

RÔLE DE L'INFIRMIER(ÈRE) DANS LA GESTION DES PROTOCOLES DE RECHERCHE



Isabelle GOMEZ, Florence THEO,
Infirmières, Service de néphrologie
CHU, GRENOBLE

LA RECHERCHE CLINIQUE À L'HÔPITAL DE JOUR DE NÉPHROLOGIE

Depuis plus de 20 ans, la recherche clinique est présente en Hôpital De Jour de Néphrologie (HDJ).

D'abord réalisée sur sujets volontaires sains (estimation du débit de filtration chez le sujet normal), elle a évolué et fait partie du profil de poste de l'infirmier(ère) de l'HDJ depuis 1992.

À ce jour, nous avons participé à plus de 30 protocoles portant essentiellement sur :

- L'anémie : versant EPO, versant fer.
- Le diabète.
- L'insuffisance rénale décompensée.
- La transplantation.

Actuellement, nous avons une dizaine de protocoles de recherche clinique en cours et cela a nécessité la création d'un poste d'Assistant de Recherche Clinique (ARC), puis de Technicien d'Études Cliniques (TEC). Grâce à cela, nous pouvons prendre en charge les protocoles tout en continuant d'assurer l'autre partie de notre activité qui concerne les patients à tous les stades de la maladie rénale, en particulier :

- Les insuffisants rénaux avec la gestion de l'anémie et les bilans pré-greffes.
- Les transplantés rénaux avec les appels de greffe et le suivi de greffe.

Nous pouvons être confrontés à des études courtes sur quelques mois (pour tester un marqueur) à d'autres beaucoup plus longues qui s'étendent de quelques mois à plusieurs années (suivi de morbi mortalité).

Ces études peuvent avoir lieu :

- Soit en simple aveugle: seul le patient ignore le dosage.
- Soit en double aveugle: le traitement est anonymisé et ni le patient, ni l'équipe ne connaissent le dosage.

Il existe quatre phases dans un protocole :

- Phase 1: porte sur des volontaires sains.
- Phase 2: correspond à un produit expérimental pour lequel on étudie la pharmacocinétique et la tolérance chez les patients.
- Phase 3: consiste à tester le produit sur un échantillon d'une population cible, susceptible de bénéficier du produit quand il sera commercialisé.
- Phase 4: consiste en l'étude d'une nouvelle indication sur un produit déjà commercialisé.

MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE

Étape de faisabilité

Sollicitation du chef de clinique

Le chef de clinique (investigateur principal) est contacté par mail par un laboratoire pharmaceutique souhaitant tester un produit. Il répond alors à un questionnaire de faisabilité. Il évalue le nombre de patients potentiels pour cette étude et l'intérêt pour la clinique. Enfin il estime les investigateurs éventuels (médecins de la clinique intéressés et accrédités aux bonnes pratiques).

Sélection du centre

Elle est réalisée par le laboratoire en fonction des réponses aux questionnaires, du nombre de patients potentiels et de la durée d'inclusion.

Visite de sélection

Les responsables du laboratoire viennent présenter l'étude en présence: du chef de clinique, des investigateurs, des ARC, du pharmacien de la clinique, des infirmières de l'HDJ.

On évalue les critères de faisabilité :

- Quels sont les moyens à mettre en œuvre ?
- Est-il possible de recruter des candidats dans la patientèle du service, et en quel nombre ?

Étape préparatoire : si tous les critères de faisabilité sont remplis

Matériel adressé par le laboratoire

• Réception et rangement

On reçoit par transporteur un gros carton comportant :

- Des classeurs patients qui sont rangés dans le bureau du médecin.
- Des kits de prélèvement.
- Des boîtes d'envoi.
- Les différents bordereaux d'expédition (tous les documents administratifs qui permettent de gérer l'envoi des prélèvements).

Les kits de prélèvements sont stockés par protocole, par date de péremption, et par ordre de visite sur une étagère à l'hôpital de jour.

Les boîtes d'envoi (souvent à construire au moment de l'envoi) et les bordereaux sont stockés au même endroit. Tout ceci sera envoyé dans un laboratoire centralisé référent de l'étude, mais qui diffère de celui de l'étude et qui techniquera les prélèvements réalisés.

• **Traitement médicamenteux**

Quant aux traitements médicamenteux de l'étude (forme orale ou injectable), ceux-ci sont réceptionnés par le secteur « essais cliniques » de la pharmacie du CHU :

- Soit en une fois.
- Soit au fur et à mesure de la gestion du stock.

Ils sont transférés par la suite dans le bureau du pharmacien (référent de néphrologie) et stockés, soit à température ambiante, soit au réfrigérateur.

Création d'outils pratiques pour l'accueil du patient et la gestion des venues

Cette création est rendue nécessaire d'une part à cause de la durée de mise en place du protocole (1 à 6 mois), et d'autre part parce que l'inclusion du premier patient peut se faire à tout moment.

Nous revisitons les fiches pratiques fournies par le laboratoire (programmation de visites, classeur de gestion des prélèvements) afin d'être opérationnelles le jour de la venue du patient.

• **Tableau des venues (programmation)**

Il est toujours fourni en anglais avec des données multidisciplinaires. Nous le simplifions pour conserver uniquement ce qui concerne notre activité et nous synthétisons sur un nouveau tableau tout ce qui est nécessaire à la gestion des venues dans l'étude concernée. Le tableau est différent selon l'étude, mais avec quelques données communes. Il est nominatif et individuel (un par patient), en format paysage. Il comporte en haut le nom de l'étude, des renseignements généraux (nom, prénom, date de naissance, numéro de téléphone), le numéro du patient (attribué de façon automatique), le numéro du centre de l'étude. Les venues des patients (en jours, semaines et mois) pour toute la durée de l'étude sont notées à l'horizontale. À la verticale, est inscrit tout ce qui doit être fait à chaque venue, qui n'est pas forcément identique d'une venue à l'autre et qu'il ne faut pas oublier : recueil d'urines, bandelettes urinaires, test de grossesse, ECG, les kits de prélèvements, parfois plusieurs kits pour une venue, les examens particuliers (cinétique de prélèvements).

Nous créons un classeur au nom de l'étude dans lequel nous rangeons :

- Une pochette par patient inclus comportant le tableau de visites en recto, les étiquettes patient au verso, les doubles de tous les bordereaux d'envoi de tous les kits prélevés au patient à chacune de ses visites.
- La liste de tous les patients inclus dans ce protocole.
- La gestion des périmés (chaque kit détruit est consigné).
- Les demandes pour commande de carboglace.

• **Le classeur de prélèvements**

Avec les kits de prélèvement, le laboratoire fournit un classeur où chaque tube prélevé dans le cadre de l'étude est détaillé pour que l'on connaisse les consignes d'utilisation :

- Centrifugation (vitesse, durée).
- Congélation ou non (température de congélation).
- Envoi (en ambiant ou congelé, le jour du prélèvement ou de façon mensualisée).

Il est utile pour nous de savoir ce qu'il advient des tubes correspondant au kit de la venue lorsqu'on a prélevé le patient : que faire de la poignée de tubes ?

Dans chaque kit, nous trouvons :

- Les tubes de prélèvements.
- Les tubes de récupération du sérum après centrifugation.
- Un bordereau d'expédition qui accompagne les tubes et qui mentionne le devenir de tous les tubes... mais en anglais !

D'où la création d'un second classeur qui associe les informations disséminées et dans lequel nous consignons en français, ce que l'on fait de chaque tube prélevé, pour un kit entier donné, correspondant à une venue donnée, et qui nous fait gagner un temps considérable au moment où l'on doit techniquer.

Réunion de mise en place

C'est une réunion tournée vers les aspects pratiques. On choisit le moment le plus propice pour commencer l'étude. Chaque participant pose les questions qui nécessitent un éclaircissement ou un réajustement. Il peut s'agir d'une température de congélation pas claire, d'une gestion des urines, d'un kit absent, d'un numéro de compte à facturer manquant.

Toute l'étude est passée en revue et notamment les critères d'inclusion/exclusion.

Peuvent être évoqués également les indemnités pour les patients, les honoraires médicaux, les surcoûts hospitaliers de la pharmacie et de personnels gérés par l'Asso-

ciation de Recherche du Service et par la Direction de la Recherche Clinique.

Chaque intervenant fournit un curriculum vitæ et un certificat de bonnes pratiques.

Une fois le contrat signé entre l'industrie, l'association de recherche de la clinique et le CHU, puis les accréditations validées, l'étude peut alors commencer...

Sélection des patients

Elle est faite par l'investigateur principal sachant qu'en moyenne pour un patient randomisé, il faudra en avoir screené (sélectionné) deux.

LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Visite de Screening (sélection)

Pour être inclus dans un essai clinique, le patient est vu par le médecin, qui lui explique le but et la durée de l'étude, le traitement et ses effets indésirables, les contraintes des venues, les remboursements prévus éventuels.

Le médecin remet au patient un formulaire d'information qu'il détaille avec lui et à l'issue d'un temps de réflexion lui fait signer le consentement éclairé en guise d'acceptation.

À tout moment de l'étude, le patient peut se retirer de l'essai clinique en revenant sur ce consentement, quelle qu'en soit la raison.

Le médecin réalise alors le screening, autrement dit : la pré-inscription du patient. Un numéro lui est alors attribué de façon automatique pour toute la durée de l'étude. Le patient doit remplir un certain nombre de critères définis par l'étude : signes vitaux, stabilité de traitement... On effectue également un prélèvement biologique (souvent clairance, albumine...), dont les résultats vont permettre son inclusion ou à contrario son exclusion de l'étude.

Ceci permet de définir des groupes homogènes de patients.

À cette phase, il y a environ 40 % à 50 % de « screen failure » : échec de sélection (un patient sur deux ne sera pas randomisé).

Visite de Randomisation

Si toutes les conditions précédentes sont remplies, elle fait suite à la visite de screening dans un délai défini assez proche. Le patient se voit alors attribué au hasard un bras de traitement : le placebo ou différents dosages de traitement de l'étude. Cette attribution est issue d'une procédure centralisée : c'est la randomisation.

La première prise de ce traitement se fait en général le

jour de la visite.

Visites de suivi

Les dates de visites sont prédéfinies par l'étude : intervalles fixes (semaine, mois), avec une fourchette de variation bien déterminée elle aussi (1 à 3 jours). Nous essayons donc de planifier à l'avance les différentes venues en tenant compte des contraintes et en respectant celles du patient au maximum, ce qui est parfois difficile (jour férié, absence des médecins, infirmières indisponibles, retour au pays, mariage du petit-fils...). À ce niveau, nos outils deviennent efficaces car ils évitent de faire revenir le patient inutilement (oubli d'une cantine pour les urines par exemple) et permettent aussi d'expliquer le déroulement de la venue suivante au patient.

LE PROCESS TECHNIQUE

L'organisation des venues à J-1 ou quelques jours avant

Selon la charge de travail, il faut :

- Sortir le tableau des venues.
- Sortir le ou les kits correspondants à la venue.
- Inscrire le numéro patient sur tous les tubes (prélèvement + transfert).
- Étiqueter les sacs d'envoi avec une étiquette code barre du kit et numéro patient, autant de sacs que de type d'envoi (ex : température ambiante, le jour même, -20°, -70°, -20° mensuel, -70° mensuel).
- Pré-remplir la « REQUEST FORM » (bordereau accompagnant les tubes).
- Finaliser le remplissage de la « REQUEST FORM » et réaliser des copies le jour J après prélèvement du patient (heure de prélèvement, heure de recueil d'urines, prise de traitement, pouls, à jeun ou non).

L'organisation des venues le Jour J

Les différentes étapes sont les suivantes :

- Vérifier sur le tableau des venues toutes les interventions (actes, imagerie...) programmées pour le patient.
- Prélever le patient et collecter les urines.
- Adresser le patient en consultation avec le médecin et l'ARC.
- Traiter les prélèvements biologiques : 30mn de repos à la verticale sur le portant, centrifugation ou non, puis transfert du sérum ou du plasma dans les tubes prévus à cet effet, réalisation des lames, transfert des urines du pot de collection vers le tube spécifique, éventuellement réalisation d'une bandelette urinaire.
- Préparer l'envoi :
 - Veiller à la bonne répartition des tubes de trans-

fert dans les sacs correspondants, avec la « REQUEST FORM » dûment remplie (copies faites) et glissée dans le sac d'envoi.

- Fermer les sacs.
- Assurer le stockage à température ambiante et/ou en congélation (-20° ou -70°).
- Expédier : prévoir le conditionnement
 - Si l'envoi se fait uniquement à température ambiante, nous confectionnons le carton réceptionné au début de l'étude (préparation la veille et remplissage bordereau envoi).
 - Si l'envoi se fait en congelé, le transporteur (suite à une commande anticipée par fax) livre le jour même de la carboglace (glace qui s'évapore très lentement permettant une stabilité d'au moins 12 heures).
 - Si l'envoi est mixte, c'est-à-dire une partie à température ambiante et l'autre en congelé, il existe un Combo qui se compose de deux compartiments, un pour l'ambient, l'autre contenant de la carboglace.
- Dater et signer le bordereau d'envoi.
- Faire appel au transporteur pour récupérer le carton dans la journée et le livrer à destination dans les 12 heures (un duplicata du bordereau d'envoi est archivé par nos soins).

NB : Les températures des réfrigérateurs ou congélateurs (-20° et -70°) sont relevées quotidiennement. Tout appareil de l'étude doit faire l'objet d'un certificat de calibration (ex centrifugeuse, appareil à ECG, tensiomètre automatique...).

Visite médicale

Chaque venue fait l'objet d'une visite médicale. Le médecin et l'ARC récoltent les données exigées par le protocole :

- Constantes : tensions (parfois plusieurs mesures), pouls, température, taille, poids, tour de taille,...
- ECG (appareil pouvant être fourni par l'étude avec transmission électronique).
- Recueil d'événements indésirables (ex : céphalées).
- Recueil d'événements graves (ex : hospitalisation) liés ou non au traitement de l'étude et qui doivent être déclarés obligatoirement dans les 24h au sponsor de l'étude.
- Traitements concomitants pris par le patient (dates de début et de fin).

La dispensation du traitement de l'étude a lieu via un appel IVRS (Interactive Voice Response System) ou IWRS (Web). Il peut être per os, sous-cutané ou intra-

veineux et la préparation incombe soit :

- Au secteur « essais cliniques » du CHU pour être ensuite remonté par un membre de l'équipe et administré par les infirmières à l'issue de la visite.
- À nous-mêmes avec des contraintes de dilutions prédéterminées par l'étude.

Toutes ces données sont rentrées dans l'ECRF (Electronic Case Report Form) sur un site Web sécurisé nécessitant un nom d'utilisateur et un mot de passe pour y accéder.

NB : Chaque membre de l'équipe possède une habilitation spécifique correspondant à sa qualification. Cela lui donne des accès différents selon les validations à effectuer. L'investigateur principal finalise la validation de l'ECRF.

Départ du patient

À l'issue de la visite, le patient repasse à l'Hôpital De Jour pour :

- Vérifier en sa compagnie que son prochain rendez-vous concorde (inscription sur l'agenda électronique).
- Lui fournir le nécessaire à la prochaine venue (flacons d'urines étiquetés ou cantine d'urines de 24 heures dans une glacière munie d'un pain de glace).
- Expliciter au patient le déroulement de sa prochaine venue dans le détail (durée, nombre de prises de sang, à jeun), d'où l'intérêt du tableau.

Il faut également prévoir l'intendance :

- En commandant par fax de la carboglace pour la venue suivante.
- En vérifiant les kits en stock pour la prochaine venue (commande si besoin) et les péremptions (en cas de péremption, le kit est détruit et cela est consigné sur la feuille spécifique de suivi).

Dans les jours qui suivent la venue, un certain nombre d'incohérences « quiries » peuvent survenir et nous être notifiées par fax.

Il peut s'agir de bons mal remplis, de données mal saisies, ou d'alertes (bilan biologique perturbé). Le patient peut être alors amené à revenir pour un « retest » (kit de prélèvement spécifique), en plus des venues définies dans le protocole. Pour le patient, cela peut entraîner la sortie définitive et précoce de l'étude (kit de prélèvement spécifique).

CONCLUSION

Les essais cliniques sont indispensables à la recherche médicale et aux avancées thérapeutiques, bien qu'il y ait parfois des échecs (en regard de la gravité des patients inclus).

Ils font partie de notre pratique quotidienne en HDJ et sont actuellement en forte augmentation.

Ils nécessitent une certaine expérience dans leur prise en charge et un plateau technique important.

Réaliser un travail d'organisation en amont et être en permanence dans l'anticipation permet de diminuer le temps d'attente du patient, de limiter notre stress lors de ses venues et de maintenir la qualité du suivi de l'étude :

- Parce qu'il s'écoule souvent de 1 à 6 mois entre la réunion de mise en place et la venue du premier patient inclus.
- Parce que les protocoles se chevauchent dans le temps et dans une même journée. En effet, le même jour, nous pouvons avoir plusieurs patients du même protocole mais à des numéros de visite différente.

Chaque maillon de la chaîne est indispensable au bon déroulement de l'étude, la collaboration et la compliance du patient sont essentielles.

Le patient est en général demandeur, malgré les différentes contraintes. En effet, les protocoles peuvent retarder la prise en charge en dialyse. Le patient trouve une grande satisfaction à participer aux avancées de la médecine. Par contre, il est déçu quand ses très bons résultats le font sortir de l'étude ou ne lui permettent pas d'y entrer. En général, le patient est assidu et accepte volontiers quand une étude s'achève, de prendre part à une autre.

Pour l'équipe médicale, les essais cliniques contribuent à retarder et à diminuer les complications liées à la pathologie.

Pour nous, gérer des essais cliniques est très stimulant intellectuellement, mais demande beaucoup de rigueur, d'organisation et d'anticipation. Cela crée des liens rapprochés et privilégiés avec le patient.

Nous terminons par un des côtés gratifiant de notre travail qui est d'apprendre la mise sur le marché d'un médicament qui porte le nom d'une étude à laquelle nous avons activement participé, par le passé et pendant plusieurs années.