



Université de Lille 2
Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé parcours Recherche Clinique

Mémoire de fin d'études de la deuxième année de Master
Rédigé par Cécile VERON

Enjeux de la Labellisation CLIP² dans l'activité de Recherche Clinique en hématologie pédiatrique

Sous la direction du Docteur Brigitte NELKEN

Année Universitaire 2016 - 2017

Soutenance le : 26 octobre 2017

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Alain DUROCHER, Président du jury

Madame le Docteur Brigitte NELKEN, Directeur de mémoire

Madame Virginie LECHEVIN, Deuxième membre du jury

**Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue AMBROISE PARE
59120 LILLE**

Remerciements

Le choix de ce sujet de mémoire résulte de l'observation de l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique depuis mon arrivée dans ce service.

En rédigeant ce mémoire, j'ai cherché à représenter l'activité de recherche clinique telle que je l'ai vu évoluer au fil de mes années d'exercice. J'espère avoir réussi à refléter le fort potentiel en matière d'innovation et à montrer le besoin d'évolution nécessaire dans un secteur aussi restreint que la pédiatrie.

Tout d'abord je remercie Monsieur le Professeur Durocher, ainsi que Madame Virginie Léchevin pour leur participation à ce projet en tant que jury.

J'aimerais également remercier le Docteur Brigitte Nelken, pour son écoute et ses conseils pendant la réalisation de ce travail, mais aussi pour sa confiance et son soutien depuis mes débuts dans la recherche clinique en 2010.

Je remercie aussi l'équipe médicale du service d'hématologie pédiatrique et d'hôpital de jour de pédiatrie, les docteurs Françoise Mazingue, Anne Lambilliotte, Bénédicte Bruno, Eva De Berranger, Pauline Navarin, et Wadih Abou Chahla pour leur compréhension envers mon projet de reprise d'études.

Merci également à Madame Sara Frade, qui m'a encadrée et formée à mes débuts et qui a bien voulu cette fois encore m'apporter son aide dans ce projet.

Merci également à mes collègues et amies, Anne-Sophie, Christelle, Lydia et Emilie, pour leur écoute et leurs conseils.

Et pour finir, je voudrais tout particulièrement remercier mon mari, Stephen, qui m'a comme toujours, soutenue et encouragée au cours de cette année.

Table des matières

Remerciements.....	1
Abréviations	4
Glossaire.....	5
Introduction.....	6
Première Partie : La Recherche Clinique en hématologie pédiatrique au CHRU de Lille.....	8
A. Etat des lieux de l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique	8
1. La recherche en cancérologie.....	8
2. Spécificités de la pédiatrie	9
3. L'hématologie pédiatrique au CHRU de Lille.....	11
B. Structure de la recherche clinique en cancérologie pédiatrique	13
1. Les entités nationales	13
2. Les structures régionales et interrégionales.....	15
3. Les structures de recherche au CHRU de Lille	16
4. Les promoteurs d'essais cliniques en hématologie pédiatrique.....	17
C. Introduction du CLIP ²	18
1. Les études de phases précoces.....	18
2. Description et Intérêt du CLIP ² au niveau national	19
3. Le CLIP ² Lille	19
Deuxième partie : Les changements apportés par la labellisation CLIP ²	21
A. Renforcement des partenariats	21
1. Partenariat COL-CHRU	21
2. Collaboration avec le CIC	22
B. Impact sur l'activité	24
1. Nombre d'inclusions et d'études en cours.....	24
2. Temps ARC pour la gestion d'une étude de phase précoce.....	26

3. Nombre de nouvelles études industrielles	28
C. Impact humain.....	31
1. Enjeu pour les patients	31
2. Diversification des tâches du personnel.....	32
 Troisième partie : Évoluer pour répondre aux attentes des promoteurs	 35
A. Elaboration d’outils d’optimisation.....	35
1. Evaluation du temps ARC	35
2. Outils de gestion de l’activité.....	36
3. Elaboration d’une base de données.....	38
4. Exploitation des données.....	39
B. Amélioration Continue et Lean Management.....	40
1. Lean Management.....	40
2. Formation du personnel	43
3. Mise en place d’un système d’Assurance Qualité	45
 Discussion	 47
Conclusion	49
Références	50
Annexe 1 : Questionnaire sur la Recherche Clinique « Test de connaissance pour les internes de médecine ».....	52
Annexe 2 : Procédure de recueil de consentement éclairé en hématologie pédiatrique	53
Résumé	54
English Synopsis.....	54

Abréviations

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CLIP² : Centre Labellisé INCa pour les études de Phase Précoce

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRB : Centre de Ressources Biologiques

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DCOG – ECTC : Dutch Childhood Oncology Group – Early Clinical Trial Consortium

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECG : Electrocardiogramme

EIG : Evènement Indésirable Grave

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Children

ETP : Equivalent Temps Plein

EMA : European Medicines Agency

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISCT : International Society for Cellular Therapy

JACIE : Joint Accreditation Committee ISCT EBMT

MEP : Mise en place

PDCO : Paediatric Committee

PK : Pharmacocinétique

SQL : Structured Query Language

Glossaire

Aplisie fébrile : Fièvre chez un patient présentant une diminution du nombre de globules blancs

Aplisie médullaire : Diminution de la production de cellules de la moelle osseuse

Autorisation de lieu : Document délivré par l'ARS attestant de la capacité d'un lieu de recherche à effectuer des études de phases précoces

Clinical Research Organization : Société de prestation de services spécialisée dans le domaine de la recherche clinique

Drépanocytose : Maladie génétique héréditaire de l'hémoglobine

Epidémiologie : Etude des facteurs influant sur la santé et les maladies de la population

Essais randomisés : Etudes cliniques dans lesquelles le bras de traitement est attribué aléatoirement par tirage au sort

Etudes de phases précoces : Etudes de phases I, I/II et II, correspondant aux premières phases de développement clinique

First in man : Première administration à l'Homme

Galénique : Forme sous laquelle est présenté le médicament (par exemple comprimé, sirop, solution injectable)

Leucémies : Cancers du sang caractérisés par une prolifération anarchique de cellules dans la moelle osseuse

Lymphomes : Cancers qui touchent le système lymphatique

Pharmacocinétique : Etude de l'absorption, de la métabolisation et de l'élimination d'un médicament dans l'organisme

Pharmacodynamique : Etude des effets d'un médicament sur l'organisme

Placebo : Médicament sans principe actif

Queries : Requêtes, ou demandes de clarification du promoteur à l'investigateur

Screenfailure : Echec de screening, non réponse du patient aux critères d'inclusion ou refus de participer

Screening : Etape initiale de vérification des critères d'inclusion avant l'inclusion d'un patient dans une étude clinique

Thérapie Cellulaire : Traitement d'un organe ou organisme à l'aide de cellules saines

Toxicités : Effets néfastes des médicaments sur l'organisme

Introduction

La cancérologie est de nos jours un domaine connu de tous, du fait de son impact en termes de santé publique. Chaque année, les médias relayent de nombreuses campagnes de prévention et de dépistage, et pourtant on ignore encore souvent que les adultes ne sont pas les seuls à être touchés par ces maladies.

Si les cancers de l'enfant restent des pathologies rares, les essais cliniques dans ce domaine n'en demeurent pas moins nombreux, complexes et nécessaires. [1]

En effet, la recherche clinique est un milieu très réglementé qui nécessite à la fois du personnel qualifié, du temps et des moyens, mais surtout des structures adaptées, et, particulièrement dans le cas des études de phase précoce, une garantie d'expertise. C'est dans ce but que l'Institut National du Cancer (INCa) labellise depuis 2010 des centres CLIP^{2*}, ayant prouvé leurs capacités à mener des recherches biomédicales de qualité, dans les conditions optimales de sécurité des patients. [2]

Les études de phase précoce en pédiatrie concernent une faible population, car la plupart des hémopathies malignes de l'enfant sont en rémission dès la première ligne de traitement et ont une excellente survie à 5 ans. Cependant, parfois, certains patients ne répondent pas aux traitements, et les médecins n'ont pas d'autre recours que les essais cliniques sur de nouvelles molécules. Comme pour les adultes, l'obtention d'une AMM pédiatrique nécessite un long processus d'essais cliniques.

L'objectif de ce mémoire est d'analyser les évolutions de l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique au CHRU de Lille suite à la labellisation CLIP² de 2015, afin d'en comprendre les enjeux.

*Les termes marqués d'une * sont détaillés dans le glossaire.*

Dans une première partie, nous aborderons les points principaux qui caractérisent la recherche clinique en oncologie, les spécificités pédiatriques, en terminant par l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique. Nous verrons ensuite quelles sont les structures de recherche en oncologie, et en particulier, les CLIP².

Dans un second temps, nous étudierons les changements engendrés par la labellisation CLIP² à Lille et spécifiquement dans l'équipe d'hématologie pédiatrique de l'Hôpital Jeanne de Flandre.

Puis enfin, en réponse à ces changements et aux nouvelles exigences des promoteurs d'études cliniques de phases précoces, nous aborderons les différentes actions mises en œuvre ou propositions à venir.

Pour conclure, nous discuterons des perspectives d'évolution à long terme de la recherche clinique en hématologie pédiatrie.

Première Partie :

La Recherche Clinique en hématologie pédiatrique au CHRU de Lille

Chaque année, plus de 2 500 cas de cancers sont diagnostiqués chez les enfants et adolescents. Malgré une évolution considérable dans les traitements, depuis ces 20 dernières années, permettant une survie de plus de 80% des patients, les cancers restent encore la quatrième cause de mortalité chez les moins de 15 ans.

Parmi les cancers pédiatriques, les leucémies* et les lymphomes* sont parmi les plus fréquents, représentant respectivement 29% et 11% des diagnostics chez les moins de 15 ans et 12% et 29% chez les 15-19 ans. [3]

Toutes ces pathologies peu connues bénéficient pourtant d'une excellente couverture en termes d'études cliniques.

A. Etat des lieux de l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique

1. La recherche en cancérologie

Le secteur de la cancérologie est très porteur chez l'adulte pour les essais cliniques car il s'agit de pathologies très répandues qui touchent une large population de tout âge, qui sont le plus souvent totalement imprévisibles et malheureusement encore très souvent mortelles, d'où d'importants enjeux de santé publique.

La recherche en cancérologie s'étend à de nombreux domaines allant de l'épidémiologie* à la thérapie cellulaire*. On y trouve tout type d'études de la phase I à la phase IV, portant sur des médicaments ou associations de médicaments, majoritairement des chimiothérapies et de nouvelles thérapies ciblées.

Au-delà des traitements, on trouve aussi de nombreuses études visant à affiner les connaissances au niveau des techniques de diagnostics (imagerie ou biologie) ou

permettant d'adapter les traitements en fonction des caractéristiques des pathologies (classification en grades et stades) dans le but de limiter les toxicités* à long terme. En oncologie particulièrement, on trouve également de nombreux registres recensant des données épidémiologiques.

Il existe par ailleurs des spécificités méthodologiques liées à la oncologie. En effet, on n'utilisera jamais de placebo* comme traitement comparateur dans les essais randomisés* vu qu'il n'est pas éthique de laisser un patient sans traitement.

De même, les études de phase I sur de nouvelles chimiothérapies ne pourront pas être réalisées chez des volontaires sains. C'est pourquoi ces études sont effectuées chez des patients en échec thérapeutique, pour lesquels les traitements courants n'ont pas donné de résultat, mais dont l'état permet une évaluation objective de l'effet potentiel du futur médicament.

2. Spécificités de la pédiatrie

Il est à noter que la pédiatrie a la particularité de n'avoir aucun essai de type « first in man »* pour des raisons d'éthique. Les enfants bénéficient donc de médicaments ayant déjà fait leurs preuves chez des adultes, et sont testés en pédiatrie dans des conditions et pour des pathologies similaires aux adultes.

Il existe cependant des différences notoires dans le traitement des enfants comparativement à celui des adultes liées notamment au développement physiologique et à l'âge. (Croissance, développement pubertaire, et potentielles séquelles à l'âge adulte).

La réglementation des médicaments à usage pédiatrique est également un peu différente. Entré en vigueur en 2007, le Règlement Européen n°1901/2006 [4] a pour objectif d'améliorer l'accès des patients pédiatriques aux médicaments et de faciliter l'accès aux informations concernant l'usage pédiatrique des médicaments.

Il impose aussi la mise en place de Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP) [5]. Leur objectif est de garantir la sécurité d'utilisation d'un médicament pour un usage pédiatrique. Il s'agit d'un document, élaboré au cours du processus de développement d'un médicament, après avoir obtenu une première expérience clinique chez les

adultes. Il comporte les données cliniques, la pathologie ciblée et les différences éventuelles avec les adultes et recense les besoins pour tout âge pédiatrique. Il doit également contenir des données stratégiques quant à l'adaptation de dose et de galénique* pour une forme pédiatrique, et le calendrier des essais prévus. La procédure de soumission d'un PIP commence avec le dépôt auprès du Comité Pédiatrique de l'EMA (PDCO) et peut prendre de 9 à 10 mois [6].

Cette procédure est obligatoire en vue de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour un médicament à usage pédiatrique et a l'avantage de prolonger la durée du brevet.

En pratique, une difficulté majeure du développement pédiatrique réside dans le faible nombre de patients ciblés. Il n'est ainsi pas rare que les études soient européennes, voire internationales, afin d'obtenir le nombre de patients nécessaires à une analyse robuste des données.

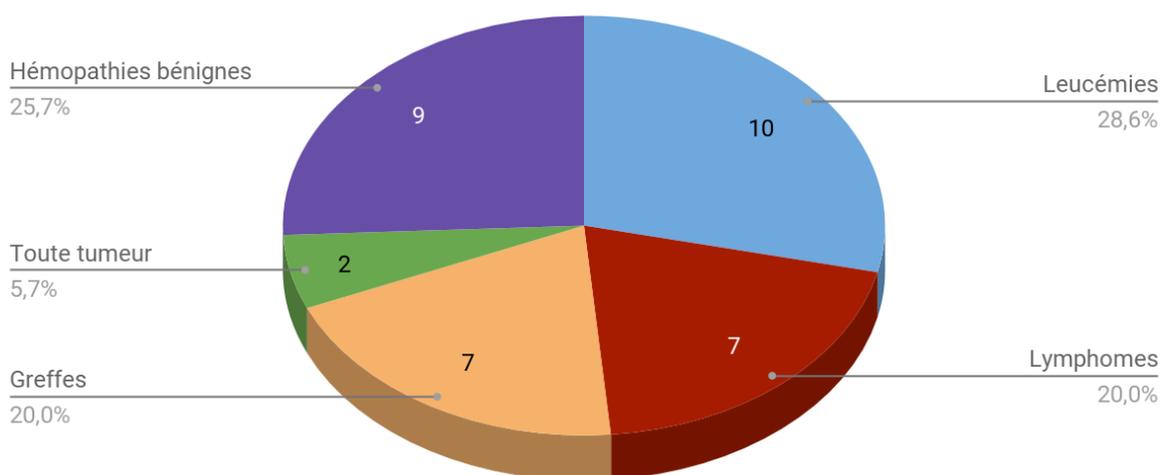
D'un point de vue réglementaire, dans les études cliniques de pédiatrie, la principale contrainte réside dans le recueil du consentement éclairé. En effet, quel que soit l'âge du patient mineur, l'accord des parents ou du responsable légal doit être obtenu, ce qui, en pratique, est parfois difficile à réaliser car cela nécessite la présence des deux parents ou à défaut, justifier de l'autorité parentale exclusive qui ne fait pas toujours l'objet d'une décision juridique. De même les patients doivent recevoir une information adaptée à leur âge, par un médecin investigateur formé à l'étude. L'information doit être claire et complète sur les objectifs, les risques et les contraintes du protocole, et le médecin doit s'assurer de sa compréhension. Le consentement recueilli par écrit et obtenu de manière libre et volontaire, sans pression du personnel soignant.

C'est l'étape incontournable pour la participation d'un patient à une étude clinique. Sans cet accord, aucun geste lié à l'essai ne peut légalement être pratiqué. Cependant, dans certains contextes de pathologies graves, il est parfois compliqué de concilier Bonnes Pratiques Cliniques [7], exigences protocolaires, et urgence thérapeutique.

3. L'hématologie pédiatrique au CHRU de Lille

Au CHRU de Lille, le service d'hématologie pédiatrique accueille des hémopathies malignes (leucémies*, lymphomes*) et aussi des patients atteints d'hémopathies bénignes, telles que les aplasies médullaires*, les drépanocytoses* ou d'autres pathologies rares pour lesquelles des essais cliniques représentent un quart de l'activité totale et des protocoles de greffe. (Figure 1)

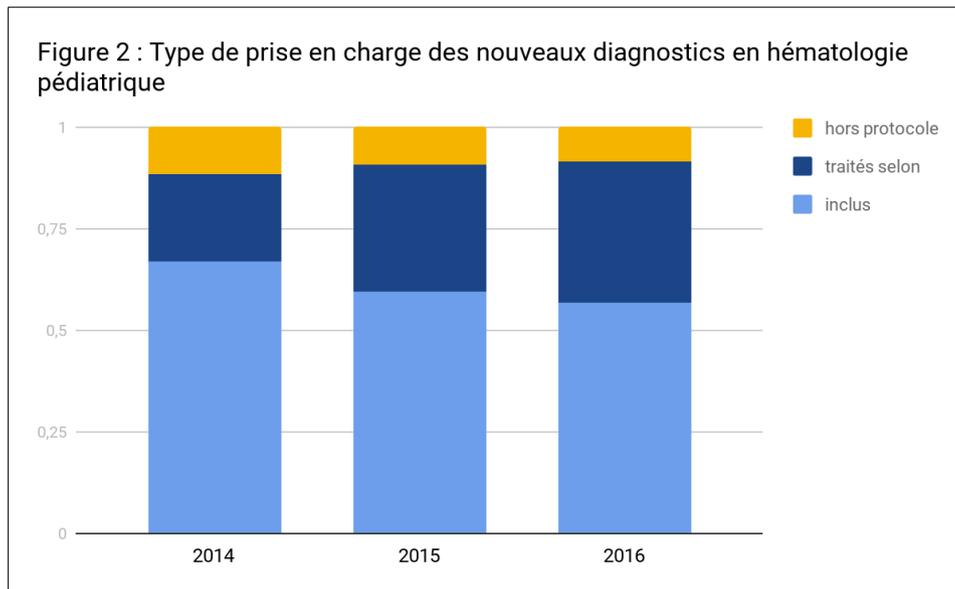
Figure 1 : Répartition par pathologies des études d'hématologie pédiatrique en cours en 2016



Les patients sont pris en charge dans deux secteurs hospitaliers selon la gravité de leur pathologie et selon leur type de traitement. D'une part, l'unité d'hospitalisation complète est un secteur protégé où les patients sont pris en charge dès leur diagnostic et en cas de risques infectieux comme lors des aplasies fébriles* induites par les chimiothérapies. Ce service dispose également d'un secteur de greffe accrédité JACIE, composé de trois chambres de greffes habilitées à recevoir des patients particulièrement fragiles.

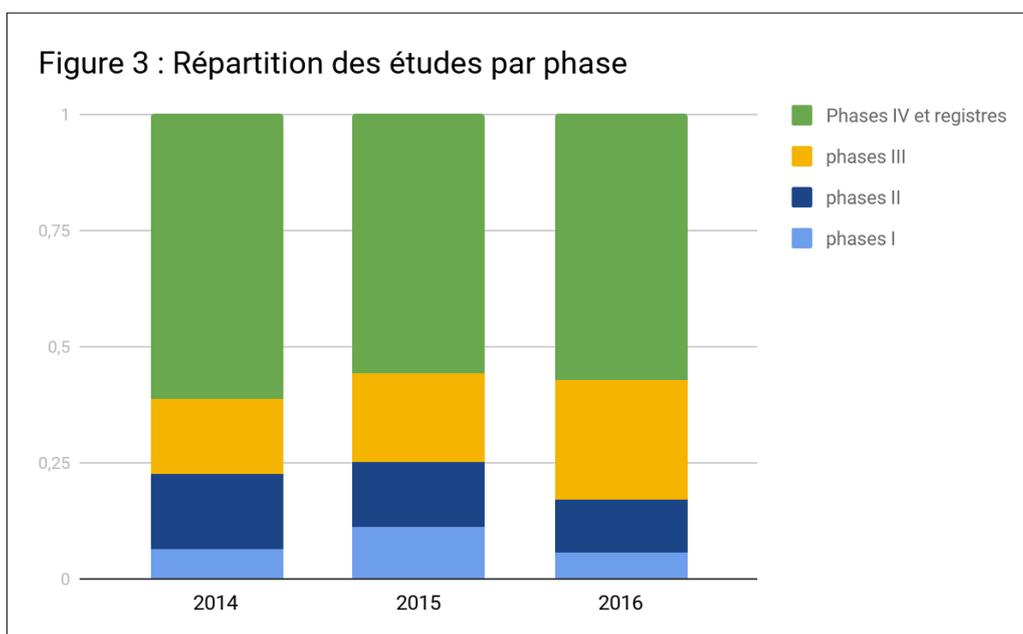
D'autre part, les patients dont les soins peuvent être réalisés en ambulatoire sont pris en charge en Hôpital de jour de pédiatrie qui accueille à la fois des hémopathies mais également d'autres spécialités.

La recherche clinique dans le secteur de l'hématologie pédiatrique est très présente. Chaque année, 60 à 70 nouveaux patients sont diagnostiqués et 90 % sont traités par un protocole thérapeutique de référence. (Figure 2)



Il arrive régulièrement que les études ferment pour analyse, quand le nombre requis de patients est atteint, et deviennent alors des recommandations thérapeutiques. Les patients sont alors traités selon ces recommandations sans être réellement inclus dans l'étude. Cela s'est produit en 2015 et 2016, notamment pour le principal protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, ce qui explique la diminution du nombre de patients « inclus » au profit des patients « traités selon ».

En termes de répartition du type d'études, force est de constater que le nombre d'études non interventionnelles de phases IV ou registres sont nettement plus



nombreuses que les études interventionnelles de phases I à III et représentent à elles seules plus de la moitié des études du service. (Figure 3)

En effet, de nos jours, les pathologies hématologiques sont bien connues, et la plupart des études en cours s'inscrivent dans la continuité des études menées antérieurement. La proportion d'études de phases précoces est largement inférieure aux autres études telles que les phases III comparants plusieurs traitements ou les études de pharmacovigilance, épidémiologiques ou registres.

Cela s'explique par le fait que l'oncologie pédiatrique ne touche qu'une faible population, ce qui n'est pas toujours un investissement rentable pour les laboratoires pharmaceutiques, comparé au coût de développement d'un essai clinique.

Bien que les molécules développées en pédiatrie bénéficient le plus souvent de l'expérience des adultes, les cancers pédiatriques demeurent très différents de ceux rencontrés chez les adultes, et nécessitent une prise en charge spécifique dans des centres spécialisés en cancérologie pédiatrique.

B. Structure de la recherche clinique en cancérologie pédiatrique

1. Les entités nationales

Au niveau national, c'est le ministère de la Santé qui encadre la recherche clinique, se charge de faire respecter les Directives Européennes, pose des mesures prioritaires pour les années à venir et détermine les budgets alloués aux projets de recherche.

Dans le domaine du cancer, l'Institut National du Cancer (INCa) est l'entité chargée de communiquer sur le cancer, faire de la prévention et favoriser le dépistage, et soutenir la recherche pour permettre le traitement du plus grand nombre de malades.

Par ailleurs, dans le cadre du soin, l'INCa vise à développer la personnalisation et l'égalité de la prise en charge, que ce soit pour les enfants ou les personnes âgées, et ainsi de veiller à la qualité de vie, pendant et après la maladie.



Logo n°1 : Logo de l'INCa



Logo n°2 : Logo de la SFCE

Pour la pédiatrie en particulier, la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), est un acteur majeur dans la recherche clinique en oncologie et hématologie pédiatrique, en soutenant de nombreux projets de recherche [8].

Depuis 2009, les établissements recevant des patients atteints de cancers doivent disposer d'une autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Cet agrément repose sur la qualité de la prise en charge (notamment la concertation pluridisciplinaire, les BPC et le programme personnalisé de soins), sur un seuil minimum d'activité (assurance d'une pratique suffisante et régulière pour assurer la qualité des soins) et le respect de critères pour les pratiques thérapeutiques tels que la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie des cancers [9].

Pour la pédiatrie, des critères d'agrément de pratiques thérapeutiques supplémentaires doivent être respectés, incluant :

- L'adaptation de l'établissement à la prise en charge de patients pédiatriques (notamment secteurs d'imagerie médicale, opératoire et de réanimation)
- La proposition d'une stratégie de préservation de la fertilité
- Des décisions thérapeutiques prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaire interrégionales pédiatriques
- Des conditions adaptées de présence et de visites des parents, familles et fratries
- Une prise en charge psychologique de l'enfant et si nécessaire de la famille
- Le maintien de la scolarité et ou d'un projet éducatif
- L'accès à une prise en charge de proximité dans les structures adaptées ou à domicile

2. Les structures régionales et interrégionales

Il existe en France, sept regroupements hospitaliers interrégionaux de recours reconnus par l'INCa qui répondent aux critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans et qui coordonnent l'activité de cancérologie de leur région. [10]

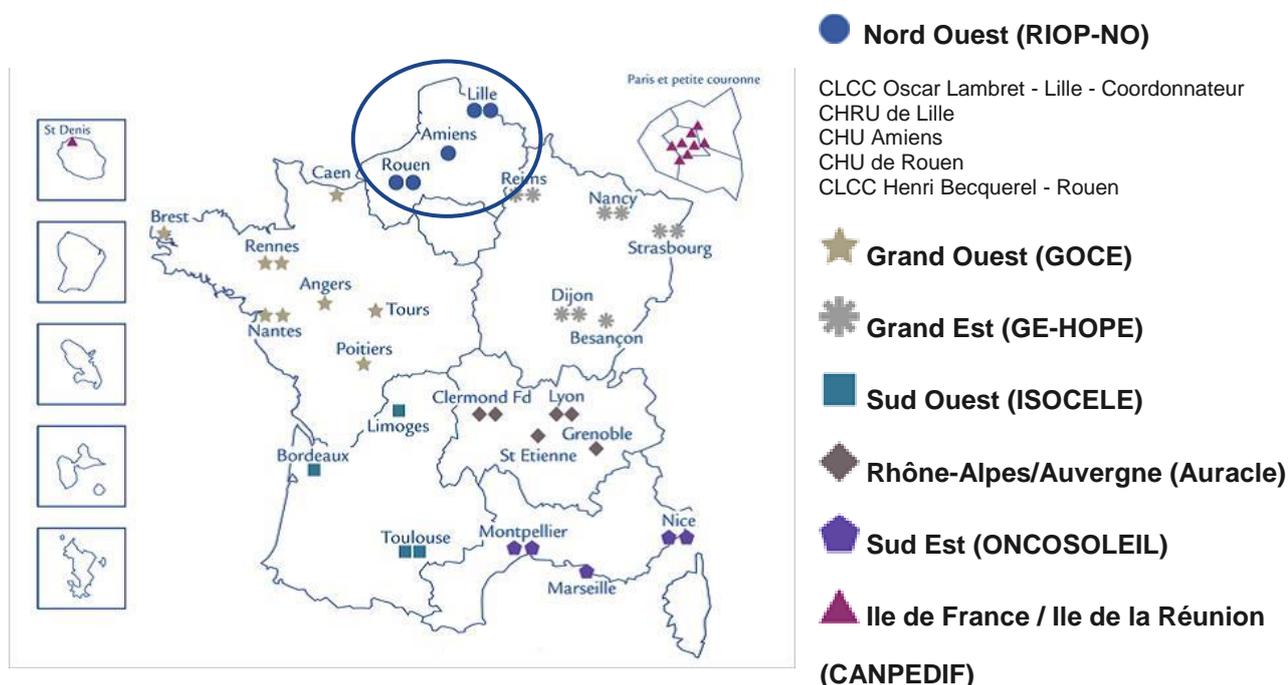


Figure 4 : Les 47 établissements de santé des 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique (INCa)

Au niveau régional, les réseaux Onco Nord-Pas-de-Calais, le C2RC (Centre Régional de Référence en Cancérologie) et le réseau PEDONCO, dédié à la pédiatrie s'engagent dans l'amélioration de la qualité des soins des patients atteints de cancers, et participent au développement de l'innovation en soutenant des projets de recherche clinique. Ainsi, le SIRIC Oncolille (Site de Recherche Intégré en Cancérologie) a été créé puis labellisé par l'INCa en 2012. Il s'agit d'un groupement de spécialistes dans divers domaines tels que la biologie, l'imagerie et la clinique qui ont un objectif scientifique commun orienté vers la recherche fondamentale et clinique.

3. Les structures de recherche au CHRU de Lille

Le CHRU de Lille est au 3^{ème} rang national pour les essais cliniques et le 4^{ème} centre le plus 'chercheur' de France avec plus de 1000 publications en 2010. [11]

Au CHRU de Lille, la recherche clinique s'articule autour de la Maison Régionale de la Recherche Clinique (MRRC) qui regroupe les cellules d'aide à la promotion (méthodologie, biostatistique, juridique) et la Fédération de Recherche Clinique (FRC) qui se charge de la gestion des essais cliniques (soumissions réglementaires, mises en place d'études, suivi, et clôtures).

En termes d'investigation, le Centre d'Investigation Clinique (CIC) assure en grande partie le suivi des patients inclus dans des essais cliniques, avec notamment une structure indépendante pour la pédiatrie. Cette antenne, localisée dans l'hôpital Jeanne de Flandre, bénéficie d'un accès de proximité aux services de spécialités pédiatriques et aux services d'urgences et de réanimation, lui permettant d'avoir une autorisation de lieu* pour la réalisation des études de phases précoces.

Le CIC, au-delà d'une équipe d'Attachés de Recherche Clinique, de médecins, d'infirmières, et d'un pharmacien attitré, dispose d'un Centre de Ressources Biologiques (CRB) qui assure la gestion et conservation des échantillons biologiques.

De nombreuses études sont cependant menées dans les services cliniques en dehors du CIC, comme c'est le cas en hématologie pédiatrique. Pour des raisons pratiques et de sécurité pour les patients, la prise en charge est faite en hospitalisation le plus souvent en secteur protégé. En effet, le CIC offre une prise en charge ambulatoire, qui n'est pas toujours compatible avec les traitements des hémopathies malignes au cours desquelles peuvent survenir des périodes d'aplasies profondes nécessitant des mesures d'isolement protecteur pour les patients.

De manière générale, les exigences de réalisation des essais cliniques sont variables selon le type d'étude (interventionnelles ou non) et selon les promoteurs.

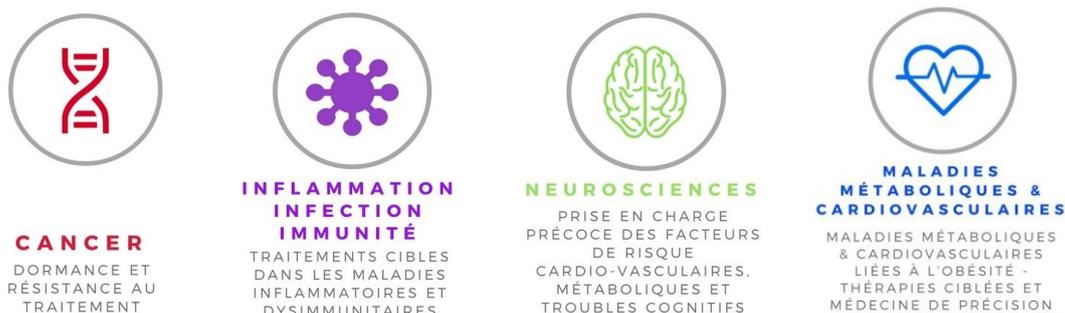
4. Les promoteurs d'essais cliniques en hématologie pédiatrique

En hématologie pédiatrique, comme dans d'autres spécialités, les promoteurs d'études cliniques sont en partie issus de l'industrie pharmaceutique (30 %) Ils sont généralement sponsors, c'est à dire qu'ils apportent un soutien financier en fournissant le traitement de l'étude, mais ne sont pas en charge du suivi et de l'analyse des données. Ces missions sont alors assurées soit par un service de promotion d'un centre hospitalier, soit par une CRO (Clinical Research Organization*).

La plupart des grands Centres Hospitaliers de France ont un secteur dédié à la recherche clinique et sont à la fois promoteurs et investigateurs.

Au CHRU de Lille, la Fédération de la Recherche Clinique (FRC) est promoteur de nombreuses études regroupées en 4 grandes thématiques :

- Cancer
- Inflammation, Infection, Immunité
- Neurosciences
- Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires



Logo n°3 : Les 4 Thématiques de Recherche au CHRU de Lille

La FRC compte au sein de sa cellule promotion une vingtaine d'ARC encadrés par 5 Coordinateurs qui se répartissent les essais actuellement en cours.

D'autres institutions peuvent également être promoteurs d'essais cliniques, comme l'INSERM, plutôt dans la recherche fondamentale et l'épidémiologie, spécifiquement dans le domaine du cancer, l'EORTC et le DCOG – ECTC, à l'échelle européenne.

Sans être réellement considérées comme promoteur, certaines associations, ou institutions peuvent également soutenir des projets de recherche. C'est le cas de l'INCa, par le biais d'appels d'offres auxquels peuvent répondre les structures de recherche telles que les Centres Labellisés CLIP², dans le cas des études de phase précoce.

C. Introduction du CLIP²

1. Les études de phases précoces

On parle de phases précoces pour les études de phases I, I/II et II. Ces études sont réalisées au début du développement du médicament et font l'objet d'une attention particulière car à ce stade on ne connaît pas encore les effets du potentiel médicament. En effet, la première phase consiste à évaluer la tolérance clinique et biologique de la molécule étudiée dans l'organisme humain (pharmacocinétique*, pharmacodynamique*). Il s'agira généralement d'escalade de doses visant à déterminer la Dose Maximale Tolérée (DLT).

Dans les phases II, on commencera à étudier l'effet du potentiel médicament, et particulièrement la relation effet-dose et effet-concentration. Parfois, dans le but de gagner du temps, on combine les deux phases dans un seul essai de phase I/II.

Ces études seront réalisées sous une surveillance particulière, dans des lieux de recherche adaptés. Une autorisation de lieu* est d'ailleurs obligatoire pour les premiers essais chez l'Homme.

2. Description et Intérêt du CLIP² au niveau national

L'initiative de labelliser des centres de phases précoces par l'INCa résulte de la mesure 1.3 du Plan Cancer 2009-2013 [12]. Cette mesure avait pour objectif de « structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces de médicaments anti-cancéreux ». L'INCa a donc apporté son soutien à 16 centres (CLCC et CHU) entre 2010 et 2014 dans le but, d'une part, de concevoir et mener des études de phases précoces, et d'autre part de répondre à des appels d'offres selon leur domaine de compétence. L'enjeu est également de favoriser l'accès des patients à de nouveaux traitements, tout en améliorant l'attractivité de la Recherche.

Le développement de l'activité pédiatrique s'intègre dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019 [13]. En effet, les essais de phases précoces en pédiatrie étant particulièrement difficile à obtenir en cancérologie du fait de la faible population concernée, le gouvernement a décidé de favoriser l'accès des jeunes patients à de nouvelles thérapeutiques en soutenant ce type d'essais.

3. Le CLIP² Lille

Le CLIP² Lille est le fruit de la collaboration des services cliniques d'une part, et des services de promotion et d'investigation du Centre Hospitalier Régional et Universitaire et du Centre Oscar Lambret d'autre part. La labellisation a été obtenue en février 2015, et a permis d'officialiser et d'encadrer le partenariat qui existait déjà depuis de nombreuses années entre ces deux établissements dont les spécialités sont complémentaires dans la prise en charge des patients atteints de cancers.

Chaque année, plus de 20 000 patients atteints de cancer sont traités au CHRU et au Centre Oscar Lambret, qui, par leurs compétences et leur expertise dans divers domaines, proposent une prise en charge optimale et de qualité.

Avec le CLIP², les établissements de Lille s'engagent dans la promotion et la réalisation d'essais cliniques de phases précoces, afin de faire bénéficier de thérapies innovantes le plus grand nombre de patients de la région, mais également les patients du réseau interrégional [14].

Au regard du premier bilan annuel du CLIP² Lille, on constate, de manière générale, de nombreux changements au sein des divers services cliniques de cancérologie en amenant de nouveaux projets, patients, et parfois même en permettant le recrutement de personnel.

Dans la seconde partie, nous étudierons plus en détail ces évolutions, en particulier au sein du service d'hématologie pédiatrique.

Deuxième partie :

Les changements apportés par la labellisation CLIP²

Dans cette partie, nous allons analyser les impacts concrets de la labellisation CLIP² de Lille, que ce soit sur les études, les finances, mais également en quoi cela a impacté la charge de travail du personnel.

D'après l'INCa, après un recul de plusieurs années par rapport aux premières campagnes de labellisation, l'instauration des CLIP² a permis de dégager des fonds pour l'embauche de personnel spécialisé et d'optimiser les structures de recherche [15].

Cela a également amélioré la visibilité des centres au niveau national et international, permis une meilleure couverture territoriale des centres d'études de phases précoces en favorisant le partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques.

Mais qu'en est-il à Lille ?

A. Renforcement des partenariats

1. Partenariat COL-CHRU

Au CHRU de Lille, les essais cliniques sont pratiqués dans divers services ainsi que dans les lieux de recherche dédiés que sont le Centre d'Investigation Clinique, et son antenne pédiatrique située au sein de l'Hôpital Jeanne de Flandre, au cœur du pôle mère-enfant.

En pratique, les différents professionnels des services de soins, d'imagerie, de biologie, ou administratifs, interagissent le plus souvent dans des lieux distincts, sans se rencontrer, ce qui peut parfois poser des difficultés dans la logistique ou dans l'accès aux données médicales. En effet, une étroite collaboration est indispensable au bon fonctionnement des essais cliniques, à la fois pour le respect des procédures, mais aussi la qualité et l'exhaustivité des données.

C'est pourquoi la mise en place du CLIP², à ce niveau, a été particulièrement bénéfique car elle a permis de mettre en contact les intervenants des différents services, permettant ainsi de monter un réseau de professionnels de différentes spécialités. De nombreuses études ont montré que la motivation et l'investissement professionnel sont plus importants quand on a le sentiment de reconnaissance envers son travail, et d'appartenance à un groupe. Le travail d'équipe est alors de meilleure qualité et plus efficace, et chacun peut améliorer ses propres performances.

Ce partenariat s'étend au-delà du CHRU puisque le Centre Oscar Lambret (COL) dispose également d'une expertise et de ressources complémentaires dans le traitement des patients atteints de cancers. De cette collaboration est né en 2005 le C2RC (Centre de Référence Régional en Cancérologie) dans une dynamique d'innovation thérapeutique.

Dix ans plus tard, le COL et le CHRU se sont associés dans la labellisation CLIP² et proposent ainsi aux patients atteints de cancers de toute la région Haut de France une prise en charge complète, optimale et personnalisée.

Cette opportunité s'étend aussi au réseau interrégional de recours, permettant aux patients de Picardie et de Normandie de bénéficier de l'accès à des traitements innovants sans devoir aller jusqu'en région parisienne.

2. Collaboration avec le CIC

Dans le cas des études de phase précoce en particulier, le service d'hématologie collabore régulièrement avec l'antenne pédiatrique du Centre d'Investigation Clinique. Mais avec l'arrivée de nouvelles études de phases précoces, cette collaboration devient indispensable pour des raisons réglementaires.

Ce partenariat représente un atout par l'expérience et l'expertise en recherche du personnel spécialisé (Infirmières de Recherche et Techniciens de laboratoire du Centre de Ressources Biologiques) qui est alors mobilisé pour la prise en charge des patients, de même que pour l'équipement des locaux (centrifugeuse, réfrigérateurs et congélateurs).

Il existe cependant des faiblesses liées à la constitution du CIC en lui-même, comme les horaires de jour qui limitent les possibilités d'hospitalisation des patients et l'absence de spécialisation du personnel soignant vis-à-vis des pathologies hématologiques. Actuellement, du fait du manque de personnel, le CRB n'est plus en mesure de prendre en charge de nouvelles études, ce qui met en difficulté le CIC dans la réalisation d'études de pharmacocinétique qui nécessitent généralement une congélation d'échantillons pour envoi centralisé. (Figure 5)

<p>Forces</p> <ul style="list-style-type: none"> ● mise à disposition de ressources matérielles et humaines ● un seul lieu de prise en charge = gain de temps ● personnel formé à la recherche clinique = expertise ● adaptation à la réglementation ● système d'Assurance Qualité ● financements valorisés pour la recherche 	<p>Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none"> ● distance par rapport aux services de soin ● peu d'expérience du personnel soignant en hématologie ● crainte pour les patients d'être dans un autre service, d'avoir d'autres interlocuteurs ● peu d'hospitalisation de nuit possible ● pas de financement pour les services de soins ● agenda à partager avec les autres patients de pédiatrie (Activité déjà importante hors l'hématologie)
<p>Opportunités</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Autorisation de lieu permettant la réalisation d'études de phases I ● Structure du CIC donne confiance aux laboratoires pharmaceutiques sur la qualité de réalisation des études ● CIC a été inspecté avec un avis rendu positif en 2017 	<p>Menaces</p> <ul style="list-style-type: none"> ● actuellement plus de CRB = difficulté de réalisation des PK = refus d'études ? ● 2 IDE, 1 Interne, et ½ ETP pédiatre = surcharge de travail et difficulté de mise en œuvre des études d'hématologie en plus des études de pédiatrie déjà en cours ● Coût de la recherche plus élevé et répartition des ressources

Figure 5 : Matrice FFOM (Forces Faiblesses Opportunités Menaces) de la collaboration avec le CIC

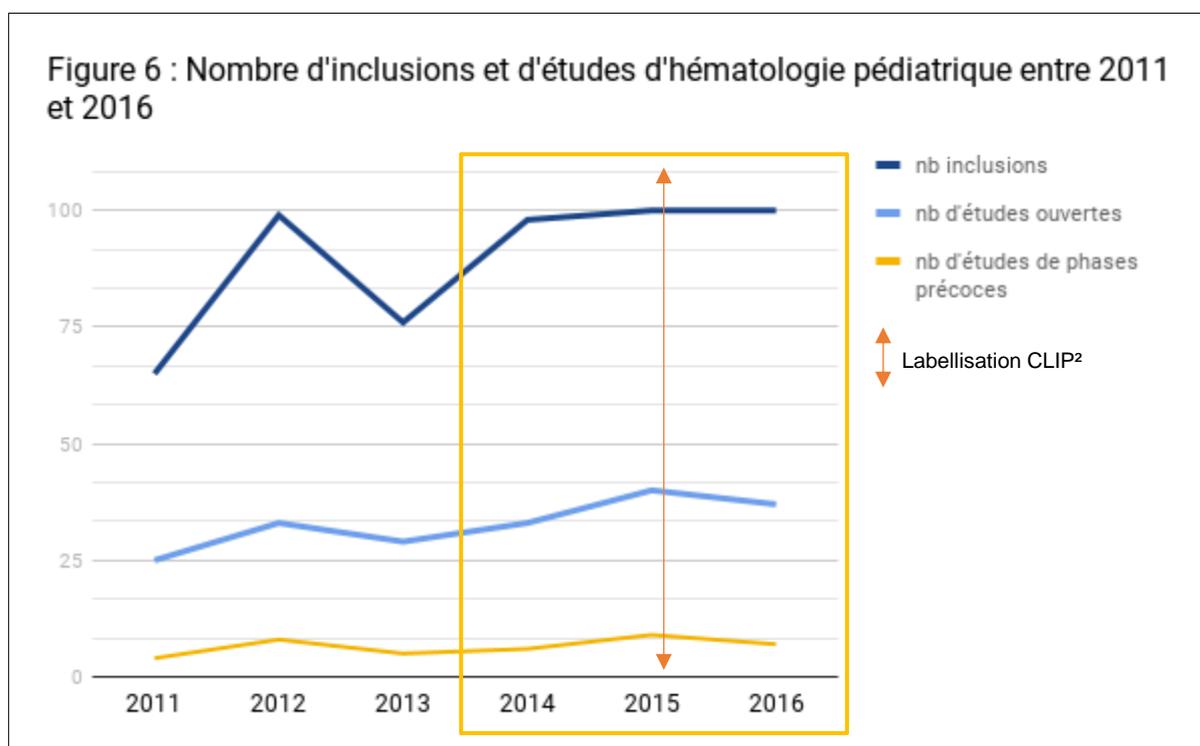
Au vu de cette matrice, il semble clair que la collaboration avec le CIC est indispensable dans le cas des études de phases I, mais à la fois complexe à mettre en œuvre du fait de contraintes supplémentaires par rapport à l'activité habituelle dont les circuits sont bien rodés.

B. Impact sur l'activité

1. Nombre d'inclusions et d'études en cours

Pour tenter de rendre compte de l'impact du CLIP² sur l'activité, j'ai repris les bilans annuels d'activité pour en effectuer une synthèse, en retenant particulièrement les données sur les années 2014 à 2016, soit l'année précédant le CLIP², l'année de sa mise en place, et l'année qui a suivi.

En mettant en relation les chiffres correspondant au nombre d'études en cours ainsi que le nombre de patients inclus, on constate un plateau depuis 2014 sur le nombre d'inclusions, tandis que le nombre d'études, après une augmentation en 2015, a légèrement diminué en 2016, tant en général, que pour les études de phases précoces. (Figure 6)



Comment peut-on expliquer cela ?

Hypothèse n°1 : L'arrivée du CLIP² n'a pas d'impact sur l'activité d'hématologie ?

Puisque les chiffres ne montrent pas une évolution significative, il est en effet possible que le CLIP² n'ait pas réellement impacté l'activité de l'hématologie pédiatrique, et que le ressenti vis à vis de cette augmentation d'activité soit subjective et non significative. Mais il est important de tenir compte de facteurs confondants, tel que la fermeture d'études à fort recrutement qui impactent le nombre des inclusions et qui compensent les études ouvertes sur la même période.

Hypothèse n°2 : L'impact ne s'est pas encore fait ressentir ?

Il est possible que nous n'ayons pas encore assez de recul pour nous permettre de démontrer une différence significative dans l'activité à deux ans de la labellisation. En effet, si l'ouverture du CLIP² a pu faire connaître le CHRU de Lille comme un nouveau centre recruteur pour les études de phases précoces, ce type d'études interventionnelles, généralement multicentriques et souvent internationales, sont souvent longues à mettre en place.

Hypothèse n°3 : Le nombre des inclusions n'est pas représentatif de l'impact du CLIP²

Il est à noter que le nombre d'inclusions n'est pas forcément représentatif de l'activité en termes de charge de travail. Un seul patient inclus dans une étude de phase précoce va solliciter l'attention de plusieurs personnes pendant toute la durée de son traitement alors qu'un patient inclus dans une étude observationnelle va être pris en charge selon la pratique courante et fera l'objet généralement d'un simple recueil de données à distance, ne mobilisant qu'un ARC, sur quelques heures, variables selon le volume de données à recueillir.

2. Temps ARC pour la gestion d'une étude de phase précoce

Pour essayer de représenter la disparité entre le temps de gestion d'une étude à l'autre, j'ai réalisé une étude comparative du temps ARC sur une étude observationnelle d'une part, un registre, et d'autre part, une étude interventionnelle de phase précoce, études toutes deux réalisées par les ARC du service d'hématologie pédiatrique.

Pour cet étude, un recensement rétrospectif du temps par visite a été réalisé à partir des documents de visite et d'une estimation basée sur la pratique. Pour faciliter la comparaison, seul le temps ARC a été pris en compte.

- Registre des greffes ProMise (registre prospectif, qui recense les données des patients recevant une greffe de CSH, 15 patients par an environ)

Tableau 1 : Estimation du temps de saisie par type de formulaire ProMise

Type de formulaire	Temps de saisie en heure
Med A ou B	3 à 4
Follow up à J100	0,5
Follow up à un an	0,5
Total annuel	4 à 5

Au total sur un an, un patient prend au maximum 5 heures de saisie, soit pour une quinzaine de patients par an, 75 heures de travail, ce qui représente deux semaines de travail pour un ARC (à raison de 39 heures de travail hebdomadaire).

Prenons maintenant le cas d'une étude interventionnelle de phase II.

- Etude CAMN107A2203 – Laboratoire Novartis

Cette étude, réalisée avec le CIC pédiatrique, nécessite plusieurs visites le premier mois, puis une fois par mois au cours de la première année. Ces visites comprennent une évaluation clinique, une dispensation du traitement, des ECG et prélèvements sanguins avec analyse centralisée. Certaines visites sont plus lourdes, telles que les visites initiales (screening* et inclusion) et nécessitent des examens supplémentaires.

A noter qu'en plus des visites du patient sur site, des visites de monitoring sont faites régulièrement.

Tableau 2 : Estimation du temps par visite pour l'étude CAMN107A2203

Type de Visite	Temps de préparation (en heure)	Temps par visite (en heure)	Temps de saisie (en heure)	Total par visite (en heure)	Temps ARC prévu (en heure)
Visite 1 : Screening	2	2	1	5	2
Visite 2 : C1 D1 (inclusion)	2	4	1	7	1
Visite 3 : C1 D8	1	2	0,5	3,5	1
Monitoring N°1	1	1	2	4	4
Visite 4 : C1 D15	1	2	0,5	3,5	1
Visite 5 : C1 D22	1	2	0,5	3,5	1
Visite 6 : C1 D28	2	4	1	7	1
Monitoring N°2	1	1	2	4	4
Visite 7 : C2 D28	1	1	1	3	1
Visite 8 : C3 D28	2	4	1	7	1
Visite 9 : C4 D28	0,5	1	0,5	2	1
Visite 10 : C5 D28	0,5	1	0,5	2	1
Monitoring N°3	1	1	2	4	4
Visite 12 : C7 D28	0,5	1	0,5	2	1
Visite 13 : C8 D28	0,5	1	0,5	2	1
Visite 14 : C9 D28	2	4	1	7	1
Monitoring N°4	1	1	2	4	4
Visite 15 : C10 D28	0,5	1	0,5	2	1
Visite 16 : C11 D28	0,5	1	0,5	2	1
Total à un an	21	35	18,5	74,5	32

Le tableau ci-dessus récapitule les différentes visites effectuées au cours de la première année de suivi d'un patient inclus. La deuxième colonne reprend le temps nécessaire à la préparation de la visite. En troisième colonne est reporté le temps, au cours de la visite, durant lequel l'ARC est mobilisé auprès du patient, de l'ARC promoteur ou dans la gestion logistique. La quatrième colonne recense le temps de

saisie après la visite et le temps de réponse aux queries*. Le nombre d'heures cumulées apparaît en cinquième colonne.

A titre d'information, le temps ARC prévu dans la convention hospitalière a été ajouté en dernière colonne.

On constate que la charge de travail pour un patient inclus dans une étude de phase précoce équivaut sur un an, dans le cas de cette étude, à quinze patients d'un registre.

En effet, une étude interventionnelle nécessite de réaliser des tâches en plus de la saisie des données, qui ne sont que rarement évaluées à juste titre car variables selon les visites, les patients et même selon les ARC. Il peut également y avoir des Evènements Indésirables Graves (EIG) à documenter en urgence, ou des imprévus tels que des retards ou des défaillances matérielles.

Ces chiffres ne sont pour autant pas extrapolables à l'ensemble de l'activité d'hématologie puisqu'aucun bilan du temps passé par étude n'est fait actuellement. Il est donc extrêmement difficile de comptabiliser le nombre d'ETP nécessaires pour assumer l'activité de recherche clinique du service.

3. Nombre de nouvelles études industrielles

Nous nous intéressons ensuite au nombre d'études ouvertes, mais de nouveau cela ne semble pas représentatif car quand on observe les chiffres, le nombre d'études qui ferment au cours de l'année observée compense le nombre d'études qui ouvrent, ne permettant pas de mettre en évidence une différence.

Interrogeons-nous alors sur ce qui caractérise le CLIP². Il s'agit des études de phases I, I/II et II. Or ces études le plus souvent industrielles sont mises en place après études de faisabilité et sélection des centres, ce qui prend généralement plusieurs mois, voire années, et se soldent parfois par un abandon. (Figure 7)

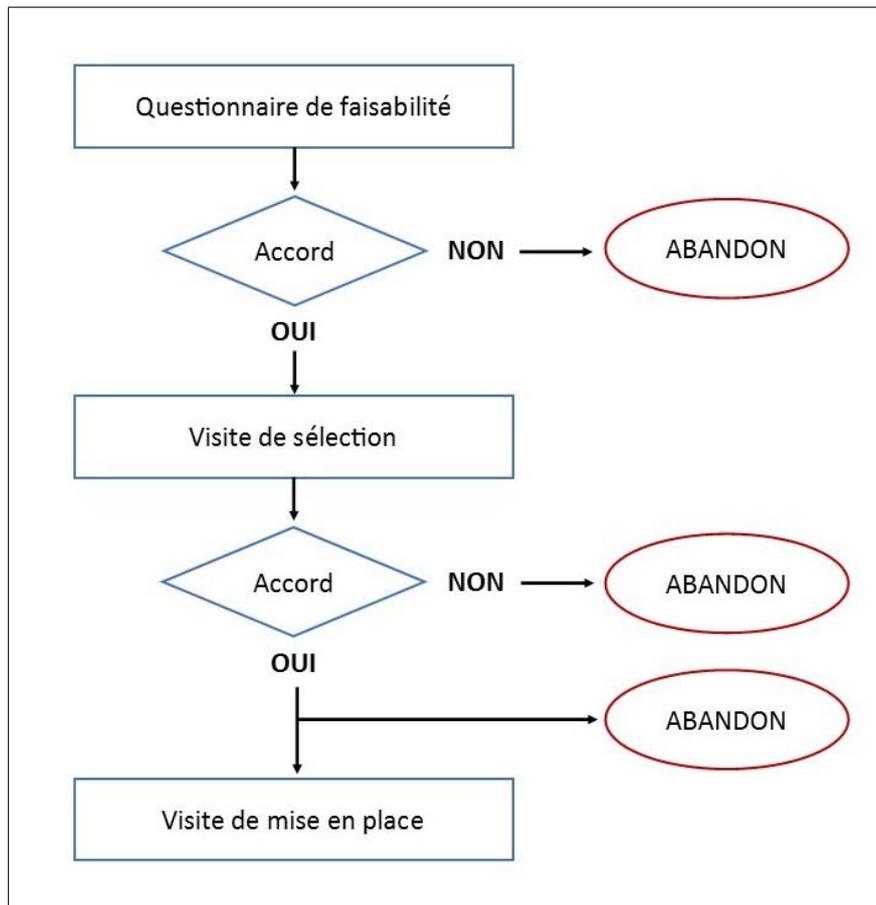


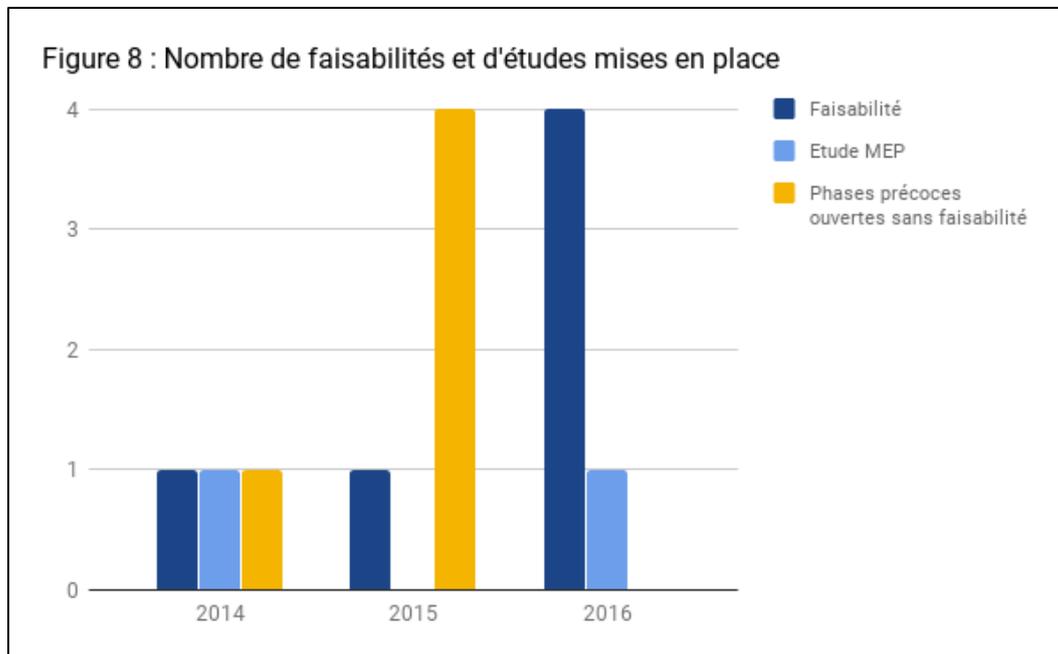
Figure 7 : processus de mise en place d'un essai clinique industriel

En effet, dans la mesure où la mise en place d'un essai clinique de ce type représente un investissement financier conséquent pour les promoteurs, ceux-ci doivent s'assurer que les centres sélectionnés disposent des ressources permettant de mener leurs études :

- Population répondant aux critères d'inclusion
- Personnel qualifié pour mener la recherche (médecins, pharmacien, ARC, infirmières, et techniciens de laboratoire)
- Matériel adéquat (calibré et entretenu)
- Locaux et équipements (autorisation de lieu si applicable, salle de monitoring, accès informatique)

A l'issue de la faisabilité, puis de la sélection, le centre, si retenu, pourra mettre en place l'étude, et commencer à inclure des patients.

A titre informatif, une étude reprenant les faisabilités auxquelles le service d'hématologie pédiatrique a répondu entre 2014 et 2016 a été menée. (Figure 8)



Comme cela a été dit précédemment, étant donné que toutes les études de faisabilité ne donnent pas suite à une mise en place (MEP), il est intéressant de mettre en relation le nombre de faisabilités avec les études ayant réellement ouvert.

Cependant, si les laboratoires pharmaceutiques réalisent des sélections préalables à leurs études cliniques, ce n'est pas toujours le cas des promoteurs institutionnels. En effet, nous pouvons constater que 4 études de phases précoces ont été mises en place en 2015 sans faisabilité (en jaune).

Par ailleurs, si on observe uniquement les faisabilités, on constate un pic en 2016 : quatre faisabilités ont eu lieu au cours de l'année mais une seule MEP alors que le centre avait été sélectionné. En effet, deux des études ont été abandonnées et une est actuellement toujours sans suite. Cela montre bien que le processus d'ouverture

d'un essai de phase précoce est complexe, et nécessite du temps, du personnel expérimenté, capable de répondre aux sollicitations des promoteurs.

A noter que pour le promoteur comme pour l'investigateur, à ce stade, des frais ont déjà été engagés (temps et parfois déplacement) sans avoir l'assurance d'un retour sur investissement. En effet, une étude n'est habituellement comptabilisée dans les bilans d'activité de l'INCa que lorsque des patients ont été inclus.

Avec l'arrivée du CLIP², de nouveaux bilans d'activité ciblés sur les phases précoces ont été mis en place, répertoriant notamment les sollicitations des promoteurs matérialisées par les faisabilités, dans le but d'évaluer la visibilité du centre de Lille au niveau national et international.

C. Impact humain

Au-delà de l'aspect théorique et administratif de la mise en œuvre du CLIP², les principaux intéressés, à savoir les patients, et le personnel ont également été impactés par l'arrivée de nouvelles études.

1. Enjeu pour les patients

En hématologie, en général, les patients concernés par les études de phase précoce sont peu nombreux. Selon les pathologies, un à deux patients par an répondent aux critères d'inclusion de ces études qui concernent le plus souvent des rechutes en deuxième ou troisième ligne thérapeutique.

Ces études représentent une chance pour les patients en échec thérapeutique d'accéder à un médicament qui n'aurait pas pu leur être proposé hors essai clinique.

D'un autre côté, il ne faut pas oublier que dans un contexte de maladie sévère chez des enfants, l'impact psychologique et socio-économique peut être important.

En effet, proposer un traitement innovant à un enfant peut parfois s'avérer compliqué pour les parents tiraillés entre la crainte de l'expérimentation, et la volonté de donner une chance supplémentaire à leur enfant.

De même, la participation à un essai clinique de ce type représente des contraintes notamment liées au nombre important de visites et d'examens supplémentaires pour les analyses, qui peuvent dissuader les parents de faire subir de nouvelles procédures à leur enfant, pour un bénéfice parfois mince.

Cependant, en hématologie pédiatrique, sur les études de phases précoces, on ne recense aucun screenfailure*, ce qui atteste de la confiance que les parents accordent envers les suggestions thérapeutiques des médecins de l'équipe.

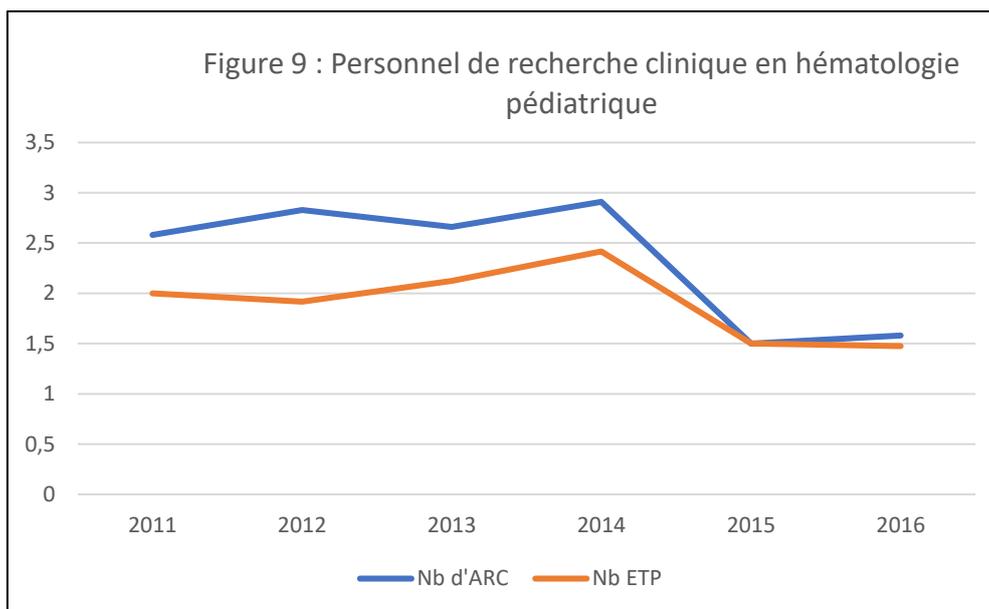
Les seuls échecs à l'inclusion observés concernent les études de phases III randomisées pour lesquelles le choix aléatoire du traitement est souvent difficile à accepter pour les parents.

2. Diversification des tâches du personnel

Comme cela a été démontré précédemment, la charge de travail liée à la mise en œuvre d'une étude de phase précoce est importante.

Avec le CLIP², le personnel de recherche a également de nouvelles tâches comme les bilans d'activité, la revue des surcoûts, ou encore les études de faisabilités ou les sélections.

Les faisabilités, par exemple, requièrent une certaine connaissance du domaine, des locaux, et du matériel pour pouvoir répondre aux questionnaires. Ainsi, dans certaines équipes, l'instauration du CLIP² a permis d'embaucher du personnel spécialement pour ce type de missions, ou de la coordination d'équipes, ce qui n'a pas été le cas en hématologie pédiatrique (Figure 9).



En effet, si on observe le nombre d'ARC et le nombre d'ETP correspondant au cours de ces dernières années, on compte en moyenne entre deux et trois personnes et 2 à 2,5 ETP. Si on se focalise sur la période d'ouverture du CLIP², on observe une chute importante en 2015 qui s'explique par le départ d'un membre du personnel. En effet, sur une si petite équipe, un seul départ est significatif.

À la vue de ces chiffres, le CLIP² n'a pas permis de recruter ou de dédier du personnel de recherche à la gestion des essais de phases précoces en hématologie pédiatrique.

Ces chiffres concernent les ARC, mais ce ne sont pas les seuls membres du personnel impactés par l'arrivée du CLIP². Les médecins sont directement concernés, car ils sont sollicités pour de nouvelles études, les IDE ressentent aussi les retombées de l'augmentation du nombre d'études quand il s'agit de réaliser des actes supplémentaires.

De même, lorsqu'on collabore avec le CIC, le nombre d'intervenants est fixe pour toutes les études en cours, et chaque nouvelle inclusion est une nouvelle charge de travail, de même que chaque nouvelle étude amène de nouvelles procédures avec lesquelles il faut se familiariser.

On peut donc en conclure, que si l'arrivée du CLIP² a impacté l'activité de recherche clinique, à ce jour, cela n'a pas, ou peut-être pas encore, modifié fondamentalement la manière de fonctionner du service.

Troisième partie :

Évoluer pour répondre aux attentes des promoteurs

Comme nous l'avons montré précédemment, la labellisation CLIP² pose de nouveaux défis dans le service d'hématologie pédiatrique.

Par ailleurs, il n'est actuellement pas possible de suivre, avec précision, l'évolution de l'activité. Le développement d'outils de gestion pourrait améliorer la qualité de réalisation des essais.

L'objectif de cette partie est de proposer des outils et méthodes supplémentaires à celles ayant déjà été mises en place ces dernières années, dans l'idée d'évoluer vers une optimisation du fonctionnement de la recherche clinique en hématologie pédiatrique.

A. Elaboration d'outils d'optimisation

1. Evaluation du temps ARC

Nous l'avons vu dans l'analyse précédente, il n'est pas possible actuellement de savoir précisément le temps passé par un ARC sur chaque étude. Difficile, dans ces conditions, de savoir comment optimiser et prioriser ce temps.

Une proposition simple à mettre en œuvre serait de compléter de manière quotidienne un tableau recensant à la demi-heure près le temps consacré aux diverses tâches d'investigation. Ce relevé n'aurait pas pour vocation de surveiller l'activité de l'ARC, mais plutôt de repérer les tâches chronophages, celles qui nécessiteraient du personnel supplémentaire, ou une amélioration du processus, afin de la rendre plus efficace.

Tableau 3 : Exemple de relevé des tâches d'investigation

Date	Etude	ARC	Tâche	Temps passé (h)
02/07/2017	A	ARC 1	Gestion d'échantillons	1
02/07/2017	A	ARC 1	Saisie	1
02/07/2017	B	ARC 1	Monitoring	4
02/07/2017	Service	ARC 1 + 2	Réunion	2
02/07/2017	C	ARC 2	Saisie	2
02/07/2017	D	ARC 2	Saisie	3
05/07/2017	A	ARC 1	Inclusion	1
05/07/2017	A	ARC 1	Gestion d'échantillons	2
05/07/2017	B	ARC 1	Réponse aux queries	3
05/07/2017	A	ARC 1	Randomisation	0,5
05/07/2017	E	ARC 2	Visite de sélection	2
05/07/2017	C	ARC 2	Saisie	4

Ici par exemple, on constate que l'ARC 2 effectue beaucoup de saisie, là où l'ARC 1 effectue plus de tâches de terrain. Une répartition différente pourrait alors être proposée, si un réel déséquilibre entravant la qualité de réalisation des essais était constaté.

Ainsi, par cette gestion de l'activité, on pourrait optimiser la répartition des tâches, éviter que certaines études soient laissées de côté par manque de temps et prennent du retard.

De même, ce bilan permettrait de mettre en perspective les activités qui ne sont pas valorisées, comme le temps consacré aux études de faisabilités, aux suivis ou aux queries, qui ne sont pas représentées dans le bilan d'activité du service.

2. Outils de gestion de l'activité

Actuellement, le service d'hématologie pédiatrique dispose d'un « tableau récapitulatif des protocoles » qui recense les différentes études en cours dans le service. Ce tableau, mis à jour régulièrement par les ARC sert principalement à compléter les

informations dans les bilans annuels, et permet également d'évaluer le recrutement dans les différentes études.

Il contient les informations suivantes :

- Nom de l'étude
- Pathologie
- Type d'étude
- Statut
- Investigateur principal
- Promoteur
- Date de Mise en place
- Date de clôture
- Nombre d'inclusions par année

Ces informations sont indispensables quand il s'agit de déclarer le nombre d'inclusions annuelles, ou de repérer le nombre d'études en cours. En effet, le logiciel EXCEL permet de nombreuses manipulations des données, classement et tri, mais est peu adapté au croisement des informations.

D'autre part, au CIC, le logiciel LOGIC-CIC est utilisé pour répertorier les actes effectués à chaque visite protocolaire dans le but d'aider à la facturation des études, mais ne permet pas de croiser les données de différentes études.

A plus grande échelle, le logiciel SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques) [16] se rapproche de l'objectif de quantifier et qualifier les études du service. Ce système recense les inclusions des différentes études répertoriées par promoteur et investigateur, et le nombre total d'études par établissement. Les limites de ce logiciel concernent le nombre restreint d'informations accessibles, et de nouveau, la possibilité de croiser les informations.

Notre objectif étant d'obtenir facilement des bilans de différentes informations sur les études, la base de données semble l'outil le plus adéquat, nous permettant un suivi des études et des inclusions, mais également d'avoir un regard global sur les études

en recrutement, consulter rapidement le statut d'une étude ou savoir le nombre d'études de phases précoces ouvertes sur une période par le biais de requêtes SQL.

3. Elaboration d'une base de données

La simulation suivante représente le modèle logique d'une base de données qui serait compatible avec les besoins identifiés.

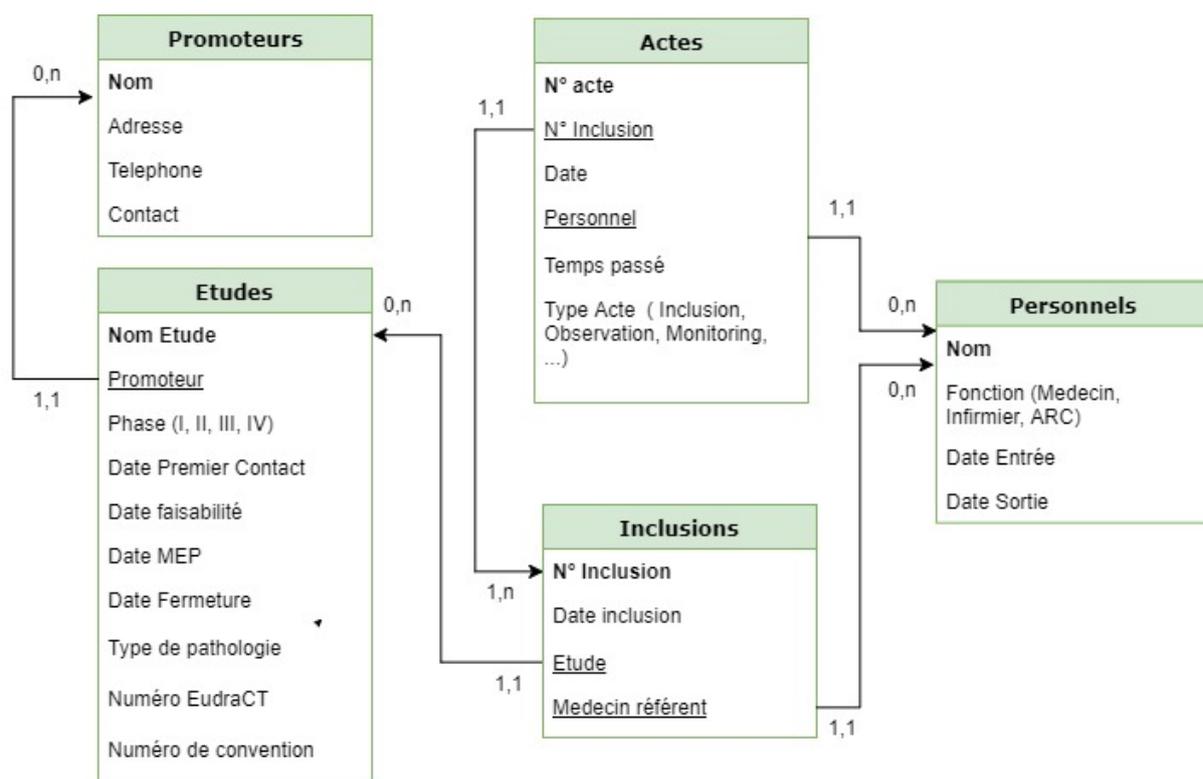


Figure 10 : Modèle logique de base de données des études d'hématologie pédiatrique

L'objectif des tables indiquées dans le schéma ci-dessus est le suivant :

- **Promoteurs** : permet de recenser les différents promoteurs industriels ou institutionnels et leurs contacts
- **Etudes** : donne les informations administratives sur l'étude et recense les inclusions réalisées.

- **Inclusions** : note quelle inclusion appartient à quelle étude et quels actes ont été réalisés pour l'étude.
- **Actes** : recense les différents actes réalisés par étude, ainsi que le temps passé par acte
- **Personnels** : permet d'indiquer le personnel concerné par la réalisation d'un acte de recherche

4. Exploitation des données

Ce système permettrait d'extraire différentes données via des requêtes SQL.

Par exemple :

- **Le nombre d'inclusions réalisées en 2016 par médecin.**

```
SELECT Médecin référent, count (N° inclusion)
```

```
FROM Inclusions
```

```
WHERE Date inclusion BETWEEN '2016-01-01' and '2017-01-01'
```

```
GROUP BY Médecin référent
```

- **Le temps passé par un ARC sur le monitoring des études.**

```
SELECT Sum (Temps passé)
```

```
FROM Actes
```

```
JOIN Personnels
```

```
WHERE nom = 'Cecile Veron' AND Type acte = 'monitoring'
```

Nous pourrions ainsi extraire facilement les données requises dans les bilans d'activité et également effectuer des rapports internes sur le temps passé par acte et par étude, toujours dans l'optique, à terme, de mieux connaître l'activité de recherche clinique et ainsi d'optimiser les ressources.

B. Amélioration Continue et Lean Management

Dans le cas de l'activité de recherche en hématologie pédiatrique, une des principales constatations vis-à-vis de la gestion des essais est le manque de temps consacré à la planification et l'organisation.

En effet, le nombre d'études en cours en 2016 (Figure 6), rapporté au nombre d'ARC, inférieur à deux sur la même année (Figure 9), revient donc pour une personne à gérer une vingtaine d'études. Sachant que toutes les études n'ont pas le même rythme d'inclusions, ni la même charge de travail, il n'est pas actuellement possible d'estimer une répartition équitable des études.

Cependant, force est de constater qu'étant donné le nombre d'études différentes, il semble difficile de maîtriser parfaitement chacune des procédures spécifiques. D'où une nécessité quasi systématique de revenir vers le protocole d'étude, et une perte de temps associée. En effet, la rédaction de procédures, bien que chronophage initialement, permet un gain de temps par la suite et une harmonisation des pratiques.

Il existe une méthode simple pour évaluer et piloter les activités afin d'optimiser le temps passé sur chaque tâche et éviter les pertes de temps qui conduisent à la baisse de qualité du résultat final.

1. Lean Management

Le Lean est une méthode d'amélioration de processus, basée sur l'identification et l'élimination des tâches inutiles considérées comme perte de temps. Il s'agit donc dans un premier temps d'analyser le processus, de définir le temps consacré à chaque étape, et classer les étapes en catégories :

- Indispensable à la réalisation du processus
- Inutile dans le processus mais impossible à éliminer
- Inutile = à éliminer

Prenons l'exemple d'un processus courant de gestion d'un échantillon biologique à envoyer pour stockage à un laboratoire centralisé.

Tableau 4 : Processus d'envoi d'un échantillon de sang

J - 1	1	L'ARC prépare les fiches et étiquette le tube
J - 1	2	L'ARC dépose le tube en HDJ
J - 1	3	L'ARC s'assure que les IDE ont bien planifié le bilan
J 0	4	L'IDE prélève le tube au cours de son soin
J 0	5	L'IDE note l'heure de prélèvement sur la fiche n°1
J 0	6	L'IDE appelle l'ARC pour récupérer le tube
J 0	7	L'ARC vient en HDJ récupérer le tube
J 0	8	L'ARC vérifie et reporte l'heure de prélèvement sur la Fiche n° 2
J 0	9	L'ARC réalise l'envoi du tube
J 0	10	L'ARC prévient le Laboratoire de l'arrivée du tube dans leurs locaux

Dans le processus initial, l'ARC (en bleu) prépare et étiquette le tube à prélever, vérifie les fiches et assure l'envoi des échantillons. D'autre part, Les IDE (en vert) réalisent le prélèvement, notent l'heure, appellent l'ARC, qui vient alors récupérer l'échantillon, contrôle la fiche, et reporte l'heure de prélèvement sur une seconde fiche d'accompagnement des échantillons, puis réalise l'envoi et informe le laboratoire de l'arrivée du prélèvement.

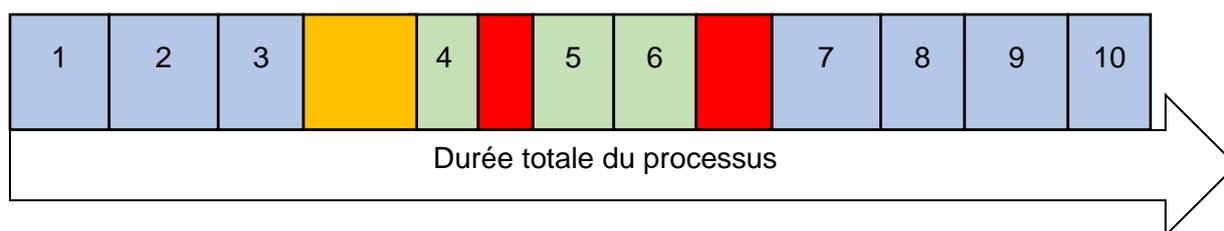
Ce processus contient des temps « perdus » mais indispensable au fonctionnement du service en jaune :

- Délai entre la préparation du tube (J-1) et le prélèvement (J0)

Et d'autre temps « perdus » en rouge qui pourraient être supprimés :

- Délai entre le prélèvement et l'appel si l'IDE a d'autres soins à faire,
- Délai entre l'appel et l'envoi si l'ARC n'est pas disponible tout de suite.

Schéma 1 : Etapes du processus initial



Dans une démarche d'amélioration du processus, ces temps perdus, doivent idéalement être éliminés ou, au minimum, optimisés.

En reprenant les étapes du processus, nous pouvons proposer quelques changements qui permettront de faire gagner du temps à l'équipe.

Par exemple, si l'ARC prépare les tubes pour une semaine au lieu de les préparer au jour le jour, l'étape 1 est plus longue, mais n'est faite qu'une fois dans la semaine, ce qui fait gagner du temps à la fin. Ainsi, le contrôle des bilans journaliers peut être fait par téléphone et ainsi éviter un déplacement, et de nouveau gagner du temps.

Ensuite, lors du recueil de l'heure de prélèvement, le fait de n'avoir qu'une seule fiche de report de l'heure, évite à la fois une source d'erreur de retranscription, et aussi la perte de temps liée au recopiage.

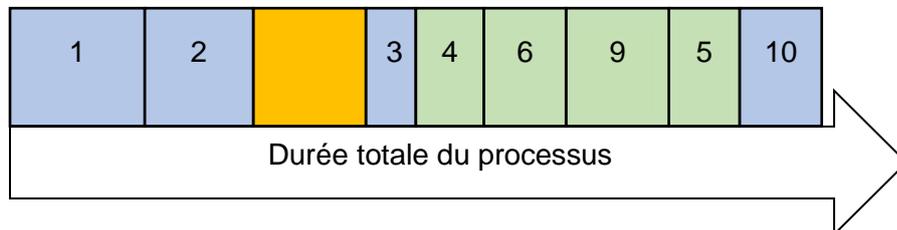
Enfin, si l'IDE réalise elle-même l'envoi du tube en même temps que d'autres envois, cela évite de nouveau à l'ARC de se déplacer, le contrôle peut alors être fait par téléphone et de nouveau faire gagner du temps.

Tableau 5 : Proposition d'amélioration du processus d'envoi d'échantillon

J - 7	1	L'ARC prépare les fiches n° 2 et étiquette les tubes pour une semaine
J - 7	2	L'ARC dépose les tubes de la semaine en HDJ et vérifie la planification des bilans avec les IDE
J 0	3	L'ARC s'assure par téléphone que les IDE ont bien planifié le bilan
J 0	4	L'IDE prélève le tube au cours de son soin
J 0	5	L'IDE note l'heure de prélèvement sur la fiche n°2
J 0	6	L'IDE appelle l'ARC pour prévenir que le prélèvement a été fait
J 0	9	L'IDE réalise l'envoi du tube
J 0	10	L'ARC prévient le Laboratoire de l'arrivée du tube dans leur locaux

Ainsi, en remaniant les étapes et en réattribuant les tâches, on constate immédiatement un gain de temps significatif.

Schéma 2 : Etapes du processus après optimisation



Il faut toutefois tenir compte dans cette méthode d'une certaine difficulté de mise en œuvre liée à la multiplicité des tâches à la fois des ARC et des IDE. Chacun(e) bascule d'une tâche à une autre régulièrement, parfois dans des conditions d'urgence, ce qui peut modifier la réalisation théorique du processus.

Par ailleurs, la modification dans l'attribution des tâches sous-entend que le personnel puisse prendre la responsabilité de cette tâche, soit qualifié pour la réaliser, et donc formé.

2. Formation du personnel

L'attente principale des promoteurs industriels d'essais cliniques de phases précoces est avant tout la fiabilité des données recueillies d'où la recherche de la meilleure qualité et efficacité des ARC sur le terrain.

La formation du personnel est donc indispensable car chaque maillon de la chaîne au cours de la prise en charge des patients participe à la qualité du résultat final.

En hématologie pédiatrique, les formations au personnel sont renouvelées régulièrement, et depuis quelques années, deux cours par an sont dédiés à la recherche clinique afin de sensibiliser les professionnels tels que les infirmières et internes à la pratique des essais cliniques, la réglementation les Bonnes Pratiques Cliniques et la pharmacovigilance. Ces temps d'information et d'échange, permettent de rappeler le rôle de chacun dans les essais et c'est également un moment propice

pour répondre aux questions que se posent souvent le personnel soignant vis à vis des essais cliniques (résultats, contraintes, éthique).

Cependant, la mise en place de ces cours n'est pas toujours facile compte tenu des emplois du temps chargés des différents intervenants, et de la difficulté de mobiliser plusieurs membres d'une équipe soignante pendant les heures de travail.

Une enquête a été menée auprès des internes du service afin d'évaluer l'intérêt de la formation à la recherche clinique dispensée par les ARC.

Un questionnaire (Annexe 1) a donc été remis aux internes des deux services concernés quelques jours avant la formation, afin de cibler les besoins d'une part, et de recueillir la perception quant à cette formation.

Bien que ce questionnaire n'ait eu que peu de réponses puisqu'il n'a été utilisé qu'au cours d'un seul semestre, il a mis en évidence un a priori très positif vis-à-vis de cette formation.

En effet, 6/6 des internes interrogés ont jugé leurs connaissances initiales du milieu de la recherche clinique d'un niveau « moyen » ou « insuffisant » et ont trouvé ce cours utile.

En ce qui concerne les connaissances des termes spécifiques, la plupart ont montré une bonne maîtrise de ces notions avant le cours, sachant déjà définir le rôle de l'ARC, ce qui atteste d'une bonne intégration du personnel de recherche au sein des équipes soignantes. Les notions moins connues au regard du questionnaire sont celles concernant la pharmacovigilance, notamment les règles qui encadrent la déclaration des EIG.

En effet, du point de vue du personnel soignant, la priorité en cas d'EIG n'est pas de documenter l'événement, mais bien de veiller à la sécurité des patients.

Il est donc nécessaire au vu de cette constatation de rappeler que la déclaration des EIG est issue des BPC et que la réglementation des essais cliniques nécessite de respecter des Procédures Opératoires Standardisées (POS).

3. Mise en place d'un système d'Assurance Qualité

En hématologie pédiatrique, de nombreuses procédures existent déjà et sont reprises dans un « guide bleu » rédigé et mis à jour par les médecins du service. Ce guide contient toutes les procédures de prise en charge des patients suivis dans le service, et la conduite à tenir dans la plupart des cas connus.

De même, pour le secteur de greffe qui dispose d'une accréditation JACIE, il existe un « guide jaune » et un système de gestion documentaire spécifique répertoriant les consignes de prise en charge et procédures Qualité spécifiques à l'activité de greffe.

Or pour les études cliniques, il n'existe pas actuellement de système d'Assurance Qualité permettant l'harmonisation des pratiques dans les services et entre les médecins. Cela est en partie dû au fait que, bien que les BPC soient généralement respectées, les procédures ne sont pas toujours connues, ce qui peut laisser place à des déviations, et à terme, risquer de rendre les patients non analysables statistiquement. D'où l'importance d'une standardisation des procédures.

Les études de phase précoce, comme nous l'avons déjà abordé auparavant font l'objet d'une vigilance accrue et de procédures spécifiques. Dans ce cadre, dès la sélection des centres, les promoteurs industriels attendent des centres investigateurs un système d'Assurance Qualité et particulièrement des Procédures Opératoires Standardisées.

Ces POS permettent aux promoteurs de s'assurer que les investigateurs ont connaissance des BPC et de la réglementation en vigueur. Suite aux requêtes des promoteurs industriels, il a donc été nécessaire de mettre en place une démarche Qualité en rédigeant des documents retraçant, par exemple, le circuit de recueil du consentement éclairé et le processus de déclaration des Évènements Indésirables Graves. (Annexe 2)

Par la suite, il semblerait pertinent d'étendre ce système à d'autres procédures récurrentes des études cliniques.

Il est toutefois extrêmement compliqué de mettre en place des procédures liées à des études de phase précoce compte tenu du temps restreint de recrutement, du faible potentiel de patients concernés, et de la diversité des procédures associées.

De même, une autre difficulté dans la mise en place d'un système de gestion documentaire commune telle qu'il existe actuellement avec le dossier partagé sur le serveur de l'hôpital, est l'adaptation aux procédures et pratiques du CIC qui dispose de son propre système de POS, lui-même commun entre les structures du CIC secteur adultes et secteur pédiatrique.

La question se pose alors d'un système d'Assurance Qualité commun à tous les ARC du CHRU. Cela impliquerait une harmonisation des pratiques, extrêmement complexe à mettre en œuvre compte tenu de la diversité des équipes d'ARC au sein des différents services cliniques effectuant des études au CHRU de Lille.

Discussion

Divers débats peuvent s'ouvrir suite aux enjeux apportés par l'instauration du CLIP² au sein du CHRU de Lille et en particulier au sein de l'équipe d'hématologie pédiatrique.

En effet, ces dernières années, aucun projet de nouvelle étude proposé à l'équipe d'hématologie n'a été refusé, dû au fait qu'aucune étude préliminaire aux faisabilités n'est faite et qu'il n'est pas concevable de ne pas donner l'opportunité d'un nouveau traitement aux patients de l'unité. Les conséquences de « dire oui à tout » ne sont cependant pas toujours favorable, car il n'est pas toujours facile de mener un nombre croissant d'études avec un personnel limité et des services annexes eux-mêmes saturés.

Ceci nous amène à nous poser certaines questions quant à l'évolution future de l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique.

Par exemple, au vu du temps consacré à un seul patient inclus dans un essai de phase précoce, et même si cela n'a qu'une faible probabilité de survenue, on peut s'interroger sur la capacité de deux ARC à gérer de multiples inclusions simultanées dans ce type d'étude. Dans ces conditions extrêmes, certaines tâches devront être priorisées par rapport à d'autres, au risque de délaissier certaines études moins actives, quitte à potentiellement rater des inclusions. Et de même, comment maintenir et justifier le recrutement du personnel sur une charge de travail variable et inconstante ?

D'autre part, dans l'hypothèse d'une difficulté à répondre aux conditions requises de réalisation d'essais cliniques de phase précoce, devrait-on craindre une baisse de confiance envers le service et à terme une diminution du nombre de sollicitations des promoteurs ?

En effet, compte tenu des exigences actuelles et grandissantes des promoteurs industriels, une équipe de recherche souhaitant maintenir sa place au niveau national ou même européen, se doit de rester concurrentielle en faisant preuve d'une expertise et qualité de réalisation des essais irréprochable.

De même, la surcharge potentielle du personnel de recherche impliqué dans de nombreux essais n'entraînerait-elle pas à terme un risque pour le patient ?

En effet, il a été montré dans une étude européenne, que la surcharge de travail des infirmières augmenterait le risque de décès des patients [17].

Si le contexte de recherche clinique est différent de celui du soin courant, la problématique reste la même, à savoir comment maintenir une qualité optimale de réalisation des tâches dans un contexte de polyvalence et de multiplication des procédures différentes ?

Par ailleurs, concernant la collaboration avec l'Antenne pédiatrique du CIC, nous avons vu que l'intérêt de partager les compétences, et les ressources est indéniable, même si cela pose parfois d'autres difficultés logistiques et réglementaires comme c'est le cas pour l'autorisation de lieu.

Une solution actuellement envisagée serait de déposer une demande d'autorisation de lieu à l'ARS pour une partie du service d'hospitalisation d'hématologie pédiatrique. Cela semble approprié aux contraintes des études dont les patients nécessitent une hospitalisation, mais toutefois de nouvelles questions se posent.

Dans la mesure où l'équipe de recherche d'hématologie est indépendante du CIC et n'a pas de cadre superviseur, qui serait chargé et habilité à réaliser le dossier, ARC, référents Qualité du pôle Recherche, Cadre du service d'hématologie pédiatrique ?

De plus, des moyens devront être mis en œuvre pour répondre aux exigences de la demande d'autorisation, et là encore, quels moyens et sous quelle supervision ?

Au final, on constate que toute évolution est intrinsèquement liée aux moyens financiers disponibles pour la mise en œuvre des démarches d'amélioration et d'évolution.

Conclusion

Au terme de ce travail d'observation et d'analyse critique de l'activité de recherche clinique dans le domaine de l'hématologie pédiatrique, avant, et après la labellisation CLIP², nous retiendrons qu'il n'a pas été possible de mettre en évidence une augmentation significative de l'activité.

Cependant, au vu des bilans des autres membres CLIP², et en tenant compte des facteurs limitant l'évaluation de l'activité, il est probable que nous n'ayons à ce jour pas encore assez de recul pour distinguer un réel impact.

Toutefois, il est évident que la mise en place, dans l'avenir, de nouvelles études de phase précoce représente un espoir pour les patients, même si cela peut être au prix de difficultés psycho-sociales.

Pour le service et l'équipe de recherche clinique d'hématologie pédiatrique, c'est avant tout un défi, une opportunité d'évolution, et d'amélioration qui va nécessiter l'investissement des membres du personnel dans une démarche d'amélioration continue.

Références

1. Gilles Vassal, Dominique Méry-Mignard, Charles Caulin et les participants à la table ronde n° 4 de Giens XVIII†, *Les essais cliniques en oncologie pédiatrique, Recommandations pour le développement des nouveaux agents anticancéreux* **[en ligne]** PHARMACOLOGIE CLINIQUE Thérapie 2003 Mai-Jui; 58 (3) © 2003 Société Française de Pharmacologie, consultable à l'adresse : <https://www.journal-therapie.org/articles/therapie/pdf/2003/03/THVassal.pdf>
2. Institut National du Cancer - *Les spécificités des cancers de l'enfant et de l'adolescent - Cancérologie pédiatrique*, **[en ligne]** mis à jour le 20/02/2017, consultable à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents>
3. Institut National du Cancer - *Les cancers en France en 2016 : L'essentiel des faits et chiffres* publié en février 2017, collection Les données / Epidémiologie **[en ligne]** mis à jour le 20/02/2017, téléchargeable à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2016-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
4. *Règlement (CE) No 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006*, publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27/12/2006. **[en ligne]** Consultable à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf
5. ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Médicaments en pédiatrie* **[en ligne]** Mis à jour le 25/06/2017, consultable à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0)
6. EUPATI - *Médicament pédiatrique - Plan d'Investigation Pédiatrique*, **[en ligne]** consultable à l'adresse : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/>
7. Legifrance - *Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain*, JORF n°277 du 30 novembre 2006, page 18033, texte n° 64 **[en ligne]** consultable à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256>
8. Société Française De Pédiatrie - Accueil - SFCE **[en ligne]** mis à jour le 16 avril 2015, consultable à l'adresse : <http://sfce.sfpediatrie.com/page/accueil-sfce>

9. Institut National du Cancer – *Les autorisations de traitement du cancer – les établissements autorisés* **[en ligne]** mis à jour le 20/03/2017 consultable à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>
10. Institut national du Cancer - *Cancers des enfants et adolescents : une organisation adaptée - Cancérologie pédiatrique*, **[en ligne]** mis à jour le 20/02/2017, consultable à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Une-organisation-adaptee>
11. Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille – *La recherche au CHRU*, **[en ligne]** consultable à l'adresse : <http://www.chru-lille.fr/recherche/recherche-chru/index.html>
12. Plan Cancer 2009 – 2013 **[en ligne]** téléchargeable à l'adresse : http://www.cnsa.fr/documentation/plancancer20092013_02112009.pdf
13. Plan Cancer 2014 – 2019 **[en ligne]** téléchargeable à l'adresse : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf
14. CLIP² Lille - SIRIC ONCOLille, *CLIP² Lille - présentation* **[en ligne]** consultable à l'adresse : <http://www.oncolille.fr/clip2-lille/>
15. Institut National du Cancer, *Les Centres Labellisés de Phase Précoce (CLIP²) - Structuration de la Recherche Clinique* **[en ligne]** mis à jour le 20/02/2017, consultable à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
16. Le logiciel SIGREC - Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques, CHRU de Lille **[en ligne]** DESC Réanimation, 12/11/2009 consultable à l'adresse : <http://www.chru-lille.fr/~gapicms/fichiers/685/documents/SIGREC.pdf>
17. Prof Linda H Aiken, PhD - *Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries: a retrospective observational study* **[en ligne]** publié dans The Lancet, 25 February 2014 consultable à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581683>

Annexe 1 : Questionnaire sur la Recherche Clinique « Test de connaissance pour les internes de médecine »

Répondre au questionnaire

Page 1 sur 1

Formation à la Recherche Clinique

test de connaissance pour les internes de médecine

Question 1

Avez-vous déjà eu des cours/formation à la recherche clinique ?

- oui
 non

Décocher

Question 2

Comment qualifieriez vous votre niveau de connaissance de la recherche clinique ?

- médiocre
 insuffisant
 moyen
 plutôt bon
 très bon

Décocher

Question 3

Qu'est ce qu'un TEC ou ARC selon vous ?

Question 4

Qu'est ce qu'un investigateur ?

Question 5

Qu'est ce qu'un Evènement Indésirable Grave ?

Question 6

Quelle est la différence entre un EI et un EIG ?

Question 7

Quelle est le rôle de l'interne dans un essai clinique ?

Annexe 2 : Procédure de recueil de consentement éclairé en hématologie pédiatrique

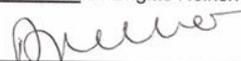
PROCEDURE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE EN HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE

Version 1 du 05/04/2017

Rédaction : Cécile VERON

Relecture : Amandine GORALSKI

Approbation : Dr Brigitte Nelken



1. Le cadre réglementaire

Loi du 9 Août 2004 Art. L. 1122-1-1:

« Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1. Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur. »

Code de Santé Publique :

« Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche interventionnelle ou mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et, le cas échéant, écrit de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur ou d'autres personnes, autorités ou organes désignés pour consentir à la recherche ou pour l'autoriser, dans les cas prévus par le code de la santé publique, est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 € d'amende. »

« Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche interventionnelle ou la recherche mentionnée au 2° d e l'article L.1121-1 du code de la santé publique est pratiquée alors que le consentement a été retiré. »

« Les mêmes peines sont applicables lorsqu'une recherche non interventionnelle est pratiquée alors que la personne s'y est opposée. »

Il s'agit de l'étape fondamentale avant tout acte lié à la recherche

2. Procédure de recueil

L'information doit être donnée au patient (notes d'information adaptées à l'âge) et à ses parents, ou représentants légaux, dès que possible après vérification des critères de participation à l'étude, **par un médecin investigateur, déclaré et formé à l'étude.**

- **Un délai de réflexion** sera laissé aux parents, adapté à l'urgence de la prise en charge, et toutes les réponses à leurs questions devront leur être données.

Une fois l'accord obtenu **des deux parents**, ou du représentant légal, ainsi que de l'enfant (selon l'âge), le médecin investigateur recueillera **l'attestation écrite de l'accord sur le formulaire de consentement.**

- **Une copie du consentement sera remise aux parents** (au besoin, une seconde copie pourra leur être fournie s'ils le souhaitent)
- **L'original sera conservé par le médecin investigateur.**

Dès l'accord écrit obtenu, l'investigateur informera les ARCs en charge de l'étude qui s'assureront de la conformité des documents et effectueront les démarches d'inclusion et de planification des visites et examens spécifiques à l'étude.

Contacts des Attachées de Recherche Clinique :

Cécile VERON poste 31422

Amandine GORALSKI poste 29484

Bureau ARC hémato au CIC : poste 36261

Si impossibilité de joindre les autres numéros : Antenne pédiatrique du CIC poste 46058

Les notes d'informations et formulaires de consentements des différentes études ouvertes en hématologie pédiatrique sont disponibles à plusieurs niveaux :

- A l'antenne pédiatrique du Centre d'Investigation Clinique, dans les classeurs Investigateurs, sur demande auprès des ARCs
- Dans le service d'hospitalisation d'hématologie pédiatrique, dans les classeurs des protocoles (2^{ème} étage JDF, bureau des internes)
- En Hôpital de Jour de pédiatrie (Niveau -1, bureau des internes)
- Accès au X:\Jdf\arc-hemato\rechercheclinique

Résumé

Introduction

En hématologie pédiatrique, la recherche clinique est très présente, mais le faible nombre de patients est un frein au développement de ce secteur. De nombreux moyens sont mis en œuvre pour favoriser l'innovation thérapeutique, et particulièrement en pédiatrie. C'est dans cette démarche que le CHRU de Lille a reçu la labellisation CLIP² de l'INCa en 2015.

Méthode

Une analyse basée sur les bilans d'activité de 2011 à 2016 du service d'hématologie pédiatrique a été menée afin de caractériser l'impact de la labellisation CLIP² sur l'activité de recherche clinique. Différents points ont été abordés tels que le nombre d'inclusions, d'études ouvertes, et de faisabilités. Il a aussi été réalisé une étude sur le personnel de recherche, concernant l'effectif, le temps et type d'activités.

Résultats

Au regard des chiffres, il n'a pas été démontré d'impact sur le nombre d'études, ni d'inclusions. Par contre une diversification des tâches, et une charge de travail augmentée est constatée pour le personnel de recherche, révélatrice d'attentes plus importantes des promoteurs d'essais cliniques de phases précoces.

En réponse à ces constatations, des procédures ont été mises en place, et d'autres ont été proposées.

Conclusion

Cette analyse de l'activité de recherche clinique en hématologie pédiatrique avant et après la labellisation CLIP² a mis en évidence les nouveaux défis auxquels doivent faire face les équipes de recherche afin de maintenir la qualité de leurs activités. Des solutions sont envisageables dans une démarche d'amélioration continue, mais leur mise en place demande un investissement important.

English Synopsis

Background

In pediatric hematology, clinical research is very active, but the lack of patients limits the development in this field. Lots of means are used to promote therapeutic innovation, especially in pediatrics. It is in this purpose that the CHRU of Lille received the CLIP² labeling from the INCa in 2015.

Method

An analysis based on the 2011-2016 activity reports of the pediatric hematology department was carried out to characterize the impact of the CLIP² labeling on the clinical research activity. Different points were discussed, such as the number of inclusions, open studies, and feasibilities. Another study was also carried out on the clinical research staff regarding work time and tasks.

Results

Based on the figures, there has been no evidence of impact on the number of studies or inclusions. Nevertheless, a diversification of tasks and an increased workload is observed for the research staff, revealing increased expectations of the early phase clinical trials' sponsors. Regarding these findings, some procedures have been initiated and some others have been proposed.

Conclusion

This analysis of the clinical research activity in pediatric hematology before and after the CLIP² labeling has highlighted the new challenges faced by research teams in order to maintain the quality of their activities. Solutions can be considered in a strategy of continuous improvement, but their implementation requires a significant investment.