallèle de ce travail de fond, une base de données nationale spécifique aux soins primaires est en cours de constitution : la *Platform for Data in Primary care* (P4DP). Fruit d'un consortium public-privé comprenant notamment le CNGE, elle prévoit le recrutement d'assistants de recherche et de 2000 médecins généralistes, permettant stockage et utilisation optimaux des données recueillies lors des soins courants, pour la recherche clinique, la surveillance épidémiologique, l'évaluation de la qualité des soins (75). La constitution de l'équipe complète du projet s'étend de 2023 à 2025, et l'intégration des données dans la base est effective depuis février 2024.

Il semble qu'AMYVID illustre bien la difficulté actuelle à laquelle sont confrontés les soins primaires pour la question du recrutement des participants. L'étude aurait beaucoup bénéficié d'un screening informatique automatisé des dossiers-patient pour fournir la liste des personnes majeures à priori éligibles, car dans la cible d'âge et ayant contracté le COVID-19 pendant la période définie. Il aurait été ensuite possible de rechercher l'absence de vaccination préalable à l'infection et le consentement à la recherche par un contact ciblé, et se prémunir ainsi de la nécessité d'une information systématique « à l'aveugle » pour tous les patients vus dans le soin courant.

C'est l'option qui a malgré tout été choisie, faute d'avoir un accès facile à une telle base de données, mais cette mesure est peu efficiente pour les cliniciens qui devaient interroger beaucoup pour recruter peu (rappelons l'estimation de 6,5% de personnes remplissant tous les critères d'inclusion en population générale). La demande d'intégrer la recherche en filigrane du soin courant était trop ambitieuse et n'a pas pris en compte la spécificité de l'organisation des soins primaires. Les alternatives évoquées n'étaient cependant pas suffisamment matures pour être employées pour AMYVID, mais devraient l'être dans le futur. Le soutien de ces évolutions est vraisemblablement un axe important du développement de la recherche en soins primaires.

2.3.2. Mesurer l'importance du timing

La période temporelle et le contexte général pendant lesquels l'étude se déroule peuvent retentir significativement sur sa bonne conduite, sans que cela soit spécifique aux soins primaires.

Ici, les 12 mois qui ont séparé l'idée de la recherche de son application ont été préjudiciables au recrutement. S'agissant d'une étude sur une pathologie à caractère épidémique, il aurait été souhaitable de pouvoir conduire au plus tôt les inclusions de pair avec le soin, pour surfer sur la dynamique des premières vagues. Malheureux paradoxe, c'est dans cette période la plus propice d'un point de vue de la recherche que les cliniciens (investigateurs de l'étude compris) étaient les moins disponibles en raison d'une surcharge de l'activité de soin, expliquant en partie le délai de démarrage de l'étude.

Comme évoqué précédemment, on suspecte une difficulté pour les patients à se rappeler de la période de survenue de leur infection COVID-19 à mesure qu'elle s'éloignait ; phénomène aggravé par la survenue ultérieure d'éventuelles réinfections. Des retours informels de patients et professionnels de santé laissent à penser que le contexte politique et sanitaire autour de la pandémie a modifié l'appréciation sociétale de la recherche en rapport avec le COVID-19. Au fil des vagues épidémiques, confinements successifs, de la surexposition médiatique, etc. on serait passé d'une priorité collective à une lassitude, un inintérêt voire une méfiance vis-à-vis de tout ce qui concerne l'infection. Enfin, l'obtention d'une haute couverture vaccinale et la diminution de la virulence des variants ont affaibli la pertinence – ou au moins l'urgence – de l'étude.

2.4. Difficultés liées aux participants

Nous n'avons pas identifié de problématique liée aux participants pour notre étude. Elles existent principalement dans les essais cliniques où peuvent se poser entre autres des difficultés d'acceptabilité de la randomisation et des procédures, la perte de motivation au cours du suivi, la nécessité d'une compensation financière ou non, sans spécificité relative aux soins primaires (49).

3. Comparaison à la littérature

On retrouve dans d'autres études en soins primaires des éléments de la procédure de recrutement proches de celle d'AMYVID, nous permettant d'étayer la réalité des difficultés soupçonnées.

Dans une étude menée en 2015 à Paris, Chloé Leneuf a évalué les connaissances des patients diabétiques de type 2 consultant en médecine générale sur leur pathologie (76). Un auto-questionnaire anonyme devait être donné par les médecins généralistes participants à tous les patients diabétiques de type 2 majeurs venant pour tout motif en consultation. Dix-sept médecins ont été volontaires parmi les 150 contactés par téléphone.

A l'issue d'une période d'inclusion de 9 mois, 87 questionnaires ont été recueillis par 9 médecins généralistes. L'auteur note un manque de puissance dû au faible effectif recruté, sans en discuter les raisons.

L'étude se rapproche d'AMYVID par la nécessité de sélectionner des patients éligibles au sein de l'activité quotidienne de soins parmi l'ensemble de la patientèle, et par l'utilisation d'un auto-questionnaire. Elle s'en différencie en attribuant au médecin la remise du questionnaire aux seules personnes concernées.

On note la faible proportion de médecins volontaires pour une recherche pourtant au cœur de l'activité courante du généraliste, et dont la participation est relativement peu coûteuse en temps. La moitié des médecins n'ont finalement recueilli aucun questionnaire malgré leur accord initial. Les médecins actifs ont inclus en moyenne 10 patients, qui correspond *a priori* à une part minoritaire de leur patientèle diabétique. Nous pouvons suspecter en premier lieu un défaut d'information aux patients éligibles qui sont vraisemblablement presque tous venus au moins une fois en consultation pendant la période d'inclusion. D'autres facteurs ont pu intervenir : refus de participation (information non recueillie dans l'étude), manque de compréhension du questionnaire – risque limité par un test préalable auprès d'un petit nombre de patients - ou oubli de retourner l'exemplaire complété au médecin.

Il aurait été intéressant de connaître la patientèle diabétique exacte de chaque médecin traitant, et le pourcentage de questionnaires retournés sur l'ensemble des questionnaires distribués pour une analyse plus fine. On relève néanmoins par rapport à AMYVID une même faiblesse du recrutement, et des difficultés rencontrées analogues pour le recrutement et l'implication des médecins généralistes, le screening individuel peu efficace de la population de l'échantillon.

On retrouve cependant de manière très intéressante un usage plus fructueux de l'auto-questionnaire dans une étude consacrée à la migraine en médecine générale (77). La recherche a été conduite auprès de la patientèle de 5 généralistes dans 3 cabinets différents, consultant pour tout motif sur une période de 5 mois.

La différence notable par rapport aux études précédentes est qu'il était proposé à tous les patients de compléter et rendre le questionnaire, bien que l'étude ne concerne que les patients migraineux. Les patients non céphalalgiques n'avaient qu'un seul item à compléter, et les autres patients devaient compléter l'ensemble du questionnaire. Celui-ci comportait d'une part les items permettant de classer la céphalée comme migraine ou non, puis de classer la sévérité de la céphalée. Avec cette procédure, 942 questionnaires ont été retournés, dont 272 de patients céphalalgiques, 152 avec un diagnostic de migraine, parmi lesquels 100 questionnaires complets ont été inclus pour analyse.

Le recueil systématique dans une population sans aucune présélection par des critères d'inclusion a ainsi permis la constitution d'un effectif éligible remarquable vus la durée et le nombre de centres de recueil, et ce malgré la prévalence attendue de la migraine autour de 10 à 15% en population générale. Nous ne disposons malheureusement pas de détail sur les modalités de distribution des questionnaires : laissés en salle d'attente, donnés en main propre par le médecin, à disposition au secrétariat ? C'est en tout cas une alternative qui semble séduisante car elle offre de bonnes garanties d'une information aux patients, et simplifie dans une certaine mesure le travail des professionnels de santé qui n'ont pas à connaître les critères d'inclusion de l'étude. Il faut néanmoins considérer deux limites à cette procédure : elle est coûteuse en ressources humaines et économiques du fait du temps d'analyse supplémentaire des données exclues et du nombre de questionnaires/notices d'information à fournir ; par ailleurs elle soulève une question éthique puisqu'elle entraîne un recueil de données de patients ne remplissant pas les critères d'inclusion de l'étude, et que l'on pourrait donc juger excessif.

CONCLUSION

Ce retour d'expérience de la conduite de l'étude AMYVID ne peut prétendre être un état des lieux exhaustif des difficultés de la recherche en soins primaires. Il révèle toutefois la multiplicité et la spécificité des facteurs rentrant en compte autour de ce vaste sujet. La difficulté de recrutement, qui a été le point d'entrée dans ce thème, n'en est que l'un des aspects. Elle relève à la fois de considérations techniques, pratiques, de méthode, mais aussi d'un contexte plus large qui a été aperçu au fil du manuscrit. Je distingue trois axes d'intérêt pour le développement de la recherche en soins primaires.

Axe de formation : susciter un intérêt pour la recherche et accompagner les professionnels des soins primaires.

La recherche est peu abordée au cours du troisième cycle de médecine générale. Elle est essentiellement découverte individuellement par le biais de la thèse d'exercice, et ne concerne pas nécessairement les soins primaires. Améliorer l'information aux internes des projets de recherche à l'échelle locale et nationale, des parcours de formation envisageables, etc. pourrait favoriser la croissance de la FUMG et favoriser l'émergence de nouveaux professionnels impliqués dans la recherche, en tant qu'investigateurs, mais également à la conception et la direction de la recherche en soins primaires. Les projets d'accompagnement vers la recherche des internes intéressés au sein de la maquette du DES comme cela a été expérimenté à la faculté d'Angers vont dans ce sens et doivent être facilités (78).

Axe économique : permettre la structuration des réseaux et des projets d'ampleur.

Déjà suggérée à plusieurs reprises, l'augmentation des fonds alloués à la recherche en soins primaires trouverait son utilité pour constituer des réseaux durables et coordonnés, rendant possible des projets à plus grand échelle et de meilleur niveau de preuve. Elle viendrait par ailleurs rééquilibrer la loi d'inverse opportunité, pour une certaine forme de justice sociale.

Axe sociétal : créer une culture de recherche dans les lieux de soins primaires

Un travail de communication et de vulgarisation autour de la recherche médicale pourrait être fait auprès de la population générale, pour permettre une meilleure adhésion à celle-ci et éviter des incompréhensions liées à une méconnaissance de son fonctionnement (particulièrement observées au cours de la pandémie de COVID-19). Pour les soins primaires, il serait également utile de diffuser les bénéfices d'une recherche sur les problèmes de santé les plus fréquents et dans les lieux de soins courants pour faire intégrer collectivement la possibilité de participer à la recherche en dehors de l'hôpital et sans restriction à certaines pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Document de travail. Lexique ou glossaire de termes à utiliser dans les productions HAS pour les soins délivrés en dehors des établissements de santé. [Internet]. 2015 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/3.3_lexique_soins_de_ville.pdf
2. Kandel O, Bousquet MA, Chouilly J. Manuel théorique. 41 concepts nécessaires à l'exercice de la discipline. GMSanté édition [Internet]. 2015 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/805/fichier_fiche3_soins_primaire51e8e.pdf
3. Bourgueil Y, Ramond-Roquin A, Schweyer FX. 1. Qu'appelle-t-on « soins primaires » ? In: Les soins primaires en question(s) [Internet]. Rennes: Presses de l'EHESP; 2021 [cité 9 févr 2024]. p. 5-13. (Débats Santé Social). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-soins-primaires-en-question--9782810908820-p-5.htm>
4. Afonso MM, Bénard A, Chapron A, Chau K, Doussiet E, Guillemin F, et al. Les soins primaires : une définition du champ pour développer la recherche. *Epidemiology and Public Health = Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. mars 2018;66(2):157-62.
5. WONCA Europe The European definition of general practice/family medicine, Geneva, Switzerland, 2002.
6. World Health Organization. Soins de santé primaires [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care>
7. de Pourvouville G. Développer la recherche en médecine générale et en soins primaires en France : propositions. Rapport à Monsieur le ministre de la Santé et à Monsieur le ministre Délégué à la Recherche. 2006.
8. Aubin-Auger I, Mercier A, Baumann L, Lehr-Drylewicz AM, Imbert P. Introduction à la recherche qualitative. *exercer*. 2008;19(84):142-5.
9. Charvin Tirard-Gatel L. Etat des lieux de l'organisation de la recherche en médecine générale en France. Perspectives pour optimiser les réseaux de recherche. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. Faculté de médecine de Clermont-Ferrand; 2017.
10. Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2023/21 du 15 novembre 2023. 2023;257-62.
11. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 19 févr 2024]. Engagement 7 : Soutenir la recherche en soins primaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/pts/les-10-engagements-du-pacte-territoire-sante/article/engagement-7-soutenir-la-recherche-en-soins-primaires>
12. Jourdan S. Universitarisation de la médecine générale: à propos des thèses d'exercices. Faculté de médecine de Marseille; 2019.
13. Balva H, Tanguy M, Fanello S, Garnier F. Étude comparative des thèses de médecine générale soutenues à la faculté de médecine d'Angers de 1997 à 1999 et de 2007 à 2009. *Pédagogie Médicale*. 2012;13(3):159-69.

14. Hajjar F, Saint-Lary O, Cadwallader JS, Chauvin P, Boutet A, Steinecker M, et al. Development of Primary Care Research in North America, Europe, and Australia From 1974 to 2017. *Ann Fam Med.* janv 2019;17(1):49-51.
15. Gray DP. Research in general practice: law of inverse opportunity. *BMJ.* 8 juin 1991;302(6789):1380-2.
16. Gray RW, Woodward NJ, Carter YH. Barriers to the development of collaborative research in general practice: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* mars 2001;51(464):221-2.
17. Goodyear-Smith F, York D, Petousis-Harris H, Turner N, Copp J, Kerse N, et al. Recruitment of practices in primary care research: the long and the short of it. *Fam Pract.* avr 2009;26(2):128-36.
18. Biard M, Beuzeboc J. Désir de participation à la recherche des médecins généralistes. L'étude DéPaR-MG. Faculté de médecine de Rouen; 2017.
19. Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. *Family Practice.* avr 2011;28(2):226-32.
20. Costemalle V, Gaini M, Hazo JB, Naouri D. En quatre vagues, l'épidémie de Covid-19 a causé 116 000 décès et lourdement affecté le système de soins. *Insee Références*; 2021.
21. The true death toll of COVID-19: estimating global excess mortality [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/stories/the-true-death-toll-of-covid-19-estimating-global-excess-mortality>
22. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature.* août 2020;584(7821):430-6.
23. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health - Europe.* 1 sept 2021;8:100158.
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
25. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Décision n° 2021.0207/DC/SEM du 4 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RONAPREVE. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281980/fr/decision-n-2021-0207/dc/sem-du-4-aout-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-ronapreve
26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 janv 2024]. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) - COVID-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318295/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-covid-19
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Amydalectomie avec ou sans adénoïdectomie chez l'enfant ou l'adolescent (moins de 18 ans). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1546930/fr/amydalectomie-avec-ou-sans-adenoidectomie-chez-l-enfant-ou-l-adolescent-moins-de-18-ans

28. Altwairqi RG, Aljuaid SM, Alqahtani AS. Effect of tonsillectomy on humeral and cellular immunity: a systematic review of published studies from 2009 to 2019. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* janv 2020;277(1):1-7.
29. Radman M, Ferdousi A, Khorramdelazad H, Jalali P. Long-term impacts of tonsillectomy on children's immune functions. *J Family Med Prim Care.* mars 2020;9(3):1483-7.
30. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* déc 2003;67:S69-76.
31. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 juill 2018;144(7):594-603.
32. Kara A, Elden H, Okur E, Yilmaz MS, Mutlu F, Guven M, et al. Impact of tonsillectomy on COVID-19 pandemic: an observational study of the incidence and prognosis. *Acta Otolaryngol.* sept 2021;141(9):857-9.
33. Capriotti V, Mattioli F, Guida F, Marcuzzo AV, Lo Manto A, Martone A, et al. COVID-19 in the tonsillectomised population. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* juin 2021;41(3):197-205.
34. Gallo O, Locatello LG, Mazzoni A, Novelli L, Annunziato F. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunology.* 2021;14(2):305.
35. Ziegler CGK, Miao VN, Owings AH, Navia AW, Tang Y, Bromley JD, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell.* sept 2021;184(18):4713-4733.e22.
36. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. :437.
37. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 27 (2008) e1–e39.
38. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* avr 1991;337(8746):867-72.
39. Jacques RM, Ahmed R, Harper J, Ranjan A, Saeed I, Simpson RM, et al. Recruitment, consent and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials published in the National Institute for Health Research (NIHR) Journals Library (1997–2020). *BMJ Open.* févr 2022;12(2):e059230.
40. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials.* avr 2006;7(1):9.
41. Kasenda B et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *JAMA.* mars 2014;311(10):1054-51.
42. Bower P, Wilson S, Mathers N. Short report: How often do UK primary care trials face recruitment delays? *Family Practice.* déc 2007;24(6):601-3.
43. Record History | ver. 3: 2016-06-13 | NCT02547883 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02547883?tab=history&a=3>
44. Jaeger J, Robert E, Thouraud E. Difficultés des médecins généralistes dans l'exercice de la recherche clinique: enquête de pratique réalisée auprès des investigateurs de l'étude SAGA. Faculté de médecine de Bordeaux; 2018.

45. Record History | ver. 11: 2023-02-23 | NCT02547883 | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02547883?tab=history&a=11>
46. Thebault JL, Roche N, Abdoul H, Lorenzo A, Similowski T, Ghasarossian C. Efficacy and safety of oral corticosteroids to treat outpatients with acute exacerbations of COPD in primary care: a multicentre pragmatic randomised controlled study. *ERJ Open Res.* sept 2023;9(5):00057-2023.
47. ANSM. Analyse systemique d'un évènement indésirable grave ou incident. notice-formulaire-11012016.docx [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fuploads%2F2021%2F01%2F28%2Fanalyse-systemique-d-un-evenement-indesirable-grave-ou-incident-notice-formulaire-11012016.docx&wdOrigin=BROWSELINK>
48. Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse des évènements indésirables associés aux soins (EIAS). sept 2021;
49. Briel M, Olu KK, Elm E von, Kasenda B, Alturki R, Agarwal A, et al. A systematic review of discontinued trials suggested that most reasons for recruitment failure were preventable. *Journal of Clinical Epidemiology.* déc 2016;80:8-15.
50. Briel M, Elger BS, McLennan S, Schandelmaier S, von Elm E, Satalkar P. Exploring reasons for recruitment failure in clinical trials: a qualitative study with clinical trial stakeholders in Switzerland, Germany, and Canada. *Trials.* nov 2021;22:844.
51. Cascio R. Déterminants de l'inclusion de patients dans une étude thérapeutique randomisée contrôlée en soins premiers : une question de temps, de timing et de relationnel. 12 entretiens ancillaires de l'étude BECOMEG. *Médecine humaine et pathologie.* 2017. dumas-01633657.
52. Lasagna L. Problems in publication of clinical trial methodology. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 751-753.
53. Bogin V. Lasagna's law: A dish best served early. *Contemporary Clinical Trials Communications.* 1 avr 2022;26:100900.
54. Feinstein A.R. Principles of Medical Statistics. Chapman and Hall/CRC, 2001.
55. Explore — Data ameli [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Disponible sur: <https://data.ameli.fr/explore/?refine.theme=Professionnels+de+sant%C3%A9+lib%C3%A9raux&sort=modified>
56. Vaccination par âge, type de vaccin et département de résidence — Data vaccin Covid [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Disponible sur: <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/type-vaccins/>
57. Bulletin d'information n°252 de l'Agence régionale de santé des Pays de la Loire [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/index.php/media/87069/download?inline>
58. Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med Res Methodol.* juill 2010;10(1):67.
59. White D, Hind D. Projection of participant recruitment to primary care research: a qualitative study. *Trials.* oct 2015;16:473.
60. Bower P, Wallace P, Ward E, Graffy J, Miller J, Delaney B, et al. Improving recruitment to health research in primary care. *Family Practice.* oct 2009;26(5):391-7.

61. Ngune I, Jiwa M, Dadich A, Lotriet J, Sriram D. Effective recruitment strategies in primary care research: A systematic review. *Quality in primary care*. juill 2012;20:115-23.
62. Chaperon J. Facteurs influençant l’affichage en salle d’attente des cabinets de médecine générale : enquête quantitative auprès de 50 médecins généralistes niçois [Internet]. Faculté de médecine de Nice; 2017 [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01588162>
63. Foix M, Herniot Q. Affiches standardisées ou personnalisées en salle d’attente des cabinets médicaux: essai contrôlé randomisé par clusters. Faculté de médecine de Bordeaux; 2020.
64. Cherif D. Le médecin généraliste investigateur : le regard des patients. Faculté de médecine Paris Diderot; 2012.
65. Peterson KA, Lipman PD, Lange CJ, Cohen RA, Durako S. Supporting better science in primary care: a description of practice-based research networks (PBRNs) in 2011. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(5):565-71.
66. Arrêté du 18 octobre 2017 fixant les modalités de fonctionnement, d’organisation et d’évaluation des centres de santé pluriprofessionnels universitaires et des maisons de santé pluriprofessionnelles universitaires - Légifrance [Internet]. [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035871622>
67. James EL, Talbot L. Conducting research in general practice: lessons learnt from experience. *Health Promot J Austr*. avr 2005;16(1):41-6.
68. Colwell B, Mathers N, Ng CJ, Bradley A. Improving recruitment to primary care trials: some lessons from the use of modern marketing techniques. *Br J Gen Pract*. sept 2012;62(602):496-8.
69. Lockery JE, Collyer TA, Abhayaratna WP, Fitzgerald SM, McNeil JJ, Nelson MR, et al. Recruiting general practice patients for large clinical trials: lessons from the Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) study. *Med J Aust*. mars 2019;210(4):168-73.
70. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. oct 2018;379(16):1519-28.
71. Présentation du SNDS [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/en-savoir-plus-snds/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>
72. Darmon D, Sauvart R, Staccini P, Letrilliart L. Which functionalities are available in the electronic health record systems used by French general practitioners? An assessment study of 15 systems. *Int J Med Inform*. janv 2014;83(1):37-46.
73. Cowie MR, Blomster JJ, Curtis LH, Duclaux S, Ford I, Fritz F, et al. Electronic health records to facilitate clinical research. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(1):1-9.
74. Köpcke F, Prokosch HU. Employing Computers for the Recruitment into Clinical Trials: A Comprehensive Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. juill 2014;16(7).
75. <https://www.p4dp.fr/> [Internet]. [cité 9 mai 2024]. P4DP. Disponible sur: <https://www.p4dp.fr/>
76. Leneuf C. Connaissances sur le diabète des patients diabétiques de type 2 consultant en médecine générale à Paris [Internet]. 2017 [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01781471>

77. Henri J. Étude de la migraine sévère en médecine générale [Internet]. 2022 [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03833483>
78. Clisson M. Apports d'un stage ambulatoire et recherche dans la formation d'un médecin généraliste [Internet]. Faculté de médecine d'Angers; 2021 [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/17011817/2021MCEM14543/fichier/14543F.pdf>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : diagramme de flux de l'étude AMYVID.....	18
Figure 2 : identification des centres participants pour le recrutement du groupe témoin, selon V1 ...	26
Figure 3 : identification des centres participants pour le recrutement du groupe témoin, selon V2 ...	27
Figure 4 : nombre de réponses global.....	30
Figure 5 : répartition du mode de recueil des questionnaires	30
Figure 6 : évolution cumulée des réponses aux questionnaires en ligne pendant la période de recherche	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : données des patients recueillies à l'inclusion	21
Tableau II : résumé des évolutions du protocole pour le recrutement du groupe témoin AMYVID	25
Tableau III : caractéristiques démographiques et cliniques du groupe témoin	32

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	
PREAMBULE	11
1. Un projet initial de thèse contrarié	11
2. La recherche en soins primaires comme sujet principal de recherche	11
INTRODUCTION	12
1. La recherche en médecine générale et en soins primaires	12
1.1. Définitions	12
1.2. Evolution	13
1.3. Participation des médecins généralistes	15
2. Contexte de l'étude AMYVID	15
2.1. Enjeux de la COVID-19 en 2022	15
2.2. Suspicion de l'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie comme facteur de risque de COVID-19 grave	16
3. Objectif de l'étude	17
MATERIELS ET METHODES	18
4. Schéma d'étude	19
5. Critères d'éligibilité	19
6. Justification du choix des critères d'éligibilité	20
7. Données recueillies	20
8. Objectif principal et critère de jugement principal	21
9. Taille de l'échantillon et puissance statistique	21
10. Conduite de l'étude du groupe cas	22
10.1. Identification et sélection des patients	22
10.2. Procédure d'inclusion	22
10.3. Gestion des données	22
11. Conduite de l'étude du groupe témoin	23
11.1. Identification et sélection des patients	23
11.1.1. Suppression de la procédure d'inclusion	24
11.1.2. Dématérialisation du questionnaire	24
11.1.3. Participation des officines	24
11.2. Identification des centres participants	25
12. Durée de la recherche	27
13. Analyse statistique	27
14. Ethique	28
RÉSULTATS	29
1. Groupe témoin	29
1.1. Déroulement de la recherche	29
1.2. Effectif	29
1.3. Cinétique d'inclusion	30
1.4. Caractéristiques de la population	31
1.5. Arrêt de l'étude AMYVID	32
DISCUSSION	34
1. Les difficultés de la recherche : peu attrayant mais réel	34

2.	Identification des difficultés	35
2.1.	Difficultés liées au design de l'étude.....	36
2.1.1.	Etudier vraisemblance et faisabilité du projet.....	36
2.1.2.	Porter une attention particulière à la procédure d'inclusion	38
2.2.	Difficultés liées à l'équipe de recherche	39
2.2.1.	Tenir compte de l'expérience et de la motivation de l'équipe	39
2.2.2.	Ne pas sous-estimer la charge de travail des porteurs du projet	41
2.3.	Difficultés liées à l'environnement de la recherche	42
2.3.1.	S'adapter au contexte des soins primaires : optimiser l'utilisation du temps disponible à la recherche.....	42
2.3.2.	Mesurer l'importance du timing.....	44
2.4.	Difficultés liées aux participants	45
3.	Comparaison à la littérature	45
CONCLUSION		48
BIBLIOGRAPHIE		50
LISTE DES FIGURES		56
LISTE DES TABLEAUX.....		57
TABLE DES MATIERES		58
ANNEXES		I

ANNEXES

Annexe 1 : lettre d'information pour les patients du groupe cas

LETTRE D'INFORMATION POUR LE PARTICIPANT

Impact d'un antécédent d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie sur la gravité du COVID-19

Etude AMYVID

Promoteur

CHU d'Angers

4, rue Larrey

49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom : Pr Vincent DUBEE

Service : Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CHU d'Angers

Téléphone : 02 41 35 38 72

Fax : 02 41 35 34 55

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité à participer à une recherche appelée AMYVID. Le CHU d'Angers est le promoteur de cette recherche, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données.

Avant de décider de participer à cette recherche, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes. Si certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de votre participation à la recherche.

1- OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Les amygdales et les végétations adénoïdes sont des organes du système immunitaire localisés dans la gorge, qui sont parfois ôtées chirurgicalement. On suspecte qu'une infection COVID-19 puisse être plus grave chez les patients ayant subi une telle opération. L'objectif de cette étude est donc de rechercher un lien entre un antécédent d'amygdalectomie et/ou d'adénoïdectomie et la gravité d'une infection COVID-19.

144 patients sont nécessaires pour pouvoir répondre à cette question de recherche.

L'étude porte sur des personnes majeures ayant contracté une infection COVID-19 sans avoir reçu au préalable de vaccination contre le COVID-19, qu'elles aient ou non été opérées des amygdales ou des végétations.

2- DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Vous avez été hospitalisé au sein du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales pour une infection COVID-19. En l'absence d'opposition de votre part dans les 4 semaines qui suivent la réception de ce courrier, vous recevrez un appel téléphonique pour recueillir des éléments complémentaires, notamment les antécédents concernant une chirurgie ou non des amygdales ou végétation, une vérification de vos antécédents ainsi qu'une estimation de votre poids et de votre taille au moment de l'infection au COVID-19 si ces données ne sont pas dans votre dossier médical. L'entretien téléphonique dure moins de 5 minutes.

3- BENEFICES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Il n'y a pas de bénéfice individuel.

L'identification des facteurs de risque d'infection COVID-19 grave permettrait d'améliorer la stratégie de prise en charge du COVID-19 sur le plan des mesures préventives et thérapeutiques, à l'échelle individuelle et collective.

4- PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à n'importe quel moment, sans devoir vous justifier et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigués. Dans ce cas, vous devez informer le médecin de l'étude de votre décision.

Durant la recherche, le médecin de l'étude vous avertira, de toute information pouvant influencer sur votre volonté de continuer à participer à la recherche.

Les Autorités de Santé, le médecin de l'étude ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à la recherche à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en seriez averti et les raisons vous seraient expliquées.

5- OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Un médecin de l'étude pourra répondre à vos questions concernant cette recherche et votre prise en charge médicale.

A l'issue de la recherche, vous pouvez demander à être informé des résultats globaux de la recherche par un médecin de l'étude.

6- CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES

Pour analyser les résultats de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre.

Ce traitement est réalisé dans le cadre des missions d'intérêt public confiées au CHU d'Angers. Il est conforme au règlement européen sur la protection des données personnelles (UE 2016/679 du 27 avril 2016) et à la Loi Informatique et Libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée).

Les personnes qui auront accès à votre dossier médical pour cette recherche sont l'équipe soignante qui vous prend en charge, les techniciens d'étude clinique (TEC) en charge de la collecte des données sous la responsabilité de l'investigateur du centre et les attachés de recherche clinique (ARC) mandatés par le CHU d'Angers pour s'assurer de la qualité des données de l'étude. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Les données recueillies seront transmises au CHU d'Angers. L'investigateur s'engage à ne jamais divulguer votre nom et à coder vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base de données. Vos données seront associées à un code composé du numéro de centre et d'un numéro de rang. Les initiales de vos nom et prénom ainsi que le mois et l'année de votre naissance seront également recueillis.

Les données codées de l'étude pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 15 ans après la fin de l'étude (c'est-à-dire à compter de la fin de la participation du dernier participant). Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées.

Si vous souhaitez arrêter votre participation au cours de la recherche, les données déjà recueillies seront traitées sauf opposition de votre part. Cependant ce droit ne pourra pas s'exercer si l'effacement de vos données devait

rendre impossible ou compromettre l'analyse des données de l'étude (conservation des principaux critères d'évaluation de l'étude).

En l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits à partir des données collectées pour cette étude. Les données qui seront utilisées sont des données codées ne permettant pas de vous identifier. Si nécessaire, ces données seront transférées à d'autres équipes du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement européen et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par la Communauté Européenne.

Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code participant,
- le mois et l'année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées,
- toutes les dates liées à votre prise en charge seront remplacées par des délais.

Le traitement des données de cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003) en application des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Si vous avez des questions, remarques ou réclamations à formuler concernant la gestion de vos données personnelles, merci de prendre contact avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude ou avec l'investigateur principal du centre. Si vous avez des questions sur la protection des données dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers (par mail : dpo@chu-angers.fr ou par courrier : Mr le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers 4, rue Larrey 49933 ANGERS Cedex 9).

La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>, adresse : 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

7- PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche est menée conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ainsi qu'aux textes réglementaires relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

8- AVIS FAVORABLE du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le Comité de Protection des Personnes CPP [.....] a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le [.....].

Etude AMYVID

IMPACT D'UN ANTECEDENT D'AMYGDALECTOMIE OU

Les premières questions permettent de vérifier que vous êtes éligibles à participer à cette étude. Si ce n'est pas le cas, nous vous invitons à rendre ce questionnaire vierge au secrétariat.

- Avez-vous eu le COVID entre le 1^{er} mars 2020 et le 31 novembre 2021 ?
Si vous avez eu plusieurs fois le COVID, il faut prendre en compte seulement la première infection. Oui Non
- L'infection a-t-elle été prouvée par un test antigénique ou un test PCR ? Oui Non

Si vous avez répondu « Oui » à ces deux questions, vous pouvez répondre aux questions suivantes :

- Au moment de cette infection au COVID, aviez-vous déjà reçu au moins une dose de vaccin contre le COVID ? Oui Non
- Avez-vous été hospitalisé pour recevoir un traitement par oxygène suite à cette infection COVID ? Oui Non

Si vous avez répondu « Non » à ces deux questions, vous remplissez tous les critères permettant la participation à l'étude. Nous vous invitons à compléter ce questionnaire et à répondre aux dernières questions. Vous pourrez transmettre le questionnaire à votre médecin en début de consultation.

- Avant d'avoir le COVID, avez-vous eu au cours de votre vie une opération des amygdales (« amygdalectomie ») ? Oui Non
- Avant d'avoir le COVID, avez-vous eu au cours de votre vie une opération des végétations (« adénoïdectomie ») ? Oui Non
- Avant d'avoir le COVID, avez-vous eu au cours de votre vie une opération de l'appendice (« appendicectomie ») ? Oui Non

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Etude AMYVID

IMPACT D'UN ANTECEDENT D'AMYGDALECTOMIE OU D'ADENOÏDECTOMIE
SUR LA GRAVITE DU COVID-19

CAHIER D'OBSERVATION TEMOIN

PROMOTEUR		
CHU ANGERS	4 rue Larrey 49 933 Angers cedex 09	☎ 02 41 35 36 37
INVESTIGATEUR COORDINATEUR		
DUBEE Vincent	SMIT 4 rue Larrey 49 933 Angers cedex 09	☎ Tel 0241355301 ☎ Fax @ Mail vincent.dubee@chu-angers.fr
VIGILANCE		
Dr Aurélie JAMET	Maison de la Recherche CHU Angers	☎ 02 41 35 62 94 @ DRCI.vigilance@chu-angers.fr
DATA MANAGEMENT		
NOM	Maison de la Recherche CHU Angers	☎ 02 41 35 61 08 @ datamanagement.drci@chu-angers.fr

Etude AMYVID – n° d'inclusion :

Nom patient (première lettre) :

__|

Prénom (première lettre) :

__|

Date de naissance :

__|/____| (mois/année)

Date de consentement :

__|/____/____|

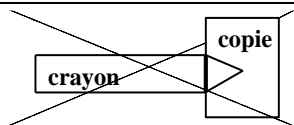
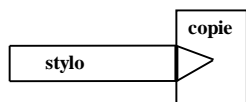
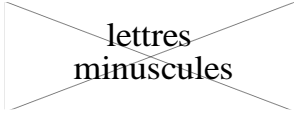
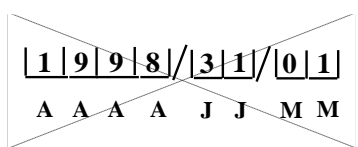
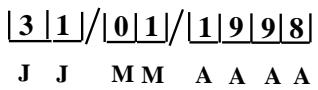
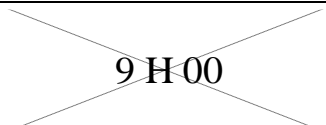
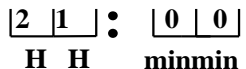
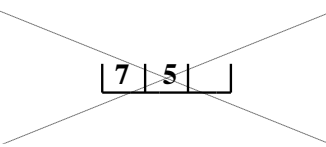
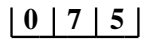
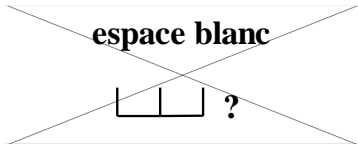







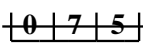


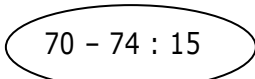
Sexe :

☐ Homme

☐ Femme

Centre :

GUIDE DE REMPLISSAGE

	Incorrect	Correct
1. Utiliser un stylo à bille noir		
2. Ecrivez en lettres capitales		EN CAPITALE!
3. Pour les dates, respectez l'ordre : jour, mois, an (JJ/MM/AAAA)		
4. Pour l'heure, utilisez la numérotation sur 24 heures		
5. Les données numériques doivent être entrées à partir de la droite et un 0 doit être inscrit dans la ou les cases vides		
6. Les données non renseignées doivent être notifiées de la manière suivante : (Compléter par une seule lettre (D, K ou A) s'il y a qu'une seule case)		<p> ou  : Non fait</p> <p> ou  : Non connu</p> <p> ou  ou  : Non applicable</p>
7. Les données erronées doivent être corrigées de la manière suivante, puis datées et paraphées par l'investigateur ou la personne autorisée de son équipe		<p>Parapher et dater :</p> <p> 098 09.01.98 </p>
8. Ne rien écrire dans les cases grisées		
9. Cocher <u>la</u> case correspondante (ronds)		<input type="radio"/> 1.Oui <input type="radio"/> 0.Non
10. Cocher <u>la ou les</u> case(s) correspondante(s) (carrés)		<input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/> Insuffisance respiratoire
11. Pour les calculs de scores de gravité (IGS II, SOFA), entourer la valeur correspondante		

CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION DES TEMOINS



Ne pas enregistrer cette page comme étant « Non applicable »

Elle doit être remplie pour tous les patients

CRITERES D'INCLUSION

Adulte de 18 à 80 ans	<input type="radio"/> ₁ Oui	<input type="radio"/> ₀ Non
Antécédent déclaré de COVID-19 non grave entre le 01/03/2020 et le 30/11/2021 documenté par un test virologique positif (RT-PCR SARS-CoV-2 ou test antigénique)	<input type="radio"/> ₁ Oui	<input type="radio"/> ₀ Non

Si une des cases est cochée NON, le patient ne peut pas être inclus.

CRITERES DE NON-INCLUSION

Hospitalisation avec traitement par oxygénothérapie dans les 3 semaines suivant l'infection COVID	<input type="radio"/> ₁ Oui	<input type="radio"/> ₀ Non
Vaccination contre le COVID-19 avec au moins une dose de vaccin reçue avant l'infection COVID-19	<input type="radio"/> ₁ Oui	<input type="radio"/> ₀ Non
Personne s'opposant à participer à la recherche	<input type="radio"/> ₁ Oui	<input type="radio"/> ₀ Non

Si une des cases est cochée OUI, le patient ne peut pas être inclus.

VISITE D'INCLUSION

Date de visite : ____/____/20____

SIGNES GENERAUX

Renseigner le poids et la taille les plus récents au moment de l'infection COVID-19

Poids : ____ kg

Taille : ____ cm

ANTECEDENTS A COMPLETER OBLIGATOIREMENT

Amygdalectomie ☐ Oui ☐ Non

Adénoïdectomie ☐ Oui ☐ Non

Appendicectomie ☐ Oui ☐ Non

AUTRES ANTECEDENTS

- ☐ Diabète traité
- ☐ Pathologie respiratoire chronique à l'exclusion de l'asthme
- ☐ Insuffisance cardiaque
- ☐ Obésité (IMC ≥ 30 kg/m²)
- ☐ Maladie du foie
- ☐ Insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min selon Cockcroft)
- ☐ Hémopathie maligne
- ☐ Cancer diagnostiqué < 1 an
- ☐ Autre cause d'immunosuppression

FIN D'ETUDE



Ne pas enregistrer cette page comme étant « Non applicable »

Elle doit être remplie pour tous les cas

Le patient a-t-il participé à l'étude jusqu'au terme théorique ? ☐ Oui ☐ Non

Si non, merci de préciser la raison **principale** de sortie prématurée :

☐ Retrait du consentement de participation

☐ Le patient refuse que ses données soient réutilisées pour d'autres travaux de recherche

(Reporter cette information dans le dossier médical du patient)

Si retrait du consentement,

Opposition du patient à l'utilisation de ses données : ☐ Oui ☐ Non

Je certifie que toutes les données contenues dans ce cahier d'observations sont exactes et complètes et que les EI/EIG ont tous été renseignés.

Nom de l'investigateur : _____.

Date: ____/____/20____

Signature :

Etude AMYVID

IMPACT D'UN ANTECEDENT D'AMYGDALECTOMIE OU D'ADENOÏDECTOMIE SUR LA GRAVITE DU COVID-19

Contexte et objectif de l'étude :

Les amygdales et végétations adénoïdes sont des organes du système immunitaire. Les conséquences à long-terme quand on retire ces organes par une opération sont controversées.

On suspecte dans le cadre de l'infection COVID-19 qu'il s'agisse d'un facteur pouvant influencer sur l'évolution de la maladie. L'objectif de cette étude est donc de rechercher un lien entre un antécédent d'amygdalectomie et/ou d'adénoïdectomie et la gravité d'une infection COVID-19.

Pour cela, nous interrogeons des personnes ayant eu une infection bénigne au COVID-19 pour les comparer à d'autres ayant subi une forme plus grave. La participation à cette étude est complètement anonyme et n'est pas obligatoire.

Vous pouvez participer à l'étude si vous remplissez les conditions suivantes :

- Vous avez **entre 18 et 80 ans**
- Vous avez eu une **infection COVID entre le 1^{er} mars 2020 et le 31 novembre 2021**, prouvée par un test antigénique ou un test PCR
- Vous n'étiez **pas vacciné contre le COVID au moment de l'infection** (aucune dose reçue)
- Vous n'avez **pas été hospitalisé pour recevoir un traitement par oxygène** dans les 3 semaines suivant cette infection

Remplissez-vous toutes ces conditions ?

Oui Non

Si vous avez répondu oui, merci de compléter le questionnaire en entier. En cas de doute ou de difficulté, demandez de l'aide à votre médecin/pharmacien pour le remplir.

- | | | |
|---|-----|-----|
| • Avant d'avoir le COVID, avez-vous eu au cours de votre vie une opération des amygdales (« amygdalectomie ») ? | Oui | Non |
| • Avant d'avoir le COVID, avez-vous eu au cours de votre vie une opération des végétations (« adénoïdectomie ») ? | Oui | Non |
| • Avant d'avoir le COVID, avez-vous eu au cours de votre vie une opération de l'appendice (« appendicectomie ») ? | Oui | Non |

Sexe : ☐ Féminin ☐ Masculin

Taille (en cm) :

Poids au moment de l'infection COVID (en kg) :

Âge au moment de l'infection COVID :

- | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 18-25 ans | <input type="checkbox"/> 40-45 ans | <input type="checkbox"/> 60-65 ans |
| <input type="checkbox"/> 25-30 ans | <input type="checkbox"/> 45-50 ans | <input type="checkbox"/> 65-70 ans |
| <input type="checkbox"/> 30-35 ans | <input type="checkbox"/> 50-55 ans | <input type="checkbox"/> 70-75 ans |
| <input type="checkbox"/> 35-40 ans | <input type="checkbox"/> 55-60 ans | <input type="checkbox"/> 75-80 ans |

Si vous aviez les problèmes de santé suivants **au moment de l'infection COVID**, cochez les cases correspondantes :

- ☐ Diabète traité par des médicaments
- ☐ Maladie respiratoire parmi les suivantes : BPCO, dilatation des bronches, insuffisance respiratoire chronique
- ☐ Insuffisance cardiaque
- ☐ Maladie du foie parmi les suivantes : hépatite B, hépatite C, stéatose hépatique, fibrose hépatique, cirrhose
- ☐ Insuffisance rénale chronique
- ☐ Maladie du sang parmi les suivantes : lymphome, leucémie, myélome
- ☐ Cancer diagnostiqué moins d'un an avant l'infection COVID
- ☐ Prise d'un médicament immunosuppresseur pour une maladie chronique ou suite à une greffe d'organe

Merci de votre participation à cette étude ! Si vous souhaitez recevoir les résultats finaux de cette étude, vous pouvez adresser une demande par courriel à etude.amyvid@gmail.com .



Un **lien** entre

le **COVID** et les **amygdales** ?

Participez à l'étude **AMYVID**

un projet de recherche du CHU d'Angers



Vous pouvez participer si :

- ✓ Vous avez **entre 18 et 80 ans**
- ✓ Vous avez eu le **COVID** entre le **1er mars 2020** et le **31 novembre 2021**
- ✓ Vous n'étiez **pas vacciné au moment de l'infection**

Répondez à un simple questionnaire anonyme

Au format papier, ou avec le QR code suivant :

Parlez-en au secrétariat !



Etude AMYVID



Présentation de l'étude et objectif de recherche

Les amygdales et végétations adénoïdes font partie du tissu lymphoïde NALT dont on connaît l'implication dans l'immunité locale et systémique. **Les conséquences d'une amygdaléctomie et d'une adénoïdectomie à long-terme demeurent controversées, on suspecte dans le cadre de l'infection COVID-19 qu'il s'agisse d'un facteur de risque d'évolution vers une forme grave.** L'identification de ce facteur de risque permettrait de progresser dans la compréhension tant de la **physiopathologie de l'infection COVID-19** que du **rôle des amygdales et végétations adénoïdes dans le système immunitaire.**

L'objectif de cette étude est donc de **rechercher un lien entre un antécédent d'amygdaléctomie et/ou d'adénoïdectomie et la gravité d'une infection COVID-19.**

L'étude AMYVID est une **étude cas-témoin** entre un groupe cas « COVID-19 grave » de patients ayant été hospitalisés au CHU d'Angers pour une infection COVID-19 grave et un **groupe témoin « COVID-19 non grave » de patients ayant eu une infection COVID-19 non grave n'ayant pas nécessité d'hospitalisation.**

Pour la validité de la recherche, l'étude porte sur des patients ayant eu une infection COVID-19 avant le 30 novembre 2021 (apparition du variant Omicron en France) et n'ayant pas été vaccinés avant leur infection.

Nous prévoyons d'inclure 432 patients dans le groupe « COVID-19 non grave » dans plusieurs établissements de soin du Maine-et-Loire.

Recrutement des volontaires du groupe COVID-19 non grave

L'étude est présentée dans les officines et cabinets médicaux oralement et à l'aide d'une affiche, et la participation est proposée aux sujets volontaires remplissant les critères d'inclusion. **La participation est complètement anonyme, aucun recueil de consentement écrit n'est demandé.**

Il est possible de répondre au questionnaire en ligne grâce à un QR code ou au format papier. **Le remplissage se fait en autonomie**, mais les volontaires peuvent solliciter une aide en cas de doute. La durée du remplissage n'excède pas 3 minutes.

Pour les questionnaires collectés au format papier, ceux-ci sont conservés dans la pochette plastique dédiée et récupérés régulièrement par l'investigateur de l'étude.

Pour toute question, vous pouvez contacter l'investigateur par courriel ou téléphone (coordonnées sur la pochette de l'étude).

Merci de votre participation !



**Comité d'Ethique
CHU d'Angers**

comite-ethique@chu-angers.fr

COMITE D'ETHIQUE

Angers, Le 13 février 2023

Présidente :
Aurora Armand

Benoît GENEST
Pr Vincent DUBEE

Vice-Présidente :
Astrid Darsonval

Chers Collègues,

Membres du Comité d'Ethique
restreint :

Alexis D'Escatha
Dominique Frisque
Carole Haubertin
Christelle Ledroit
Pascale May-Panloup
Clotilde Rouge-Maillart

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné en séance le 08/02/2023 votre étude « **Impact d'un antécédent d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie sur la gravité du COVID-19 - Etude AMYVID - groupe témoin** », enregistrée sous le numéro **2023-014**.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Il est à noter que cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquiescer des obligations réglementaires dans le cadre de cette recherche.

Je vous prie de croire, Chers Collègues, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Membres du Comité d'Ethique :

Anne Barrio
William Bellanger
Anne-Bérengère Beucher
Mathilde Charpentier
Emmanuelle Courtillie
Elise Da Mota
Jacques Delatouche
Charlotte Dupré
Pascale Dupuis
Michèle Favreau
Emilie Furon-Maltaverne
Catherine Guillaumet
Thierry Jeanfaivre
Hélène Joseph-Henri-Fargue
Jean-Luc Kazakevicius
Marie Kempf
Annette Larode
Dorothée Laurent
Dewi Le Gal
Agnès Marot
Jean-Marc Mouillie
Pétronella Rachieru
Stéphanie Rouleau
Pascale Savin
Céline Schnebelen

Pour le comité d'éthique
Dr Astrid DARSONVAL
Vice-présidente du Comité d'éthique

Difficultés de la recherche clinique en soins primaires : retour d'expérience du recrutement du groupe témoin de l'étude AMYVID

RÉSUMÉ

Introduction : Le but de l'étude AMYVID était d'évaluer l'impact de l'amygdalectomie et de l'adénoïdectomie sur la gravité des infections COVID-19, en comparant deux cohortes de patients : un groupe témoin recruté en soins primaires ayant présenté un COVID-19 sans gravité, et un groupe de patients hospitalisés pour COVID-19.

Matériels et Méthodes : Nous avons conduit pour le recrutement du groupe témoin une étude rétrospective multicentrique dans 8 maisons médicales et 10 officines du Maine-et-Loire. Les patients y consultant pour tout motif étaient informés de l'étude par les professionnels de santé et des affiches. Les patients avec antécédent d'infection COVID-19 avant vaccination pouvaient remplir en autonomie un questionnaire papier ou en ligne recherchant ses facteurs de risque de COVID-19 grave, et un antécédent d'amygdalectomie ou adénoïdectomie.

Résultats : 46 questionnaires ont été recueillis pour le groupe témoin entre février 2023 et mars 2024, soit 10,6% du nombre de sujets nécessaires. L'analyse du déroulement de la recherche et la relecture à posteriori du protocole ont permis de souligner une procédure de participation simple et rapide pour le patient, mais un défaut important de visibilité de l'étude, probablement imputable à un manque d'expérience, de formation, de motivation des professionnels. Nous avons constaté l'importance particulière dans la recherche en soins primaires d'une procédure de ciblage de la population d'intérêt pour l'étude au sein d'une population non sélectionnée, et la nécessité de la prise en compte des besoins supplémentaires de temps et de personnel pour s'adapter à cet environnement de soins bien spécifique.

Conclusion : La recherche en soins primaires en France progresse, mais les projets initiés dans ce contexte peuvent rencontrer des difficultés dans leur aboutissement. Elle a tout intérêt à être conduite par des professionnels formés du secteur qui connaissent l'environnement et les besoins spécifiques des soins primaires. Un renforcement de la formation des internes en médecine générale à la recherche, un investissement économique pour structurer des réseaux, faciliter l'utilisation des données collectées en soins primaires, financer les projets de recherche, et une volonté politique d'impulsion d'une culture de la recherche en soins primaires peuvent contribuer à son développement.

Mots-clés : recherche, soins primaires, échec de recrutement, médecine générale

Primary care research challenges: feedback on the recruitment of the AMYVID study control group

ABSTRACT

Introduction: The aim of AMYVID study was to evaluate the impact of tonsillectomy and adenoidectomy on COVID-19 severity, comparing a control group recruited in primary care of patients with nonsevere COVID-19, and a case group of patients hospitalized with severe COVID-19.

Materials and methods: To recruit the control group, we conducted a multicenter retrospective study in 8 medical centers and 10 pharmacies in Maine-et-Loire. Patients consulting for any reason in these centers were informed of the study by health professionals and posters. Patients with a history of COVID-19 infection before vaccination could independently complete a paper or online questionnaire asking for risk factors for severe COVID-19, and history of tonsillectomy or adenoidectomy.

Results: 46 questionnaires were collected for the control group between February 2023 and March 2024, representing 10.6% of the calculated NNT. The analysis of the progress of the research and a retrospective reading of the protocol made us highlight a simple and rapid participation procedure for the patient, but a significant lack of visibility of the study, probably attributable to a lack of experience, training, motivation of professionals. We noted in primary care research the need of having a targeting procedure to narrow the population of interest for study among an unselected population, and considering the additional needs of time and staff to fit in this specific care environment.

Conclusion: Primary care research is progressing in France but may encounter difficulties in completing the projects initiated. It benefits from being conducted by trained professionals who are familiar with the environment and the specific needs of primary care. A better research training for general practitioner residents, an economic investment to structure networks, facilitate the use of data collected in primary care, finance research projects, and a political will to encourage a research culture in primary care can contribute to its development.

Keywords : research, primary care, recruitment failure, general practice