



COREVIH | JANVIER 2017

EDITO

Cette newsletter fait un focus sur la Recherche Clinique. En effet, la commission Recherche Clinique du Corevih Ile-de-France EST, pilotée par le Professeur Jean-Michel Molina, a publié un abstract intitulé « L'origine géographique influence-t-elle en France le délai et la nature du traitement anti-rétroviral de première ligne ainsi que son efficacité ? »

Cet abstract a été présenté en octobre 2016 lors de la Conférence « HIV, Drug Therapy » de Glasgow.
Bonne lecture...



| Professeur Jean-Michel MOLINA |

| chef de service du service des Maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Saint-Louis,
et pilote de la commission Recherche clinique du COREVIH IDF EST

Pouvez-vous nous expliquer comment est née la commission Recherche clinique que vous pilotez au sein du COREVIH IDF Est ?

Dès la mise en place des COREVIH il nous a paru essentiel de mettre en place une commission recherche afin d'impliquer les sites cliniques du COREVIH dans une démarche de recherche qui, on le sait, améliore la prise en charge des patients. Cette activité de recherche permet également d'améliorer la visibilité du COREVIH. Cette commission est également une opportunité de discussions et réflexions communes entre les médecins et les technicien-ne-s d'études cliniques (TEC).

Quelles sont les évolutions que vous avez insufflées ou observées ces dernières années ?

Cette commission se réunit régulièrement et permet à des sites éloignés de l'établissement siège de participer à une activité de recherche. Tous les sites du COREVIH sont sollicités directement pour chaque projet afin de leur demander leurs avis sur le projet et leur autorisation d'utiliser les données recueillies dans leur site.

Qu'apporte selon vous cette Commission ?

Cette commission permet de renforcer les liens entre les membres du COREVIH et de construire ensemble des projets qui sont ensuite mis en place dans les sites volontaires du COREVIH.

Quelles sont les perspectives pour 2017 que vous aimeriez voir se réaliser en tant que pilote de cette commission ?

Un certain nombre de projets ont pu être réalisés qui ont donné lieu à des présentations dans des congrès internationaux. L'objectif est de publier ces travaux dans des revues scientifiques internationales. Un autre objectif est de mettre en place des projets nouveaux en impliquant de nouveaux acteurs du COREVIH dans cette commission.

« Tous les sites du COREVIH sont sollicités
directement pour chaque projet afin
de leur demander leurs avis sur le projet et
leur autorisation d'utiliser les données
recueillies dans leur site. »

| Isabelle TURPAULT |

| Technicienne d'Études Cliniques au COREVIH,
participant à des études de recherche clinique

Pouvez-vous nous décrire votre parcours ?

Diplômée d'un D.E.A. de physiologie et biologie cellulaire, j'ai intégré le département Recherche & Développement dans un laboratoire pharmaceutique en tant qu'assistante pharmacologue. Au terme de 10 ans d'expérience dans ce laboratoire, j'ai suivi une formation d'Attachée de Recherche Clinique, me permettant de postuler pour un poste de Technicienne d'Études Cliniques (T.E.C.) au sein du C.I.S.I.H. Sud Est Francilien. J'ai occupé ce poste pendant 10 ans, période pendant laquelle les CISIHs ont été restructurés en COREVIHs en 2005. En Juillet 2012, il m'a été proposé de rejoindre le siège du COREVIH Ile de France Est à l'Hôpital Saint-Louis toujours en qualité de T.E.C., me permettant de développer mes compétences sur le contrôle qualité et l'exploitation d'une base de données épidémiologiques et médicales.

Les principales missions du Technicien d'Études Cliniques sont

1 Le recueil des données épidémiologiques et médicales

Dans les services hospitaliers prenant en charge les PVVIH et les patients co-infectés VIH/Hépatites ou mono-infectés Hépatites, les médecins et/ou les T.E.C. alimentent le logiciel médical informatisé Nadis® tout au long du suivi médical des patients. Parallèlement, les TECs procèdent à un contrôle qualité continu des données enregistrées, complètent les données manquantes (résultats biologiques, antécédents cliniques et thérapeutiques...), vérifient et corrigent les incohérences à l'aide du dossier source et d'autres logiciels hospitaliers afin de rendre le dossier Nadis® le plus exhaustif possible. L'utilisation statistique des données enregistrées dans Nadis® permet une description de la file active des patients séropositifs prise en charge au sein des hôpitaux du COREVIH Ile de France Est. Ces données épidémiologiques et médicales sont consultables dans le rapport d'activité annuel du COREVIH IdF Est et contribue à fournir des indicateurs pour évaluer la mise en œuvre des recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH.

2 La recherche clinique

C'est un interlocuteur privilégié sur le site clinique, il travaille en étroite collaboration avec l'investigateur et sous sa responsabilité tout au long de l'essai, de l'initiation à la clôture de l'essai clinique. Il doit s'assurer ainsi du bon déroulement de l'essai en respectant les Bonnes Pratiques Cliniques et assurer la logistique de l'essai du début à la fin. Le TEC occupe ainsi une mission de coordination entre

...INTERVIEW | Isabelle TURPAULT

les différents acteurs hospitaliers impliqués dans l'essai clinique : patient, équipe soignante (médicale et paramédicale), laboratoire de biologie, service d'imagerie, pharmacie en respectant les délais imposés par le protocole de l'étude.

3 Autres missions

- En lien avec la prise en charge médicale des patients : participation aux réunions médicales pluridisciplinaires, consultation d'éducation thérapeutique, relance des patients perdus de vue
- Participation au sein du COREVIH à des groupes de travail afin de mettre en place des procédures communes pour l'amélioration de la prise en charge des patients infectés par le VIH
- Remplissage des Déclarations Obligatoires pour les infections au VIH et pour les stades SIDA
- Interaction avec le service informatique dans le cadre de la maintenance de Nadis®.

Quelles sont les implications de votre travail dans une étude clinique ?

Le T.E.C. participe avec l'investigateur au recrutement des patients. Il collecte les données de l'étude sous la responsabilité de l'investigateur (transcription des données médicales et biologiques dans les cahiers d'observation format papier ou électronique (CRF=Case Report Form)). Il s'occupe de la préparation des visites, de la gestion des prélèvements (préparation des ordonnances et des kits de prélèvements, appel des coursiers, envoi aux laboratoires centralisés), de la planification des visites et de transmettre les informations nécessaires aux patients. Le T.E.C. prépare les visites de monitoring des Attachés de Recherche Cliniques (ARC) promoteurs. Il est chargé de récupérer les données manquantes et de vérifier les données incohérentes transcrites dans les cahiers d'observation à partir des dossiers médicaux sources. Il peut aussi être missionné pour corriger les informations dans le cahier d'observation.

Le T.E.C. contribue aussi à la déclaration des évènements indésirables et

en assure le suivi. Enfin, les T.E.C. s'assurent de la clôture de l'essai et de l'archivage de tous les documents relatifs à l'étude.

Concernant les études rétrospectives régionales (comme l'étude « L'origine géographique influence-t-elle en France le délai et la nature du traitement anti-rétroviral de première ligne ainsi que son efficacité ? »), mon rôle a été d'évaluer pour chacun des centres participants les données manquantes et incohérentes déjà récupérées par l'exploitation de la base puis d'envoyer aux T.E.C. présents sur ces sites, un fichier avec le listing des patients dont il fallait récupérer et vérifier certaines informations à partir des dossiers sources et des applications biologiques. J'ai moi-même effectué ce travail pour les services de Maladies Infectieuses et Infections Sexuellement Transmissibles à l'hôpital Saint-Louis participant à cette étude. Après ce travail de contrôle qualité des données, nous avons donc saisi dans Nadis® les données rattrapées et corrigé les informations incohérentes afin que la gestionnaire de la base de données Nadis (Gwenn HAMET) puisse de nouveau effectuer les extractions nécessaires à l'analyse des résultats par le biostatisticien (Alexandre BRUN).

ÉTUDE INITIÉE DANS LE CADRE DE LA COMMISSION RECHERCHE CLINIQUE DU COREVIH IDF EST

L'ORIGINE GÉOGRAPHIQUE INFLUENCE-T-ELLE EN FRANCE LE DÉLAI ET LA NATURE DU TRAITEMENT ANTI-RÉTROVIRAL DE PREMIÈRE LIGNE AINSI QUE SON EFFICACITÉ ?

En France, en 2014, 39% des nouveaux diagnostics du VIH concernaient des personnes originaires d'Afrique subsaharienne.

Nous avons voulu évaluer si le délai à l'initiation d'un traitement ARV de première ligne, sa nature et son efficacité virologique étaient différents entre les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne et Européennes.

L'analyse a été réalisée de manière rétrospective à partir des données collectées par le COREVIH Ile-de-France Est, un réseau regroupant 26 hôpitaux français, utilisant un dossier médical informatisé commun (Nadis©). Les patients naïfs de traitement ARV, suivis entre le 01/01/2014 et le 31/12/2014, à l'exclusion de ceux qui ont participé à un essai clinique ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, sexe, mode de transmission du VIH, origine géographique, stade CDC, nombre de CD4, charge virale plasmatique VIH, co-infections VHB/VHC) ont été comparées selon le délai d'initiation des antirétroviraux (ARV), le choix des classes d'ARV et le succès virologique à 48 semaines. Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées.

RÉSULTATS

912 patients naïfs de traitements ont été inclus. 446 (49 %) étaient nés dans un pays d'Afrique subsaharienne et 584 patients (64 %) ont débuté un traitement antirétroviral sur la période de suivi. Le choix d'initier un traitement ARV était, de façon statistiquement significative et indépendante, associé au centre, à l'origine géographique, à la charge virale et aux CD4 à l'inclusion. Les patients nés dans un pays d'Afrique subsaharienne restaient plus souvent naïfs de traitement que les patients nés en Europe occidentale (OR=1.85, IC95 % (1.22-2.85), p=0.004).

Parmi les 584 patients ayant débuté un traitement pendant la période de suivi, 45 % ont reçu en 1^{ère} ligne un traitement par antiprotéase (IP). Le choix du premier traitement était de façon statistiquement significative et indépendante associé au centre, à l'origine géographique, à la charge virale et aux CD4 à l'inclusion. Les patients nés dans un pays d'Afrique subsaharienne avaient une probabilité plus faible de recevoir un traitement sans IP que les patients nés en Europe occidentale (OR=0.44, IC95% (0.29-0.66), p<10⁻⁴). Enfin, l'échec virologique à 48 semaines était de façon statistiquement significative et indépendante, associé au centre, à l'origine géographique et à la charge virale à l'inclusion. Les patients nés dans

un pays d'Afrique subsaharienne étaient plus souvent en échec virologique que les patients nés en Europe occidentale à S48 (OR=1.90 IC95% (1.09-3.32), p0.02).

AUTEURS

- 1 Gatey, Caroline - Molina, Jean-Michel - Rozenbaum, Willy - Hôpital St Louis service des maladies infectieuses Paris
- 2 Hamet, Gwenn - Brun, Alexandre et Turpault, Isabelle - Hôpital St Louis COREVIH Ile de France Est Paris France
- 3 Sellier, Pierre - Hôpital Lariboisière médecine interne Paris France
- 4 Bouchaud, Olivier - Hôpital Avicenne service des maladies infectieuses Bobigny France
- 5 Hôpital intercommunal de Villeneuve St Georges service des maladies infectieuses Villeneuve St Georges France
- 6 Garrait, Valerie - Hôpital intercommunal de Créteil médecine interne Créteil France
- 7 Jeantils, Vincent - Hôpital Jean Verdier service des maladies infectieuses Bondy France
- 8 Chabrol, Amélie - Hôpital Sud Francilien médecine interne Corbeil Essonne France
- 9 Diamantis, Sylvain - Centre hospitalier Marc Jacquet service des maladies infectieuses Melun France
- 10 Gregoire-Faucher, Valerie - Centre hospitalier de Meaux service des maladies infectieuses Meaux France
- 11 Froguel, Eric - Centre hospitalier de Marne la Vallée service des maladies infectieuses Jossigny France
- 12 Son, Olivia - Hôpital de Longjumeau médecine interne Longjumeau France
- 13 Lamy, Sylvia - Centre hospitalier d'Arpajon médecine interne Arpajon France
- 14 Routier, Corinne - Centre hospitalier de Fontainebleau médecine interne Fontainebleau France
- 15 Ait Mohand, Hocine - Centre médico chirurgical de Bligny médecine Bligny France
- 16 Turner, Luc - Centre hospitalier de Dourdan médecine interne Dourdan France
- 17 Delaugerre, Constance - Hôpital St Louis Microbiology unit Paris France

INTERVIEW... Pour aller plus loin sur la Recherche Clinique... Le RENARCI

| Marion NORET |

| Chef de projet du réseau national de recherche clinique en infectiologie (RENARCI).



Pouvez-vous nous décrire votre parcours ?

Titulaire d'un Master Recherche, spécialisé en Infectiologie, j'ai occupé un poste d'ingénieur de recherche dans la section Immunologie/Virologie du Commissariat d'Énergie Atomique. Durant un an, j'ai étudié les mécanismes inflammatoires associés au Ross River Virus et au Chikungunya.

À la suite de cette expérience, j'ai souhaité m'orienter vers la recherche clinique, étant plus intéressée par l'application à l'homme des découvertes fondamentales. Toujours passionnée par les maladies infectieuses, et après une année en tant que coordinatrice d'études cliniques au CHU de Besançon, j'ai accepté le poste de Chef de Projet du RENARCI que j'occupe depuis maintenant plus de 3 ans.

Pouvez-vous nous présenter les missions du réseau national clinique en infectiologie ?

Le RENARCI (Réseau National de Recherche Clinique en Infectiologie) a pour but de renforcer la visibilité et l'attractivité de la France pour la recherche clinique en infectiologie et en particulier pour le développement de nouveaux agents anti-infectieux.

Fort de l'expérience acquise en commun par certains sites dans le domaine de la recherche clinique industrielle et institutionnelle dans le domaine de l'infection au VIH, il nous est apparu nécessaire de nous structurer afin de mettre en place un réseau national de recherche clinique en infectiologie capable d'intéresser l'industrie pharmaceutique en renforçant de façon sensible l'at-

tractivité de la France dans les essais cliniques et capable également de favoriser la recherche institutionnelle en proposant une porte d'entrée unique, une meilleure organisation, un meilleur niveau d'inclusion dans les essais et une meilleure qualité des données.

Ce réseau est également très bénéfique pour la communauté scientifique en faisant émerger des leaders dans les différentes thématiques infectiologiques, leaders reconnus au niveau national et international.

À quel besoin ce réseau répond-il ?

La recherche clinique en France est complexe. Les contraintes relatives à la mise en place des études sont souvent à l'origine de délais parfois trop longs pour les promoteurs, expliquant souvent le mauvais classement de notre pays dans les projets au recrutement international.

« Depuis sa création, ce n'est pas moins
de 11 projets soutenus par le RENARCI
qui se sont vus financés (...) dont 5 en cours
de recrutement au sein du réseau. »

...INTERVIEW | Marion NORET

Le RENARCI répond à ces contraintes en facilitant et accélérant les démarches de mise en place d'une étude clinique, de sa conception à sa clôture.

L'un des premiers points très importants lors du montage d'une étude est de s'assurer qu'elle est faisable en pratique courante et correspond à une problématique qui concerne les infectiologues français. C'est l'objectif de notre conseil scientifique, constitué par le groupe recherche de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et du Collège des Maladies Infectieuses et Tropicales, qui évalue tous les projets soumis au réseau et valide leur prise en charge.

Une fois l'accord de notre conseil scientifique, le RENARCI effectue des enquêtes de faisabilité dans des délais très réduits, soutient la mise en place des projets et les coordonne nationalement afin d'atteindre les objectifs de recrutement prévisionnels établis lors des enquêtes de faisabilité. De plus, le RENARCI aide la validation des surcoûts et l'établissement des conventions hospitalières accélérant ainsi grandement ce processus administratif nécessaire à la mise en place des études, processus considéré à l'heure actuelle par les promoteurs comme le frein majeur à la mise en place des projets de recherche clinique en France.

Enfin, le RENARCI soutient et participe aux projets soumis aux différents appels à projet nationaux et internationaux. Depuis sa création, ce n'est pas moins de 11 projets soutenus par le RENARCI qui se sont vus financés par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N), dont 5 en cours de recrutement au sein du réseau.

Quels sont les projets réalisés récemment qui mettent en perspective l'efficacité de ce réseau national ?

À l'heure actuelle, une quinzaine de projets, aussi bien académiques qu'industriels, nationaux et internationaux, sont menés en France avec le soutien du RENARCI. EXTEND, première étude industrielle terminée, mise en place et

coordonnée par le RENARCI, a été une réussite grâce à la très bonne capacité d'inclusion et de suivi des centres participants au projet. Dans le cadre de cette étude, la France a été le second pays ouvert aux inclusions et s'est classé 5ème au rang du recrutement mondial de l'étude. Les autres études en cours de recrutement sont encourageantes.

Au-delà de son activité dans les projets de recherche clinique, le RENARCI c'est aussi et surtout la collaboration des 63 centres qui le composent et qui assurent le recrutement et le suivi des patients dans les études. Une réelle dynamique d'échanges s'est mise en place entre la cellule de coordination du RENARCI et ces centres, mais c'est aussi une dynamique inter-hôpitaux qui commence à naître au sein du réseau et qui en fait sa plus grande force.

Quelles sont les perspectives pour 2017 ?

L'année devrait être plutôt chargée en nouveaux projets !

Nous allons également continuer la structuration du RENARCI, en continuant nos visites dans les centres adhérents et le recrutement dans les projets en cours. Enfin, notre objectif majeur est de voir le RENARCI adhérer aux réseaux nationaux et internationaux F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) et E-CRIN (European Clinical Research Infrastructure Network). Cette adhésion nous permettrait d'obtenir notre labélisation, ouvrant ainsi au RENARCI des possibilités encore plus larges de collaborations nationales et internationales.

	DATES	COMMISSIONS	SALLES	PILOTES
FÉVRIER	07 18h 20h	COMMISSION MIGRANTS COMMISSION PSY BUREAU	Salle du COREVIH	O. BOUCHAUD
	21 15h 17h		Salle du COREVIH	J. PHALIP LE BESNERAIS
	24 9h30 12h		Salle du COREVIH	
MARS	07 18h 20h	COMMISSION INTER-COREVIH CEGIDD	HÔTEL DIEU	COREVIH IDF SUD
	10 18h 20h	COMMISSION RECHERCHE CLINIQUE	Salle de Malte	J-M. MOLINA
	24 9h30 12h	BUREAU	Salle du COREVIH	
	27 17h	PLÉNIÈRE	Salle de Malte	
	28 15h 17h	COMMISSION ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT	CH LARBOISIÈRE	A. BONNINEAU ET V. RATHOUIN
AVRIL	28 9h30 12h	BUREAU	Salle du COREVIH	
JUIN	15 09 h 30 12h	BUREAU	Salle du COREVIH	