

# CHU MAG recherche.

#03 2<sup>ème</sup> semestre 2016

LE MAGAZINE DE LA RECHERCHE DU CHU DE SAINT-ETIENNE



Accueil au CHU du réseau thématique sur la thrombose INNOVTE, réseau national labellisé F-CRIN et coordonné par le CHU de Saint-Étienne : **réunion annuelle des 48 centres français le 27 septembre 2016**



**3** Edito : Cap sur une recherche clinique de territoire !



**9** Quoi de neuf ?  
L'imagerie confocale au CHUSE



**8** Nouveau : le « Quiz Recherche »

# sommaire

## quoi de neuf ?

### #9

→ L'imagerie confocale au chuse :  
entretien avec le Dr Jean-Luc  
PERROT, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie

## édito

### #3

→ Pr Bruno POZZETTO

## actu #4/5

→ Le Centre d'Investigation Clinique  
du CHU de Saint-Étienne :  
une structure d'excellence  
selon l'HCERES !

## lauréats #6/7

→ Félicitations aux lauréats  
de l'AOL 2016 ! - P6/7  
→ Journée scientifique du 10 mai 2016 :  
2 jeunes cliniciennes-chercheuses  
récompensées ! - P7

## actu #8

→ De la simplification pour les études  
non interventionnelles !

## quiz #8

→ Les essais cliniques  
interventionnels !

## focus #10/11

→ Génèse de La recherche clinique au  
CHUSE : les débuts d'une belle histoire !

## lumière sur...

### #12/13

→ La mise en place d'une étude  
interventionnelle



## les acteurs...

de la recherche clinique

### #14/15

→ Le technicien d'étude clinique  
ou Arc Investigateur



# édito



## Cap sur une recherche clinique de territoire !

Les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) sont un enjeu majeur de la réorganisation de l'offre publique de soins. Le GHT Loire, qui s'étend de Roanne à Annonay, regroupe 20 établissements (1 CHU, 1 Institut de Cancérologie, 5 Centres Hospitaliers et 13 Hôpitaux de proximité) totalisant environ 7 700 lits, pour une population de plus de 800 000 habitants et un budget de plus d'1 milliard d'euros.

Le 29 avril dernier s'est tenu au Palais des congrès de Saint-Étienne le premier Séminaire Stratégique Médical du GHT Loire avec l'objectif affiché de définir une ébauche de Projet Médical Partagé. Il comportait un **atelier dédié à la recherche clinique de territoire**. Les participants, particulièrement motivés, étaient représentatifs des différentes formes de recherche clinique territoriale. Cinq objectifs prioritaires ont été identifiés. La recherche clinique est longtemps restée « hospitalo-universitaire centrée » avec le constat qu'il a davantage été œuvré à établir des ponts inter-régionaux qu'à fédérer la recherche clinique au sein du territoire. Après un premier état des lieux par établissement, la **communication au sein du GHT** pourrait s'organiser à travers la tenue d'un séminaire de recherche clinique du territoire avec l'objectif de proposer

des actions communes dont certaines sont ébauchées ci-après.

Sous l'angle thématique, il conviendrait d'**identifier des sujets transversaux** (vieillesse, handicap, soins de suite, maladies chroniques, cancer, prévention vaccinale, ...) susceptibles de s'appuyer sur les points forts de notre recherche et de rassembler un maximum de praticiens et d'établissements autour de projets fédérateurs. À échéance de 3 ans, il serait raisonnable de déposer au moins 2 PHRC territoriaux, si possible en relation avec des projets de soins infirmiers.

**En termes de moyens**, les pistes évoquées sont la création d'une allocation territoriale dans le cadre de l'appel d'offres local, la création d'un groupe multidisciplinaire en charge de la répartition des moyens, la mutualisation d'une équipe mobile d'ARC, voire la constitution d'une équipe transversale qui proposerait des outils communs de recherche.

La **formation à la recherche** au sein du GHT est également apparue comme un enjeu majeur. À cet effet, il a été proposé la mise en place d'un colloque annuel délocalisé de la recherche territoriale, d'une interface web rassemblant toutes les actions de recherche du territoire et de séminaires de formation à la recherche clinique sous l'égide d'IFRESIS dans le cadre du campus Santé-Innovation.

Afin de renforcer la lisibilité de la recherche territoriale, il est souhaité par l'ensemble des établissements la **mise en place d'un guichet territorial unique**, adossé au pôle recherche du CHU, destiné à centraliser l'ensemble des projets.

Cette démarche très globale a fait l'objet d'un large consensus entre tous les participants de l'atelier. La recherche clinique apparaît comme un ferment capable de stimuler l'ensemble de l'initiative GHT. Il convient de réfléchir dès à présent à la meilleure façon de capitaliser sans tarder cette attente très forte. Le CHU de Saint-Étienne est prêt à mobiliser ses forces vives (DRCI, CIC, Direction de la Recherche, ...) pour s'investir sans réserve dans cette nouvelle aventure.

Pr Bruno POZZETTO  
Vice-Président Recherche  
Président du Comité de la Recherche  
en matière Biomédicale  
et de Santé Publique (CRBSP)





## Le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Saint-Étienne : une structure d'excellence selon l'HCERES !

**Le Centre d'Investigation Clinique – Epidémiologie Clinique (CIC-EC 1408) du CHU de Saint-Étienne a été créé en 2003, par l'INSERM et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Il est situé à l'Hôpital Nord.**

Le Pr Bernard TARDY, coordonnateur du CIC, nous présente les thématiques de recherche :

L'objectif du CIC de Saint-Étienne est de permettre le développement de la recherche clinique particulièrement au sein des équipes labellisées du CHU. L'activité du CIC s'articule autour des cinq thématiques suivantes :

→ La **maladie thromboembolique veineuse** (phlébites ou embolies pulmonaires) et l'évaluation de ses traitements,

→ Le **cancer** : actions de prévention et éducation thérapeutique,

→ La **vaccinologie** : VIH, staphylocoque, vaccination des populations à risque, vaccination par voie muqueuse, acceptabilité des vaccins,

→ Les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (MICI) : évaluation des traitements et éducation thérapeutique dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique,

→ La **neurologie**, en particulier l'AVC de l'enfant, les neuropathies et la polyradiculonévrite inflammatoire.

Notre CIC contribue à la réalisation de nombreux essais cliniques dans ces domaines, qu'ils soient mis en œuvre par des industriels, par le CHUSE ou d'autres CHU. Il apporte aussi bien une aide à l'élaboration des projets qu'à leur réalisation pratique et veille au respect de la réglementation ainsi qu'à leur qualité.

Le CIC est composé de personnels issus de 4 structures (CHUSE, INSERM, Université Jean Monnet et Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth) dont une partie est mutualisée avec le personnel de l'URCIP (Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie).

### Comment est organisé le CIC ?

**Un conseil scientifique**, composé du coordinateur du CIC, d'un représentant médical de chacune des thématiques ainsi que les médecins délégués du CIC. Il se réunit au moins trois fois par an pour définir la politique générale du CIC et ses orientations scientifiques.

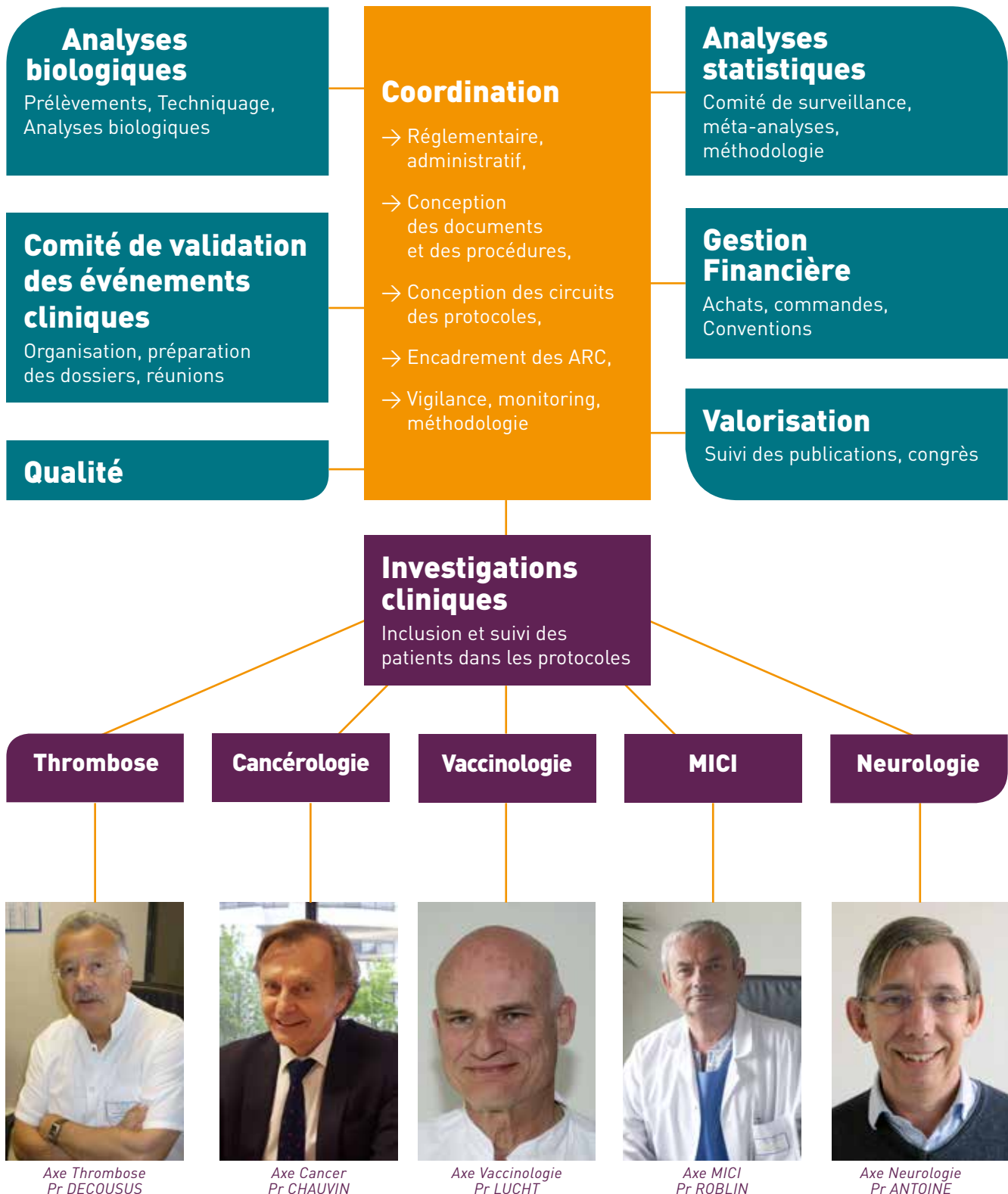
**Un comité technique** constitué du coordinateur, du personnel du CIC (médical et non médical), d'un membre de la Direction des affaires médicales et de la recherche, d'un représentant de l'INSERM et de la Faculté de médecine. Ce comité sélectionne les projets scientifiques et suit leur évolution dans le temps. Il se réunit 4 fois par an.

**Un comité de pilotage**, composé d'un représentant de chaque catégorie de personnels (médecin, attaché et technicien de recherche clinique, statisticien, secrétaire). Son but est d'informer sur les changements réglementaires, les formations, et de discuter des éventuels problèmes survenant dans les études. Il se réunit une fois par mois.

**Le CIC a été évalué comme structure d'excellence en recherche clinique par l'HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur), la DGOS et l'INSERM en 2015.**



# Organigramme fonctionnel



# lauréats

## Félicitations aux lauréats de l'AOL 2016 !



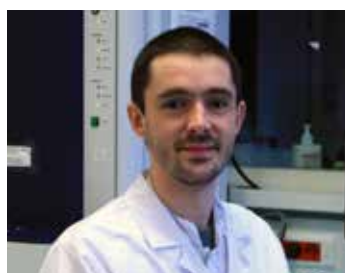
### **Etude FRHAHP** (Fréquence des Hémorragies sous Anticoagulants dans l'Hypertension Pulmonaire).

**Pr Laurent BERTOLETTI**

(Médecine Vasculaire et Thérapeutique, Centre de compétences de l'hypertension pulmonaire)

24 250 €

“ Notre étude prospective et multicentrique (Lyon, Grenoble, Saint-Étienne) devrait permettre, dans une cohorte de 203 patients souffrant d'hypertension pulmonaire, d'estimer la fréquence des hémorragies majeures sous anticoagulants, et de rechercher les situations les plus à risque. ”



### **Etude MicroSTAPH**

**Dr Paul VERHOEVEN**

(Laboratoire des Agents Infectieux et d'Hygiène)

29 720 €

“ Sur la base d'une étude ancillaire (ScreenSTAPH2), cette nouvelle étude propose d'analyser le microbiote nasal de 30 patients porteurs de *S. aureus* et de 30 patients non-porteurs, afin d'identifier des espèces bactériennes qui pourraient avoir un rôle protecteur de la colonisation à *S. aureus*. ”



### **Etude CANOPY**

**Dr Olivier MORY**

(Service des Urgences Pédiatriques)

29 750 €

“ Nous nous proposons de réaliser une étude prospective multicentrique chez 500 jeunes patients hospitalisés dans les services de pédiatrie, visant à estimer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë secondaire aux injections de produits de contraste iodé, phénomène connu chez l'adulte. ”



### **Traumatismes Infantiles dans la Schizophrénie**

**Dr Aïda CANCEL**

(Pôle de Psychiatrie)

29 631 €

“ Notre étude vise à constituer un modèle explicatif des liens entre les traumatismes infantiles, l'expression de gènes candidats, la morphologie cérébrale et la symptomatologie schizophrénique, et de tester des chemins de causalité entre ces différentes variables. Pour ce faire, 20 patients souffrant de schizophrénie et 20 sujets contrôles seront inclus. ”



### **Thrombopénie immune médicamenteuse**

**Dr Claude LAMBERT**

(Laboratoire d'Immunologie)

16 061 €

“ Grâce à un test *in vitro* (TITIM) mis au point dans le laboratoire, nous pouvons identifier le médicament impliqué dans les thrombopénies immunes médicamenteuses. Ce projet va permettre de valider la technique et d'évaluer la spécificité clinique de ce test, en commençant avec 2 médicaments. 80 patients sont prévus. ”

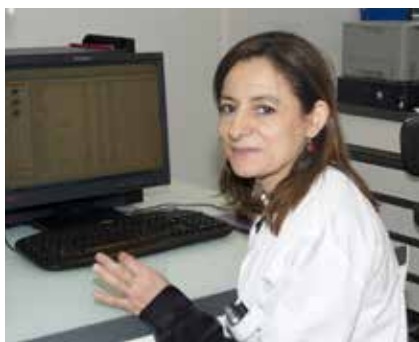
### Immunsuppression par implant sous conjonctival de dexaméthasone dans la greffe cornéenne transfixiante

**Dr Marie-Caroline TRONE**

(Service d'Ophthalmologie)

29 068 €

“ Ce projet est une étude de tolérance et d'efficacité d'un implant résorbable (OZURDEX, bâtonnet de 6 mm de long et 0,46 mm de diamètre) en lieu et place du traitement préventif du rejet de greffe (corticothérapie par collyre). Cette étude sera proposée à 14 patients opérés pour une greffe de cornée. ”



### Analyse métabolomique de sérum de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)

**Dr Nadia BOUTAHAR**

(Laboratoire de Biochimie)

11 520 €

“ Face à l'hétérogénéité clinique de la SLA, nous proposons une approche métabolomique (qui consiste à analyser de façon globale l'ensemble des petites molécules de l'organisme) afin d'identifier un profil propre chez 65 patients atteints de SLA comparativement à un groupe de 35 sujets sains. ”

## Journée scientifique du 10 mai 2016 : 2 jeunes cliniciennes-chercheuses récompensées !

À l'initiative du Pr Patrice QUENEAU, membre de l'Académie de Médecine et ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Saint-Étienne, notre ville a accueilli l'Académie de Médecine le 10 mai 2016. À cette occasion, l'IFRESIS (Institut Fédératif de Recherche En Sciences et Ingénierie de la Santé), dirigé par le Pr Marie-Hélène LAFAGE-PROUST, a organisé une journée scientifique à la Faculté de Médecine. En dehors des communications orales, plus de 70 chercheurs ont exposé un poster de recherche fondamentale ou clinique et ont concouru pour un prix dans chacune de ces disciplines.

Deux chercheuses du CHUSE se sont partagées le prix de recherche clinique.



#### **Dr Aïda CANCEL**

Psychiatre dans le service du Pr Éric FAKRA, M<sup>me</sup> CANCEL a été primée pour son poster sur les conséquences des traumatismes psychiques infantiles dans la schizophrénie. Ses travaux montrent que la négligence émotionnelle serait associée à des diminutions de volume de matière grise du cortex pré-frontal et à la sévérité de la désorganisation chez les schizophrènes.



#### **Dr Tiphaine RAIA-BARJAT**

Gynécologue-obstétricien dans le service du Pr Céline CHAULEUR, M<sup>me</sup> RAIA-BARJAT a été primée pour son poster évaluant si le niveau de deux marqueurs angiogéniques pouvait permettre de prédire le risque de pathologie vasculaire placentaire et d'événements thrombo-emboliques veineux chez des patientes à risque au cours de leur grossesse. Les travaux montrent que ces facteurs peuvent être utilisés en complément d'une stratégie de dépistage incluant les données cliniques et l'échographie-doppler.

**Les deux lauréates ont également obtenu un financement AOL pour d'autres projets (cf. supra).**

**Nos plus sincères félicitations leur sont adressées !**

## De la simplification pour les études non interventionnelles !

Le 14 août 2016, la CNIL a publié une nouvelle méthodologie de référence MRO3 concernant les études non interventionnelles. Si ces études respectent certaines règles (patients identifiés uniquement par leurs initiales et/ou un numéro, informés de leurs droits d'accès, de rectification, d'opposition, des destinataires des données, ...), elles sont **désormais dispensées de toute déclaration au CCTIRS et à la CNIL.**

Seule une déclaration au comité d'éthique est conseillée afin de pouvoir publier un article dans une revue scientifique.

## quiz

### Les essais cliniques interventionnels

Une seule réponse possible par question !



**1. Avant de débiter un essai clinique interventionnel, il faut :**

- a. L'autorisation du Ministère de la Santé
- b. L'autorisation du CPP et de l'ANSM
- c. L'autorisation de l'ARS

**2. Pour débiter un essai clinique à l'hôpital, il faut également :**

- a. L'accord du Directeur de pôle
- b. L'accord de la CNAM
- c. Une convention signée avec la Direction de l'hôpital

**3. Pour être investigateur dans un essai clinique interventionnel, il faut :**

- a. Etre inscrit à l'Ordre des médecins
- b. Travailler dans un hôpital
- c. Avoir déjà publié dans une revue scientifique

**4. Une étude en double aveugle est une étude dans laquelle :**

- a. Ni le malade ni le médecin ne connaissent le traitement du malade
- b. Ni le malade ni l'équipe soignante ne connaissent le traitement du malade
- c. Ni le malade ni son entourage ne connaissent le traitement du malade

**5. Une étude randomisée est une étude dans laquelle :**

- a. Il n'y a pas de traitement médicamenteux
- b. Le traitement est administré pour la 1ère fois à l'homme
- c. Le type de traitement donné au patient est déterminé par tirage au sort

**6. Une visite de mise en place est une visite durant laquelle :**

- a. La recherche est présentée à l'ensemble des intervenants de l'étude
- b. Du matériel de radiologie est installé
- c. Le médecin se présente au patient

**7. Un cahier d'observations est :**

- a. Un cahier permettant d'archiver les consentements des patients
- b. Un cahier permettant de recueillir toutes les données de chaque patient qui participe à la recherche
- c. Un cahier permettant de recueillir tout ce que le médecin observe d'anormal pendant l'étude

**8. Un classeur investigateur contient :**

- a. Tous les documents réglementaires de l'étude et la liste des patients inclus
- b. Tous les traitements du patient reçus pendant l'étude
- c. Les cahiers d'observations complétés

**9. Un événement indésirable grave correspond à :**

- a. Une erreur de prise de traitement au cours de l'étude
- b. Une complication qui engendre/prolonge une hospitalisation, met en danger la vie du patient, entraîne une incapacité permanente ou le décès
- c. Un retrait de consentement d'un patient en cours d'étude

**10. Les médicaments utilisés dans un essai clinique doivent obligatoirement :**

- a. Avoir un étiquetage spécifique avec le nom de l'étude, du promoteur et la mention « Pour essais cliniques »
- b. Etre déjà validés dans l'indication testée
- c. Etre conditionnés par l'hôpital

Réponses :

1b : 2a : 3a : 4c : 5c : 6a : 7b : 8a : 9b : 10a



# quoi de neuf ?

## L'imagerie confocale au CHUSE : entretien avec le Dr Jean-Luc PERROT, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie

### CHU Mag'Recherche : Qu'en est-il de l'imagerie confocale au CHU de Saint-Étienne en 2016 ?

**Dr PERROT :** La situation a beaucoup évolué et très vite. Tout d'abord, il nous a fallu changer la caméra de microscopie confocale achetée il y a maintenant six ans. La machine a vieilli, il faut dire que son utilisation est intensive ! La nouvelle caméra, qui correspond à une troisième génération, a des caractéristiques optiques pour l'examen de la peau bien supérieures à la caméra que nous avons utilisée jusqu'alors.

Actuellement, on peut considérer que **le CHUSE est clairement identifié sur la carte de l'imagerie dermatologique.**

La confiance qui nous a été accordée avec l'achat du premier microscope confocal *in vivo* a été, je pense, honorée. On peut ainsi considérer que nos **56 publications actuelles** sont le témoignage académique de notre activité clinique. À titre de comparaison, les deux autres centres français ayant une activité de microscopie confocale donnant lieu à publications ont référencé 23 et 17 articles tout en ayant débuté cette activité 1 et 2 ans avant nous. Nous avons surtout pu établir une collaboration avec les grandes équipes européennes : Modène, Barcelone, Graz notamment, tout en participant à la fédération de la microscopie confocale en France avec nos amis de Nice et Lyon. L'activité globale des « confocalistes » français est maintenant une **réalité internationale reconnue.**

### CHU Mag'Recherche : Quelles sont vos relations avec les autres équipes du CHUSE dans le cadre de la microscopie confocale ?

**Dr PERROT :** Je crois qu'on peut leur attribuer les qualificatifs suivants : « riches, multiples et indispensables ». La microscopie confocale est une image *in vivo* à échelle cellulaire de la peau ; aussi les relations avec **les anatomopathologistes** sont-elles particulièrement étroites et une des clés de notre succès. Ce qui a conduit notamment à des échanges d'internes. L'acquisition du scanner à lames va nous permettre de finaliser cette interrelation

particulièrement étroite entre l'anatomopathologie et l'imagerie *in vivo* microscopique.

L'autre activité particulièrement concernée par la microscopie confocale est l'activité chirurgicale et plus particulièrement **la chirurgie tégumentaire, la gynécologie et l'ophtalmologie.** Ainsi, des activités innovantes sont devenues des activités de routine : des consultations multidisciplinaires de microscopie confocale dermato-ophtalmologique et dermato-gynécologique ont été instituées, plus particulièrement pour la prise en charge des tumeurs pigmentées. Notre recrutement s'est étendu très largement au-delà de la région stéphanoise.

Quant à notre activité avec les chirurgiens plasticiens, celle-ci est devenue « banale » tant nous procédons de manière fréquente à l'identification des marges d'exérèse, *in vivo*, au contrôle post-opératoire de cicatrices de chirurgie carcinologique, mais surtout à l'identification des tumeurs qui sont de plus en plus souvent opérées directement sans passer par l'étape biopsie, le diagnostic confocal étant suffisant.

Pour en revenir à **l'activité ophtalmologique**, celle-ci est absolument unique et occasionne une activité considérable. Le service rendu pour les malades est important en ce sens que de nombreuses tumeurs malignes ont pu être diagnostiquées très précocement et d'encore plus nombreuses tumeurs bénignes ont évité un geste chirurgical. Une sorte de cursus a même été mis en place pour les internes d'ophtalmologie par le Professeur GAIN, sous la forme d'un stage, à cheval sur l'anatomopathologie et la « dermatologie confoco-ophtalmologique ». Par ailleurs, des nouveaux dispositifs médicaux ont été conçus pour améliorer la microscopie confocale en collaboration avec les ophtalmologues au moyen des équipements et des ingénieurs de leur laboratoire de recherche.

### CHU Mag'Recherche : Existe-t-il d'autres formes d'imagerie dermatologique non invasive ?

**Dr PERROT :** Oui, et nous avons la chance d'avoir à Saint-Étienne un équipement diversifié avec un **OCT HD** qui est un complément de la microscopie confocale :

cet examen nous permet de visualiser un peu plus en profondeur les tissus, mais surtout de procéder à une analyse de l'image non plus de manière qualitative mais mathématique, ce qui va très probablement révolutionner la dermatologie.

Nous développons pour cela de nombreux partenariats ; par exemple, avec la société DAMAE pour la validation d'un OCT HD de nouvelle génération, français, ou encore notre participation à un projet ANR (Agence Nationale de la Recherche) pour l'élaboration d'un OCT de poche, ainsi qu'un partenariat étroit avec le pôle optique Rhône-Alpes.

### CHU Mag'Recherche : Peut-on envisager l'arrivée d'autres machines dans votre service ?

**Dr PERROT :** Oui bien sûr ! La peau est un organe transparent et élastique ce qui permet d'envisager de multiples approches. Ainsi l'acquisition d'un **spectromètre Raman** fait partie des projets du CHU.

Nous sommes également en train de collecter les fonds pour l'acquisition d'un échographe spécifiquement dédié à la peau qui permettra de continuer nos travaux avec l'école centrale de Lyon et nous avons de nombreux autres projets pour l'instant en gestation avec différentes équipes scientifiques françaises et internationales mais aussi des industriels.

### CHU Mag'Recherche : Peut-on envisager que d'autres services du CHU pourront collaborer à l'utilisation de ces nouvelles machines ?

**Dr PERROT :** Bien évidemment et pour parler un peu vulgairement, le ticket d'entrée pour accéder à ces machines est établi sur **la capacité d'enthousiasme et l'implication personnelle.** En effet, toutes ces machines nécessitent un apprentissage long et rigoureux avant d'être utilisables qui plus est à haut niveau de compétences. C'est un peu comme pour les champions sportifs : on remet son titre en jeu avec chaque nouvelle machine acquise !

## GÉNÈSE DE LA RECHERCHE CLINIQUE AU CHUSE : LES DÉBUTS D'UNE BELLE HISTOIRE !

### 1991... Les débuts de la Délégation Régionale à la Recherche Clinique à Saint-Étienne

Cette année-là, une sous-commission émanant de la CME fut chargée de mettre en place des projets de recherche clinique dont le CHU était promoteur. À cette époque, il s'agissait de promouvoir la recherche clinique et de la faire exister face à la recherche fondamentale dont elle apparaissait le parent pauvre et sans noblesse. Cependant, c'était la seule recherche qui pouvait permettre de valider ou non un progrès thérapeutique ; en d'autres termes, si cela allait ou non servir aux patients. À l'époque, un *New England Journal of Medicine* ne valait pas un *Nature*.

À cet effet, le Pr DECOUSUS prit contact avec les membres du CHU intéressés par cette thématique, entre autres ceux ayant une expérience pratique des essais médicamenteux ou sensibilisés à la méthodologie de l'évaluation. L'aide d'une personne compétente en matière juridique fut également demandée et M<sup>me</sup> VALLON devint le 3<sup>ème</sup> « pilier » d'un groupe de pionniers aux côtés des Pr DECOUSUS et PELLET.

#### Jacques PELLET :

“ L'effectif de cette première DRRC était assez réduit, tous les membres avaient le sentiment de démarrer un travail de grande ampleur, le groupe était très soudé. ”

**La machine était lancée : en 1991, 2 projets sont acceptés dans le cadre des CHU Promoteurs, puis 6 en 1992 et 8 en 1993...**

En 1992, suite à la parution d'une circulaire du Ministère de la santé imposant la création d'une Délégation Régionale à la Recherche Clinique (DRRC) dans chaque CHU pour pouvoir participer au 1<sup>er</sup> Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), cette sous-commission fut rebaptisée DRRC. Le Pr DECOUSUS en assumait la présidence. Le rôle de cette DRRC était de conduire une réflexion en vue d'obtenir des financements et d'animer la recherche clinique notamment par la mise en place de conseils méthodologiques sur les points suivants : précision des objectifs, méthodologie, application de la loi HURIET, adaptation des moyens réels à l'étude envisagée. Conformément à une nouvelle circulaire du Ministère en 2006, ces DRRC ont été transformées en DRCl (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) afin d'aider au développement de l'innovation dans les CHU.

#### Hervé DECOUSUS :

“ L'objectif de la DRRC était clairement de se structurer pour répondre aux appels d'offres PHRC. ”

Les PHRC sont lancés au CHU en 1993. La DRRC a ainsi examiné 18 projets dont seuls 7 ont été transmis au Ministère. Aucun ne fut retenu (problème de méthodologie, recherche fondamentale et non clinique, études uniquement monocentriques).

La DRRC tenta alors de mettre en place des procédures : proposition d'un plan type avec un vrai rôle de formation, invitation faite à l'investigateur de se rapprocher des services du CHU pour établir les budgets, ... Un élargissement des membres fut proposé en intégrant les CH environnants : Roanne, Montbrison, Saint-Chamond et Firminy. Son fonctionnement se met progressivement en place : les dossiers sont examinés par un rapporteur désigné et lors de la réu-

nion suivante, le rapport est commenté, la DRRC délibère, puis fait directement part de ses observations à l'investigateur. La DRRC avait également un rôle de garant pour recueillir l'accord d'établissements partenaires.

En 1994, 15 projets sont vus, parfois revus, par la DRRC : 10 sont adressés au Ministère, 4 sont retenus. Ce sont les premiers PHRC du CHU, notamment celui du Pr DECOUSUS, l'étude PREPIC (1 200 000 F) récompensé à la cérémonie nationale « PHRC : 20 ans - 5 000 projets - 20 pépites ».



#### Silvy LAPORTE :

“ L'étude PREPIC était une étude pionnière puisque la saisie des données se faisait sur un eCRF sur Minitel, avec des temps de chargement de 1 minute pour une page ... c'était pourtant la révolution ! ”

En 1995, le Conseil d'Administration du CHU dote la recherche clinique d'un crédit de 500 000 F dans le but de promouvoir des projets orphelins ou monocentriques. C'est la naissance de l'Appel d'Offre Local (AOL) : 11 projets sont financés cette année-là.

Depuis 30 ans, 150 projets ont été financés par les AOL et le CHU a investi la somme de 2 072 000 € sur ces projets de recherche clinique.

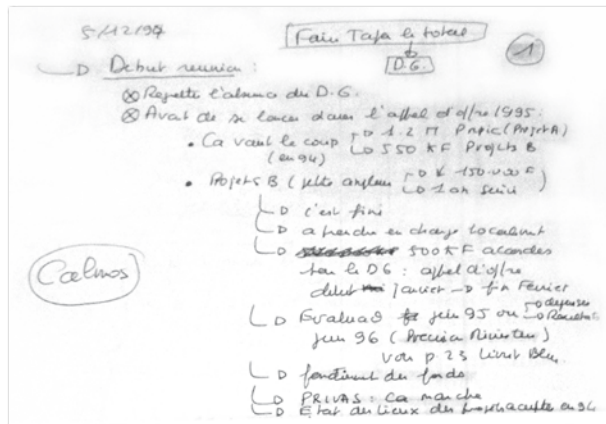
La DRRC a été très structurante pour la recherche clinique à l'hôpital. L'objectif des membres de la DRRC était d'ouvrir la porte aux nouveaux investigateurs qui avaient des idées de projets mais pouvaient être perdus dans les fonctionnements méthodologiques, administratifs, financiers et réglementaires... Ces jeunes investigateurs ont pignon sur rue aujourd'hui en recherche clinique au CHU de Saint-Étienne, ils se reconnaîtront...

**Hervé DECOUSUS :**

“ Les PHRC ont été une réussite pour la France (c'est un modèle unique en Europe) mais également pour notre établissement. La création de la DRRC a été une véritable opportunité de rapprochement de différentes disciplines, du CHU et des CHG. Tous les acteurs des différents horizons étaient soudés autour de la recherche clinique, ont appris à se connaître, à se respecter, à échanger avec un fond de pédagogie. Tout le monde progressait à chaque réunion et une véritable synergie de groupe s'est mise en œuvre. ”

**Le chiffre du mag'**  
**112**  
C'est le nombre de PHRC obtenus en 30 ans de DRCI, représentant un montant total de **20 701 640 €**

**Les notes du Président en 1997...**

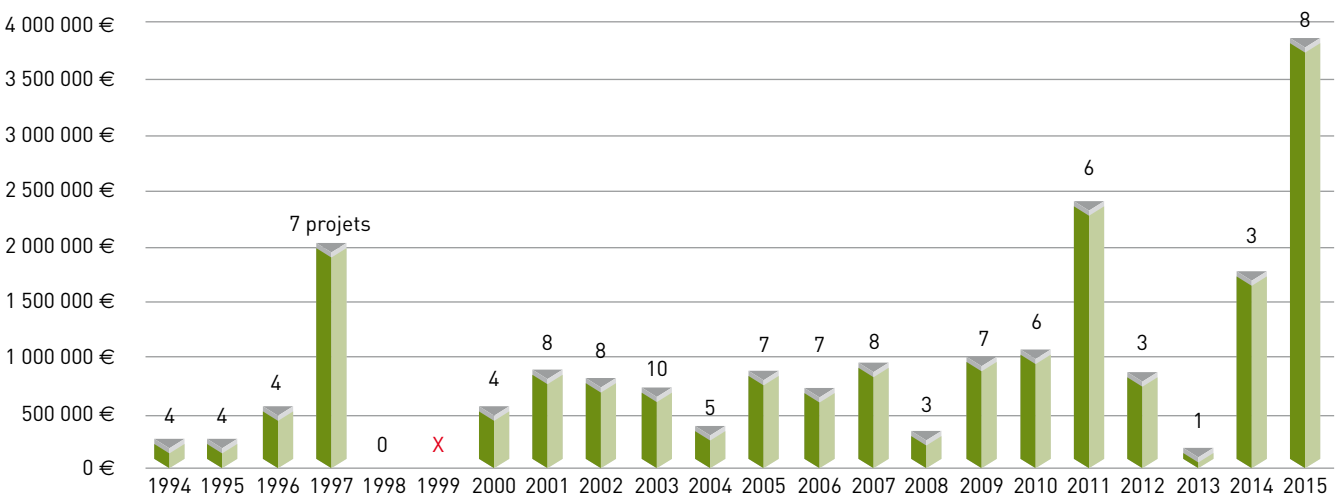


**Les membres de la DRRC en 1994**

COMPOSITION DE LA DELEGATION REGIONALE A LA RECHERCHE CLINIQUE

- M. le Pr ALEXANDRE, Rhumatologie, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Dr BARTHELEMY, Explorations Fonctionnelles cardio-respiratoires, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr BERTHOUX, Néphrologie, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr BERTRAND, Président de la C.M.E., C.H.U. de St-Etienne
- Mme DI PALMA, Chef de Bureau, Intendance, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Dr MATHERN, Centre Hospitalier de Firminy
- M. le Dr CHAUSSINAND, Centre Hospitalier de Montbrison
- M. CLEMENT, Directeur Général du C.H.U. de St-Etienne
- Mme COLOMB, Pharmacien, C.H.U. de St-Etienne
- Mme CUZIN, Directrice, Direction des Soins Infirmiers, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr DECOUSUS, Médecine Interne et Thérapeutique, C.H.U. de St-Etienne (Président)
- Mme DESFOUGERES, Directeur des Affaires Médicales, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr FREY, Laboratoire de Biochimie, C.H.U. de St-Etienne - M. le Dr GIRARDIN, Centre Hospitalier de Montbrison
- Mme le Dr KONIG, Ophtalmologie, Médecine Interne et Thérapeutique, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Dr LAURENT, Centre Hospitalier de Saint-Chamond
- M. le Dr MISMETTI, Médecine Interne et Thérapeutique, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Dr MOSNIER, Laboratoire d'Anatomo-pathologie, Médecine Interne et Thérapeutique, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr OLLAGNIER, Pharmacovigilance et Renseignements sur le Médicament, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr PELLET, Psychiatrie Adultes, C.H.U. de St-Etienne
- M. le Pr QUENEAU, Doyen de la Faculté de Médecine de St-Etienne
- M. le Dr ROCHE, Centre Hospitalier de Roanne
- M. le Pr RODRIGUES, Unité de Santé Publique, C.H.U. de St-Etienne
- Mme SALVE, Chef de Bureau, Intendance, C.H.U. de St-Etienne
- Mme le Dr SOUVIGNET, D.R.R.C., C.H.U. de St-Etienne
- M. VICTEY, Directeur des Affaires Financières, C.H.U. de St-Etienne

**Evolution des PHRC depuis 1994**



X Pas d'appel d'offres PHRC

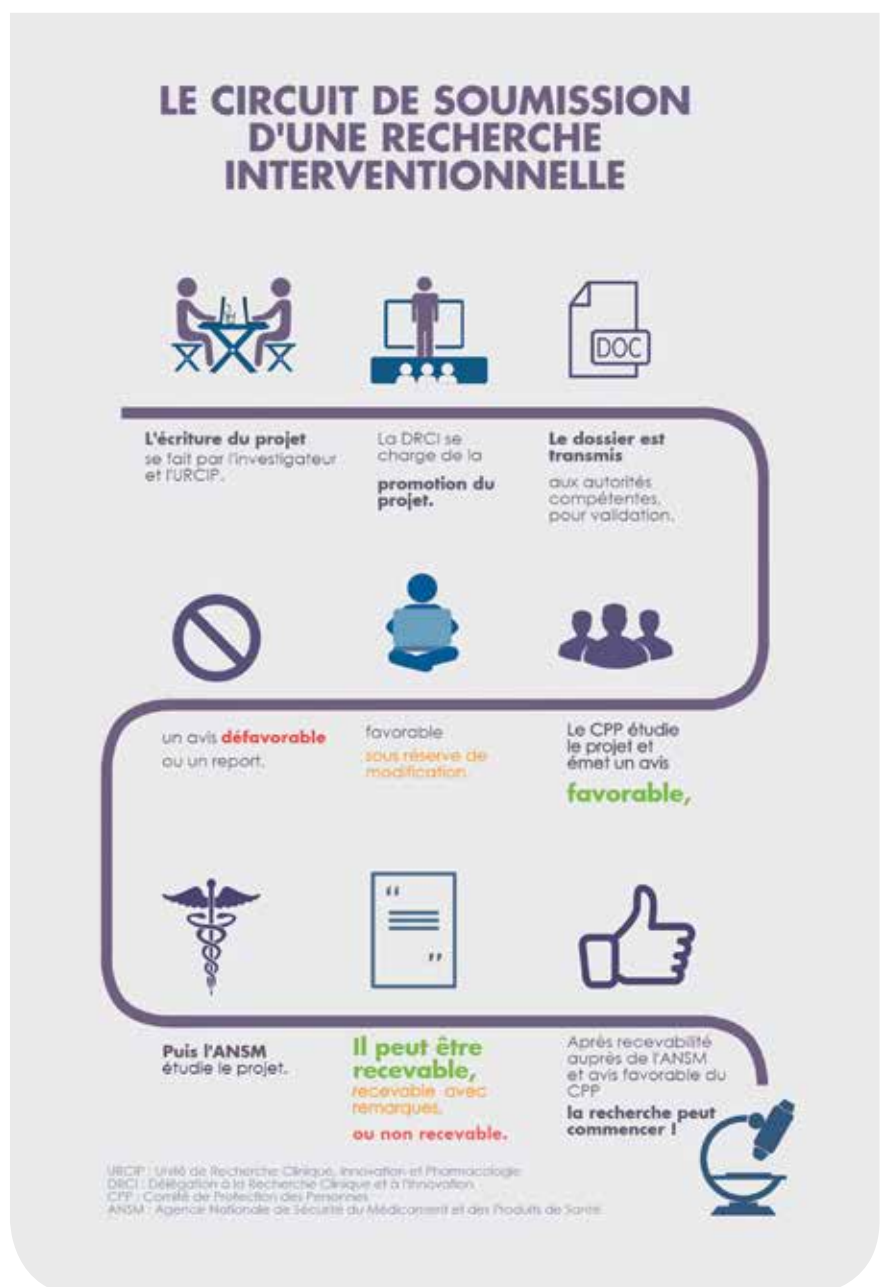
# Lumière sur ...

## La mise en place d'une étude interventionnelle

La mise en place d'une étude clinique peut prendre plusieurs années, depuis sa conception à la publication des résultats.

### Quand peut-on débuter une recherche clinique interventionnelle ?

D'un point de vue réglementaire, le circuit de soumission peut nécessiter plusieurs mois pour obtenir les autorisations. En effet, pour pouvoir débuter une étude clinique, il faut l'acceptation du promoteur (via la DRCI en cas d'étude promue par le CHU), l'avis du CPP et l'autorisation de l'ANSM. Il est bien évident que des **avis favorables** d'emblée permettent à coup sûr de réduire les délais et donc la durée de l'étude dans sa globalité. Les **avis sont favorables** si les dossiers respectent les référentiels type Bonnes Pratiques Cliniques, Code de la Santé Publique et les exigences des autorités compétentes.





## Quels délais pour parcourir ce circuit ?

L'URCIP a réalisé une étude des projets promus par le CHU depuis 2010 afin d'identifier les points d'amélioration possible en termes de délais d'obtention des autorisations. Ce travail a été réalisé par Marie PEURIERE, Béatrice DEYGAS et Céline CHAPELLE et vise à mettre en place, à terme, une démarche d'assurance qualité continue.

À partir des bases de données de l'URCIP, 142 projets promus par le CHU du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2015 ont été répertoriés, et toutes les dates de soumissions et autorisations ont été recensées.

### → Délais de soumission :

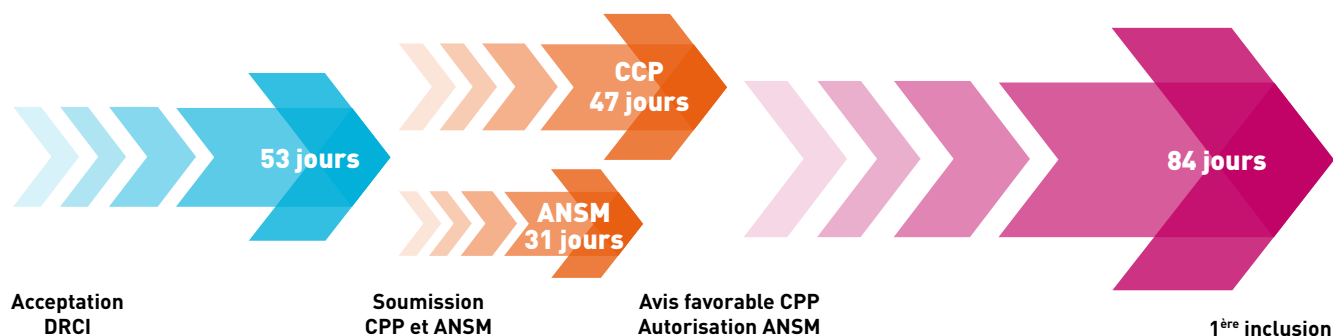
le délai médian entre l'acceptation d'un projet par la DRCI et la soumission au CPP et/ou à l'ANSM est de 53 jours. Un quart des projets nécessite moins de 1 mois mais un quart plus de 4 mois. Les soumissions aux deux instances se font en général de façon simultanée.

### → Délais d'autorisation :

en plus du délai incompressible de 15 jours requis par le CPP pour réceptionner les projets avant chaque réunion (3 semaines depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016), il faut compter 1 mois pour obtenir un avis favorable du CPP. Pour l'autorisation de l'ANSM, il faut également compter 1 mois, en parallèle.

### → Délais pour la 1<sup>ère</sup> inclusion :

l'inclusion du premier patient dans l'étude se fait environ 3 mois après les autorisations (84 jours). Ce délai est donné à titre informatif ici, il reflète principalement les contraintes logistiques (attente de matériels, gestion du personnel, ...), la disponibilité de l'investigateur, la mise à disposition des financements, ... Ce délai est d'ailleurs de 7 mois pour les PHRC contre 2.5 mois pour les CHU promoteurs.



## Où faire porter les efforts pour améliorer ces délais ?

Le délai ANSM de 1 mois varie en fonction du type d'études (11 jours pour les études hors produits de santé, mais environ 2 mois pour les études médicaments). **Il est rallongé à 2 mois lorsque le dossier soumis est incomplet, donc la vigilance est de rigueur. Mais ces délais restent relativement courts, contrairement aux idées reçues !** Ce n'est donc pas la seule explication, les efforts doivent porter sur d'autres

points. Le délai de soumission après acceptation de la DRCI est principalement lié au temps de réponse de l'investigateur pour les derniers éléments nécessaires à la soumission du dossier. Le délai jusqu'à la 1<sup>ère</sup> inclusion pourrait par contre être optimisé pour anticiper le retour des instances, en débutant certaines démarches dans la mise en place de l'étude telle que l'élaboration du cahier d'observations.

# les acteurs ...

## de la recherche clinique

## LE TECHNICIEN D'ETUDE CLINIQUE OU ARC INVESTIGATEUR

*Tous les jours, de nombreuses études sont réalisées dans notre CHU. Veiller au respect de la réglementation, gérer les traitements, suivre les patients sont les missions des Techniciens d'Etude Clinique (TEC) appelés également Attachés de Recherche Clinique (ARC) investigateur. Suivons leurs activités au travers de différents portraits.*

### → La mise en place de l'étude

Tout essai clinique débute par une visite dite de mise en place. Lors de cette visite, l'ARC moniteur du promoteur (le laboratoire ou l'établissement hospitalier responsable de l'étude) présente la recherche et remet le classeur investigateur qui contient un certain nombre de documents réglementaires de l'étude (protocole, autorisations du CPP et de l'ANSM, liste des patients inclus à compléter au fur et à mesure de leur entrée dans l'étude, ...). À l'issue de cette visite, l'étude peut démarrer.

Au Centre des Maladies Neuro-musculaires Rares, **Francesco ROTOLO** participe à l'organisation de ces visites :

“ Je m'assure que tous les surcoûts liés à l'étude sont bien listés dans la convention financière de l'essai afin de valider cette dernière avec la Direction des Affaires Médicales et de la Recherche (DAMR). Ensuite, je prends contact avec les services concernés afin de les informer du déroulement de l'étude. ”



### → L'identification des patients éligibles (screening)

Le TEC analyse les dossiers médicaux des patients du service afin de voir si certains d'entre eux présentent les critères d'inclusion des essais en cours (âge, stade tumoral, ... etc).

En Urologie, **Mathilde DONNAT** nous explique :

“ Lorsqu'un patient correspond à tous les critères d'une étude, je le signale au médecin investigateur qui présentera éventuellement l'étude au patient. ”

### → L'inclusion des patients

Lors de la visite d'inclusion, le médecin revérifie que le patient présente bien les critères requis pour participer à l'étude. Il lui remet la notice d'information, lui explique l'étude et répond à ses questions. Puis le médecin et le patient co-signent le consentement de participation à l'étude (ce dernier est obligatoire pour pouvoir réaliser une quelconque procédure liée à l'essai).

En Maladies Infectieuses, **Maëlle DETOC** indique :

“ Nous procédons ensuite à la randomisation du patient (c'est-à-dire au « tirage au sort » de son traitement) via un système informatique qui attribue un numéro de traitement qui correspond soit au produit actif, soit à un placebo. Puis, nous allons à la pharmacie récupérer le traitement alloué et le remettons au patient. Ni le médecin, ni le patient ne connaissent la nature du traitement pris par le patient : on parle alors de « double aveugle. ”

## → Le suivi du patient dans l'étude

Généralement, les patients sont revus plusieurs fois en consultation dans le cadre de l'étude, à des délais précis, afin d'évaluer leur état de santé, de remettre les médicaments expérimentaux et de réaliser certains examens (sanguins, radiologiques, ...).

Dans le Service de Gastro-Entérologie, **Nabila BOUKHADRA et Mélanie DUPIN** contribuent à l'organisation de ces visites, au recueil et à la saisie, dans le cahier d'observations, de toutes les données requises par le protocole. Le remplissage correct du Case Report Form (CRF) est fondamental. Elles vérifient également si le patient a présenté un effet indésirable grave (EIG) telle qu'une hospitalisation, que celle-ci soit ou non liée à l'étude. Cette tâche est cruciale:

“ L'EIG doit être décrit précisément et déclaré sous 24 h au promoteur de l'étude qui en informera les autorités de santé. Ces déclarations permettent d'arrêter l'essai si le traitement s'avère trop dangereux. ”

## → La gestion des prélèvements

Certaines études donnent lieu à des examens spécifiques. Ainsi, les prélèvements sanguins doivent suivre le protocole de l'étude en termes de chronologie et de procédures de traitement (vitesse de centrifugation, température de conservation, ...).

Au Centre d'Investigation Clinique, **Laurie SAHUC** gère cette activité :

“ Il est primordial de bien respecter les consignes afin d'avoir une qualité d'analyse optimale. Ces échantillons sont ensuite envoyés à différents laboratoires internationaux pour une analyse standardisée. ”

## → Les visites de monitoring

Les ARC du promoteur viennent régulièrement monitorer les données afin de s'assurer du respect des bonnes pratiques cliniques et de la bonne conduite de l'étude.

En dermatologie, **Marie CHAZELLE** reçoit les ARC moniteurs :

“ Ils vérifient l'exactitude des données saisies dans les CRF d'après les informations présentes dans les dossiers médicaux. En cas de discordance, ils émettent des demandes de correction auxquelles j'essaie de répondre, parfois avec l'aide d'un médecin. ”

## → La fermeture

À la fin d'une étude, tout doit être archivé.

**Cyrille RENAUD**, au Centre de Référence de l'AVC de l'Enfant, nous indique :

“ Une fois le suivi de tous les patients terminé, les documents de l'étude (cahiers d'observation, consentements des patients, courriels, courriers, ...) doivent être conservés durant 15 ans dans un endroit accessible et sécurisé. ”

*Le travail de l'ARC investigateur impose beaucoup de rigueur et une bonne connaissance de la réglementation. En effet, toutes les étapes d'un essai clinique répondent à des exigences précises : de la qualité des données recueillies dépendra les résultats de l'étude et parfois, la commercialisation ou non d'un nouveau traitement.*



**L'équipe ARC et TEC du CHU - Au 1<sup>er</sup> rang, de gauche à droite :** J. TECHER, M. CHAZELLE, M. GALINA, M. DAVIER, A. SCHMID, M. THIZY, O. NAMOUS, H. BADA, F. ROTOLO, V. VISNEUX, N. SADKI  
**Au 2<sup>nd</sup> rang, de gauche à droite :** L. SAHUC, C. CHAUVET, M. DETOC, H. LOCRELLE, L. CASAGRANDA, N. BOUKHADRA, K. DANOUN, D. RIMAUD, A. PREGNY, I. MARTEL, C. SOLER  
**Au 3<sup>ème</sup> rang, de gauche à droite :** C. BERNABE, F. DI PALMA, C. RENAUD, E. GLEIZE, C. CHAUDIER, M. AKROUR, M. PEURIERE, K. FERRAUD