

la Recherche Clinique

Imen Fellah, Chef de projet

Centre d'Investigation Clinique

Institut du Thorax

Equipe cardiovasculaire

CHU de Nantes

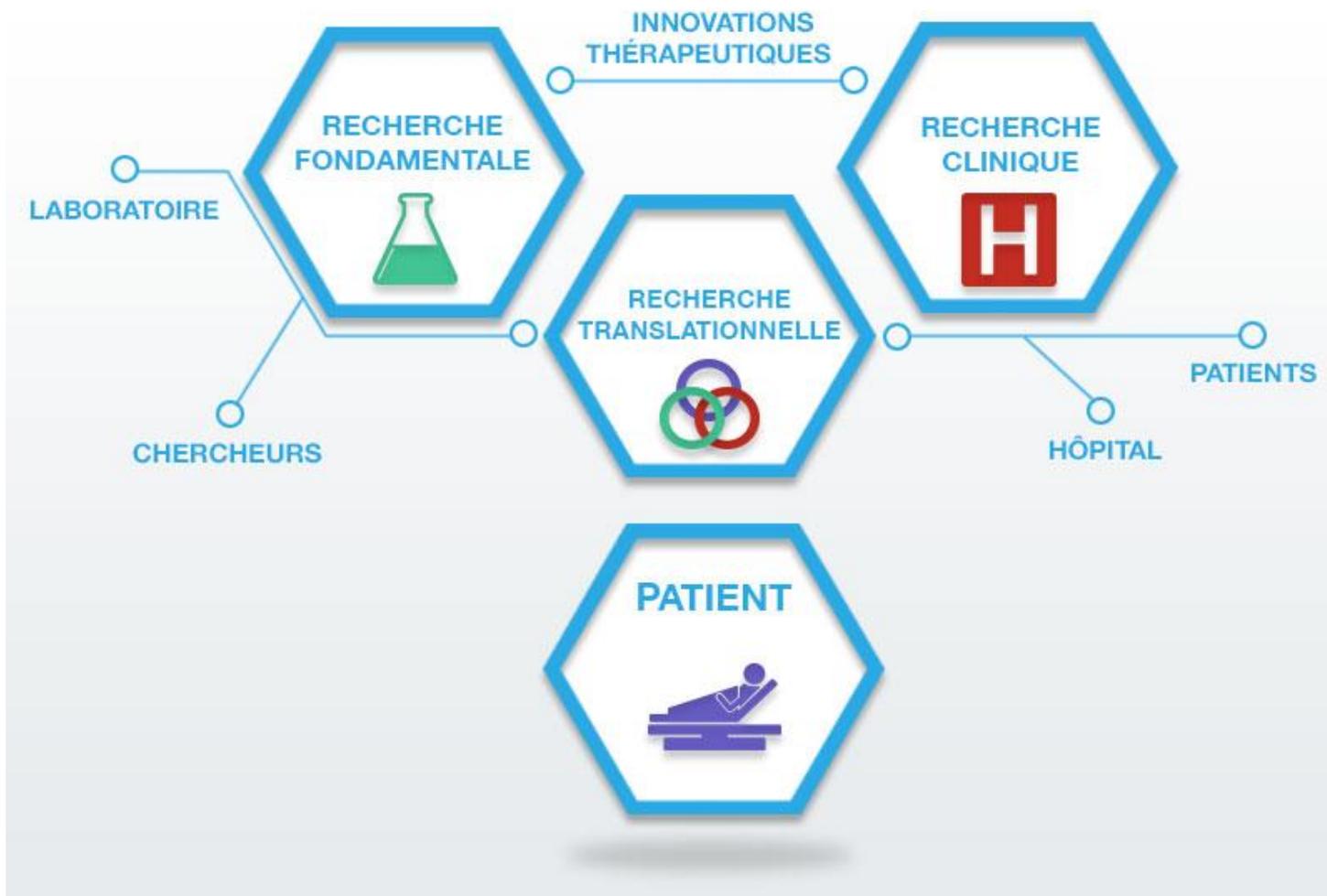


CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

- 1. Généralités sur la recherche clinique**
- 2. Typologie de recherches cliniques**
- 3. Les instances et les acteurs de la recherche clinique**
- 4. Elaboration d'un essai clinique**
- 5. Structures et personnels d'appui à la recherche**

Qu'est-ce que la recherche clinique?

La Recherche Clinique



Recherche pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ; dans le respect de la personnalité et de l'intégrité de chaque individu

La Recherche Clinique

- Elle se fait souvent dans les Centres Hospitalier Universitaires, mais ne s'y limite pas : CH périphériques, cabinets de ville
- Concerne tous les acteurs du domaine de la santé : institutions, industrie
- Représente une intervention définie, sur des sujets sélectionnés, permettant de mesurer des paramètres déterminés à l'avance,
 - selon des procédures standardisées
 - et une méthodologie choisie pour minimiser les biais

Pourquoi la Recherche Clinique est-elle nécessaire

- Limites de la recherche fondamentale / préclinique : pertinence des modèles, problèmes d'espèces
- Certains champs d'investigation de la Médecine sont difficiles à aborder en recherche fondamentale
 - aspects épidémiologiques, coûts/médico-économique
- Progrès biologique ou technologique n'est pas synonyme de bénéfique en terme de santé
 - critères de jugement : mortalité, symptômes, morbidité, qualité de vie....
- Même les résultats les plus prometteurs en recherche fondamentale ou préclinique mettent du temps à arriver en expérimentation clinique et que seul environ 5 % sont traduits en pratique clinique

Bénéfices de la Recherche Clinique

A l'échelon de l'individu

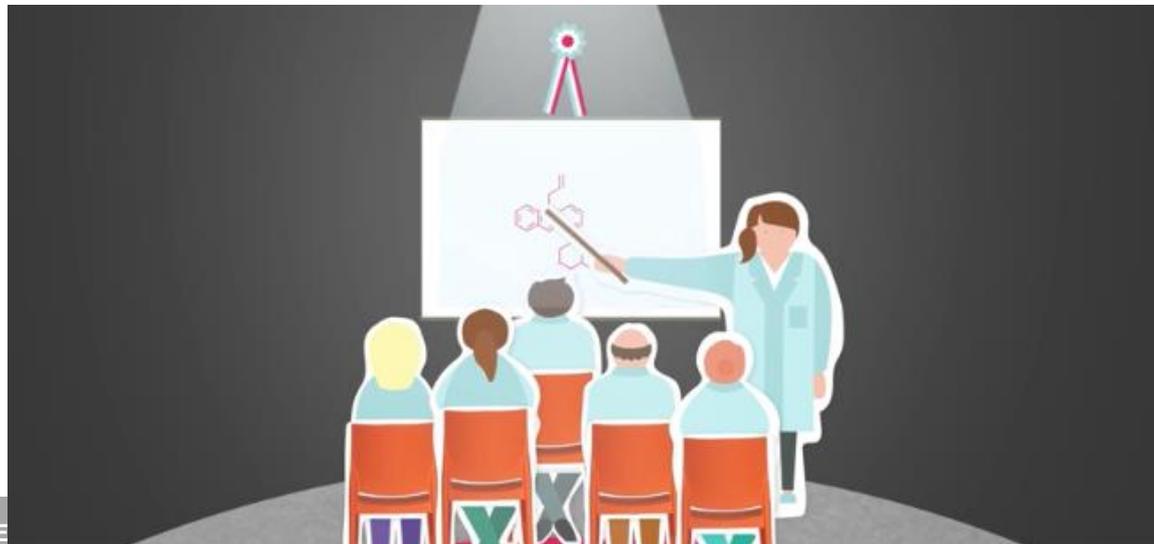
- Permet de bénéficier de traitements innovants, sans frais supplémentaires, d'examens complémentaires parfois plus poussés, d'un suivi rapproché
- Bénéficiaire de nouvelles molécules ou de nouvelles stratégies thérapeutiques plusieurs années avant leur mise sur le marché



Bénéfices de la Recherche Clinique

A l'échelon de la population

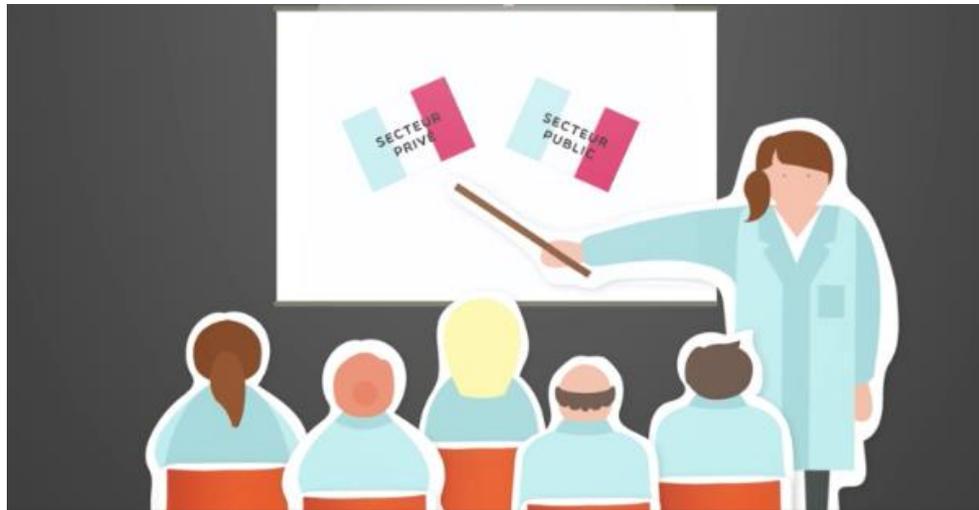
- Contribue à améliorer la santé de la population
- Les médicaments et les procédures utilisés n'existent sur le marché que parce qu'ils ont fait l'objet d'études cliniques
- Améliorer les connaissances sur ces médicaments et procédures et d'en objectiver le rapport bénéfices/risques
- La recherche clinique qui a lieu en France prend en compte les caractéristiques de notre population et de nos modes de vie (nutrition, environnement...)



Bénéfices de la Recherche Clinique

A l'échelon d'un CHU

- La recherche clinique est un élément de dynamisme, d'attractivité et de notoriété
- Recherche clinique = médecine de pointe, à l'origine d'innovations médicales qui attirent les patients, les médecins et les investisseurs
- Investir en recherche clinique améliore aussi la biologie, l'imagerie, les services de soins ... (*équipements que les programmes de recherche clinique peuvent aider à acquérir*)



Pourquoi des lois en recherche clinique?

Pourquoi des Lois en Recherche Clinique

- **Protéger** les personnes qui se prêtent à la recherche

Afin que les essais soient réalisés avec **précaution** et **éthique**

pour **protéger** les patients d'effets secondaires inutiles

pour permettre une collecte et une analyse précise et véritable de l'information faite sur une pathologie

- **Définir les acteurs** de la recherche et leurs responsabilités

Législation en Recherche Clinique

❖ **Loi de Santé publique 2004** - *du 20 décembre 1988, modifiée par la loi du 9 Aout 2004,*

- relative à la politique de santé publique fixant les conditions des recherches biomédicales
- relative à la **protection des personnes** se prêtant à des recherches biomédicales

❖ **Loi Jardé** *du 05 Mars 2012, en application depuis Nov. 2016*

- On ne parle plus de « recherche biomédicale » mais de « Recherche impliquant la personne humaine RIPH »
- Ces recherches sont divisées en plusieurs catégories

Législation en Recherche Clinique

- ❖ **Loi de Bioéthique** - du 29 Juillet 1994, modifiée par les lois du 6 août 2004 et du 7 juillet 2011, relative au **respect du corps humain**, dons et utilisations des éléments et produits du corps humain
- ❖ **Loi informatique et libertés** du 6 janvier 1978 modifiée en 1994 puis 2004 relative aux **traitements de données à caractère personnel** ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé

Les différents types de recherche clinique

La Loi Jardé

Typologies de Recherche Clinique

La loi Jardé

La loi Jardé (décret d'application publié Nov.2016), 3 grandes catégories de recherche :

- **CATEGORIE 1** : Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle
- **CATEGORIE 2** : Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales
→ liste fixée par arrêté du ministre de la santé et après avis du directeur de l'ANSM
- **CATEGORIE 3** : Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

Promoteur

Catégorie 1
Recherches interventionnelles

Catégorie 2
Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales

Catégorie 3
Recherches non interventionnelles

Loi Sté Publique jusqu'en oct. 2018 puis Règlement EU

Loi Jardé

Recherche sur des médicaments
(RE : intervention à risque et faible intervention)

Recherches ne portant pas sur des médicaments
(autres produits de santé et hors produits de santé)

Recherches à risque minimale ❶
Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation

Recherches observationnelles

Enregistrement (n°EudraCT)

Enregistrement (n°ID-RCB)

Autorisation ANSM
(ou UE pour le RE)

Autorisation ANSM

Information ANSM (Envoi du résumé et avis du CPP)

Avis du CPP
(Avis éthique de chaque Etat membre pour RE)
Information et Consentement écrit libre et éclairé

Avis du CPP
Information et Consentement écrit libre et éclairé

Avis du CPP
Information et Consentement exprès (écrit ou oral) libre et éclairé ❷❸

Avis du CPP
Information et déclaration de non opposition libre et éclairé ❹

CNIL : Engagement de conformité MR001
Ou autorisation CNIL

CNIL : Engagement de conformité MR001
Ou autorisation CNIL

CNIL : Engagement de conformité MR003
Ou Engagement de conformité MR001 si consentement
Ou autorisation CNIL

Assurance

❶ Définies par arrêté du 18/11/2016 (

❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique

❸ Dérégation au consentement exprès en situation d'urgence

❹

Typologies de Recherche Clinique

La loi Jardé



Typologies de Recherche Clinique

La loi Jardé

N'entrent pas dans le champs de la loi Jardé :

La recherche non interventionnelle rétrospective
(= recherche portant sur des données existantes avec changement de finalité et/ou des éléments biologiques existants)

Elles sont exclues du cadre car ne portent pas directement sur des personnes mais sur des données

➔ NB : La recherche sur le médicament : jusqu'en oct 2018 : loi Jardé et ensuite réglementation européenne

Les essais cliniques sur les médicaments

Typologies de Recherche Clinique

La recherche sur le médicament :

Jusqu'en oct 2018 : loi Jardé et ensuite règlement européen sur les médicaments (REC) (n°536/2014)

Champ d'application du REC

- Essais cliniques interventionnels sur le médicament



Essai clinique à faible niveau d'intervention (nouvelle définition)

- Essais cliniques non interventionnels (RIPH3) portant sur un médicaments non concernés

Nouveautés du REC

Création d'un nouveau portail unique (CTIS)

Procédure d'évaluation coordonnée de la partie scientifique des dossiers pour les essais cliniques menés dans plusieurs pays de l'UE

Evaluation éthique des dossiers au-niveau national

Délais strictement définis des demandes d'EC

Procédure de demande simplifiée avec un dossier unique à soumettre à tous les pays

Durée d'archivage prolongée jusqu'à 25 ans après la fin de l'EC



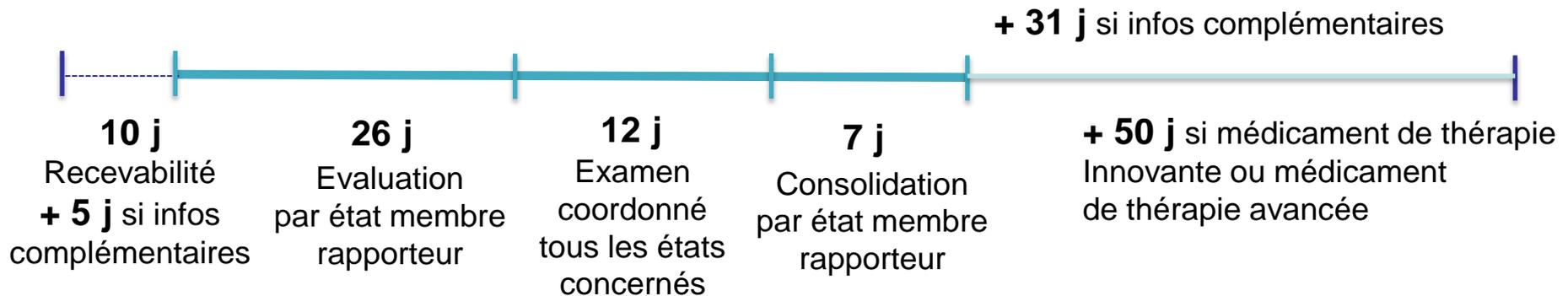
Délais d'instruction d'une demande d'AEC

Dépôt dossier (J0)

45 jours*

Avis

Avis



Pour le promoteur : délai maximal de 12 jours pour transmettre les informations complémentaires demandées. A défaut, la demande est réputée caduque.

Nouvelles obligations réglementaires

Documents constitutifs du dossier de soumission

- Protocole avec ajout d'informations devenues obligatoires
 - Modalités adoptées en matière de traçabilité, de conservation, **de destruction et de réexpédition** des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires non autorisés,
 - Lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, **les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites**,
 - Le début de l'essai clinique (premier acte de recrutement d'un patient défini par la date de signature du premier consentement),
 - La fin de l'essai clinique (correspond à la dernière visite du dernier patient ou à la date de décision de fin d'essai par le Promoteur en cas d'arrêt anticipé de l'essai clinique),
 - Nombre de patients prévus par centre dans la liste des investigateurs.

Typologies de Recherche Clinique

La recherche sur le médicament :

Phase 1:

- **Portail unique européen** où le promoteur dépose son dossier : en application en France depuis le **31/01/2022**

- 2 phases d'évaluation :

- Partie 1 (scientifique) par l'ANSM

pour les projets européens : évaluation coordonnée entre Etats membres concernés aboutissant à une conclusion unique

- Partie 2 (éthique) par le CPP

pour les projets européens évaluation par chaque Etat membre concerné conduisant à une conclusion nationale

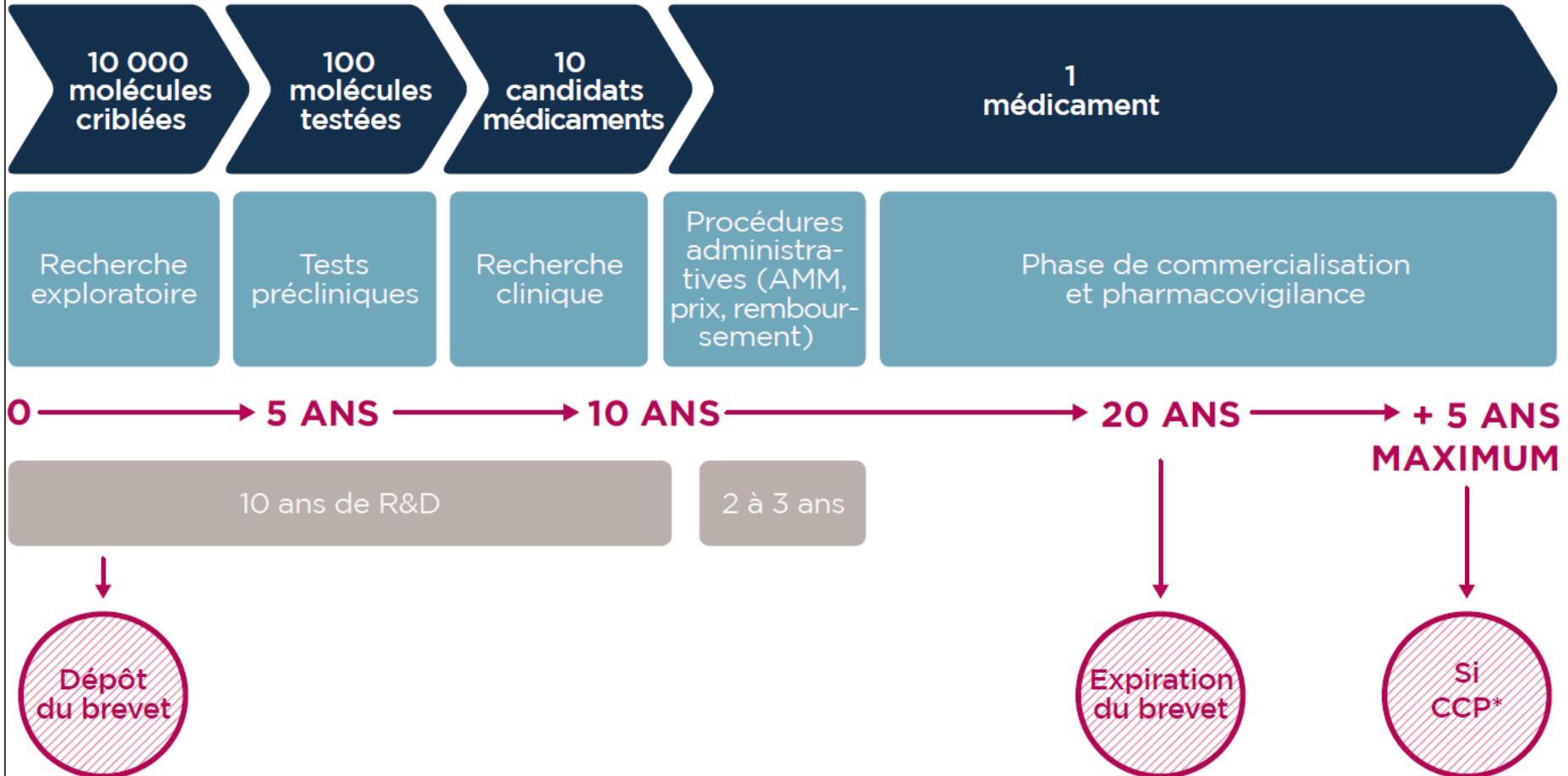
→ L'ANSM notifie au promoteur la décision unique (autorisation de l'essai ou non) délai 2 à 3 mois.

Si refus d'autorisation, le promoteur peut saisir une demande de réexamen.

Essais Cliniques sur les médicaments

DE L'IDÉE AU PRODUIT : GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Source : Leem



*Certificat complémentaire de protection

Essais Cliniques sur les médicaments

Phase 1 : Fait suite aux études pré-cliniques chez l'animal

- 1^{ère} administration chez l'homme
 - Petit nombre, volontaires sains (sauf en cancérologie)



PHASE 1

- Essai sur un nombre limité de volontaires sains*
- › Évalue la diffusion du produit dans l'organisme.
 - › Recherche d'éventuelles réactions négatives.

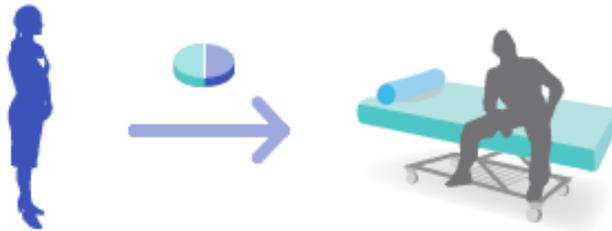
PHASES PRÉCOCES

- Nécessité structure spécialisée, agréé lieu de recherche : sécurité +++

Essais Cliniques sur les médicaments

Phase 2- Phase 3

PHASES PRÉCOCES



PHASE 2

Essai sur les patients

- › Teste l'efficacité et la tolérance du médicament.
- › Détermine la dose optimale (posologie).



PHASE 3

Confirmation des essais sur une plus large population

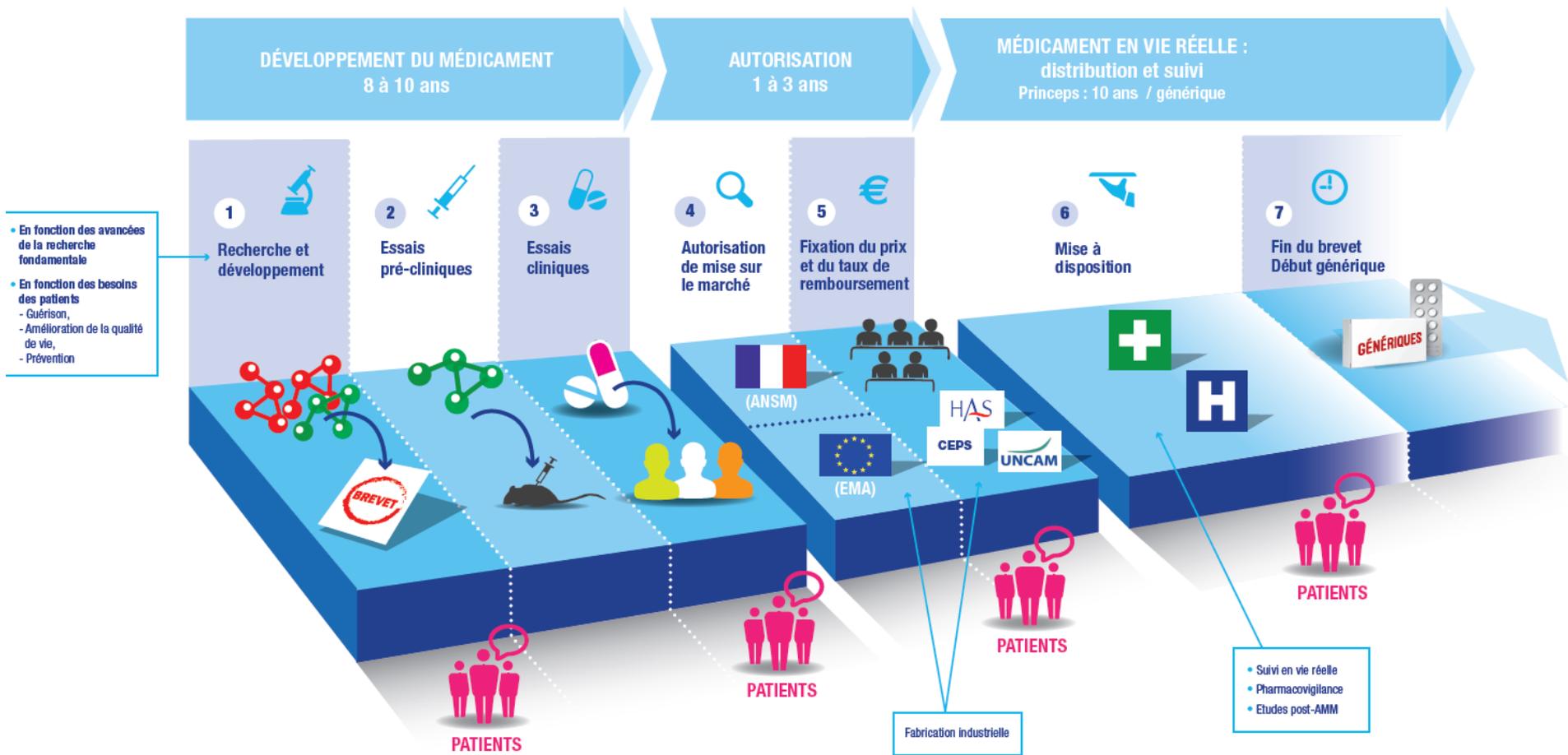
- › Confirme l'efficacité.
- › Évalue le profil de tolérance.

Aboutit à l'Autorisation de Mise sur le Marché

Phase 4

- Pharmacovigilance (suivi après commercialisation)
- Déclaration des effets secondaires tardifs et/ou rares

Le médicament : un parcours encadré*



* Site internet du Leem « Tout savoir sur le cycle du médicament » <http://www.leem.org/parcours-du-medicament>

PFID352 - 23/11/ 2015 - Tous droits réservés © Pfizer SAS 2015 au capital de 38 200 € - RCS Paris 433 623 550 - Locataire-gérant de Pfizer Holding France - www.pfizer.fr

La réglementation des dispositifs médicaux

Tous les dispositifs médicaux doivent obligatoirement être certifiés selon une réglementation stricte. En Europe, la conformité à cette réglementation est matérialisée par la délivrance du marquage CE médical qui garantit que le dispositif médical répond aux exigences de sécurité et de bénéfice clinique fixées

1. LE CHOIX D'UN ORGANISME NOTIFIÉ (ON): Le fabricant choisit librement un ON parmi les ON européens habilités pour ses catégories de DM.
2. L'ÉVALUATION : répond aux exigences de sécurité et de performance, la conformité aux normes et référentiels pré-clinique et clinique, le processus de production.
3. LA CERTIFICATION: Certificat de marquage CE médical délivré par l'organisme notifié pour une durée de 5 ans maximum.
4. LE SUIVI ET LE RENOUVELLEMENT DE LA CERTIFICATION: Audit annuel de surveillance, évaluation approfondie de la documentation technique lors de modifications ou du renouvellement du marquage CE

Les instances de la recherche clinique

Le Comité de Protection des Personnes

- **Aspect scientifique** : doit s'assurer de la pertinence générale des projets, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre, ainsi que de la qualification du ou des investigateurs
 - Protocole
 - Cahier d'observation (CRF)
 - CV investigateurs

- **Aspect protection des personnes et dimension éthique** : il doit veiller à ce que le participant à la recherche reçoive une information adaptée sur les risques et bénéfices de la recherche, et doit veiller aux modalités de recueil du consentement
 - Notice d'information
 - Formulaire de recueil du consentement

Le Comité de Protection des Personnes

- ➔ Le CPP devient la seule instance éthique pour toutes les recherches sur l'être humain
- ➔ Soumission du dossier par le promoteur auprès d'un CPP désigné de manière aléatoire via un site web
- ➔ Possibilité de demander un autre CPP en cas d'avis défavorable du 1^{er} CPP ou lors d'un avis défavorable d'une modification substantielle

Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé



Qualité et sécurité des médicaments/Sécurité des personnes dans l'essai

- Évalue les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- Évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé
- Assure la surveillance des événements indésirables ou inattendus liés à leur utilisation
- Contrôle de la publicité, de l'information des patients et des professionnels
- Sanctions à l'égard des fabricants en cas de manquement à leurs obligations
- S'applique aux médicaments mais également aux matières premières, aux dispositifs médicaux, aux produits biologiques d'origine humaine...

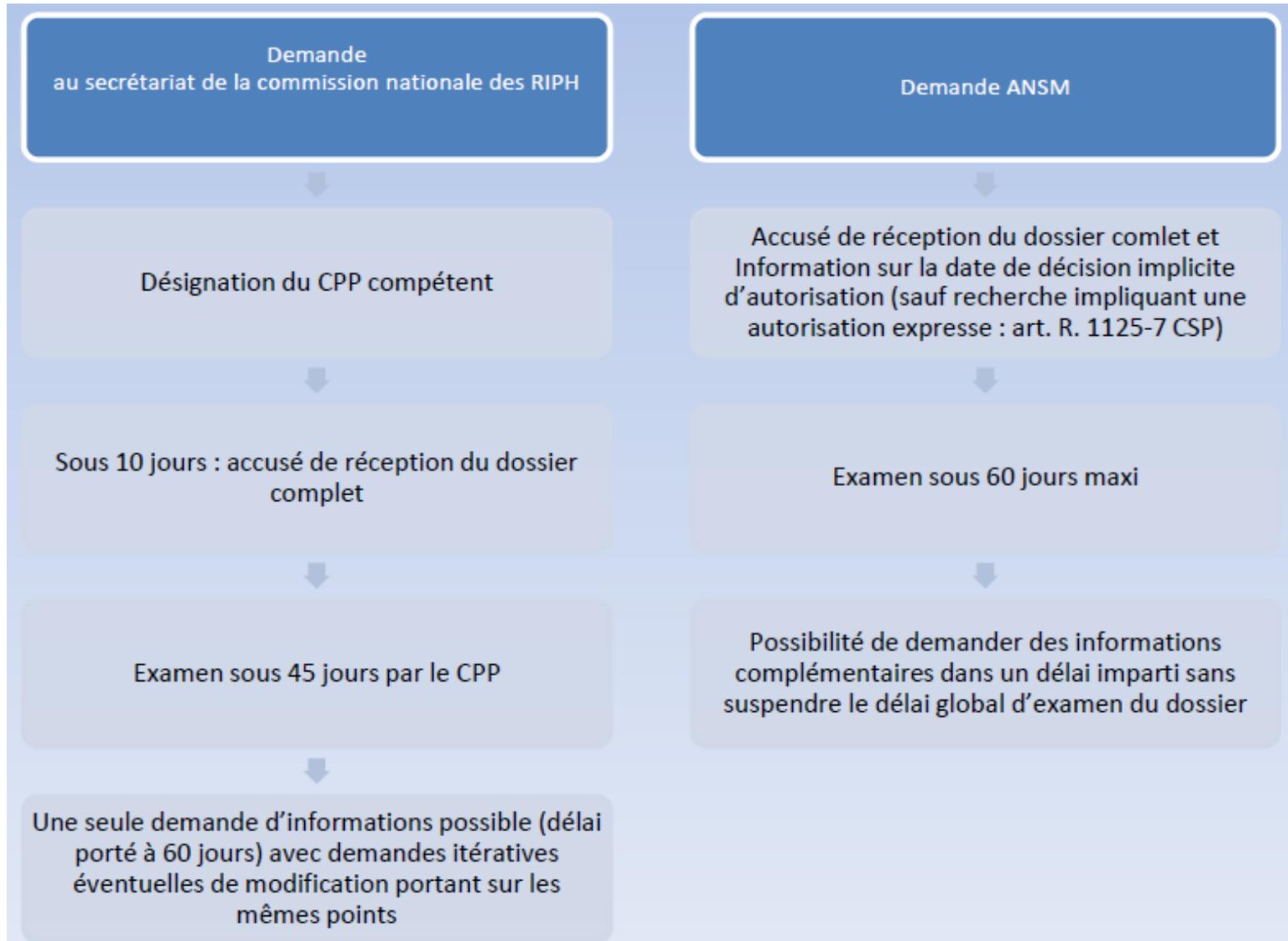
CNIL – Comité national de l'informatique et des libertés

- La CNIL doit veiller à ce que « l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques »
- Encadre la mise en œuvre des traitements de données à caractère personnel qu'ils soient automatisés ou manuels, en :
 - Informant les personnes sur leurs droits et leurs obligations
 - Recensant les fichiers et autorisations de traitement en fonction de leurs caractéristiques
 - Surveillance du respect de la loi Informatique et Libertés
 - Prenant des sanction vis-à-vis des structures qui ne respectent pas leurs obligations

CNIL – Comité national de l'informatique et des libertés

- Dans le cadre des essais cliniques, la CNIL veille au respect des droits des patients, en particulier celui de leur anonymat
 - Mis en place une méthodologie de référence à disposition des Promoteurs (MR-001)
 - Donne accès à des procédures simplifiées à tous les Promoteurs qui s'engagent à respecter cette méthodologie
 - Cette méthodologie encadre le traitement des données personnelles des patients mais aussi des investigateurs
- ➔ Données dites à caractère personnel lorsqu'elles permettent d'identifier directement ou indirectement des personnes (ex : nom, n° SS, n° tél.....)
- Notifie une autorisation

En pratique les délais



Les acteurs de la recherche clinique

Les acteurs de la recherche clinique



Promoteur
(Industriel)

- **Promoteur :**

« Personne physique ou morale, qui prend l'initiative de la recherche, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu »

Il peut s'agir :

- d'un promoteur industriel : industrie pharmaceutique
- d'un promoteur institutionnel : hôpital, organisme public de recherche (INSERM, INRA...), associations ...

Responsable de la mise en place et suivi du système qualité du protocole de RC (monitoring, audits), de la qualité des données, des frais supplémentaires liés à la recherche,

- Peut déléguer la totalité ou 1 partie de la gestion de l'essai à un prestataire de service : CRO qui est tenu de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile



Contract Research
Organisation

Les acteurs de la recherche clinique



Professeur, chercheur,
médecin investigateur

- **Investigateur :**

Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur son lieu d'exercice.

Il est responsable de la protection, de la santé et du bien être des personnes qui se prêtent à l'essai dans son centre

Prise en compte des éléments donnés par le promoteur

➔ sécurité des participants

Etapes de création d'un essai clinique

Documents et supports

LES ÉTAPES DE RÉALISATION D'UN ESSAI

Clôture de l'essai

- Etude faisabilité
- Evaluation budgétaire
- Recherche du financement

CONCEPTION 01
Le promoteur et l'investigateur principal définissent les objectifs de l'essai et rédigent le protocole de recherche.

AUTORISATIONS 02
Le projet est soumis à l'Ansm et à un CPP. Il ne peut être lancé sans l'autorisation de l'une et l'avis favorable de l'autre.

LANCEMENT 03
L'essai est mis en place dans un ou plusieurs hôpitaux.

RECRUTEMENT 04
Les médecins investigateurs proposent à des patients de participer à l'essai. S'ils acceptent et s'ils correspondent bien aux critères, ils sont inclus.

TRAITEMENT 05
Les patients commencent leur traitement après leur inclusion. Comme ils ne sont pas recrutés tous en même temps, certains peuvent avoir fini leur traitement alors que d'autres ne sont pas encore inclus.

SUIVI 06
Une fois le traitement terminé, les patients entrent dans la phase de suivi. Celle-ci se termine à une date différente pour chaque patient en fonction de sa date d'entrée dans l'essai.

ANALYSE 07
Une fois le suivi terminé pour l'ensemble des patients inclus, les données recueillies sont analysées afin d'obtenir les résultats de l'essai.

PUBLICATION 08
Les résultats de l'essai sont présentés dans des congrès médicaux et font l'objet d'une publication dans une revue médicale.

Essai clinique : méthodologie

Objectif : Démontrer un effet en évitant les biais (=erreurs de jugement)

Mise en place d'une méthodologie la plus parfaite possible

- Randomisation : *tirage au sort indépendant du « traitement » attribué au patient*
- Double aveugle : *Ni le patient ni le médecin ne savent quel traitement a été attribué au patient*
- Groupe « contrôle » = *Comparaison de 2 groupes de patients: patients avec traitement testé et patients avec traitement de référence ou placebo*

Essai clinique : méthodologie

- **Le Placebo** : Substance pharmacologiquement inerte mais pas inerte au plan thérapeutique.
 - Effet positif relation médecin – malade
 - Placebo actif : cicatrisation ulcères 30 %
 - Effets secondaires fréquents (diarrhées, céphalées...)
- **Obligation de prévenir le malade qu'il peut être du groupe placebo....**
 - Parfois un désavantage *a posteriori* ...
... si traitement testé plus efficace que placebo
 - Parfois un avantage *a posteriori* ...
...si effet secondaire sérieux du tt nouveau et peu ou pas actif
- Question éthique si absence de perte de chance, *a priori*

Essai clinique : méthodologie

Débute avec la rédaction du protocole

- Ce protocole pose une question :
 - 1 Objectif principal → clair, réalisteEt des objectifs secondaires
- La participation des patients en accord avec le protocole, le recueil des données et leur analyse devrait permettre de répondre à cette question
- Description écrite, détaillée des modalités de déroulement de la recherche

Essai clinique : méthodologie

Le protocole collige les données

- **Scientifique et technique**

- Hypothèse scientifique
 - Etat des connaissances
 - Pré-requis disponibles

- **Méthodologiques**

- Conception de l'essai, Critère de jugement
 - Nombre de patients requis, critères d'inclusion/d'exclusion
 - Plan Méthodologique/Statistiques
 - Plan logistique

- **Mentions légales obligatoires**

- Droits et sécurité des personnes se prêtant à l'essai
 - Données intègres, authentiques et vérifiables

Essai clinique : méthodologie

Définir la population de patients cibles

Objectif de l'essai industriel AMG423 :

Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'omecamtiv mecarbil (AMG423) sur la mortalité et la morbidité chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.

GALACTIC-HF

Essai clinique : méthodologie

Critères d'inclusion

101 - Obtention du consentement éclairé signé par le patient

102 - Homme ou femme âgé(e) entre 18 et 85 ans inclus, au moment de la signature du consentement éclairé

103 - Antécédents d'IC chronique (c'est-à-dire la nécessité de prendre un traitement de l'IC pendant au moins 30 jours avant la randomisation)

104 - Fraction d'éjection ventriculaire ou FEVG $\leq 35\%$, selon le dossier médical le plus récent du patient, dans les 12 mois précédant la sélection. La plus récente FEVG qualifiante doit être d'au moins 30 jours après les cas suivants, si applicable : 1) un événement susceptible de diminuer la FE (ex, infarctus du myocarde, sepsis) ; 2) une intervention susceptible d'augmenter la FE (ex, thérapie de resynchronisation cardiaque, revascularisation coronarienne) ; ou 3) la toute première présentation de l'IC.

105 - Insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la classification NYHA (New-York Heart Failure) lors du screening

106 - Traitements de l'IC standard conformes aux directives de pratique clinique régionales selon le jugement porté par l'investigateur sur l'état clinique du patient

Ces traitements doivent comporter des traitements standards oraux de l'IC chronique (par ex. bêtabloquants, inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone), s'ils ne sont pas contre-indiqués. Les patients recrutés pendant une hospitalisation pour IC ou peu après la fin d'une hospitalisation pour IC peuvent reprendre ou augmenter leurs traitements oraux de référence de l'IC chronique au moment de la randomisation dans le but d'atteindre le traitement optimisé pendant l'étude.

107 - Hospitalisation en cours principalement pour IC ou pour l'un des événements suivants dans l'année qui précède la sélection : 1) hospitalisation pour IC comme raison principale; 2) une admission au service des urgences (SU) pour raison principal d'IC..

108 - Taux de BNP ≥ 125 pg/ml ou taux de NT-proBNP ≥ 400 pg/ml lors de l'examen préliminaire le plus récent (le dosage de NT-proBNP doit être fait chez les patients recevant un récepteur de l'angiotensine - inhibiteur de la néprilysine [ARNi] ; pour les patients atteints d'une fibrillation auriculaire/ flutter à la sélection, les seuils sont de : BNP > 375 pg/ml ou NT-proBNP $> 1\ 200$ pg/ml).

Essai clinique : méthodologie

Critères de non inclusion

201 - Patient recevant actuellement un traitement dans le cadre d'une étude sur un autre médicament ou dispositif expérimental, ou moins de 30 jours depuis la fin du traitement dans le cadre d'une étude sur un autre médicament ou dispositif expérimental. Il est interdit de suivre d'autres procédures expérimentales pendant la participation à cette étude.

202 - Antécédents de tumeurs malignes au cours des 5 années précédant la randomisation – à l'exception de carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, néoplasie cervicale intra-épithéliale, carcinome de la prostate de stade 1, carcinome canalaire du sein in situ.

203 - Sensibilité connue à l'un des produits ou composants devant être administrés pendant le traitement.

204 - Facteurs susceptibles d'entraver la disponibilité ou la capacité du patient à suivre les visites ou les procédures requises par le protocole, et/ou à se conformer à l'ensemble des procédures requises de l'étude, au mieux de la connaissance du patient et de l'investigateur (y compris l'abus de prise de substances en cours)

205 - Incapacité d'avaler le comprimé du produit à l'étude (par ex. troubles de la déglutition, tubes d'alimentation)

206 - Patient recevant un soutien hémodynamique mécanique (par ex. contre-pulsion par ballonnet) ou ventilation mécanique invasive ≤ 7 jours avant la randomisation

207 - Prise d'inotropes par IV (par ex. dobutamine, milrinone, levosimendan) ou vasopresseurs par IV (par ex. épinéphrine, norépinéphrine, dopamine ou vasopressine) ≤ 3 jours précédant la randomisation

208 - Prise de diurétiques par IV ou de vasodilatateurs par IV, oxygénothérapie supplémentaire, ou ventilation mécanique non invasive (ex, ventilation en deux niveaux de pression positive des voies respiratoires [BiPAP] ou ventilation en pression positive continue, [CPAP]) ≤ 12 heures précédant la randomisation (Noter : L'utilisation de la ventilation non invasive pour les troubles respiratoires du sommeil est autorisée).

209 - Syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, angor instable), AVC ou ischémie cérébrale transitoire, chirurgie cardiaque majeure ou intervention cardiaque (c-a-d, implantation de dispositifs de fermeture cardiaque, thérapie de resynchronisation cardiaque) coronarienne percutanée ou valvuloplastie/autre réparation de valve cardiaque or implantation au cours des 3 mois précédant la randomisation.

210 - Insertion d'autres dispositifs cardiaques (ex, défibrillateurs cardioverseurs implantables, pacemakers permanents, dispositifs de surveillance) au cours des 30 jours précédant la randomisation

Essai clinique : logistique

Conception du calendrier de l'étude

Durée de l'étude et détail des visites et actes réalisés au cours de chaque visite

Type d'examens/ Fréquence	Sélection ^a	Rand J1	S2 ±3j	S4 ±3j	S6 ±3j	S8 ±3j	S12 ±3j	S24 ±7j	S36 ±7j	S48 ±7j	Toutes les 16 sem. . ^b ±7j	Toutes les 48 sem. ±7j	Fin d'étude ^c
PROCÉDURES GÉNÉRALES ET ÉVALUATIONS DES EIs													
Consentement éclairé	X												
Antécédents médicaux / chirurgicaux	X												
Signes vitaux (fréquence cardiaque, pression artérielle)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Poids	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Effets indésirables (EI) / EIG/ Critères d'évaluation potentiels/ Evènements en relation à l'IC ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Instruction relative à l'administration du produit à l'étude		X		X		X	X	X	X	X	X	X	
Tolérance du placebo	X												
Evaluation de la conformité du produit à l'étude ^a			X		X		X			X		X	
Traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique /Taille ^{ee}	X												X
ECG ^g	X	X								X		X	X
Randomisation		X											
LABORATOIRE LOCAL^f													
Biochimie ^f	X ¹												
Screening: BNP ou NT-proBNP ^a	X ¹												
Test de grossesse /FSH ^g	X ¹												
LABORATOIRE CENTRAL													
Biochimie ^h	X ^g	X								X		X	X
Hématologie		X								X		X	X
Screening: BNP ou NT-proBNP ^a	X ^g												
Test de grossesse/FSH ^g	X ¹												
Analyse d'urine		X											X
Analyses en laboratoire abrégées ⁱ							X	X	X				
NT-proBNP/Troponin I/CK-MB ^j		X	X		X			X		X		X	X

Essai clinique : méthodologie

Conception du cahier d'observation

- Le plus souvent électronique, destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant chaque volontaire
- Nombre de visites dans le temps
- Définir tous les items cliniques et/ou biologiques à collecter qui seront utiles pour l'analyse des données

The screenshot displays a web application interface for a clinical trial. At the top, there is a banner with the text "A simple, powerful and economic solution." and logos for "CAPTURE SYSTEM" and "CLINSIGHT". The main content area is divided into several sections:

- Welcome (Bienvenue):** A section with a user profile icon, the text "INVESTIGATEUR TEST", "Rôle : Investigateur", "Dernière connexion : 31/03/2008 12:13", "Votre IP : 217.109.171.34", and "Votre mot de passe expire dans : 29 jours Etude DIRC0017 - draft - Expresa - BRD076-X".
- Navigation:** A sidebar on the left contains icons for "Liste des actualités", "Documentation", and "Contact".
- Tools:** A top-right section includes icons for "Email", "Répertoire personnel", "Informations utilisateur", and "Se déconnecter".
- Monitoring:** A central section titled "Tableau de suivi des patients" with a calendar icon.
- Statistics:** A bottom-right section shows "0 query en attente" and "0 commentaire".
- Support:** A bottom-left section with an icon for "Contacter le support technique".

The interface is clean and professional, with a light background and clear navigation elements.

Essai clinique : méthodologie

Formulaire d'information et de consentement

- Dispositions permettant de prouver que la personne a été informée et a exprimé son consentement dans le respect des exigences législatives
- L'investigateur est tenu d'informer préalablement la personne, de la façon la plus honnête, la plus complète et la plus adaptée possible

L'information se réalise à l'oral, afin de permettre de répondre à toutes les interrogations de la personne



Essai clinique : méthodologie

Formulaire d'information et de consentement

- S'accompagne d'une lettre d'information écrite, reprenant les principaux éléments du protocole ainsi que les mentions légales obligatoires :
 - Objectif, méthodologie, durée de la recherche, bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles
 - Décision prise librement (sans contrainte d'acceptation)
 - Droit pour le patient de se retirer à tout moment de l'essai sans avoir à se justifier
- en cas de retrait de consentement, l'utilisation des données recueillies avant le retrait est autorisé**

Document de consentement doit être signé en 2 exemplaires au moins par le patient, après avoir disposé d'un délai de réflexion suffisant

Participation à la recherche et modalités de recueil du consentement notées dans le dossier médical

Essai clinique : méthodologie

Evaluation budgétaire et financement

- Du nombre de patients
- Des actes médicaux à réaliser pour la recherche (CCAM)
- Des analyses associées (biologie, biochimie, matériel de laboratoire)
- Temps personnel de recherche clinique nécessaire à la prise en charge du volontaire
- Coûts fixes (promotion, assurance, amendement...)

Demande de financements auprès d'organismes :

- Privés : laboratoires pharmaceutiques....
- Publics : PHRC, INCA; PRME, ANR, AO translationnels, Fonds Européens...
- Bourses, fondations, associations

Les structures et personnels d'appui à la recherche clinique

Structures de réalisation de la recherche clinique

Institutionnelles

- Services d'hospitalisation
- CIC Centre d'Investigation Clinique
- CRC Centre de Recherche Clinique

Privées

- CRO Contract Research Organization

Missions

- Recrutement des patients dans l'essai clinique
- Respect de la législation et de l'éthique
- Respect du calendrier de l'essai
- Gestion des prélèvements
- Gestion des données

→ Assurent qualité des données et sécurité du patient

Les métiers de la Recherche Clinique

Un rôle indispensable

- Attachés de recherche clinique
 - Promotion (ARC de monitoring)
 - Investigation (Techniciens de RC)
- Chefs de projet
- Infirmières de recherche
- Ingénieurs - qualitiens
- Data managers
- Statisticiens



➔ Représente en 2016 au CHU de Nantes, 382 personnes dont l'emploi est directement lié à la recherche et qui sont financés directement ou non par les projets de recherche

Exercice médical et Recherche Clinique

- Temps plein
 - Carrière industrielle
 - Médecin/pharmacien d'un CIC
 - Statisticiens, épidémiologistes, méthodologistes..
- Temps partiel
 - Médecins hospitaliers et hospitalo-universitaires des CHU (et de plus en plus des Centres Hospitaliers Généraux et des centres privés)
 - Peut (doit) impliquer de plus en plus le généraliste
- Le minimum exigible de tout médecin clinicien
 - Connaissances minimales à une approche de la pratique médicale fondée sur les preuves (EBM)
 - Participer à des projets de recherche clinique : mode très efficace de formation continue et de mise à jour des connaissances

La recherche clinique au CHU de Nantes

- La politique de recherche du CHU de Nantes s'appuie sur
 - la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI)
 - 25 unités d'investigation clinique déployés dans l'établissement
- Cette politique est pilotée par la Direction des Affaires médicales et de la Recherche au sein du pôle Direction générale
- Elle fait l'objet d'un engagement fort de l'établissement avec plus de 41 millions d'euros dédiés aux missions d'enseignement, de recherche et d'innovation, et la mobilisation de près de 500 professionnels
- Cette politique a permis de faire émerger cinq thématiques fortes autour :
 - de la cancérologie;
 - de l'immuno-transplantation;
 - des maladies cardio-vasculaires et thoraciques;
 - des maladies de l'appareil digestif;
 - des biothérapies.

La recherche clinique au CHU de Nantes

Reconnu parmi les 10 CHU "fort chercheur" sur le plan national, il se positionne notamment comme :



2019

CHIFFRES CLÉS



1 994 **ESSAIS CLINIQUES** en cours
1/4 porté par le CHU de Nantes
1/3 de promotion industrielle



> 500
PERSONNES
dédiées à la recherche

12 200 **PATIENTS**
inclus dans un projet
de recherche

> 500 000
ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES
conservés au CHU



> 120 **CONTRATS UNIQUES**
signés avec les industriels

> 52 M€
MOYENS mobilisés pour la recherche



324
PROJETS
INTERNATIONAUX



> 1200
PUBLICATIONS
scientifiques

CHU de Nantes – Dans les services

25 Unités d'Investigation Clinique avec un médecin référent

PHU 1

UIC CIC dermato-cancérologie, dermatologie
UIC CIC hématologie, onco-pédiatrie
UIC CIC IMAD, gastro-nutrition, chirurgie digestive
UIC CIC ITUN

PHU 2

UIC explorations fonctionnelles
UIC CIC neurosciences
UIC CIC thorax

PHU 3

UIC CIC infectiologie
UIC médecine interne, maladies rares et de système
UIC soins critiques, urgences, anesthésie

PHU 4

UIC neurochirurgie, neurotraumatologie
UIC odontologie
UIC CIC ophtalmologie
UIC tête et cou
UIC appareil locomoteur

PHU 5

UIC CIC femme-enfant-adolescent

PHU 6

UIC imagerie
UIC médecine nucléaire

PHU 7

UIC biologie

PHU 8

UIC addictions comportementales

PHU 9

UIC gérontologie clinique

PHU 10

UIC médecine physique et de réadaptation

PHU 11

UIC pharmacie, stérilisation
UIC santé publique et santé au travail

CAT 2

Centre fédératif douleur, soins palliatifs et support

Organisation de l'investigation du CHU

COORDINATION

CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE - CIC 1413

Coordonnateur : Pr J-N. Trochu
 Coordonnateur Module Biothérapie : Pr B. Diéno
 Pharmacien délégué Module Biothérapie : Mme F. Vignaud
 Médecin délégué Module Plurithématique : Dr S. Sacher-Huvelin
 Chef de projets : Mme A. Poinas

COORDINATION RENFORCEMENT INVESTIGATION CLINIQUE

Responsable : Mme S. Deblois

Responsable qualité : Mme C. Duchesne
 Assistante qualité : Mme C. Gibouléau

CELLULE D'ÉPIDÉMIOLOGIE DU CIC

Responsable : Mr J-C. Rozé
 Épidémiologiste Clinique : Mr M. Hanf
 Responsable systèmes d'Information métier : Mme S. de Visme
 Biostatisticien : Mr S. Nusinovic

UIC MODULE PLURITHÉMATIQUE

UIC THORAX
Pr V. Probst

UIC IMAD
Dr A. Bourrelle

UIC NEUROLOGIE
Pr D. Laplaud

UIC FEMME-ENFANT-ADOLESCENT
Pr C. Gras-Leguen

UIC HEMATO-CANCÉROLOGIE
Pr S. Le Gouff

UIC MODULE BIOTHÉRAPIE

UIC IMMUNO-TRANSPLANTATION
Pr M. Girál

UIC DERMATOLOGIE
Pr G. Quéreux / Mr A. Khamman

UIC OPHTALMOLOGIE
Pr M. Weber

Équipe thématique de
THÉRAPIE CELLULAIRE ET GÉNÉRIQUE
M. Grégoire

Structures support

Cellule d'Appui en Biothérapie

Plateforme DTC

Unité de Thérapie
Cellulaire & Générique

Plateforme IPS

Chambre de Biothérapie

UIC SUPPORTS

UIC IMAGERIE
Dr E. Frampas

UIC BIOLOGIE
Pr D. Heymann

UIC OPHTALMOLOGIE
PRESTATIONS
Pr M. Weber

UIC PHARMACIE
Mr L. Flet

UIC

UIC TÊTE ET COU
Pr O. Malard

UIC SOINS CRITIQUES,
URGENCES, ANESTHÉSIE
Dr F. Rabaël

UIC DERMATOLOGIE-
PÉDIATRIE
Dr S. Barbarot

UIC MÉDECINE INTERNE
Pr M. Hamidou

UIC EXPLORATIONS
FONCTIONNELLES
Pr Y. Péréon

UIC GÉRONTOLOGIE
Dr L. De Decker

UIC MÉDECINE NUCLÉAIRE
Pr F. Kraeber-Bodéré

UIC ODONTOLOGIE
Pr A. Soueldan

UIC TISSUS OSSEUX
Pr F. Gouin

UIC DOULEUR ET
NEUROCHIRURGIE
Pr J. Nizard

UIC INFECTIOLOGIE
Pr F. Raffi

UIC SANTÉ PUBLIQUE /
SANTÉ AU TRAVAIL
Dr L. Moret

UIC MÉDECINE PHYSIQUE
READAPTATION
Pr B. Perrouin-Verbe

UIC ADDICTIONS
COMPORTEMENTALES
Dr M. Grall-Bronnec

Coordination centralisée
 Suivi d'activité et budget, qualité, RH

UIC décentralisées, -au contact des services cliniques, -personnel de recherche clinique dédié (TEC, IRC, CEC)

Système management de la qualité dédié et adapté à l'investigation



Département Promotion

Tous les métiers support
pour la promotion d'études
cliniques fédérés en un
département

plateforme de biométrie
data-managers
méthodologistes-
biostatisticiens

Une cellule
formation et
communication

vigilants
dont 1
médecin

chefs de projets
dont certains
dédiés médecine
nucléaire
ou dédiés RNI & SC

ARCs de monitoring
Assurance
qualité des
données d'essais

secrétariat

Cellule
recherche en
soins
para-médicaux

Au service des
équipes
d'investigation
clinique

En conclusion

- La recherche clinique est une étape indispensable de développement de la médecine
- La recherche clinique est encadrée par une législation rigoureuse dont l'objectif principal est de protéger le patient qui participe à un essai clinique
- Il existe une professionnalisation de la recherche clinique par le développement de métiers d'expertise en support aux investigateurs
- Cette professionnalisation assure la sécurité des patients et la qualité de réalisation d'un essai clinique



A partir de ce cours, vous pourrez répondre aux questions suivantes

- Pourquoi la recherche clinique est-elle nécessaire
- Pourquoi des lois en recherche clinique
- Quels sont les différentes catégories de recherche clinique et quelles sont les autorisations réglementaires qu'elles impliquent
- Définir les acteurs, les instances et leurs rôles respectifs dans un essai
- Décrire les documents nécessaires lors de l'élaboration d'un essai clinique ainsi que leur fonction
- Décrire les structures et personnels d'appui à la recherche