

R

de
recherche

La recherche clinique du CHU de Nantes



Edito

**Le PHRC :
un indicateur très observé !**

Le lancement il y a une quinzaine d'années du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) avec une dotation financière conséquente, suivi de la création des Délégations Régionales à la Recherche Clinique (DRRC), a véritablement permis de lancer une recherche clinique structurée et indépendante. Cette évolution a professionnalisé la recherche clinique, et a logiquement abouti à l'émergence de nouvelles structures comme les Centres d'Investigation Clinique (CIC). Le CHU de Nantes a dès le départ soutenu les développements de la recherche clinique, à la fois sur le plan de la promotion mais aussi sur le plan de l'investigation. La recherche clinique est d'ailleurs une des priorités régulièrement affichées dans les projets d'établissements du CHU de Nantes.

Un indicateur important du dynamisme d'un CHU est désormais représenté par l'obtention des PHRC. En effet le montage et la rédaction de tels projets représentent des étapes très lourdes mobilisant un grand nombre d'acteurs. Bien souvent il s'agit de projets multicentriques, voire internationaux, qui confirment la position de leadership des porteurs de projets. La sélection est dure, et l'obtention d'un PHRC après son passage au Comité Scientifique National constitue donc une réelle reconnaissance. Le CHU de Nantes peut d'ailleurs s'enorgueillir de voir régulièrement monter le nombre de PHRC obtenu chaque année. Ainsi sur les 3 dernières années, le nombre de PHRC obtenu a été de 3, puis de 5 et enfin de 7 cette année. Ce dernier chiffre place notre CHU au 3ème rang des CHU de Province après Lille et Bordeaux. Ces bons résultats sont à mettre sur le compte de la compétence et de l'investissement des praticiens investigateurs et des chercheurs de plus en plus souvent associés, ainsi que des structures mises en place par le CHU pour soutenir ces projets dans toutes leurs phases, de la conception à la valorisation (à l'instar de la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique). Le CHU de Nantes assume ainsi pleinement son rôle de promoteur en menant à bien des projets de plus en plus lourds et complexes (environ 120 études gérées annuellement), et ce dans un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

Professeur S. Bruley des Varannes
Délégué à la Recherche Clinique

**ACTUALITE : Un nouveau cadre
juridique pour la recherche clinique**

- **Les CPP** ■■■■ p.2
- **Le pharmacovigilant** ■■■■ p.3

APPELS D'OFFRES

- **Résultats du PHRC 2006** ■■■■ p.4

EN BREF

■■■■ p.4

ACTUALITÉ : Un nouveau cadre juridique pour la recherche clinique :

Depuis le 27 août 2006, la quasi totalité des décrets d'application relatifs à la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20 CE est parue.

Parmi les principaux changements apportés au dispositif de la loi Huriet Sérusclat figurent :

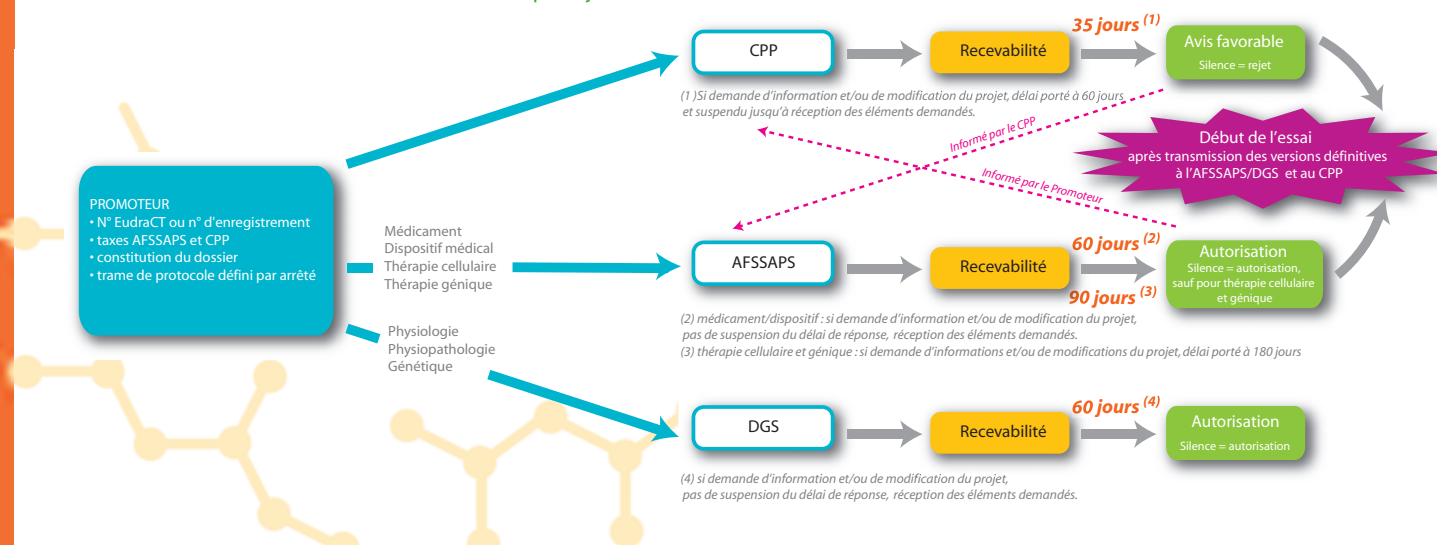
- le régime d'autorisation se substituant au régime déclaratif
- la transformation des CCPPRB en CPP, avec une composition élargie et un champ de compétences étendu
- la suppression de la distinction entre recherches avec/sans bénéfice individuel direct au profit d'une balance BENEFICE/RISQUE
- la distinction de différentes typologies de recherche
- le renforcement des obligations incombant au promoteur (soumission au CPP, obligations de pharmacovigilance, transmission d'un rapport final à l'autorité compétente et au CPP...) d'où un allègement pour les investigateurs
- l'inclusion obligatoire du premier patient dans l'année suivant les autorisations obtenues pour la recherche sous peine d'annulation de ces autorisations

		CPP	Autorité compétente	CCTIR*/CNIL
Recherche sur l'être humain	Recherche biomédicale	avis favorable obligatoire	autorisation AFSSAPS/DGS	aucun avis/autorisation sauf cas particulier
	Recherche non interventionnelle	aucun avis	aucun avis	aucun avis/autorisation sauf cas particulier
	Recherche en soins courants	avis consultatif	aucun avis	aucun avis/autorisation sauf cas particulier
Collection d'échantillons biologiques (hors recherche biomédicale)		avis consultatif	Dossier DRASS	avis/autorisation obligatoire
Recherche sur données		aucun avis	aucun avis	avis/autorisation obligatoire

*CCTIR : comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche

Retrouvez dans la rubrique « en bref » tous les liens utiles vers les textes réglementaires relatifs à la nouvelle réglementation

Modalités de soumission d'un projet de recherche biomédicale



Les CPP :

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) remplacent les anciens CCPPRB et se répartissent en sept interrégions sur le territoire national. Les six CPP agréés pour l'interrégion ouest (Tours, Angers, Poitiers, Nantes, Rennes et Brest) permettront de mieux réguler la charge de travail des comités des régions Bretagne, Centre, Pays de la Loire et Charente.

En fonction de l'activité des différents CPP, un dispositif de quotas de dossiers à traiter va être mis en place au sein des interrégions.

La composition des CPP passe de 12 à 14 membres. Les grandes modifications concernent la participation de deux représentants des associations de malades et d'usagers du système de santé ainsi que la présence d'une personne compétente en bio-statistiques ou épidémiologie.

Le rôle des CPP :

La loi du 9 août 2004 implique des modifications importantes du rôle des CPP. Leur rôle devient non plus consultatif mais décisionnel, puisqu'un avis favorable du CPP devient obligatoire pour débiter une recherche clinique.

Le rôle initial des comités est de rendre leur avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes et de l'obtention des consentements éclairés.

Désormais, les CPP évaluent également la pertinence scientifique de la recherche clinique, la méthodologie, la balance bénéfice/risque et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.

Ils doivent être informés par le Promoteur des événements indésirables graves attendus et inattendus survenant au cours de la recherche ainsi que des faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes. Ils doivent être informés de l'issue de la recherche.

Fiche métier

le pharmacovigilant essais cliniques

Introduction : La présence d'un référent de pharmacovigilance auprès du promoteur d'essais cliniques, industriel ou institutionnel, découle de l'application de la directive européenne de 2001 tout récemment adaptée à la législation française. Ces textes accroissent la responsabilité du promoteur dans le recueil, l'analyse et la gestion des événements indésirables. Ils imposent la transmission des informations de sécurité vers les autorités européennes, françaises, le comité de protection des personnes, les investigateurs et les participants à l'essai selon des modalités et des délais stricts.

Recherche biomédicale interventionnelle :

tout essai clinique, de la phase I à la phase IV, un ou plusieurs produits, avec ou sans AMM
évaluation de la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité, la tolérance.

Cibles : médicaments, produits de thérapie cellulaire ou génique, dispositifs médicaux, cosmétiques

Médicament (produit) expérimental (PE) : médicament (produit) testé ou son comparateur (y compris placebo)

Documents : résumé des caractéristiques du produit (RCP) déposé pour l'AMM, notice d'utilisation pour les dispositifs CE, Brochure investigateur (informations du propriétaire du produit)

Notification : transmission de l'événement indésirable à la structure de pharmacovigilance

Événement indésirable (EI) : toute manifestation nocive survenant chez une personne participant à la recherche

Événement indésirable grave (EIG) : décès, mise en jeu du pronostic vital, handicap ou malformation congénitale, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Effet indésirable : événement nocif pour lequel un lien de causalité avec le PE est suspecté

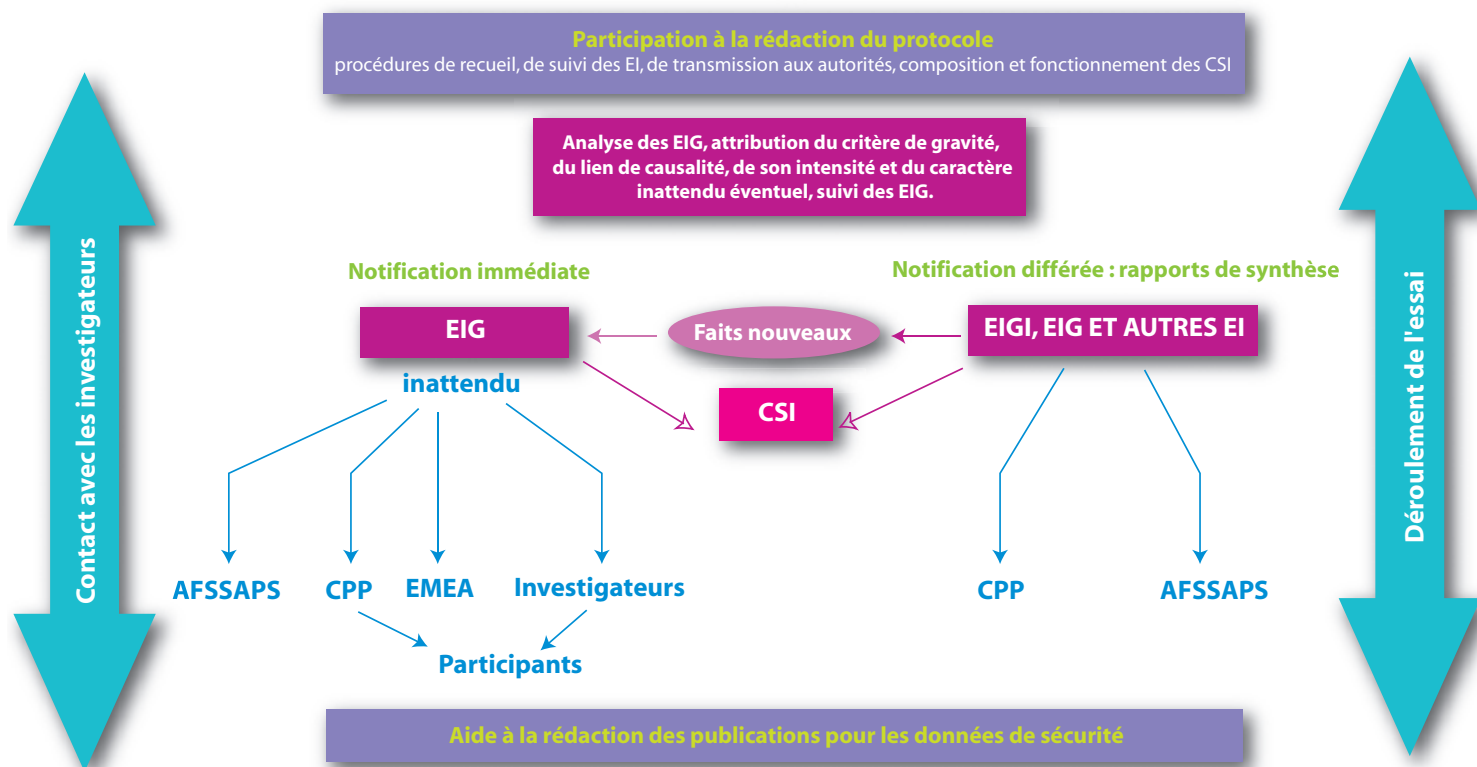
Effet indésirable inattendu : description nouvelle dans sa forme, son intensité, sa durée ou sa fréquence

Fait nouveau : EI inattendu ou modification de la balance bénéfice /risque

Comité de surveillance indépendant (CSI) : comité constitué par protocole chargé d'analyser les EIG au regard de la recherche. Peut décider d'interrompre prématurément la recherche.

Le pharmacovigilant auprès de la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique participe à la rédaction des protocoles en matière de gestion de sécurité : il apporte son aide aux investigateurs dans la définition des effets attendus et la proposition de procédures adaptées à l'essai. Au cours du déroulement de l'essai, en collaboration avec les ARC, il reçoit, analyse et complète les déclarations d'événements indésirables. Formé à la pharmacologie, aux méthodes d'imputabilité et à la base européenne Eudravigilance, il définit la relation de causalité entre l'événement, le produit, et le protocole, ainsi que la graduation de ce lien (douteux, plausible, vraisemblable). Il s'assure du respect des délais de transmission et du contenu des déclarations aux différents destinataires, du suivi des événements auprès des investigateurs. Il rédige les rapports de synthèse semestriels et annuels. Il est pour l'autorité de santé la personne « responsable » de la sécurité au nom du promoteur.

Pharmacovigilant essais cliniques



Textes de référence : Dir européenne 2001/20/CE, loi santé publique 09/08/04, décret 26/04/06, arrêtés des 19/05/06, 24/05/06, 16/08/06, Bonnes pratiques des essais cliniques (Afsaps)

Docteur Anne CHIFFOLLEAU, responsable pharmacovigilant de la CPRC



Résultats du PHRC 2006

1 - Résultats de l'appel à projets national (APN)

8 projets retenus sur 21 (7 pour le CHU et 1 pour le CRLCC) - Budget attribué : 2 106 000 € (dont 204 000 € attribués pour le Centre Thématiques de

Recherche et de Soins)

Avec 7 projets retenus, le CHU de Nantes arrive en 4^e position au plan national, après l'AP-HP, le CHU de Lille et le CHU de Bordeaux.

• 20-1 Dr Delaunay - CHU Nantes - IRCNA

Etude multicentrique de phase III randomisée ouverte testant l'efficacité du gemtuzumab (MYLOTARG) en association avec la chimiothérapie intensive chez les patients de 18 à 60 ans atteints de leucémie aiguë myéloblastique avec cytogénétique intermédiaire

• 20-4 Dr Méchinaud - CHU Nantes - IRCNA

International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukaemia

• 20-6 Pr Avet-Loiseau - CHU Nantes - Pôle de Biologie

Etude de pharmacogénomique intégrée visant à prédire, chez les patients atteints de myélome multiple inclus dans le protocole IMF 2005-01, la réponse aux traitements d'induction VelcadeR-Dexaméthasone ou VAD

• 20-13 Dr Rio - CRLCC René Gauducheau

Etude clinique et radiobiologique multicentrique de phase II évaluant la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée avec irinotecan (CamptoTM) concomitant dans le traitement des métastases hépatiques et/ou pulmonaires, non opérables ou récidivantes après chirurgie de cancers colo-rectaux

• 20-15 Dr Weber - CHU Nantes - Pôle Tête et Cou

Phénotypage et génotypage des patients atteints d'une amaurose congénitale de Leber ou d'une dystrophie rétinienne sévère précoce en vue d'un essai clinique de thérapie génique

• 20-18 Pr Esnault - CHU Nantes - Institut ITER

Behaviour and Cognitive evaluation for Dialysis Elderly patients (BCDE)

• 20-19 Pr Darmaun - CHU Nantes - IMAD

Effets à long terme d'une nutrition hyperprotéique en période néonatale chez le nouveau-né atteint de retard de croissance intra-utérin

• 20-21 Pr Galmiche - CHU Nantes - IMAD

Coloscopie par vidéocapsule versus coloscopie standard. Comparaison intra-individuelle chez le sujet à risque moyen ou élevé de cancer colorectal

2 - Résultats de l'appel à projets interrégional (API)

5 projets retenus sur 13 - Budget attribué : 291 000 €

• GO-24 Pr Mahé - CHU Nantes - Pôle Anesthésie - Réanimation

Effet du traitement par faible dose d'hydrocortisone sur l'incidence des pneumopathies nosocomiales chez les polytraumatisés développant une insuffisance surrénale relative

• GO-26 Dr Cariou - CHU Nantes - Institut du Thorax

Etude du rôle de PCSK9 et FXR dans la physiopathologie des dyslipidémies mixtes associées à l'insulinorésistance chez l'homme

• GO-29 Pr Lemarchand - CHU Nantes - Institut du Thorax

Thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque chronique d'origine ischémique : administration endocardique de cellules souches mésenchymateuses autologues

• GO-32 Pr Vénisse - CHU Nantes - Pôle Psychiatrie

Description d'un échantillon de joueurs pathologiques et à risque, suivis dans une structure de soins spécialisés en addictologie

• GO-33 Pr Dantal - CHU Nantes - Institut ITER

Optimisation de la prise en charge de patients transplantés rénaux pour hyalinose segmentaire et focale primitive - Constitution d'une banque de matériel biologique (bio collection)

En bref

Congrès - colloque

• Séminaires de méthodologie de la recherche clinique
CHU de Nantes - facultés de médecine
et de pharmacie : de janvier à mai 2007
Renseignements et inscriptions :
A. COULON : 02 40 08 71 77

• Cellules souches : du concept à la clinique
Evry : 4-9 décembre 2006
Montpellier : 18-22 décembre 2006
www.inserm.fr/rh/ecole_inserm/ateliers/

• 3^e séminaire scientifique de Pharmacopépidémiologie
Paris, Cité Internationale Universitaire,
24-25 mai 2007
Organisé par l'ADELF et AFCRO
Pour tout renseignement complémentaire :
Dr Agnès Charlemagne
colloque-pharmacoeconomie2007@cemka.fr

• 16^e Colloque annuel de la Conférence Nationale
des Comités de Protection des Personnes - CNCP
Nice : juin 2007
cpp.med.univ-tours.fr

• The 9th Annual Ethical issues in international
Health Research Workshop
Harvard School of Public Health
Boston, Massachusetts
June 11-15, 2007
www.hsph.harvard.edu/bioethics/

R de Recherche est à votre écoute

à l'adresse suivante :
rderecherche@chu-nantes.fr

Prochain numéro : mai 2007

Liens utiles :

Nouveau cadre juridique :
www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/
www.legifrance.gouv.fr/
agmed.sante.gouv.fr/ (doc./publication)
Retrouvez tous les textes réglementaires sur le site
de la recherche clinique au CHU de Nantes accessible sur intranet : Métier / Recherche Clinique

Prochains appels d'offres

PHRC national 2007 : date limite de dépôt des
dossiers à la DHOS : 10 janvier 2007. Aucun
protocole ne pourra être pris en compte au delà du
03 janvier 2007.
Appel d'Offre Interne 2007 : dépôt des dossiers
2^e trimestre 2007



Directeur de publication : Pierre GUSTIN
Responsable de publication : Thierry BIAIS
Rédacteur en chef : Anne OMNES
Comité de rédaction : Peggy AGNEAU, Annick COULON, Céline MEROUZE, Tanguy ROMAN
R de Recherche remercie pour leur précieuse collaboration : Pr S. Bruley des Varannes, Dr A. Chiffolleau
Tiré à 1 200 exemplaires
Maquette et mise en page : Agence Repères 02 28 07 28 07