

CHU/MAG

1^{er} semestre
2017
N°4

recherche

www.chu-st-etienne.fr

LA
VIGILANCE
DES ESSAIS
CLINIQUES
PAGE 14



De gauche à droite : Béatrice DEYGAS, Dr Marie-Noëlle BEYENS,
Marlène DAMIN-PERNIK, Maureen RUBIO, membres du groupe EIG.

ACTU...

LA LOI JARDÉ :
DE NOMBREUX
CHANGEMENTS > P4/5

FOCUS...

BILAN DES ACTIVITÉS
STATISTIQUES > P10

LUMIÈRE SUR...

LA VIGILANCE DES ESSAIS
CLINIQUES > P14/15

CHU 
Saint-Étienne

SOMMAIRE

focus #10

→ Bilan des activités statistiques sur les projets de recherche du CHU de Saint-Étienne de 2010 à 2016

édito #3

→ Frédéric BOIRON

actu #4/5

→ La loi Jardé : de nombreux changements

lauréats #6/7

- PHRC National 2016 hors cancer : pour la deuxième année consécutive, le CHU de Saint-Étienne affiche un taux de réussite de 100% ! - P6
- PHRC Interrégional 2016 : 2 projets acceptés sur 3 pré-sélectionnés ! - P7
- Résultats de l'appel à projets «Intéressement des pôles» 2016 - P7

territoire #8/9

- Regard sur l'organisation de la recherche clinique au Centre hospitalier de Roanne, avec le Dr Pascal BEURET - P8
- Le point sur le volet «recherche clinique et innovation» du Projet Médical Partagé (PMP) - P9



les acteurs... de la recherche clinique #11/12/13

- Les biostatisticiens - P11
- Paroles d'internes sur la recherche - P12/13

lumière sur... #14/15

→ La vigilance des essais cliniques

quiz #16

→ Thème : essais randomisés comparant deux traitements





Nos équipes améliorent depuis de nombreuses années l'efficacité, la qualité et la sécurité des soins. Médecins, paramédicaux, personnels techniques et administratifs contribuent au quotidien à cette évolution. Mais il y a aussi une autre dimension spécifique au CHU : **la recherche clinique.**

La recherche clinique est une recherche appliquée qui s'appuie sur la recherche fondamentale pour inventer et tester de nouvelles thérapies et de nouveaux outils. Les chercheurs du CHU de Saint-Étienne sont particulièrement engagés et reconnus dans cette activité, qui permet aux patients de disposer d'un accès privilégié aux innovations diagnostiques et thérapeutiques. La recherche renforce également l'attractivité des carrières hospitalières : c'est un élément valorisant de dynamisme, de motivation, de renommée, qui conforte l'image d'une médecine de pointe.

Pour toutes ces raisons, **le CHU de Saint-Étienne est fier d'offrir un lieu de rencontre entre la recherche et la société et de compter des chercheurs motivés et très investis.** L'excellence des équipes stéphanoises a été reconnue de nouveau en 2016. Pour la 2^{ème} année consécutive, le CHU affiche un taux de réussite de **100%**

au Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N). Nos résultats sur les autres appels à projets restent par ailleurs **très satisfaisants**, notamment pour le Programme Hospitalier de Recherche Clinique Inter-Régional (PHRC-IR).

La recherche appliquée menée au sein de l'établissement est **créatrice de valeur**, pour le CHU, pour nos partenaires et pour notre territoire. La responsabilité de notre établissement, Centre Hospitalier Régional Universitaire et acteur économique majeur, est de partager les fruits de cette dynamique avec le plus grand nombre, car l'innovation trouve souvent son prolongement en-dehors de l'hôpital. Le CHU est devenu l'établissement support du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) Loire. Un groupe de travail réunissant des professionnels des établissements membres du GHT se réunira prochainement sous la responsabilité du Pr Bruno POZZETTO, Assesseur à la recherche de la faculté de médecine, et de Jocelyn DUTIL, Directeur adjoint des affaires médicales et de la recherche. Son objectif est simple : **proposer une organisation pilote en termes d'animation territoriale de la recherche, pour intéresser les praticiens du territoire, pour faciliter l'accès des populations ligériennes aux protocoles innovants, et pour diffuser l'innovation au plus près des bassins de vie.**

En conciliant nos forces, en coordonnant et en stimulant la recherche sur l'ensemble du GHT, nous donnerons à ces travaux **une nouvelle dimension.** En lien avec le nouveau DIM territorial et avec la politique de santé publique regroupée que nous préparons, **c'est une nouvelle étape pour le renforcement de la recherche** autour de notre CHU qui se dessine, pour assurer des prises en charge de qualité, innovantes, efficaces, au service des patients.

Frédéric BOIRON
Directeur Général du CHU
de Saint-Étienne



La loi Jardé : de nombreux changements

La loi Jardé est entrée en application fin novembre 2016. Elle induit d'importants changements pour les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH).

Trois catégories d'études

La loi Jardé instaure trois catégories d'études :

→ **RIPH de catégorie 1** : recherches interventionnelles. Elles nécessitent une information et un consentement écrit du patient.

→ **RIPH de catégorie 2** : recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et contraintes minimales. La liste est fixée par l'arrêté du 02/12/2016. Ces études nécessitent une information écrite et un consentement exprès du patient (écrit sauf pour les études en cluster).

→ **RIPH de catégorie 3** : recherches non interventionnelles définies comme les recherches où tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, traitement ou surveillance. Ces études nécessitent une information écrite du patient.

L'autorisation du CPP pour toutes les études prospectives

Des autorisations différentes sont nécessaires en fonction de la catégorie d'étude :

→ **Catégorie 1** : avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) et autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ces études entrent généralement dans le cadre de la Méthodologie de Référence MR001 de la Commission Nationale de l'Informatique

et des Libertés (CNIL) et ne nécessitent pas de déclaration spécifique.

→ **Catégorie 2** : avis du CPP (seul un résumé est transmis à l'ANSM) et MR001 ou MR003 de la CNIL.

→ **Catégorie 3** : avis du CPP (seul un résumé est transmis à l'ANSM) et MR003 de la CNIL.

Pour chaque projet de recherche, le promoteur doit tirer au sort le nom du CPP auquel le projet doit être soumis. Les études sur données ne rentrent pas dans le cadre de la loi Jardé. Elles continuent d'être examinées par la CNIL et, si multicentriques, par le CEERES.

Possibilité d'investigateurs non médecins

Peuvent être réalisées sous la direction d'une personne qualifiée (validée par le CPP) :

→ les études de catégorie 3 ;

→ les études de catégorie 2 qui n'ont pas d'influence sur la prise en charge médicale des sujets. Dans cette catégorie, les études concernant les soins infirmiers peuvent être effectuées sous la direction d'un(e) infirmier(ère).

Quant aux études de catégorie 1, elles peuvent être réalisées sous la direction d'un médecin :

→ et d'une personne qualifiée pour les études concernant les sciences du comportement humain ;

→ ou d'une sage-femme pour les recherches en maïeutique.

Création de nouvelles commissions

Sont institués :

→ Le Comité National des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH, opérationnel d'ici octobre 2017) chargé de coordonner le fonctionnement des CPP et d'assurer les échanges entre les CPP et les promoteurs.

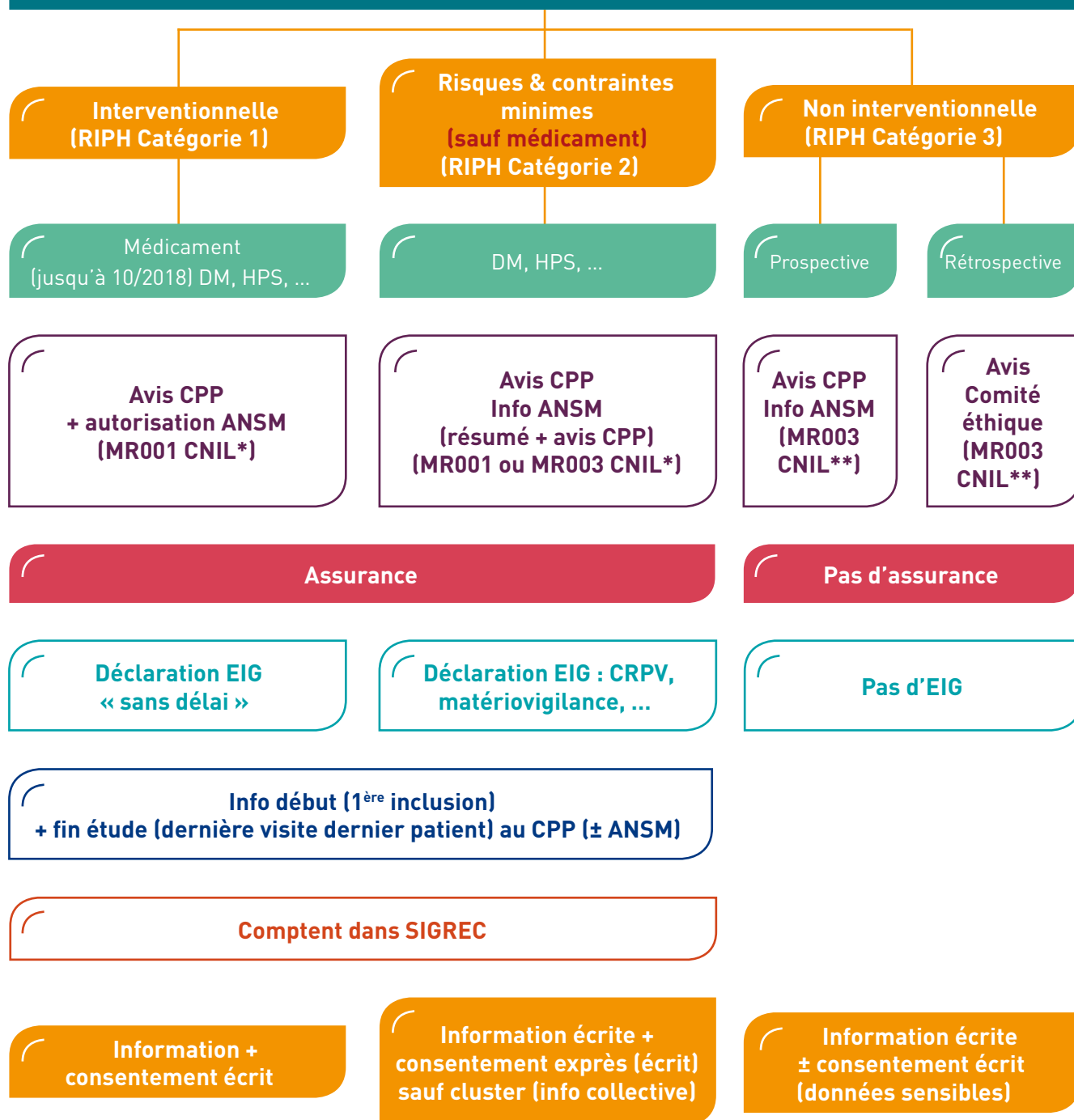
→ Le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) qui remplace le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS).

Autorisations de lieu de recherche - vigilance

Les autorisations de lieu de recherche sont désormais limitées aux seules études de catégorie 1 et valides 7 ans (sauf pour les lieux réalisant la 1^{ère} administration chez l'homme où elles sont limitées à 3 ans).

D'autre part, pour les études de catégorie 1, les Événements Indésirables Graves (EIG) et les effets indésirables déterminant pour la sécurité doivent être déclarés sans délai au promoteur (sauf exceptions du protocole). Pour les études de catégorie 2, c'est la vigilance habituelle (pharmacovigilance, matériovigilance, ...) qui s'applique.

Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH)



*Pour la création d'une collection, remplissage CODECOH, avis ARS + ministère santé.

**Si données anonymisées, pas suivi téléphonique,... Sinon, déclaration CNIL (+ CCTIRS (futur CEERES) si multicentrique).

LAURÉATS

PHRC National 2016 hors cancer : pour la deuxième année consécutive, le CHU de Saint-Étienne affiche un taux de réussite de 100% !

Avec 2 projets acceptés pour 2 projets déposés, l'excellence des équipes stéphanoises a une nouvelle fois été reconnue en 2016.



Dr Stéphane Chabrier

(Centre national de référence de l'AVC de l'enfant)

280 000 €.

PASTA (*Paediatric Arteriopathy Steroid Aspirin*) est la première étude pharmacologique contrôlée chez les enfants atteints d'infarctus cérébral artériel dû à une artériopathie cérébrale focale. L'objectif principal de cette *étude internationale qui concernera 150 enfants (40 en France)* est de déterminer si une haute dose précoce et transitoire de corticoïde, associée à la prise en charge classique, améliore l'évolution versus la prise en charge classique seule.

“ Nous sommes nombreux en Europe et en Australie, à penser que les traitements par stéroïdes peuvent permettre une récupération plus rapide, un risque de récurrence plus faible et une meilleure évolution neurologique, développementale et scolaire à long terme par rapport au standard de soins seul. Nous avons donc décidé de construire un essai clinique afin de répondre à cette question. ”



Pr Hubert Marotte

(Service de Rhumatologie)

957 000 €.

L'étude **ROC-axSpA** multicentrique randomisée pragmatique prévoit d'inclure 300 patients souffrant de spondylarthrite axiale ayant une réponse insuffisante à un premier inhibiteur du TNF et se propose de comparer 2 stratégies : rotation vers un deuxième inhibiteur du TNF ou changement pour un agent biologique avec une autre cible, comme le secukinumab ou l'ustekinumab.

“ La question ici est d'étudier laquelle de ces deux stratégies a la meilleure efficacité en pratique courante. ”



Concernant le PHRC National Cancer,
aucun projet n'a été retenu en 2016.

PHRC Interrégional 2016 :

2 projets acceptés sur 3 pré-sélectionnés !



Dr Elisabeth Botelho-Nevers

(Service de Maladies infectieuses et tropicales)

224 000 €.

L'étude multicentrique **CIBERSTAPH** s'intéresse à la supériorité d'une nouvelle stratégie de décolonisation ciblée, uniquement des porteurs persistants de *Staphylococcus aureus*, par rapport à la pratique habituelle, chez 832 patients hémodialysés. Il s'agit d'une étude randomisée.

“ L'objectif de cette approche est de diminuer le nombre d'infections dues à *S. aureus* dans cette population à haut risque, en utilisant au plus juste les molécules servant à la décolonisation, tout en proposant un protocole simple. ”



Pr Pascal Cathébras

(Service de Médecine interne) :

202 000 €.

L'étude **GET DRY** s'intéresse au syndrome de Sjögren primitif ou syndrome sec (buccal et oculaire), maladie auto-immune pouvant toucher différents organes vitaux dans des formes sévères. Les patients à risque de développer ces complications ne peuvent être identifiés par manque de marqueurs biologiques de sévérité et/ou d'activité de la maladie. Ils ne peuvent donc bénéficier précocement de traitements immunomodulateurs. Cette étude prévoit d'inclure 145 patients.

“ En l'absence de marqueurs biologiques, il est difficile d'estimer le risque de survenue de manifestations sévères dans cette population. Nous allons évaluer la place des immunoglobulines E (IgE) auto-réactives anti-Ro/SSA comme bio-marqueur potentiel du syndrome de Sjögren. ”

Résultats de l'appel à projets «Intéressement des pôles» 2016

Dr Elisabeth Botelho-Nevers : optimisation de la prise en charge et de l'organisation du parcours patient pour les infections cardio-vasculaires.

Ce projet réunit les pôles HINDTRA, PCV, BIOLOGIE PATHOLOGIE, IMOFON, MULTI, NOL GMI, et TEC. Les objectifs sont à la fois un recensement des endocardites infectieuses et des infections sur prothèse vasculaire sur le CHUSE et le GHT Loire, et la création d'une base de données destinée à l'amélioration de la prescription des antibiotiques et à l'optimisation du diagnostic microbiologique initial.



Mme Frédérique Bertholon : logiciel de traçabilité et de valorisation des ressources biologiques.

La mise en service de ce logiciel concerne l'ensemble des pôles et services mettant en place des études de recherche clinique nécessitant la gestion de ressources biologiques. Ce logiciel est un outil support transversal à la recherche clinique, et il sera alimenté par les données propres à chaque étude.

“ Ce projet s'inscrit dans une volonté de développer l'activité du Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHUSE, en intégrant de nouveaux types de ressources biologiques (sang, sérum, plasma, urines, LCR, etc.). ”

Regard sur l'organisation de la recherche clinique au Centre hospitalier de Roanne, avec le Dr Pascal BEURET



Interview réalisée le 9 février 2017

Réanimateur médical de formation, le Docteur Pascal BEURET est depuis 1991 praticien hospitalier dans le service de réanimation du Centre hospitalier de Roanne. Il en assure la chefferie de service.

Il est par ailleurs membre de la DRCI du CHU de Saint-Étienne depuis plus de 10 ans.

Quelles sont vos motivations à faire de la recherche clinique ? Les difficultés rencontrées ?

Il s'agit d'un investissement personnel depuis toujours, qui date de ma formation universitaire. J'ai toujours souhaité faire de la recherche clinique ; malheureusement les contraintes inhérentes aux Centres hospitaliers sont nombreuses. De ce fait, faire de la recherche clinique hors CHU demeure un exercice

assez solitaire. Il n'y a pas structure dédiée à la recherche au Centre hospitalier de Roanne, et aucun moyen n'est spécifiquement attribué.

Cela ne m'a toutefois pas empêché de concevoir des protocoles. Mon intégration à la DRCI du CHU de Saint-Étienne a été une belle opportunité. J'ai beaucoup appris, et j'ai rencontré des interlocuteurs que j'ai ensuite pu recontacter pour mes projets. Cela m'a aussi apporté une aide majeure en termes de méthodologie.

Dans ce cadre, j'ai pu continuer mes travaux d'investigateur, et pas seulement sous forme de participation à des études multicentriques.

Comment est structurée la recherche clinique au Centre hospitalier de Roanne ?

Durant quelques années, l'établissement a bénéficié d'un mi-temps ARC financé par l'INCa. Mais il n'a pas été possible de proposer un temps plein. En conséquence, nous n'avons plus personne depuis un an. J'avais pensé apporter un financement partiel par le biais d'une association, mais les crédits n'étaient pas suffisants.

Le Centre hospitalier de Roanne n'a pas le volume suffisant pour être éligible aux MERRI. De ce fait, il est difficile d'identifier des moyens. Pourtant, d'autres services dans l'établissement sont intéressés par la recherche clinique. C'est le cas notamment de la cancérologie, des urgences, de la gynécologie-obstétrique.

Nous pouvons compter sur l'aide du CHU, et cela est très appréciable.

Par exemple, pour les procédures administratives (soumission au CPP, etc.), cela avait été d'une aide précieuse pour une étude en soins courants que j'ai conduite. Et je sais qu'en cas de problème, je peux solliciter l'URCIP, le CIC, etc. Cela fonctionne très bien !

Qu'attendez-vous d'un projet territorial de recherche clinique ?

J'espère que nous pourrions mettre en place une structure permettant de disposer de temps ARC.

J'ai participé au séminaire médical GHT organisé au printemps 2016, dans le groupe « recherche clinique ». Nous avons envisagé la création d'un GCS recherche avec le CHU pour que toutes les inclusions, y compris celles réalisées en Centre hospitalier, soient comptabilisées pour les MERRI. Pour le CHU, l'intérêt serait d'augmenter son nombre d'inclusions, et pour les Centres hospitaliers, de bénéficier de temps ARC financé par ces nouvelles inclusions.

Faute de moyens, il sera en effet difficile aux Centres hospitaliers de faire décoller la recherche clinique. Enfin, il faudra donner l'envie aux praticiens de faire de la recherche, c'est un challenge important, qui peut aussi constituer un argument d'attractivité fort pour les établissements !

Le point sur le volet «recherche clinique et innovation» du Projet Médical Partagé (PMP)

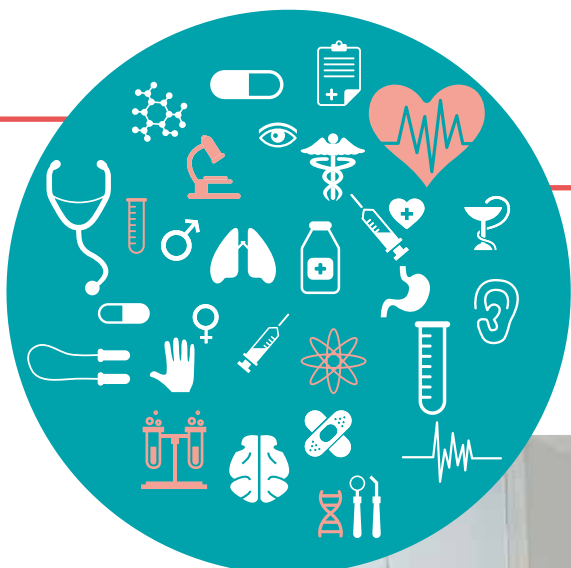
Suite au premier séminaire stratégique médical du Groupement hospitalier de territoire (GHT) Loire qui s'est tenu le 29 avril 2016 au Palais des congrès de Saint-Étienne, avec l'objectif affiché de définir une ébauche de projet médical partagé, un atelier a été dédié à la recherche clinique et à l'innovation à l'échelle du territoire.

Les participants à cet atelier appartenaient aux différents établissements du GHT qui dispensent des soins associés à de la recherche et étaient représentatifs des différentes formes de recherche clinique développées au sein du territoire.

Ils ont contribué à formaliser des constats et des attentes sous la forme de cinq objectifs identifiés comme prioritaires :

- 1. développer la culture recherche au sein du GHT ;
- 2. décliner les axes hospitalo-universitaires (AHU) du CHU à l'échelle du territoire ;
- 3. définir des ressources pour une recherche clinique territoriale ;
- 4. accompagner et communiquer sur les activités de recherche au sein du GHT ;
- 5. mettre en place un guichet territorial unique.

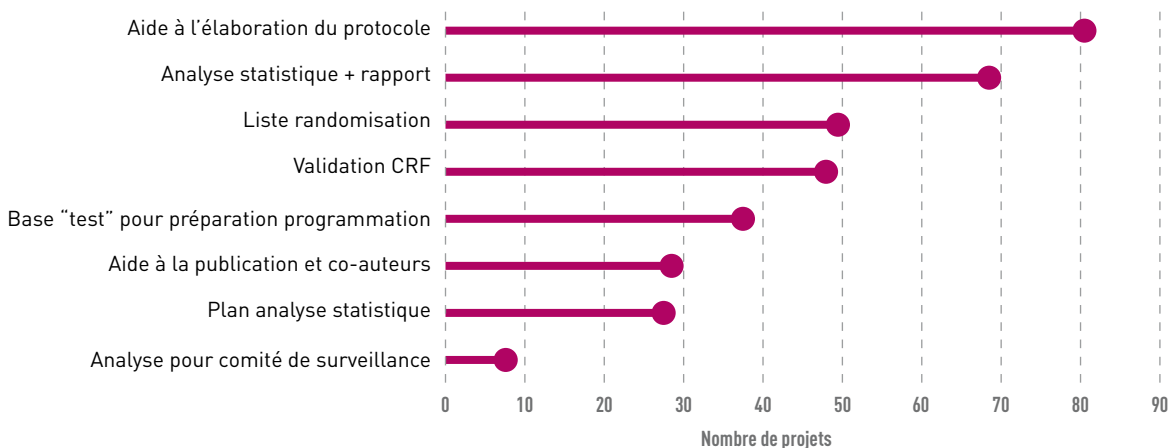
La synthèse du projet sera prochainement adressée aux membres du groupe, qui devra ensuite se réunir pour valider le volet « recherche clinique et innovation » à insérer dans le PMP.



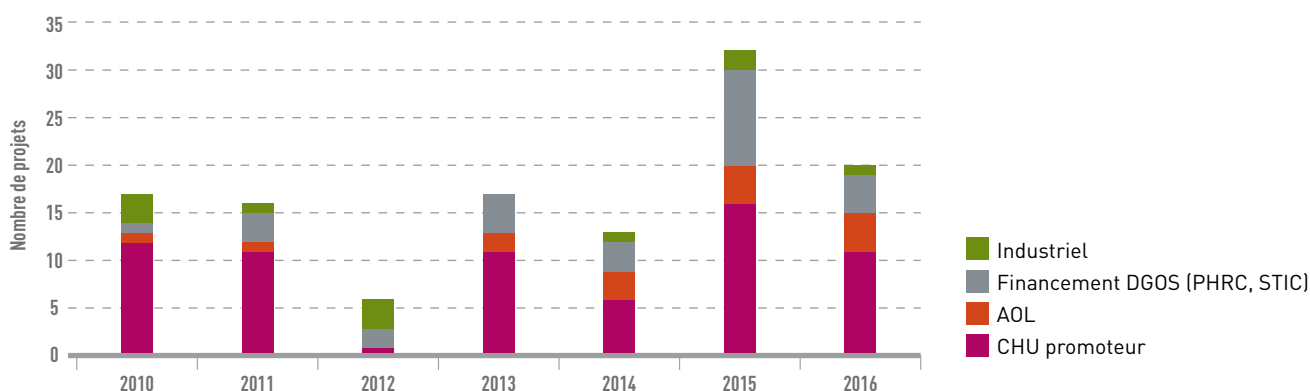
BILAN DES ACTIVITÉS STATISTIQUES SUR LES PROJETS DE RECHERCHE DU CHU DE SAINT-ÉTIENNE DE 2010 À 2016

À ce jour, l'URCIP compte 2 biostatisticiennes qui interviennent de la conception du projet de recherche à la valorisation de ces projets. Depuis 2010, les biostatisticiennes sont intervenues sur **121 projets** conduits au CHU de Saint-Étienne.

Activités de biostatistique de 2010 à 2016



Type de financement des projets de 2010 à 2016



La moitié des projets étaient des études randomisées, multicentriques de plus de 100 patients. Liste de randomisation effectuée pour 9 projets sur 10 par une biostatisticienne du CHU.

Les délais statistiques en moyenne depuis 2010

Une fois la base gelée, les biostatisticiennes rendent un 1^{er} rapport à l'investigateur dans un délai médian de 5 jours. Cette étape courte est possible si l'analyse a pu être préparée en amont.



LES ACTEURS...

de la recherche clinique

LE BIOSTATISTICIEN

Les statistiques sont une étape primordiale dans la recherche clinique. Elles permettent de résumer les informations récoltées lors des essais cliniques et de publier les résultats de l'étude. Mais derrière les chiffres, il y a des hommes et des femmes : les biostatisticiens, et à Saint-Étienne ce sont 2 biostatisticiennes ! Le biostatisticien n'intervient pas seulement lorsque l'étude est terminée mais dès la conception du projet de recherche jusqu'à la publication des résultats..

Soutien méthodologique / accompagnement des investigateurs	Préparation de l'analyse statistique	Analyse statistique	Valorisation des résultats
<p>En collaboration avec : investigateur principal, médecin méthodologiste, chef de projet</p> <ul style="list-style-type: none">• Identifier la question posée pour fournir le schéma de l'étude adéquat.• Conseiller sur le traitement informatique et statistique des données médicales compte tenu des objectifs et des critères d'évaluation.• Estimer le nombre de sujets nécessaire. <p>Emilie :</p> <p>“ Il est primordial pour nous de bien comprendre la question posée et d'avoir des critères bien définis pour calculer un nombre de sujets en adéquation avec les hypothèses testées. ”</p>	<p>En collaboration avec : investigateur principal, chef de projet, data manager</p> <ul style="list-style-type: none">• Valider les cahiers d'observation.• Créer les listes de randomisation.*• Rédiger le plan d'analyse statistique qui décrit les méthodes statistiques qui seront utilisées et les tableaux qui seront fournis. <p>Céline :</p> <p>“ C'est un document important, de plus en plus demandé par les grandes revues et qui est un gage de qualité de l'analyse. ”</p> <ul style="list-style-type: none">• Contrôle de qualité des données.• Préparer les programmes. <p>Céline :</p> <p>“ La préparation des programmes sur une base « test » est du temps de gagné au moment de l'analyse finale. ”</p>	<p>En collaboration avec : investigateur principal, chef de projet</p> <ul style="list-style-type: none">• Vérifier la cohérence des données.• Effectuer le gel de la base.*• Traiter et analyser les données en respectant les méthodes statistiques définies dans le plan d'analyse statistique.• Rédiger le rapport statistique contenant les tables, listings et graphiques. <p>Emilie :</p> <p>“ La légende voudrait que l'on appuie sur un bouton pour obtenir les résultats mais en réalité cela nécessite un peu plus de temps ! ”</p>	<p>En collaboration avec : investigateur principal</p> <ul style="list-style-type: none">• Échanger sur les résultats avec l'investigateur.• Envisager la valorisation des résultats.• Aider à la rédaction de l'article, notamment sur la méthodologie et les méthodes statistiques. <p>Emilie :</p> <p>“ Il ne faut pas laisser dormir ses résultats ! Les partager est essentiel pour la communauté scientifique. ”</p>



*Définition des termes statistiques

Base test : base de données non monitorées / non validées pour préparer les programmes à l'avance.

Gel de base : verrouillage des données ne permettant plus de modification ultérieure de celles-ci.

Randomisation : tirage au sort du traitement donné au patient.

LES ACTEURS

de la recherche clinique (suite)

PAROLES D'INTERNES SUR LA RECHERCHE

Cinq internes ont bien voulu répondre à quatre questions simples relatives à la place de la recherche dans leur pratique. L'objectif de cet échange est de mieux comprendre les motivations générales des internes par rapport à la recherche, toute allusion à des projets personnels, à des services hospitaliers ou à des équipes de recherche ayant été exclue.

Deux d'entre eux, Morgan et Guillaume, mènent un projet de thèse en parallèle de leurs activités de soins. Jane-Chloé a pour sa part terminé un master 2 au sein d'une équipe de recherche de la Faculté de Médecine, tout en étant interne dans une unité de recherche clinique du CHU. Anne, qui est clinicienne, et Josselin, qui est biologiste, bénéficient de leur côté d'une année recherche financée par le CHU, au cours de laquelle ils peuvent consacrer tout leur temps au développement d'un projet, en partenariat avec une équipe de la Faculté.

C'est quoi pour vous la recherche ?

Morgan : Très simplement, c'est un moyen de faire progresser la science, notamment pour explorer des moyens diagnostiques et thérapeutiques nouveaux.

Guillaume : Un apport de connaissances, une forme d'éducation, de formation, mais aussi l'apport d'informations face aux suspicions ou aux interrogations cliniques que l'on peut avoir. Cela devrait aussi permettre de prouver ou non que nos convictions ou intuitions sont justes.

Jane-Chloé : L'opportunité d'améliorer la prise en charge des patients.

Anne : La possibilité de répondre à une question, essentiellement dans le domaine médical et en rapport avec mes observations cliniques.

Josselin : Tout le monde se pose des questions. La recherche, c'est se prendre en mains pour répondre aux questions que l'on se pose sur des sujets qui nous sont chers.

Comment cela se traduit-il dans votre quotidien ?

Morgan : Trop peu présent dans le quotidien d'un futur médecin. Il s'agit surtout de lecture d'articles ou de publications pour se tenir au courant des avancées dans la prise en charge et le traitement des patients.

Guillaume : C'est surtout beaucoup de littérature et de recherche biblio. On a bien quelques idées de recherche mais alors on s'aperçoit rapidement que c'est très compliqué de mettre en place un projet. C'est plus de la frustration au quotidien : on se pose beaucoup de questions et on n'a pas le temps de mettre en œuvre la démarche pour trouver les réponses.

Jane-Chloé : Dans le service où je conduis mon projet, les internes ont du temps dédié à la recherche. Je participe à la fois à l'inclusion et au suivi des patients dans des protocoles de recherche clinique et, dans le cadre d'un travail plus universitaire, à la mise en forme des résultats sous forme de publications scientifiques.

Anne : Pour une interne clinicienne, l'année recherche donne la possibilité de travailler à plein temps en laboratoire pour mener des recherches originales en collaboration avec des spécialistes sur un sujet pointu que l'on a la possibilité d'approfondir, ce qui n'est pas possible quand on a de lourdes responsabilités cliniques.

Josselin : Je me suis passionné pour la recherche depuis le début de mes études médicales. J'ai eu quelques opportunités de flirter avec des recherches appliquées à partir du début de mon internat en biologie. Avec l'année recherche, je deviens chef de projet d'une étude clinique dont j'ai participé à l'écriture et au financement et que je manage au quotidien à travers la démarche expérimentale que je suis chargé de mettre en œuvre.

Est-ce que pour vous la recherche est plus une contrainte ou une opportunité ?

Morgan : C'est clairement une opportunité mais qui n'est pas accessible à tous. La médecine facilite plutôt l'accès à la recherche. Après, on en fait ce que l'on veut.

Guillaume : Ça devrait être une opportunité mais en réalité c'est une opportunité contraignante, par manque de temps notamment, d'autant que le projet doit être ciblé sur seulement un objectif.

Jane-Chloé : C'est bien sûr une opportunité à la fois pour les patients et les praticiens afin d'être acteurs de la médecine de demain.



Anne : L'opportunité de l'année de recherche est de permettre de dégager un temps important pour faire l'apprentissage d'une recherche plus fondamentale. A plus long terme cela offre des perspectives d'avenir professionnel hospitalo-universitaire.

Josselin : C'est clairement une opportunité. Cela me permet d'avoir une activité variée et enrichissante et de renouer avec une démarche scientifique qui me faisait un peu défaut depuis le début de mes études médicales, davantage basées sur l'apprentissage par la mémoire et le mimétisme que sur la réflexion.

Avez-vous le sentiment d'être accompagnés pour faire de la recherche ?

Morgan : Oui, j'ai le sentiment d'être accompagnée, mais j'ai aussi l'impression que ce qui existe au niveau recherche n'est pas suffisamment diffusé à l'ensemble des internes. On est au courant de qui fait quoi par petites bribes. Il faut aller à la pêche à l'information alors qu'elle devrait être facilement accessible.

Guillaume : Clairement non. On n'a pu en avoir l'occasion de faire de la recherche et quand on en fait, c'est pour des objectifs validant comme la thèse. Ou alors on nous propose des projets à la sauvette, sans réelles explications, sans aucune préparation. On n'est pas formé, donc accompagné ... non !

Jane-Chloé : J'ai eu la chance de réaliser mon master 2 au sein d'une équipe de recherche très dynamique qui m'encadrerait très bien. Concernant la conception de projets de recherche clinique, il faut aussi souligner le rôle important que joue la DRCI du CHU dont l'aide est très précieuse.

Anne : J'ai la chance d'être accompagnée à la fois par des cliniciens et des chercheurs de qualité qui s'intéressent à mon projet et me donnent des clés pour le mener à bien.

Josselin : Même si j'ai été incité à faire un master 1 au cours de mon externat, je regrette de ne pas avoir été plus motivé par mes enseignants pour faire de la recherche. C'est au cours de mon internat en biologie que j'ai découvert toutes les possibilités qui m'étaient offertes. Depuis que je me suis approprié la démarche, je trouve de nombreux soutiens pour m'accompagner dans cet apprentissage. En même temps, j'apprécie de bénéficier d'une réelle autonomie dans la conduite de mes expériences car c'est une des qualités majeures du chercheur que de pouvoir contrôler le fil de sa recherche.



▲ Anne



▲ Josselin



▲ Jane-Chloé

LUMIÈRE SUR...

La vigilance des essais cliniques

Lors d'un essai clinique, assurer la sécurité des patients est une priorité. La vigilance des études est une activité qui se déroule tout au long de la recherche, voire même après son terme.

Rédaction du protocole et définition des EIG

Lors de la rédaction de chaque protocole, le promoteur détermine quels **effets Indésirables sont déterminants** pour la sécurité des patients et que l'investigateur devra déclarer au promoteur (résultat biologique anormal, par exemple). De plus, pour les études interventionnelles, la loi impose de déclarer tous les **Evènements Indésirables Graves (EIG)**, définis comme tout évènement qui :

- entraîne la mort ;
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche ;
- nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ;
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable ;
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

Dans le protocole, le promoteur précise également :

- quels sont les **EIG attendus** (généralement, ceux figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit d'un médicament ou dans la notice d'utilisation d'un dispositif médical) ;
- quels sont les **EIG sans lien avec la sécurité des patients** qui n'auront pas à être déclarés (par exemple, les hospitalisations/prolongation d'hospitalisation pour administration de chimiothérapie, attente de place en rééducation, etc.).

Déroulement de l'étude et déclaration des EIG par l'investigateur

Lors de chaque consultation liée à l'étude, le patient est examiné et interrogé afin de rechercher la survenue d'éventuels EIG depuis la précédente visite. Dès qu'il en a connaissance, l'investigateur doit déclarer tout EIG survenant chez un sujet participant à une étude, que cet EIG soit ou non susceptible d'être en lien avec la recherche.



L'investigateur déclare les EIG sous format papier ou informatique. Il joint à cette déclaration tous les documents (compte-rendu d'hospitalisation, d'examens, etc.) reliés à l'EIG et anonymisés (sans nom ni prénom mais juste avec le numéro de sujet au sein de l'étude). Le patient est pris en charge jusqu'à sa guérison et les informations sur sa santé continuent à être transmises régulièrement au promoteur, y compris après la fin de l'étude si l'EIG n'est pas résolu.

Déclaration aux autorités compétentes par le promoteur

Lorsque le promoteur reçoit une déclaration d'EIG, il vérifie :

- si la déclaration est complète, notamment concernant les dates du traitement et les dates de l'EIG,
- si l'EIG est attendu ou inattendu,
- si l'EIG est susceptible d'être en lien avec le traitement évalué,
- la présence de compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'examen expliquant les circonstances de survenue de l'EIG.

Un narratif de l'événement est rédigé afin que le promoteur détermine s'il existe un lien entre l'EIG et le médicament/dispositif médical étudié. Si c'est le cas, et que l'EIG est inattendu, il doit être déclaré :

- sans délai à l'ANSM en cas de décès/mis en jeu du pronostic vital,
- au plus tard sous 15 jours s'il s'agit d'une hospitalisation/prolongation d'hospitalisation ou de la survenue d'une incapacité/malformation congénitale.

Information des investigateurs Rapports Annuels de Sécurité (RAS)

Les investigateurs peuvent être informés au fur et à mesure de la survenue d'EIG. Au CHU de Saint-Étienne, cette information a lieu 1 fois/an, à l'occasion de la réalisation du rapport annuel de sécurité. Ce rapport reprend toutes les modifications apportées au protocole depuis le début de l'étude ainsi que des tableaux de synthèse de tous les EIG (attendus et inattendus) déclarés au promoteur. Il récapitule ainsi toutes les informations de sécurité avant envoi à l'ANSM. Lorsqu'aucun EIG n'a été déclaré, seul un mail est transmis à l'ANSM indiquant l'absence de survenu d'EIG dans l'étude.

Comité de Surveillance Indépendant (CSI pour les initiés)

Pour certaines études « à risque » (telle que des études en oncologie), le promoteur peut mettre en place un Comité de surveillance indépendant. Celui-ci peut aussi être exigé par l'ANSM. Ce comité est composé d'experts indépendants afin de surveiller le taux de mortalité et/ou certains types d'EIG et s'assurer ainsi que les patients n'encourent pas de « sur-risque » en participant à l'étude. Le comité peut ainsi recommander d'arrêter ou de suspendre l'étude, en attendant des investigations complémentaires pour déterminer si le traitement est réellement en cause. Le promoteur en informe immédiatement les investigateurs. Ce dernier contacte alors chaque patient pour s'assurer qu'ils vont bien, prévoir si nécessaire des examens complémentaires, leur expliquer les raisons de cet arrêt.

À la fin de l'étude

Une fois l'étude terminée, les EIG recueillis durant les études cliniques serviront à mettre à jour la liste des effets indésirables que l'on retrouve dans les notices d'utilisation des médicaments ou des dispositifs médicaux.

Le chiffre du mag'

en 2016

- **83 EIG** ont été déclarés au CHU (correspondant à 8 études) ;
- **14 RAS** ont été transmis à l'ANSM et au CPP ;
- **82 mails** ont été envoyés au CPP et à l'ANSM les informant de l'absence d'EIG dans ces études.

QUIZ



Thème : essais randomisés comparant deux traitements

Une seule réponse possible par question !

1. Un patient n'a pas reçu le traitement alloué par la randomisation. Que faire ?

- a. Supprimer le patient de la base de données.
- b. Garder le patient dans la base de données et supprimer les données du suivi.
- c. Garder le patient dans la base ainsi que les données du suivi.

2. L'étude n'est pas terminée.

L'investigateur peut-il demander l'analyse des données ?

- a. Non, ces premiers résultats peuvent influencer la sélection des patients ultérieurs.
- b. Oui, si l'étude est en double aveugle.
- c. Oui, mais il ne le fera pas car il craint la réaction des biostatisticiens.

3. Une fois la base de données gelée :

- a. On peut rajouter des patients tant que l'analyse n'est pas terminée.
- b. On ne peut plus modifier les données de l'étude.
- c. On peut retirer les patients trop particuliers.

4. Un essai randomisé n'est pas significatif sur le critère principal. Que peut-on faire ?

- a. On recherche un autre critère parmi les critères secondaires pour conclure à l'efficacité du traitement.
- b. On recherche un sous-groupe de patient pour lequel le traitement est efficace.
- c. On ne peut pas conclure quant à l'efficacité du traitement.

5. Le nombre de patients dans une étude influe directement sur :

- a. L'efficacité du traitement.
- b. La capacité de l'étude à montrer l'efficacité du traitement testé.
- c. L'âge des patients inclus.

6. Pour un calcul de nombre de sujets, il faut fournir au statisticien :

- a. Une calculatrice.
- b. La capacité de recrutement des patients concernés.
- c. La fréquence du critère et l'effet du traitement escompté.

7. Le test statistique est non significatif, cela signifie :

- a. Que le traitement est peut-être efficace mais cette étude n'a pas permis de le montrer.
- b. Qu'il y a équivalence des traitements.
- c. Qu'il faut chercher un autre critère qui démontrera à coup sûr la supériorité du traitement testé.

8. Malgré la randomisation, les patients sont plus âgés et ont plus de comorbidités dans un des deux groupes de traitement. Que faire ?

- a. On n'en tient pas compte pour l'analyse. Cette information est seulement descriptive.
- b. On procède à une correction du déséquilibre par des techniques appropriées.
- c. On doit refaire une étude car les données ne sont malheureusement pas exploitables.

1c : Dès qu'un patient est randomisé, et même s'il n'a pas reçu le traitement, il continue de participer à l'étude comme il était prévu de le traiter, afin d'éviter toute sélection arbitraire après la randomisation.
2a : L'analyse des données ne se fait qu'une fois le recrutement terminé et les données monitorées afin que les premières données n'influencent pas les suivantes.
3b : Le gel de base est un verrouillage des données ne permettant plus de modification ultérieure de celles-ci une fois que l'on a connaissance des résultats.
4c : Un essai permet de conclure seulement sur un critère prédéfini (critère principal), sinon il sera toujours possible de trouver dans une étude un résultat arrangeant, juste au hasard des sous-groupes ou des critères.
5b : Plus une étude est petite, plus il est difficile de conclure à l'efficacité du traitement testé.
6c : Pour calculer un nombre de sujets, le statisticien a besoin de la fréquence attendue de l'événement et de l'effet attendu. Le nombre de sujets augmente lorsque la taille de l'effet à mettre en évidence diminue et lorsque la fréquence de base de l'événement diminue.
7a : Un test statistique non significatif ne veut pas forcément dire que le traitement étudié n'est pas efficace, mais que l'étude n'a pas permis de le montrer.
8b : La randomisation n'a pas permis de le montrer, en moyenne, à une équité-répartition notion des patients entre les deux groupes. Si un déséquilibre apparaît sur des caractéristiques/comorbidités à l'inclusion, on peut corriger ce déséquilibre au moment de l'analyse.

Réponses :

Erratum

Dans le précédent numéro du CHU'Mag Recherche, 2 erreurs se sont glissées dans les réponses du quiz « essais cliniques interventionnels ». Les aviez-vous identifiés ? Si non, voici les bonnes réponses :

- Question 2 (autorisation pour débuter un essai à l'hôpital) : réponse C. La convention est signée avec l'hôpital.
- Question 4 (double aveugle) : réponse A. Ni le malade ni le médecin ne connaissent le traitement du malade.