



GESTION DES DOSSIERS EN TRANSPLANTATION RENALE

Gestion des dossiers en recherche clinique

B. BORRE - Infirmière - Transplantation rénale - Hôpital Erasme - BRUXELLES - BELGIQUE

Si la transplantation rénale connaît un certain succès aujourd'hui, c'est parce que depuis l'aube des temps il y a eu de la recherche. Recherche technique au début, ensuite recherche immunologique dans le but de maintenir le greffon fonctionnel.

Le rejet de greffe étant la bête noire à éviter, toutes les équipes de transplantation ont orienté leurs recherches dans cette voie. Pour atteindre cet objectif elles ont bénéficié de l'aide des sociétés pharmaceutiques qui ont mis au point de nouveaux médicaments immunosuppresseurs.

Si ces nouveaux médicaments immunosuppresseurs ont fait leurs preuves d'efficacité lors des 1^{ères} phases cliniques, il reste tout de même à trouver leurs modalités de fonctionnement idéales.

Si la majorité des équipes de transplantation est d'accord pour dire que l'immunosuppression de base est composée d'une trithérapie, les médicaments composant cette trithérapie peuvent être différents. Donc la grande majorité des études cliniques aborde des associations de médicaments différents, des plannings de réduction de l'un ou l'autre immunosuppresseur.

Tous les médicaments ont des effets secondaires bénéfiques (but du médicament) ou négatifs (ex : hypertrophie gingivale pour la ciclosporine ou le diabète pour le tacrolimus). Le tout est d'essayer de trouver les meilleures associations de médicaments c'est-à-dire celles qui donneront le plus de sécurité et d'efficacité (donc le moins de rejet) tout en ayant peu d'effets secondaires négatifs.

Si au début des années 80, 40 % des greffés faisaient un rejet aigu durant les 3 premiers mois de la transplantation, aujourd'hui ce taux n'atteint plus qu'environ 15 %.

C'est le résultat de communications et de publications de données résultant d'études cliniques.

Mais qu'est ce qu'une étude clinique ? Et pourquoi parle-t-on aujourd'hui d'études cliniques ? N'y en avait-il pas dans les 1^{ères} années de la transplantation ?

Bien sûr, elles existaient déjà à l'époque mais ne portaient pas alors le titre d'étude clinique. Bien souvent les patients n'étaient même pas informés qu'ils étaient inclus dans des protocoles de recherche. Les résultats de ces études ne portaient pas sur un grand nombre de patients.

HISTORIQUE

Les critères d'admissibilité d'expérimentations médicales chez des êtres humains ont été discutés sur une grande échelle les dernières années. A ce sujet, il devenait toujours plus clair que des garanties légales étaient nécessaires pour la protection des personnes participant à une étude. Ces critères figurent dans la déclaration d'Helsinki qui a été révisée pour la dernière fois en septembre 1989. Ils impliquent que la recherche doit scientifiquement être bien conçue et que le stress et les risques éventuels pour les sujets participant à une étude doivent se trouver en relation proportionnée avec l'intérêt de l'expérience.

Aujourd'hui, la déclaration d'Helsinki a établi les bases des bonnes pratiques cliniques et donne la priorité au patient en lui rendant sa place centrale. Lors de toute étude clinique avec ou sans groupe témoin le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

Nul n'est autorisé à appliquer un traitement en recherche à un patient sans son consentement. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun

cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.

Il va de soi qu'un patient bien informé du protocole en cours sera le partenaire idéal et participera activement au relevé des données à fournir.

POURQUOI UNE DIRECTIVE ?

La valeur scientifique d'une étude clinique de médicaments est influencée par :

- 1) la conception de la méthode destinée à vérifier de façon contrôlée les problèmes, les questions liées à une recherche dans un projet d'étude adéquat, c'est-à-dire le protocole.
- 2) la qualité de la réalisation selon les directives des "bonnes pratiques cliniques". Ces directives règlent surtout une documentation soignée et la contrôlabilité de l'étude.

Les directives ont été, en première instance, rédigées par l'Administration américaine FDA (**food and drug administration**). A l'initiative de la communauté européenne, une recommandation européenne est parue le 1^{er} juillet 1990 concernant les GCP (Good Clinical Practices). En date du 19 juillet 1991, le projet européen de directives est entré en vigueur.

Les directives des "bonnes pratiques cliniques" sont appliquées dans des études qui sont légalement obligatoires en vue de l'enregistrement d'un médicament. On s'efforce de protéger les droits et la santé du patient participant à une étude. En effet, il n'est pas éthique de faire participer des sujets humains à des études qui ne sont pas conçues de façon appropriée. Le protocole d'une étude est présenté d'une façon standard à un "comité d'éthique médicale" qui en contrôle la qualité.

Pour obtenir des résultats rapides et cohérents, il faut avoir le nombre de patients

souhaité dans un délai restreint. D'où, nous voyons fleurir de plus en plus d'études internationales multicentriques. Il faut également que toutes les équipes respectent des règles.

GOOD CLINICAL PRACTICES

Les bonnes pratiques cliniques fixent ces règles.

Parmi celles-ci nous trouvons :

- La soumission du protocole à un comité d'éthique.
En Belgique chaque hôpital a un comité d'éthique composé de médecins, infirmières, avocat et autres soignants provenant de l'ensemble de l'hôpital. Ce comité prend connaissance de chaque protocole et émet son avis sur le protocole et le consentement informé qui doit être dans les 2 langues nationales. Ainsi nous pouvons voir un protocole accepté tel quel dans un hôpital et soumis à quelques précisions complémentaires dans le consentement informé par exemple dans un autre.
- Le respect du patient
Le respect de l'anonymat du patient, ses coordonnées seront toujours identifiées par un numéro composé du numéro du centre et du numéro du patient dans le centre et les 1^{ères} lettres de son prénom et de son nom.
- Le consentement informé pour le patient, le respect de son avis reprenant clairement :
La nature de l'étude
Le but de l'étude
Les procédures à suivre
Les avantages et les désavantages du traitement à attendre
Les risques et les inconvénients.
- Le relevé des données précises suivant le protocole établi.
- Le parallélisme exact entre les données relevées et les documents sources.
- La clarté de ces données.
- La conservation des documents sources pendant 15 ans, ce qui donne la possibilité de contrôler des années après

la fin de l'étude l'exactitude des données relevées, ce contrôle s'appelle aussi : un "audit".

- L'usage de la langue anglaise.
- La précision des responsabilités du promoteur, de l'investigateur, du moniteur.
- Attribution non sélective et test en aveugle et analyse statistique.
- Précision des modalités de suivi d'étude clinique.
- Jugement de l'adéquation du centre avant l'étude.
- Initiation de l'étude dans le centre.
- Visites de suivi : c'est le monitoring, c'est-à-dire le contrôle constant de l'adéquation entre les documents sources et les données entrées dans le CRF.
- Visite de clôture du centre.
- Rapports sur les effets secondaires indésirables = SAE, rapport au promoteur dans les 24 heures de la connaissance de l'événement par l'investigateur. (ex : hospitalisation, néoplasie, aggravation d'une situation médicale, décès).

• Modalités d'emploi du CRF.

• Modalités d'utilisation des enveloppes codes.

MOYENS LOGISTIQUES

Parmi ceux-ci nous trouvons outre le protocole final et les amendements :

- Les cahiers d'observations CRF.
- La conservation des enveloppes codes.
- La conservation des consentements éclairés des patients.
Précision à apporter :
Liberté pour le patient de participer
Liberté pour le patient à se retirer du protocole à n'importe quel moment.

- La conservation des cahiers d'observations et des dossiers médicaux.
- La conservation des SAE locaux et provenant des autres centres via le promoteur qui doivent obligatoirement être signalés au comité d'éthique qui a accepté le protocole.
- La brochure de l'investigateur : celle-ci contient toutes les caractéristiques du produit étudié et des résultats d'études antérieures.
- Données cliniques et pharmaceutiques.
- Données toxicologiques.
- Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur animaux.
- Données importantes qui pourraient résulter de l'étude en cours.
- Tous les documents importants relatifs à l'étude ou à un événement concernant un patient doivent être signés et conservés durant toute l'étude et ce pendant 15 ans.
- Listing clair des patients randomisés.

ROLE DE L'INFIRMIERE DE RECHERCHE

Elle veillera au respect du protocole et de l'application des bonnes pratiques cliniques.

Elle organise et met en place le protocole dans l'institution.

Elle informe et suit les patients.

Elle informe et forme le personnel soignant concerné.

Elle a des contacts avec le moniteur clinique de l'étude.

Elle est le relais entre le promoteur et l'investigateur.

Elle établit le relevé des données et tient à jour les cahiers d'observation selon les bonnes pratiques cliniques

En résumé : la réalisation d'étude clinique d'un médicament sur base d'une méthodologie scientifiquement justifiée et selon les directives des GCP augmente donc la qualité et la fiabilité de l'étude.