



RECHERCHE CLINIQUE de l'idée de recherche à la publication des résultats

Dr Marie FAUCANIE

Unité de Recherche Clinique et Epidémiologie

Département de l'Information Médicale

CHU Montpellier



Plan de l'enseignement

- Qu'est ce que la recherche clinique?
- Contexte réglementaire de la recherche
- Déroulement pratique de la recherche : de l'idée de la recherche à la valorisation des résultats
- La recherche clinique au CHU de Montpellier

Qu'est ce que la recherche clinique?

La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Recherche
fondamentale



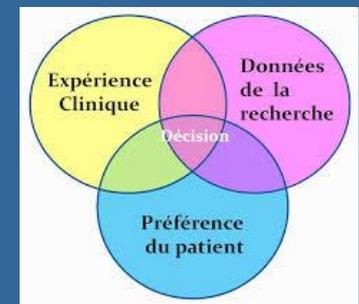
Recherche
clinique



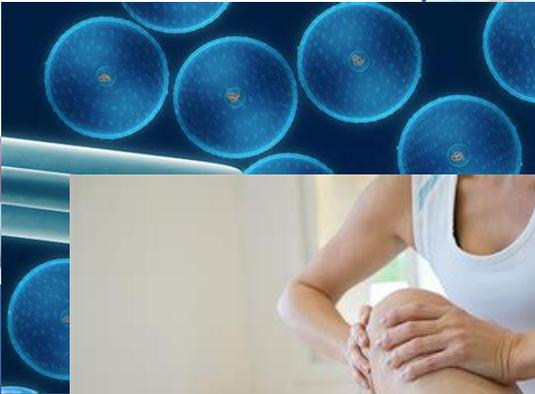
Soins



Répond à la nécessité de valider l'action médicale par la méthode expérimentale (*médecine fondée sur la preuve*)



Objets de la recherche



Plan de l'enseignement

- Qu'est ce que la recherche clinique?
- Contexte réglementaire de la recherche
- Déroulement pratique de la recherche : de l'idée de la recherche à la valorisation des résultats
- La recherche clinique au CHU de Montpellier



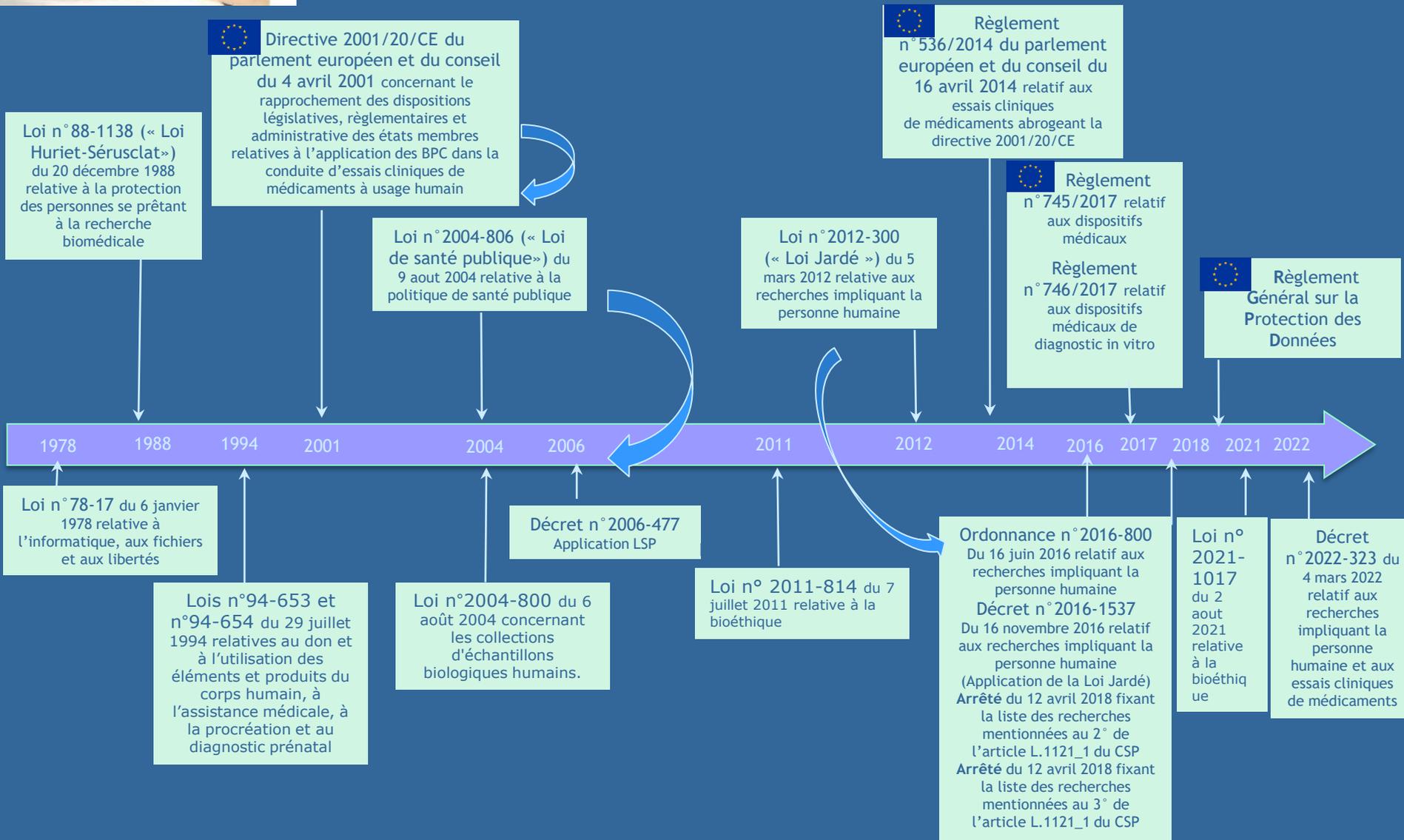
Textes internationaux



- [Code de Nuremberg \(1947\)](#) : texte issu du procès des médecins nazis accusés de s'être livrés à des expérimentations sur prisonniers et détenus
- [La déclaration d'Helsinki – Association médicale mondiale \(1964 - dernière version 2013\)](#) : ensemble de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables
- [Déclaration de Manille \(1981\)](#) – OMS et Conseil des Organisations internationales des sciences médicales : directives internationales pour la recherche impliquant la personne humaine
- [Les Bonnes Pratiques Cliniques \(BPC\) \(ICH E6R2\)](#) : norme internationale décrivant « l'ensemble des dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique portant sur le médicament afin de garantir que les données soient crédibles, que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent soient protégés. »



Textes Européens et français : historique et textes en vigueur



Les différents types de recherche définis par la réglementation

Recherche impliquant la personne humaine : « Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (Loi dite « Jardé » Article L.1121-1 CSP)

- **Recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle** (Article L.1121-1 CSP) = RIPH 1
- **Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et contraintes minimales**, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM » (Article L.1121-1 CSP) = RIPH 2
- **Recherches non interventionnelles** : « tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance » (Article L.1121-1 CSP) = RIPH 3

Investigations cliniques : recherches évaluant un dispositif médical (Règlement européen EU 2017/745)

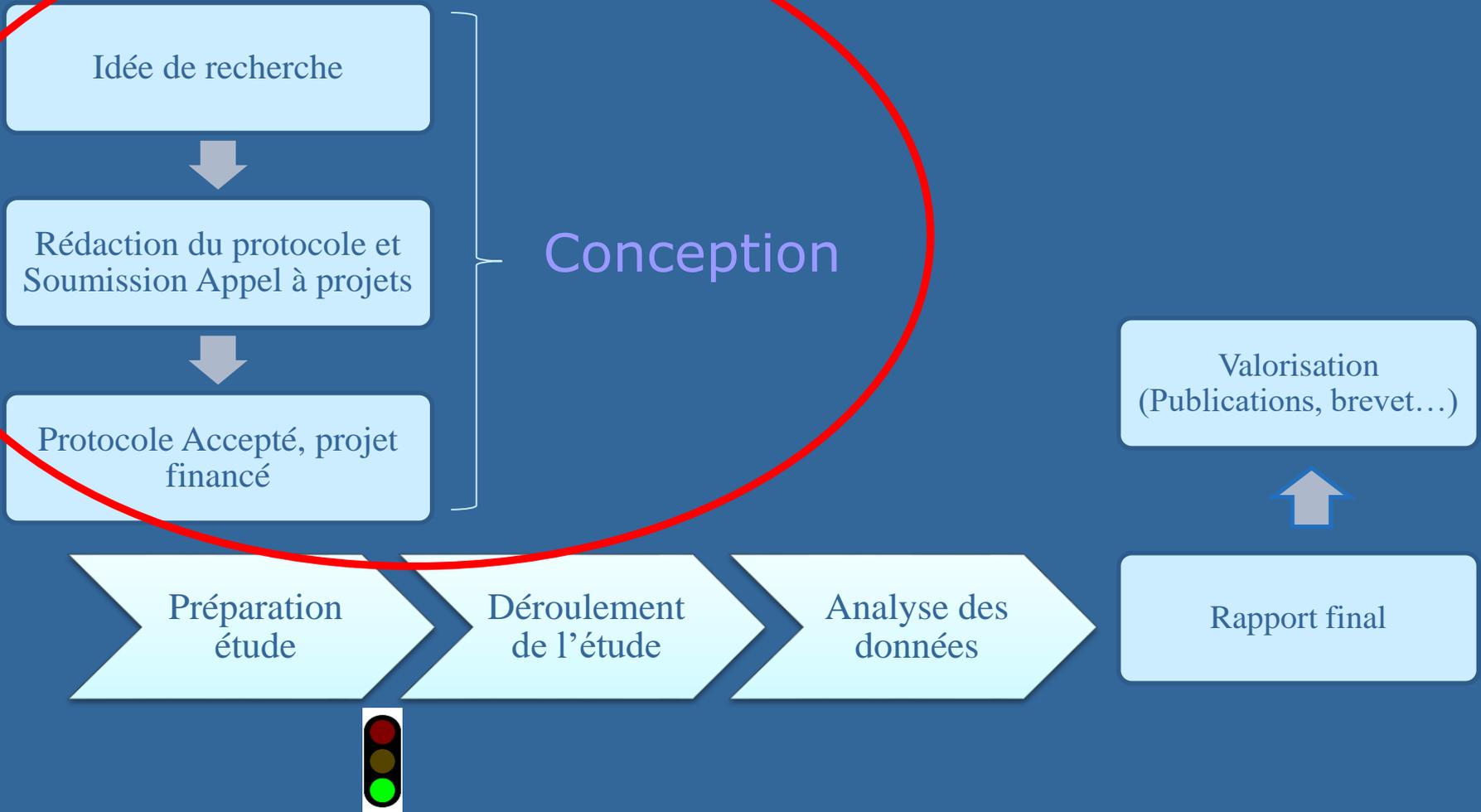
Essais cliniques: recherches évaluant un médicament (Règlement européen EU 2014/536)

Etudes de performance : recherches évaluant un dispositif médical de diagnostic in vitro (Règlement européen EU 2017/746 en application 26 mai 2022)

Plan de l'enseignement

- Qu'est ce que la recherche clinique?
- Contexte réglementaire de la recherche
- Déroulement pratique de la recherche : de l'idée de la recherche à la valorisation des résultats
- La recherche clinique au CHU de Montpellier

La vie d'un projet de recherche



Conception de l'étude : le protocole

« Document daté, approuvé par le promoteur et l'investigateur, intégrant le cas échéant les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche » **Bonnes Pratiques Cliniques**

- Document écrit officiel (approuvé par les instances réglementaires)
- Spécifique à une étude
- Document de référence de l'étude
- Qui le rédige ?

Porteur de projet (personnel médical, paramédical, psychologue...)

Chargé de
vigilance

Partenaires :
Biologiste,
pharmacien,
radiologue



Investigateur et équipe
investigatrice (Médecin
investigateur, ARC, TEC...)

Méthodologiste

Conception de l'étude : le protocole

- Informations générales
- Résumé de l'étude
- Justification de l'étude
- Objectifs de l'étude
- Plan expérimental – Caractéristiques de la recherche
- Population de l'étude
- Description des interventions
- Critères de jugements et méthode de mesure
- Statistiques : NSN et analyses statistiques
- Déroulement pratique de l'étude
- Faisabilité
- Evaluation de la sécurité
- Data management
- Aspects éthiques et réglementaires
- Références bibliographiques

Pourquoi cette étude?

Comment?

Conception de l'étude : le Promoteur

PROMOTEUR =

« Personne physique ou morale qui est responsable d'une rech. impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu » (Art L1121-1 CSP)

Responsabilité légale (article L 1121-10 CSP)

- Assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine [...] sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable...
- Doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant

Dispositions financières (article R 1121-4 CSP)

- Prend en charge les frais supplémentaires liés à la recherche (hors médicaments ou disposition contraire de la loi) ,
- Fournit gratuitement les médicaments expérimentaux.

2 types de promoteur:

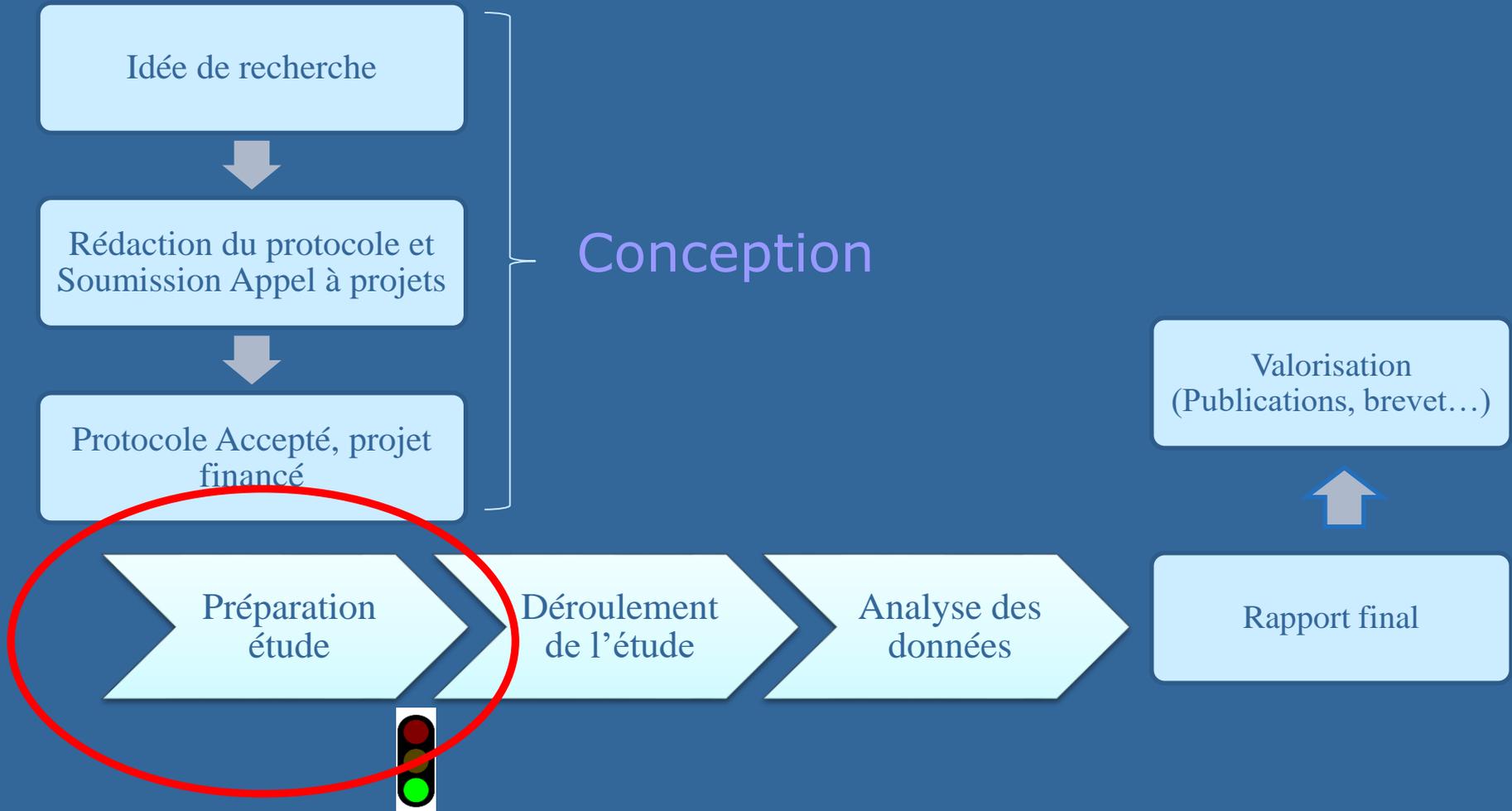
- Académique (CHU, CH, INSERM...)
- Industriel (Laboratoire pharmaceutique)



Conception de l'étude : financement

- Etude promue par l'industrie pharmaceutique : financement par l'industrie pharmaceutique
- Etude promotion académique : Réponse à un appel à projets, bourses....
 - Objectifs : financement de la recherche et bénéficiaire d'expertises méthodologiques et scientifiques sur le projet
 - Différents types d'appels à projets : Financements Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), Financements Groupement InterRégional de recherche Clinique et Innovation (GIRCI) Sud-Ouest Outre-mer Hospitalier (SOHO), Financements locaux, Autres financements
 - Existence d'appels à projet dédiés aux projets paramédicaux (ex : PHRIP, APIRES...)

La vie d'un projet de recherche



Préparation de la mise en place d'une étude

Réalisation des démarches réglementaires et des étapes de contractualisation

Conception de la base de données et mise en place du data management

Définition du niveau de monitoring

Démarrage de l'étude : la visite de mise en place

Coordination de la préparation



Comités de Protection des Personnes (CPP)

Agrés par le ministère de la santé sur proposition du DG de l'ARS, membres nommés par le DG de l'Agence Régionale de Santé

Composition du CPP : membres bénévoles et répartis en 2 collèges :

- Personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, médecin généraliste, pharmacien hospitalier, auxiliaires médicaux
- Personnes qualifiées en matière d'éthique, SHS, action sociale, juridique + représentant d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Comités sont **indépendants**

Choix du CPP : tirage au sort

Champs de compétence : tous les catégories de recherche

Se prononce sur :

- Aspects éthiques : protection des participants, modalités d'information et consentement
- Pertinence de la recherche , Évaluation bénéfice risque
- Faisabilité : Qualification du ou des investigateurs adéquation, objectifs, moyens, qualité méthodologique
- Modalités de recrutement, indemnisation des participants

ANSM

(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

= L'autorité compétente



Modalités :

- Demandes d'autorisation initiales et modifications substantielles pour les RIPH 1, Essais cliniques, investigations cliniques (cas 2, 4.3, 4.4), études de performance (cas 1)
- Information pour les RIPH2 et 3, investigations cliniques (cas 1, 4.1 et 4.2), études de performance (cas 2, 3)
- Déclaration de la 1^{ère} inclusion
- Déclaration fin de recherche

Se prononce sur :

- Sécurité des personnes
- Sécurité et qualité des produits utilisés, actes et méthodes pratiqués
- Méthodologie conforme

CNIL

COMMISSION NATIONALE
INFORMATIQUE & LIBERTÉS

PROTÉGER les données personnelles
ACCOMPAGNER l'innovation
PRÉSERVER les libertés individuelles

CNIL

CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés)

- **Données à caractère personnel** : toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable.
- **Données sensibles** : ethnie, opinions politiques, religieuses, vie sexuelle génétiques...
- **Méthodologie de référence** : une seule déclaration est faite par l'organisme pour l'ensemble des études réalisées par cet organisme. L'organisme s'assure que ces méthodologie sont respectées pour les études. En fonction de la catégorie de l'étude la méthodologie de référence est différente.
- S'il n'est pas possible de suivre la méthodologie de référence : demande d'autorisation de la CNIL après avis du CESREES

CNIL

COMMISSION NATIONALE
INFORMATIQUE & LIBERTÉS

PROTÉGER les données personnelles
ACCOMPAGNER l'innovation
PRÉSERVER les libertés individuelles

CESREES

CESREES (Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé)

- Chargé de rendre avant l'autorisation de la CNIL des avis sur les recherches nécessitant le recours à des données personnelles de santé
- Secrétariat assuré par le Health Data Hub

Missions :

- Évaluation de la finalité et méthodologie de la recherche
- Evaluation de la nécessité du recours à des données de santé à caractère personnel
- Evaluation de la pertinence éthique et scientifique



Conception d'une base de données

Réalisée par un **data manager**

Rédaction du **cahier d'observation** (CRF : Case Report Form) : outil permettant le recueil exhaustifs des données indispensables au projet (critères de jugement du projet, caractéristiques de la pathologie, données sociodémographiques...)

Conception de la base de données (**e-CRF**) avec un logiciel dédié

Programmation des **tests de cohérence** afin de s'assurer de la qualité des données.

Coordination de la préparation de l'étude

Réunions de préparation :

- Planification de la recherche
- Révision du protocole si besoin
- Mise en place des différents comités (scientifiques , pilotage, comités d'adjudication...)
- Rédaction des CRF

Rédaction de procédures spécifiques à l'étude

Recrutement du personnel

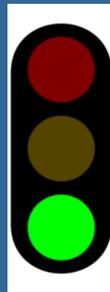
Réalisation des achats spécifiques à la recherche

Visite de mise en place

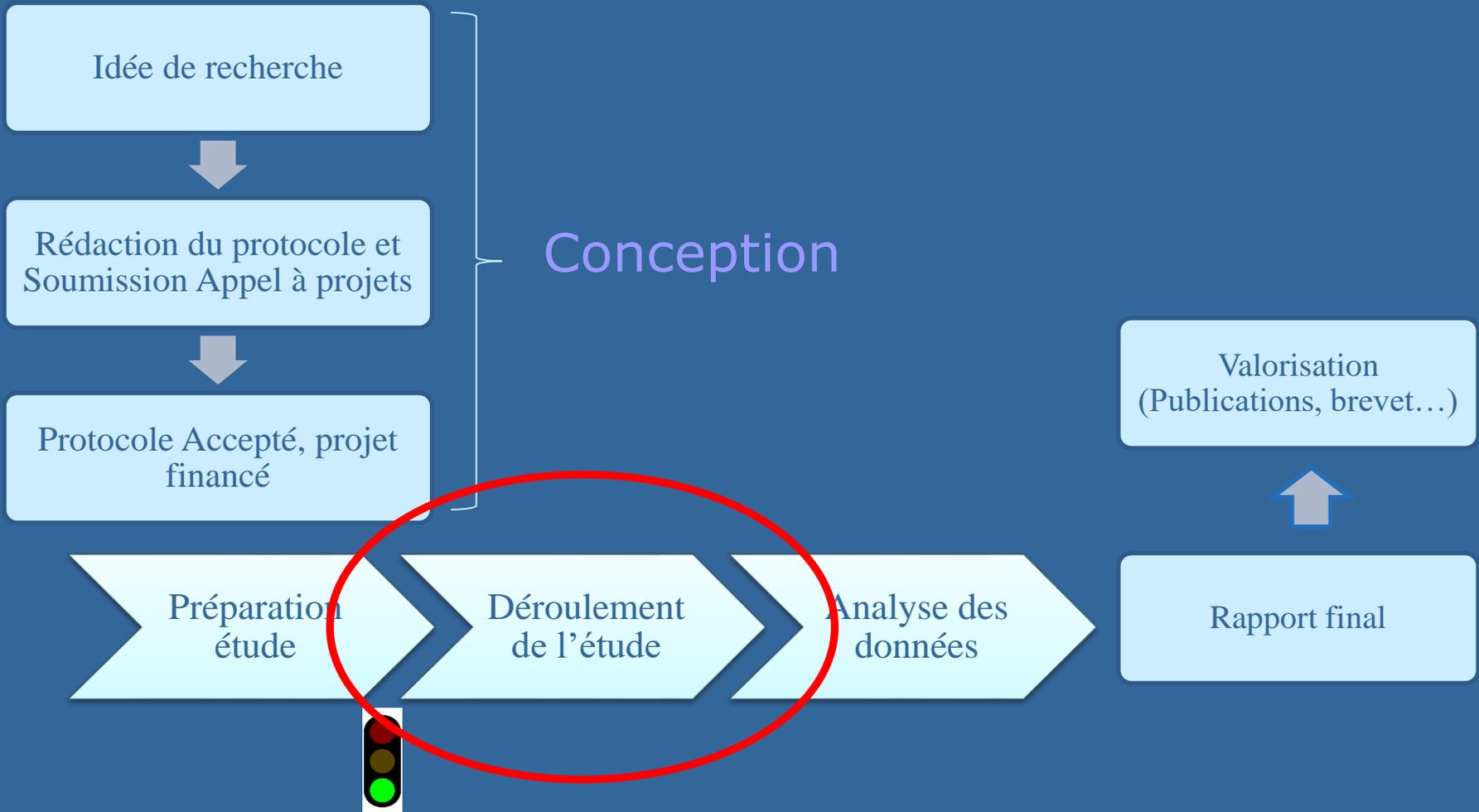
Objectifs de la VMP :

- Présenter le projet dans son ensemble à tous les intervenants de la recherche (équipe investigatrice, prestataires internes et externes...)
- Présenter les procédures liées à l'étude : gestion des échantillons biologiques, modalités de recueil du consentement, e-CRF, modalités de vigilance
- S'assurer de la mise à disposition des outils et matériels nécessaires au démarrage et au bon déroulement de la recherche

Officialise le démarrage de la recherche dans un centre investigateur



La vie d'un projet de recherche





Déroulement de l'étude : l'Investigation

Investigation = réalisation des explorations / des évaluations spécifiques à l'étude, recueil des données dans l'e-CRF

Les acteurs de l'investigation : l'investigateur coordonnateur, l'investigateur principal, l'attaché de recherche clinique / Technicien d'étude clinique, pharmacie, Laboratoire de biologie médicale, radiologie...

- **Investigateurs** : « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu » « Si le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie la réalisation de la recherche à plusieurs investigateurs, sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs, un **investigateur coordonnateur** (Art L1121-1 CSP)
- Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal (Art L1121-1 CSP)



Déroulement de l'étude : information et recueil du consentement



Obligatoire avant tous examens ou évaluations propre à la recherche

Information du participant aux modalités de réalisation de l'étude par écrit et oral

L'information doit être la plus claire et complète et adaptée au degré de compréhension du patient sans pression ou contrainte

Consentement / non opposition (en fonction de la catégorie de recherche) recueilli(e) après un temps de réflexion nécessaire

Cas particuliers de recueil du consentement : personne malvoyante / tiers indépendant , personne sous tutelle ou curatelle, enfants, situation d'urgence

Sanctions pénales en cas de manquement

THE ADAPT STUDY - UF 7772 Version n°1 du 02 07 2019

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

INTERET DU DOSAGE DE L'ADALIMUMABEMIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE CROHN TRAITEES PAR ADALIMUMAB EN PREVENTION DE LA RECIDIVE POSTOPERATOIRE APRES RESECTION ILEOCECALE

THE ADAPT STUDY - UF 7772
Version n°1 du 02 07 2019

Promoteur de la recherche : CHU de Montpellier
Investigateur coordonnateur/principal : Dr Lucile Bolvinhou Département d'Hépatito-Gastro-Entérologie

Je soussigné(e) _____ (nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.
J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr _____ (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.
Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.
J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.
J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes, l'autorisation de l'ANSM et a obtenu la conformité au Règlement Général sur la Protection des données.
Le promoteur de la recherche (CHU de Montpellier - 39 avenue Charles Flahault 34295 Montpellier Cedex 5) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société Lloyd's insurance Company S.A - Bastion Tower, Marsveldplein 5-1050 Bruxelles, Belgique sous le numéro de contrat WIBCET19015.
J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.
J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.
J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès, de rectification, de limitation du traitement de mes données et de réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : <https://www.cnil.fr/>. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Enfin, je dispose d'un droit de retrait de consentement à tout moment. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

1^{er} tiré (original) : conservé à part par l'investigateur principal 25 ans dans un lieu sûr fermé à clé
2^{ème} tiré(s) : à conserver au participant après signature

Page 1 sur 2

Déroulement de l'étude : Monitoring

Responsabilité du promoteur : réalisé par l'ARC moniteur qui est le lien entre l'investigateur et le promoteur

Objectifs du monitoring :

- S'assurer du respect des droits et de la sécurité des personnes (Vérification des consentements, déclaration des Evènements Indésirables (EI)/EI Graves)
- Suivi des inclusions
- S'assurer du respect de la réglementation en vigueur et du protocole (identification de déviations au protocole)
- S'assurer de l'authenticité des données recueillies dans le CRF afin d'obtenir des données fiables (cohérence CRF et dossier médical)
- Rédaction d'un CR listant les points relevés lors du monitoring

Déroulement de l'étude : Suivi réglementaire

Responsabilité du promoteur : réalisé par le chef de projet promoteur en lien avec l'investigateur

Modifications substantielles au protocole :

- Demande d'avis au CPP
- +/- demande d'autorisation ANSM
- Information de l'ensemble des investigateurs



Déroulement de l'étude : Vigilance des essais cliniques



Obligation du promoteur : évaluer en continu la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche + évaluation de la gravité et du lien de causalité + information des autorités compétentes, de l'ensemble des investigateurs et du CPP (notification immédiate, rapport annuel de sécurité)

Obligations de l'investigateur : notification au promoteur de tous les événements indésirables graves + évaluation de la gravité et du lien de causalité

Comité de surveillance indépendant

Béf. Etude :	Nom de l'investigateur :	Centre :
Acronyme :	N° inclusion : () / P ()	Initiales : () / ()
ME / DM / HPS	Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Année naissance : () () () ()
REF EvIG :	Randomisation : <input type="checkbox"/> groupe 1 : <input type="checkbox"/> groupe 2 : <input type="checkbox"/> NK <input type="checkbox"/> NA	Date de consentement : () / () / () () ()
FR-CHUM/ONTP		

Notification de l'Événement Indésirable n° : Grave

Rapport : Initial De suivi Si Suivi, n° :

Pour chaque EvIG (rapport initial ou ajout d'information), compléter et signer également la page qui suit et imprimer les 2.

1. INFORMATIONS SUR L'ÉVÉNEMENT	
Date de survenue : () / () / () () () ()	Date de prise de connaissance par l'investigateur : () / () / () () () ()
Sortie d'essai : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Si OUI, Date () / () / () () () ()
Description de l'événement (symptômes, traitement de l'événement...):	
Diagnostic retenu :	
2. Est-il GRAVE : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, à quelle date est-il devenu GRAVE : () / () / () () () ()	
Critère de gravité : <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Invalidité / incapacité temporaire ou permanente	
<input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation fœtale <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	
<input type="checkbox"/> Médicalement significatif <input type="checkbox"/> Événement d'intérêt	
Si Décès : Date : () / () / () () () ()	
Si Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation : Date de début : () / () / () () () () Date de fin : () / () / () () () ()	
3. INTENSITÉ DE L'ÉVÉNEMENT	
<input type="checkbox"/> Grade 1 : Léger <input type="checkbox"/> Grade 2 : Modéré <input type="checkbox"/> Grade 3 : Sévère <input type="checkbox"/> Grade 4 : Grave <input type="checkbox"/> Grade 5 : Fatal	
4. ÉVOLUTION	
<input type="checkbox"/> Événement en cours	
<input type="checkbox"/> Décès, Cause :	
<input type="checkbox"/> Résolution sans séquelle : Date : () / () / () () () ()	
<input type="checkbox"/> Résolution avec séquelle(s) : Date : () / () / () () () () Nature des séquelle(s) :	
<input type="checkbox"/> NK	
5. IMPUTABILITÉ INVESTIGATEUR GLOBALE (selon vous, cet événement est plutôt lié)	
Aux procédures expérimentales du projet (médicament, dispositif médical, autre) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non SI OUI, Préciser :	
Aux autres procédures du projet : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non SI OUI, Préciser :	
À la progression de la maladie à l'étude : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Autre(s) maladie(s) concomitante(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non SI OUI, Préciser :	
Autre(s) traitement(s) concomitant(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non SI OUI, Préciser :	
Autre(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non SI OUI, Préciser :	



Déroulement de l'étude : Data-management

Responsabilité du promoteur : réalisé par le data-manager

Objectif du data management : Obtenir des données de qualité et fiables

Data-management:

- Exécution des tests de cohérence des données dans l'e-CRF
- Émission et révision de querries (demande de correction auprès des investigateurs)



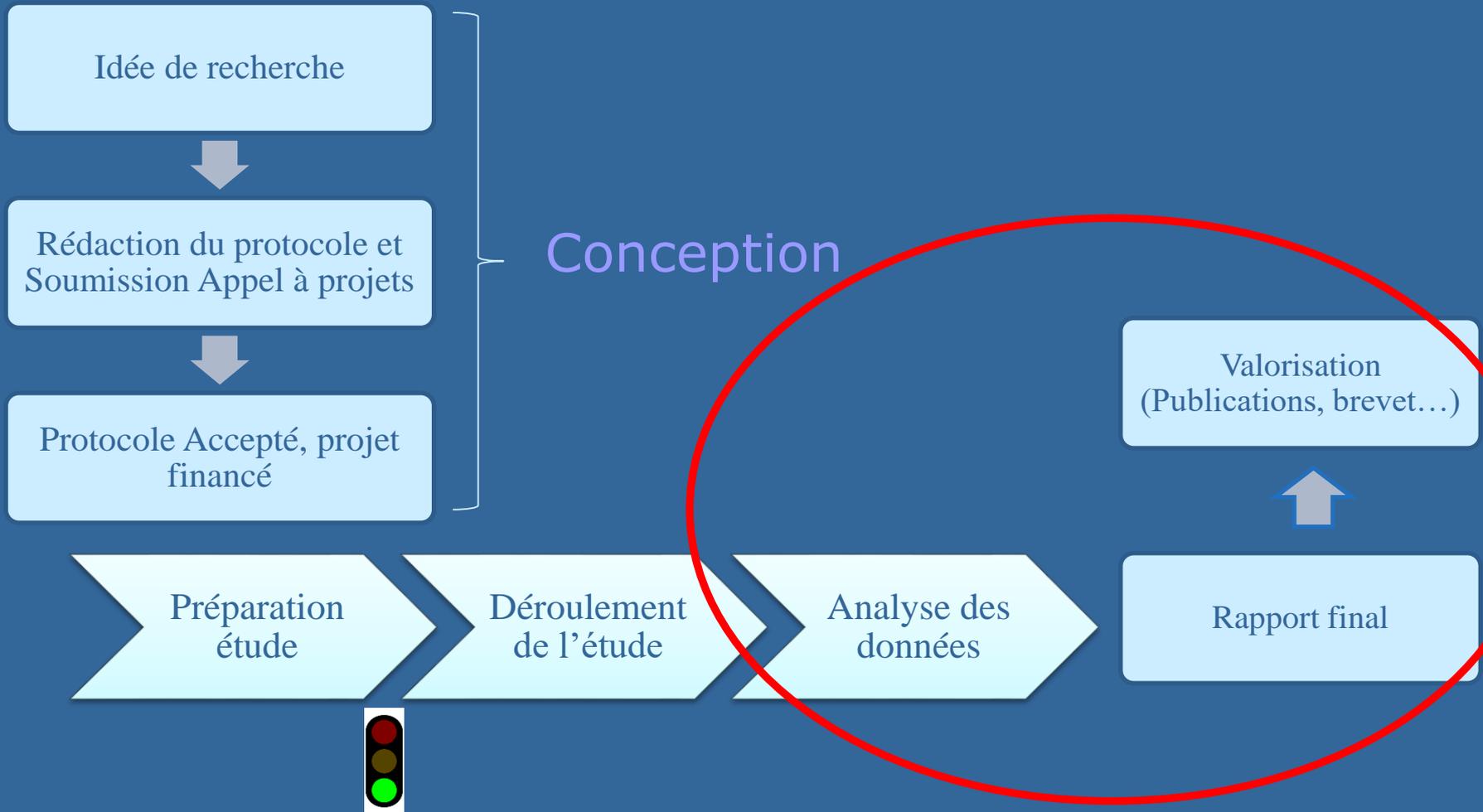
Déroulement de l'étude : Coordination

Réunion de suivi : réunion du comité de pilotage du projet

- S'appuie sur les constats relevés lors des monitoring ou lors du datamanagement
- Suivi des inclusions
- Suivi financier
- Relance
- Discussion des pbs rencontrés sur le terrain

Objectif : s'assurer du bon déroulement de la recherche

La vie d'un projet de recherche





Fin d'étude : clôture des centres investigateurs

Fin d'étude : date de fin de suivi du dernier patient inclus. Il n'est plus possible d'inclure des patients

Démarches réglementaires (Chef de projet promoteur):

Déclaration de la fin de l'étude au CPP +/- ANSM + assurance

Visite de clôture du centre investigateur (Chef de projet promoteur):

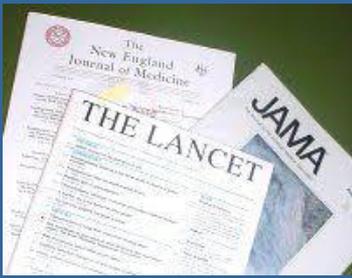
- Courrier de clôture des centres
- Préparation de l'archivage des documents devant être archivés dans les centres investigateurs
- Clôture pharmacie (destruction des médicaments, comptabilité des traitements...)



Fin d'étude : analyse des données

Analyse réalisée par le statisticien, le méthodologiste en lien avec le porteur de projet

- 1/ Export des données
- 2/ Blind review : réconciliation des EvIG et des déviations, définition des populations d'analyse (en fonction des déviations)
- 3/ Gel de la base de données (données non modifiables)
- 4/ Rédaction du Plan d'Analyse Statistique (planification des analyses à réaliser)
- 5/ Analyse des données
- 6/ Rédaction du rapport d'analyse



Fin d'étude : valorisation et rédaction du rapport final

Valorisation :

- Publication rédigée à partir de l'analyse statistique par le porteur de projet, les co-investigateurs, le méthodologiste, le statisticien...
- Dépôt de brevet – Accompagnement par la direction de la recherche

Rapport final : obligation réglementaire!

- Composé des éléments du protocole, de la vigilance, monitoring, analyses statistiques
- Résumé du rapport final envoyé à l'ANSM



Fin d'étude : archivage

Au niveau du centre investigateur : documents de l'étude, consentements...

Promoteur: données (e-CRF), analyses, documents de l'étude

Durée archivage variable en fonction de la catégorie réglementaire du projet et de l'objet de la recherche

Plan de l'enseignement

- Qu'est ce que la recherche clinique?
- Contexte réglementaire de la recherche
- Déroulement pratique de la recherche : de l'idée de la recherche à la valorisation des résultats
- La recherche clinique au CHU de Montpellier



La RC au CHU de Montpellier : quelques chiffres 2023

1600 projets de RC actifs dans l'établissement toutes promotions confondues

360 projets de RC actifs dans l'établissement promus par le CHU de Montpellier

4 500 patients et volontaires sains inclus dans des protocoles à promotion académique

6^{ème} établissement / Publications scientifiques (1 525 publications)

10^{aine} de nouveaux projets paramédicaux /an



Je souhaite réaliser une recherche qui peut m'aider?



Besoin d'aide?

Direction de la recherche et innovation (DRI) :

- Recherche financement
- Promotion (démarches règlementaires, accompagnement recherche paramédicale)

Unité de Recherche Clinique et Epidémiologie – Service de l'information médicale, épidémiologie et données de santé (SIMED)

- Accompagner méthodologique
 - Data management
 - Analyses statistiques
 - Rédaction scientifique

