

Organisation pratique d'une étude clinique

Dr Karine Lacombe
UMR S-707, Paris
UPMC, Paris VI

Pr Christine Katlama
SMIT Pitié-Salpêtrière
UPMC, Paris VI

En préambule...

Un projet de recherche clinique bien pensé, bien conçu, bien appliqué, bien évalué, bien restitué, est le témoin et l'assurance :

- d'une question clinique pertinente ;
- d'un esprit clair et pragmatique ;
- de résultats fiables et reproductibles.

Plan de l'organisation d'un projet de recherche clinique

- 1- Formulation de l'idée de recherche**
- 2- Recherche bibliographique**
- 3- Constitution des partenariats**
- 4- Rédaction du protocole**
- 5- Démarches réglementaires**
- 6- Recherche de financement**
- 7- Élaboration de la base de données**
- 8- Mise en place pratique de l'étude**
- 9- Déroulement pratique de l'étude**
- 10- Valorisation scientifique**

1- Formulation de l'idée de recherche

↳ À partir d'une observation clinique isolée ou d'une situation de terrain particulière

ex: TME dans les pays d'Afrique sub saharienne en situation de terrain

↳ À partir d'une confrontation à un problème de stratégie thérapeutique

ex: intérêt d'une évaluation précoce de la charge virale VIH (M3) v. suivi standard (CV VIH ou evt clinique) sur l'efficacité de la prise en charge des PVVIH sous ARV

↳ Pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un nouveau médicament

ex: efficacité du TMC 125 en 2^{ème} ligne d'ARV

↳ Pour aider à la prise de décision

ex: performance du fibrotest / fibrometre

2- Recherche bibliographique (1)

→ INDISPENSABLE car :

- elle vous révélera parfois que votre question a déjà une réponse publiée ;

- elle vous permettra de faire l'état des lieux sur la question ;

- elle vous révélera quelles équipes travaillent déjà sur le sujet et quelles méthodes elles emploient ;

2- Recherche bibliographique (2)

→ REVUE DE LA LITTERATURE exhaustive pour :

- préciser le contexte général et les objectifs de votre recherche ;**

- définir la population d'étude, les critères d'éligibilité ;**

- anticiper les biais éventuels qu'il faudra prendre en compte dans le design de l'étude et lors de l'analyse statistique.**

2- Recherche bibliographique (3)

→ Elle peut aussi vous aider à choisir quel design d'étude est le plus adapté à votre question ;

→ Et à voir quelles méthodes statistiques sont les plus pertinentes pour répondre à votre question.

3- Constitution des partenariats

→ FONDAMENTAL, très tôt dans l'élaboration de votre projet de recherche

↳ pour aider la future équipe de recherche à s'approprier votre projet ;

↳ pour identifier très tôt les personnes ressources indispensables au bon déroulement de l'étude (ex: le biostatisticien...)

Ex: la constitution de l'équipe projet

- **investigateur principal**
- **chef de projet**
- **assistant de recherche clinique / biologique**
- **opérateur de saisie**
- **data manager**
- **statisticien**

4- Rédaction du protocole

→ « BIBLE » de votre étude, il doit être précis, clair, exhaustif :

↳ c'est l'élément de référence de votre étude ;

↳ il représente votre « contrat » avec votre idée de recherche, vos collaborateurs, les instances réglementaires, les patients.

Ex: Contenu d'un protocole de recherche (1)

1- Page de titre

2- Comité de pilotage / équipe projet

3- Membres du Conseil Scientifique

4- Résumé

5- Contexte général / justification de l'étude

6- Objectifs de l'étude (laire et llaires)

Ex: Contenu d'un protocole de recherche (2)

7- Plan expérimental

- méthodologie – schéma d'étude**
- calcul de la taille de la population**
- recrutement des centres**
- recrutement des patients**

Ex: Contenu d'un protocole de recherche (3)

8- déroulement pratique de l'étude

- liste des données recueillies**
- déroulement de l'étude**
- mode de recueil des données**
- gestion des patients sortis d'étude**
- notification des évènements indésirables**

Ex: Contenu d'un protocole de recherche (2)

9- Analyse statistique

- variables d'analyse**
- populations étudiées**
- méthodes d'analyse statistique**
- analyse intermédiaire**

Ex: Contenu d'un protocole de recherche (2)

10- Considérations éthiques et légales

- **Justification du recours à des données nominatives si besoin**
- **Cadre réglementaire de l'étude**
- **Responsabilité et assurance du promoteur**
- **Soumission du protocole et du contrat d'étude**
- **Amendement(s) au protocole et approbation des amendements**
- **Information des patients et consentement éclairé**
- **Protection des données personnelles**
- **Délégation des tâches par l'investigateur**
- **Archivage**
- **Arrêt prématuré de l'étude**

Ex: Contenu d'un protocole de recherche (3)

11- Monitoring et contrôle des données sources

12- Documentation et résultats de l'étude

13- Durée de l'étude et calendrier

14- Engagement de l'investigateur et du promoteur

15- Références

5- Démarches réglementaires

→ **INDISPENSABLE** pour garantir le caractère éthique de la recherche et le droit des personnes se soumettant à la recherche biomédicale

- ↳ Autorisation du Comité éthique
- ↳ Autorisation des autorités de santé compétentes (en France, AFSSAPS et DGS)
 - ↳ Déclaration de l'étude et des investigateurs à l'Ordre des Médecins
- ↳ Souscription d'une assurance par le promoteur
- ↳ Enregistrement du produit à l'essai si essai clinique
 - ↳ Enregistrement de l'essai dans la base internationale des essais cliniques
- ↳ Accord CNIL et CCTI si approprié

6- Recherche de financements

→ **LE NERF DE LA GUERRE !**

→ Cela nécessite un protocole finalisé et des partenariats établis

→ Démarche souvent longue, avec de multiples dossiers à remplir, mais remplissage facilité quand le protocole est complet.

→ Trouver les sources de financement peut prendre du temps...

7- Élaboration de la base de données

→ **ETAPE FONDAMENTALE** du déroulement de l'étude

↳ **garant d'une collecte harmonieuse des données**

↳ **sa fonctionnalité est le gage d'un traitement statistique optimal des données à terme.**

↳ **doit être identique au Case Report File (cahier de suivi) pour faciliter la saisie des données**

↳ **de plus en plus souvent, le CRF est dit eCRF, donc remplissage de la base en temps réel.**

8- Mise en place pratique de l'étude (1)

1- mise en place du comité de pilotage

2- Elaboration des procédures standardisées opérationnelles encadrant la logistique de l'étude (du ressort du chef de projet sous la direction de l'investigateur principal)

3- Constitution du Comité indépendant (DMSB)

4- Constitution du Comité de suivi des effets indésirables ou de validation des cas

8- Mise en place pratique de l'étude (2)

4- Ouverture d'un TMF (Trial Monitoring File), mémoire centrale de l'étude.

5- Préparation d'un classeur investigateur par centre participant (mémoire locale de l'étude).

6- Planification des audits (internes et externes)



**PROCEDURE GENERALE D'AUDIT
D'UNE ETUDE**

version n°1

Date d'effet :

Page 1 sur 6

I- DOMAINE D'APPLICATION :

Service concerné : Service de Recherche clinique.

Destinataires : Version papier (Original + 2 copies) pour le service de recherche clinique.

II- VALIDATION DE LA PROCEDURE :

	Rédacteurs		Vérificateurs	Approbateurs
Nom, Prénom	ROSA MOUCHOTTE	NIANG-PICOT HASNAE		
Fonction	Attaché de Recherche Clinique	Auditeur de Recherche Clinique		
Date				
Signature				

III- HISTORIQUE DE LA PROCEDURE :

N° Version	Date d'effet	Principales Modifications

IV- OBJECTIFS :

L'objectif de cette procédure est de décrire l'organisation et le déroulement des audits d'études du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Antoine.

V- RESPONSABILITES :

Auditeur : Etablit le plan d'audit.
Effectue l'audit sur site.
Etablit le rapport d'audit.
Gère la diffusion papier du rapport et le suivi des actions correctives.

Investigateur / Chef de Projet
Responsable de Service : Est en charge de répondre au rapport d'audit d'étude et d'assurer la diffusion des résultats de l'audit au personnel de son service.

Valide les actions correctives et/ou préventives à mettre en place au sein de son service.

V- REFERENCES REGLEMENTAIRES :

BPC ICH E6 : paragraphe 5.19.1 et 5.19.3.

ANNEXES :

Annexe 1 version n° 1 : Plan d'audit.
Annexe 2 version n° 1 : Check-list d'audit
Annexe 3 version n° 1 : Rapport d'audit
Annexe 4 version n° 1 : Certificat d'audit

VI- LISTE DES TERMES ET DES ABREVIATIONS :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Audit : Examen systématique et indépendant des activités et documents liés aux essais en vue de déterminer, d'une part, si ces activités ont été menées conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON) du promoteur, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et, d'autre part, si les données ont été enregistrées, analysées et présentées conformément à ces mêmes directives.

CCPPRB : Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant aux Recherches Biomédicales.

CRF: «Case Report Form » Document imprimé ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les sujets participant à l'essai et qui, selon le protocole, doit être présenté au promoteur.

DGS : Direction Générale de la Santé.

DRASS : Directive Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales.

TMF: «Trial Master File » Dossier contenant l'essentiel des documents relatifs à l'étude.

VII- PROCEDURE :

L'audit d'une étude a pour but de faire un bilan descriptif de la qualité de la réalisation d'une étude (indépendamment de la valeur des résultats).

Les programmes d'audits sont organisés par le responsable du service et l'Investigateur Principal.

Les audits d'études sont effectués comme suivant :

1. Mise en place de l'audit ;
2. Déroulement de l'audit ;
3. Fin d'audit.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	
RESUME DU PROTOCOLE	
1. INTRODUCTION	
1.1 LE CONTEXTE	
1.2 LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU LONG COURS	
2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE	
3.1 OBJECTIF PRINCIPAL	
3.2 OBJECTIFS SECONDAIRES	
4-PLAN EXPERIMENTAL	
4.1 METHODOLOGIE	
4.2 RECRUTEMENT DES LIEUX D'ETUDE.....	
4.2.1 Faisabilité.....	
4.2.2 Nombre de sites.....	
4.3 POPULATION D'ETUDE	
4.3.1 Recrutement	
4.3.2 Nombre de patients éligibles	
4.4 DEFINITION DU SYNDROME DE LIPODYSTROPHIE	
4.5 CRITERES D'INCLUSION.....	
4.6 CRITERES DE NON INCLUSION.....	
4.7 OPTIMISATION DE L'OBSERVANCE	
5. JUSTIFICATIF DU RECOURS A DES DONNEES NOMINATIVES ET ANONYMES	
6. EVENEMENTS INDESIRABLES	
7. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE	
7.1. LISTE DES DONNEES RECUEILLIES.....	
7.2 DEROULEMENT DE L'ETUDE	
7.2.1 Visite de pré-inclusion.....	
7.2.2 Visite d'inclusion	
7.2.3 Visites de suivi clinique.....	
7.2.4 Visites de suivi biologique.....	
7.2.4 Mode de vie	
7.3 MODE DE RECUEIL DES DONNEES	
7.4 REALISATION DES BILANS	
7.5 INFORMATISATION DES DONNEES.....	
7.6 DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES	
8. SAISIE ET ANALYSE STATISTIQUE	
8.1 DESCRIPTION	
8.1.1 Critère de jugement principal.....	
8.1.2 Critères de jugement secondaire.....	
8.1.3 Autres critères de jugement.....	
8.2 ANALYSE UNIVARIEE.....	
8.3 ANALYSE MULTIVARIEE.....	
8.4 TRAITEMENT DES DONNEES	
9. SORTIE DE L'ETUDE	

9- Déroulement pratique de l'étude

1- Ouverture des centres

2- Inclusion et suivi des patients

3- Monitoring régulier des données papier et/ou informatiques avec rapports de monitoring

4- Monitoring des bibliothèques si approprié

5- Réunions régulières de l'équipe projet

6- réunions régulières des différents comités de suivi

7- Fermeture des centres en fin d'étude

10- Valorisation scientifique (1)

→ **OBJECTIF ULTIME** de la recherche clinique, afin de faire profiter au plus grand nombre des connaissances acquises, pour au final améliorer la prise en charge des patients.

↳ après une analyse soignée des données (cela peut prendre plusieurs mois...)

↳ éventuellement sous forme d'abstracts en congrès dans un premier temps, **MAIS....**

↳ c'est la publication papier ou en ligne qu'il faut viser : les seules communications en abstract sont à proscrire.

10- Valorisation scientifique (2)

→ L'ANGLAIS est la langue de prédilection de la diffusion des connaissances scientifiques.

→ la rédaction des résultats d'études obéit à des règles strictes, ce n'est pas de la littérature !!

→ ex. STROBE pour les études de cohorte, CONSORT pour les essais cliniques, STADE pour les études diagnostiques.