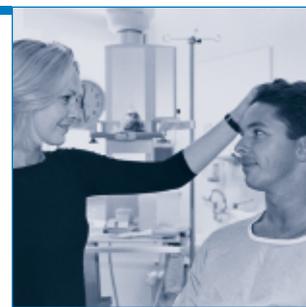


Rôle de l'infirmière de recherche clinique en milieu hospitalier

Lydie LERAT - Transplantation rénale - CHU - 44 - NANTES



Le poste d'infirmière de recherche clinique a été créé dans un but de coordination d'un contrat moral, scientifique et financier entre 3 partenaires différents dans un cadre juridique.

Ces 3 partenaires sont :

- **Le laboratoire** ou promoteur qui initie et finance l'étude. Il est responsable du médicament.

Ses objectifs sont :

- évaluer,
- contrôler,
- rendre des résultats fiables, crédibles pour en obtenir une analyse finale de qualité,
- établir la fiche d'identité du produit,
- et surtout d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché A.M.M. du médicament.

- **Le médecin investigateur** qui organise et dirige les travaux. Il est responsable de son patient.

Selon la déclaration d'Helsinki. Finlande. 1964, sa devise est : "la vie de mon patient doit être ma première considération".

Ses objectifs sont :

- de mettre en place une méthodologie rigoureuse pour respecter les bonnes pratiques cliniques,
- et surtout de ne faire prendre aucun risque au patient.

- **Le patient :**

Il doit être informé et doit signer le consentement.

Pour mieux comprendre le rôle de l'IDE de recherche il nous a paru indispensable d'évoquer :

→ **Le cadre juridique des essais cliniques : est représenté par la loi Huriet ;**

Dans un premier temps nous définissons la loi avec :

- Les différentes sortes de recherches.
- Les populations vulnérables.
- Et les comités d'éthiques appelés CCPPRB (comité consultatif pour la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale).

Dans un deuxième temps nous présentons
→ **Les essais cliniques avec le parcours d'une molécule de sa conception à sa commercialisation**

Puis nous terminons par

→ **La fonction clinique et soin de l'infirmière de recherche clinique**

Ceci vous permettra de mieux comprendre les objectifs et les soins qui en découlent dans un but de qualité d'une part et de protection du patient d'autre part.

LE CADRE JURIDIQUE

La loi Huriet (20 décembre 1988)

Définition : cette loi s'applique à tous les essais ou expérimentations en vue du développement des connaissances biologiques et médicales.

Elle a pour objectif la protection des personnes qui se prêtent à la recherche clinique.

IL EXISTE 2 SORTES DE RECHERCHE BIOMÉDICALE :

1) La recherche biomédicale, avec bénéfice individuel direct, qui s'effectue : dans différents secteurs comme en radiologie (c'est exploratif), en préventif (pour les vaccins), en curatif (en secteur hospitalier).

2) Par opposition à la recherche biomédicale, sans bénéfice individuel direct, qui s'applique en général sur des sujets sains pour évaluer la tolérance mais qui peut s'appliquer aussi sur des sujets malades du fait des pathologies comme en immunologie, cancérologie dont la finalité n'est pas thérapeutique mais dont le bénéfice sera différé dans le temps.

Protection des populations vulnérables

Il existe 3 catégories de personnes dites protégées par la loi Huriet :

- Les femmes enceintes ou qui allaitent.
- Les personnes privées de liberté par décision judiciaire.
- Les mineurs ou les incapables majeurs sous tutelle.

La loi Huriet précise que la recherche sans Bénéfice Individuel Direct ne doit présenter :

- Aucun risque prévisible pour la santé.
- Elle doit être utile à améliorer les connaissances scientifiques.

Ex : sur la grossesse, l'accouchement, l'handicap, la maladie psychiatrique, si elle ne peut pas être réalisée autrement.

CCPPRB (COMITÉ CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRÊTENT À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE)

- Chaque comité est représenté par 12 personnes qualifiées en matière de recherche ayant une expérience approfondie dans le domaine médical ou juridique ou social.
- Les Comités sont nommés par le ministère de la santé et siègent en général dans l'hôpital régional s'il y a une convention de passée, si non ils siègent dans les DRASS ou DASS.
- Leur mission est d'assurer que les projets de recherche respectent les conditions dictées par la loi (c'est le médecin coordinateur qui dépose un seul dossier par essai dans le comité de son Hôpital).

Cela implique de donner son avis sur :

1) **La rigueur scientifique :**

Le comité vérifie :

- s'il y a une expérimentation pré-clinique suffisante,
- l'état des dernières connaissances scientifiques réalisées,
- la pertinence et l'objectif du projet,
- s'il y a des locaux et plateaux techniques adaptés à l'application des essais pour la sécurité du patient (service d'urgence ou de réanimation à proximité),
- la qualification des investigateurs (C.V., expérience dans les essais cliniques).

2) **De garantir la protection des personnes :**

Le comité vérifie :

- les critères de sélection des patients,
- les actes effectués en quantité, en rythme, en risque, en danger éventuel,
- les contraintes c'est-à-dire le nombre de consultations obligatoires, les examens inhabituels ou invasifs,
- les modalités d'information et de recueil du consentement : par qui, comment, consentement simple, adapté à une meilleure compréhension pour le patient,
- l'existence d'une copie d'assurance.

• **Le comité évalue le bénéfice escompté et le risque encouru.**

Aucun essai clinique ne peut commencer sans l'avis du comité d'éthique sous peine de sanctions pénales :

- 3 ans d'emprisonnement, article 209 19 CSP (code de la santé publique).
- Amende.
- Interdiction des droits civiques.
- Interdiction d'exercer pendant 5 ans.

Après avoir vu le cadre juridique nous allons aborder les essais cliniques.

LES ESSAIS CLINIQUES

Avant d'être commercialisés, les médicaments doivent subir une série de tests sur l'animal puis sur l'être humain.

Voici les différentes phases des essais cliniques :

ETUDE PRÉ-CLINIQUE

in vivo et in vitro chez l'animal (dite pré-requis).

Objectifs :

Évaluer l'efficacité (molécule prometteuse).

Évaluer la sécurité du produit.

Chez les primates il y a différentes études :

- Étude de toxicité aiguë (les surdosages après injection, les effets secondaires, les organes lésés).
- Étude de toxicité chronique (les surdosages après doses répétées du produit, les avantages et les inconvénients des formes galéniques).
- Étude de reproduction (les effets sur la fertilité, le développement du fœtus et du nouveau-né).
- Étude de cancérogénèse (la détection des cellules cancéreuses).
- Étude de mutagénèse (les modifications cellulaires, les transmissions génétiques).
- Étude pharmacodynamique (le mécanisme d'action).
- Étude pharmacocinétique (l'absorption, la diffusion, l'élimination et le métabolisme du produit).

Les pré-requis permettent de débiter les premières études de tolérance de phase I chez l'homme.

ÉTUDE DE PHASE 1

Il y a 2 cas.

Cas n°1 : 1^{ère} administration chez l'homme sain

Conditions requises : un questionnaire puis un examen médical et biologique sont effectués :

- il doit être majeur en bonne santé, affilié à la sécurité sociale,

- il est inscrit sur le fichier national des personnes qui se prêtent à la recherche,
- il reçoit une indemnité compensatrice des contraintes du protocole (maximum 25000 F/an exonérés d'impôts).
- L'essai doit être fait dans un établissement habilité pour sa sécurité.

Tout sujet sain peut participer à une étude de tolérance (Ex : sur des somnifères, des antalgiques, des antihistaminiques, les vaccins, etc...) sans attendre aucun bénéfice thérapeutique.

Ce sont les seules études rémunérées.

Les objectifs de cette étude sont :

- Évaluer la tolérance clinique et biologique.
- Étudier le mécanisme d'action du produit.
- Étudier la relation effets/doses. Car on augmente les doses progressivement jusqu'aux premiers effets secondaires.
- Étudier la pharmacocinétique (A, D, M, E) c'est-à-dire l'administration, la distribution, le métabolisme, l'élimination pour optimiser les voies d'abord.

Rappels d'immunologie :

Avant de vous parler du 2^e cas voici un bref rappel :

En transplantation d'organes, le traitement antirejet a 2 missions :

- 1 - Ne pas trop baisser les défenses immunitaires qui nous protègent des infections opportunistes (virus et bactéries) c'est l'immunité dite non spécifique, rôle phagocytaire.
- 2 - Bloquer la fabrication des anticorps par la non-reconnaissance du greffon, c'est l'immunité dite spécifique.

Les lymphocytes sont les seules cellules qui reconnaissent les antigènes grâce à des récepteurs de surface ; ceux-ci transmettent des messages et déclenchent la fabrication des anticorps, ce qu'il faut éviter. La greffe d'organe entraîne des réactions immunologiques complexes.

L'objectif thérapeutique sera :

- de baisser la stimulation antigénique
- de baisser la réponse immunitaire (fabrication d'anticorps), tout en préservant l'immunité non spécifique.

Cas n°2 : c'est la 1^{ère} administration chez l'homme malade, dans le cadre de certaines pathologies.

En immunologie ou en cancérologie car il est bien évident qu'il n'est pas possible d'étudier la tolérance du produit antirejet ou cancéreux chez le sujet sain du fait de

la maladie. Les objectifs restent les mêmes mais dans ce 2^e cas, on veut connaître la tolérance en tenant compte de la maladie et de ses interactions.

Exemple : Etude RAD W 102 E 00 ; c'est un antibiotique de la famille des macrolides, analogue de la rapamycine.

C'est un traitement anti-rejet différent de la ciclosporine et du tacrolimus. Il est moins néphrotoxique.

La méthodologie de cette étude :

- Étude multicentrique,
- 21 patients greffés rein depuis 18 mois en moyenne ont participé,
- la durée du traitement était de 28 jours,
- chaque greffé est venu tous les 2 jours pendant 40 jours pour une visite médicale + un bilan clinique et biologique ; la dose était augmentée progressivement jusqu'aux premiers effets secondaires,
- ils ont été hospitalisés 3 fois pour effectuer les cinétiques à J0, J21 et J28.

Les résultats ont montré :

- une bonne tolérance clinique et biologique,
- la dose maximale tolérée.

Phase I conclusion

On n'attend aucun bénéfice à titre thérapeutique.

- À la fin de cette phase on connaît la tolérance du médicament, la dose minimale et maximale tolérée, la cinétique et la dynamique du produit chez le sujet sain ou sur le sujet dit malade.

- **Mais** on ne connaît pas l'activité thérapeutique ni l'incidence de la maladie.

Nous passons à la phase II

PHASE II

C'est la 1^{ère} étude d'efficacité sur un nombre limité de patients.

Étude dont on attend un bénéfice individuel direct à titre thérapeutique, donc de mettre en évidence l'efficacité du médicament.

Les objectifs sont :

- Confirmer la tolérance clinique et biologique chez le malade.
- Étudier la cinétique et la dynamique du produit en tenant compte de la maladie et des interactions médicamenteuses.
- Évaluer la dose seuil bien tolérée et efficace.
- Mettre en évidence les effets indésirables
- Étudier les formes galéniques. (per os, IM, IVD, IVL, SC).

Phase II conclusion

- Grâce à la phase I on connaît la tolérance.

- Grâce à la phase II, on connaît l'efficacité du produit.
- On confirme la dose tolérée et efficace mais seulement sur un petit nombre de malades.

Nous passons à la phase III

PHASE III

Étude dite **pivot** sur une plus grande population.

Sur des sujets à risque comme :

- les enfants,
- les insuffisants rénaux ou hépatiques,
- les personnes âgées.

L'objectif est :

Effectuer des essais comparatifs à des traitements connus, multicentriques, randomisés.

Exemple protocole du Sirolimus : c'est un antibiotique de la famille des macrolides découvert en 1970, il inhibe l'activation des lymphocytes.

Le mécanisme est différent de la ciclo ; il est moins néphrotoxique.

La méthodologie :

L'étude en cours est une étude ouverte ; le médecin sait ce que prend le patient, elle est randomisée et comparative avec la ciclo.

Tous les patients greffés ont reçu une trithérapie avec néoral, corticoïdes et sirolimus dès J0.

Puis, à 3 mois de la greffe, le traitement a été randomisé c'est-à-dire, tiré au sort ; le groupe A a gardé le même traitement et le groupe B a arrêté le néoral progressivement sur 2 mois, avec une adaptation du sirolimus suivant les taux résiduels.

L'objectif principal :

est d'évaluer l'équivalence des taux de survie du greffon 12 mois après la transplantation chez des greffés sous néoral ou sous sirolimus.

Les objectifs secondaires sont de :

- Comparer l'incidence des rejets aigus et chroniques.
- La survie des greffons.
- L'étude n'étant pas terminée nous pouvons simplement constater une bonne tolérance clinique, biologique et une bonne fonction rénale dans les 2 groupes.

Phase III - Conclusion

Cette étude permet de confirmer sur une plus grande population :

- La tolérance.

- L'efficacité.
- Les propriétés pharmacologiques.
- Les indications thérapeutiques.
- Les précautions d'emploi.
- Les effets indésirables.

Elle permet d'établir la fiche d'identité du médicament.

En résumé voici la liste des médicaments **antirejets** utilisés en induction puis en entretien ou en traitement du rejet aigu :

- Corticoïdes : anti-inflammatoires arrêtés vers le 2^e mois.
- Sérum anti-lymphocytaire de lapin ou de cheval en traitement préventif ou curatif du rejet. Traitement de 10 jours.
- OKT 3 pour les 2^e greffes ou traitement du rejet aigu.
- Simulect en induction à J.0 et J.4.
- Prograf pour les 2^e greffes.
- Néoral pour tous, dès J.0.
- Cell-cept dès J.0.
- Sirolimus à titre compassionnel en attendant sa commercialisation en Europe.

L'ensemble de ces études constitue le dossier A.M.M. qui sera expertisé par l'agence du médicament afin d'en évaluer les bénéfices/risques. Ce dossier comporte :

PHASE IV

Étude de pharmacovigilance qui permet un **contrôle permanent du médicament après la commercialisation.**

Les objectifs sont :

- D'évaluer l'imputabilité c'est-à-dire la causalité du médicament par rapport à l'effet indésirable.
- Afin d'affiner la connaissance du médicament.
- Afin de modifier ou ôter l'A.M.M. si besoin.

C'est pourquoi

→ tout médecin

→ pharmacien

→ chirurgien dentiste

doit déclarer tout événement notable au centre de pharmacovigilance du CHU.

En troisième partie voici les fonctions de l'infirmière de recherche qui se divisent en une fonction clinique de coordination et une fonction soin de formation.

Si l'on reprend le décret n° 81-539 du 12 mai 1981, la fonction infirmière comprend l'analyse, l'organisation et l'évaluation des soins infirmiers et leur dispense soit sur prescription médicale, soit dans le cadre du rôle propre de l'infirmier.

L'extrait d'avril 1981 rajoute "un infirmier participant à des recherches biomédicales

doit le faire dans le respect des dispositions du livre II bis du code de la santé publique vis à vis du devoir envers les patients".

FONCTION CLINIQUE

→ AUPRÈS DU PROMOTEUR

Objectif = **étude de qualité**

Rôle délégué sous la responsabilité du médecin investigateur.

Le rôle de l'IDE est :

- D'accueillir les ARCS (assistants de recherche clinique).
- De leur mettre à disposition les dossiers-sources, c'est-à-dire le dossier du patient, courrier, radio, compte-rendu opératoire ou d'hospitalisation car il vérifie, contrôle, valide les données du Case Report Form remplies par l'IDE et le médecin. C'est un dossier anonyme qui est ouvert pour chaque patient inclus.

Toute donnée doit être justifiée.

Le cahier d'observation représente :

- les antécédents médicaux et chirurgicaux du greffé,
- les données immunologiques et sérologiques donneur/receveur,
- les renseignements opératoires,
- les résultats cliniques et biologiques de chaque visite prévue au protocole avec les dates de début et fin, les doses et indications de tous les traitements,
- tous les effets indésirables (rejet, infection, hospitalisation, etc...) avec l'imputabilité/au traitement expérimental, la sévérité, la durée et la finalité de l'événement,
- ensuite, il vérifie la cohérence des données, puis il fait un rapport de chaque visite.

→ AUPRÈS DU MÉDECIN

Objectif = **appliquer les bonnes pratiques cliniques.**

Dans un cadre hospitalier ce poste nécessite rigueur et neutralité.

- L'IDE contrôle le respect des critères d'inclusion,
- que l'information et le consentement préalables ont bien été recueillis par le médecin,
- elle met à jour les C.R.F. pendant toute la durée de l'essai,
- elle déclare tout événement imputable ou non au médicament expérimental,
- le médecin confirme l'exactitude et la qualité des données, il juge la sévérité, l'imputabilité liée au médicament ou non et l'action entreprise pour tout événement significatif,

- elle assure l'archivage des dossiers selon les textes officiels.

→ AUPRÈS DU PHARMACIEN

Responsable de la délivrance du médicament.

L'objectif : éviter l'erreur d'attribution car ce sont des médicaments expérimentaux qui nécessitent une procédure particulière.

Aucune erreur d'attribution n'est permise. L'infirmière doit connaître :

- la liste des médecins habilités à prescrire,
- l'ordonnance particulière réservée aux essais et son renouvellement,
- la présentation et conditionnement spécifique (cp, gélules, placebo, perfusion, la durée, la dilution...)

→ AUPRÈS DES LABORATOIRES DE BIOLOGIE ET DE RADIOLOGIE

L'objectif : assurer et effectuer des examens inhabituels au service.

L'infirmière établit la procédure à suivre : coordonnées des intervenants ou des transporteurs, leur numéro de téléphone, les bons ou les courriers spécifiques à remplir etc, le circuit des échantillons.

Elle établit la procédure pour des envois de prélèvements (sang en général) vers l'étranger (tubes et bons particuliers, transporteurs ceci s'appelle une biologie centralisée dont le but est d'éviter des biais techniques, des variations de résultats).

Tous les centres participants ont la même procédure.

→ AUPRÈS DU PATIENT

Objectif : compléter les informations médicales et être disponible pendant toute la durée de l'étude.

Je vois chaque patient pendant son hospitalisation pour compléter les informations sur la greffe et les protocoles car ils sont très anxieux et se sentent cobayes.

Ils sont fiers de participer à partir du moment où ils ont confiance car le risque zéro n'existe pas. La présence d'une IDE dédramatise les protocoles.

• Je complète donc l'information et vérifie la signature du consentement ; celui-ci est :

- Libre.
- Éclairé.
- Exprès.
- Donné par écrit.
- Transposé sur un formulaire en 2 exemplaires. Un pour le promoteur et un pour le patient.

• Il doit comporter 14 informations

- Objectif.
- Justification.
- Méthodologie.
- Bénéfice attendu.
- Risques connus et/ou potentiels.
- Contraintes.
- Durée.
- Modalités.
- Possibilité de refus ou de retrait à tout moment de l'étude.
- Conduite à tenir en cas d'événement indésirable.
- Avis favorable du comité.
- Existence d'une assurance.
- Saisie informatique et traitement des données anonymes.

LA FONCTION SOIN

C'est un rôle d'information de l'équipe soignante afin d'intégrer les essais cliniques aux soins et un rôle soignant auprès des patients.

PREMIÈRE ÉTAPE : FAISABILITÉ DU PROTOCOLE

Les protocoles sont édités en anglais et représentent l'étude dans sa globalité ; il faut donc en faire une synthèse car plus une étude est précoce dans son développement plus elle sera complexe car il y aura plus de soins IDE (constantes, cinétiques, surveillance).

La synthèse se fait par une lecture et une compréhension du protocole pour évaluer la faisabilité pratique du protocole, pour évaluer la surcharge de travail sinon les examens ne seront pas faits correctement, en respectant l'organisation du service et en donnant la priorité aux urgences médicales par rapport aux essais cliniques.

2^E ÉTAPE : LA MISE EN PLACE DU PROTOCOLE

Elle se fait par une information et une formation de l'équipe soignante des différents services (hospitalisation, consultation) en expliquant le pourquoi, le comment, le but des examens et des soins particuliers et de la surveillance qui en découle, en définissant les tâches de chacun.

Lorsqu'il y a une surcharge de travail, j'effectue certains essais, surtout lorsqu'il y a des cinétiques.

3^E ÉTAPE : ÉLABORER DES OUTILS DE TRAVAIL ÉCRITS ET INFORMATISÉS

par des calendriers individuels, des fiches techniques, des résumés de protocole,

pour cibler les soins spécifiques au protocole et pour faciliter l'application des essais dans un service hospitalier.

4^E ÉTAPE : ÉVALUER CES OUTILS DANS LE DOSSIER DE SOIN

L'IDE évalue le respect et la réalisation des examens demandés par le protocole grâce aux calendriers individuels ; elle rappelle les oublis et les erreurs, elle participe aux transmissions pour connaître et suivre l'évolution du patient.

Elle échange avec l'équipe soignante, pour répondre aux difficultés rencontrées dans l'application des protocoles et pour relever les événements indésirables et discuter de la conduite à tenir.

5^E ÉTAPE : ASSURER LA TRAÇABILITÉ DU DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE POUR LA SÉCURITÉ DU PATIENT ET DE L'INFIRMIÈRE QUI APPLIQUE DES PROTOCOLES

Bonne utilisation de l'outil de travail dans le dossier de soin.

Transparence des données.

Établir des procédures standard pour les essais cliniques.

Informar l'équipe des résultats de l'étude.

Une présentation globale de chaque étude est faite à l'équipe soignante soit par le promoteur soit par le médecin à la fin de l'essai.

Nous terminerons cet exposé en évoquant le profil du poste de l'infirmière de recherche clinique.

Il demande : **qualités requises :**

- Rigueur.
- Neutralité.
- Disponibilité.

Formation souhaitée :

- DE.
- DIU FARC (diplôme inter universitaire de formation assistant de recherche clinique).
- Informatique et anglais.

Cet exposé souligne et démontre l'importance du poste de coordination pour assurer la fiabilité, la qualité et la sécurité vis-à-vis de l'application des essais cliniques dans un centre hospitalier.

En conclusion personnelle, j'espère que ce poste transversal sera reconnu par la création de postes d'IDE de recherche clinique au sein du CHU.