

## Réseau Gynéco-Obstétrical des CIC Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie

Journée d'échanges sur la recherche clinique en gynécologie et obstétrique  
SYNTHESE

Vendredi 02/10/2015  
Maternité Port-Royal - PARIS

### Programme

	Axe de discussion	Intervenants
<b>9h00</b>	<i>Accueil</i>	
<b>9h20</b>	Mot d'accueil et de bienvenue par <b>Marc Bardou</b> et <b>Samia Deghmoun</b>	
<b>9h30-10h30</b>	Intérêt et difficulté de monter un essai de gynécologie obstétrique en Europe	<p>- <b>Dr Femke Mol</b> (Pays-Bas)</p> <p>- <b>Dr Huu Kim An NGUYEN</b> Projet SSRI-Child</p> <p>- <b>Dr Nacer BOUBENNA</b> Point de Contact National H2020 - Challenge Santé</p>
<b>10h30-11h15</b>	Rôle des réseaux européens	- <b>Dr Amélie MICHON ECRIN</b>
<b>11h15-11h30</b>	<i>Pause-Café</i>	
<b>11h30-12h15</b>	Rôle des associations de patients et organismes non-gouvernementaux	<p>- <b>Mme Vanessa MOORE</b> EIWH</p> <p>- <b>Dr Delphine CALLOT</b> AFFD</p>
<b>12h15-13h30</b>	Le règlement européen Essais cliniques Conséquences pour les essais cliniques médicament	- <b>Dr Camille THOMASSIN</b> ANSM
<b>13h30</b>	<i>Buffet de clôture</i>	

## Liste des participants

Nous avons pu compter sur la présence de 43 personnes dont une intervenante par vidéoconférence parmi les 52 inscrits à cette journée. **(Intervenants en rouge)**

PRENOM	NOM	Etablissement/Société	e-mail
Virginie	BADON	CIC Nantes	virginie.badon@chu-nantes.fr
Gwenaëlle	BADRE	CIC Cochin Pasteur	gwenaelle.badre@cch.aphp.fr
Nathalie	BANASZKIEWICZ	CIC Nantes	nathalie.banaszkiewicz@chu-nantes.fr
Marc	BARDOU	CIC Dijon	marc.bardou@chu-dijon.fr
Virginie	BERNIGAL	CIC Dijon	virginie.bernigal@chu-dijon.fr
Guillaume	BOITEUX	CIC Besançon	gboiteux@chu-besancon.fr
<b>Nacer</b>	<b>BOUBENNA</b>	<b>H2020</b>	<b>nacer.boubenna@inserm.fr</b>
Frédérique	BRUNE	LFB Biotechnologies	brunef@lfb.fr
Andréa	BUCHMULLER	CIC St Etienne	andrea.buchmuller@chu-st-etienne.fr
<b>Delphine</b>	<b>CALLOT</b>	<b>AFFD</b>	<b>delphine.callot@free.fr</b>
Séverine	COQUERELLE	Business & Decision	severine.coquerelle@businessdecision.com
<b>Samia</b>	<b>DEGHMOUN</b>	<b>INSERM Pôle Recherche Clinique</b>	<b>samia.deghmoun@inserm.fr</b>
Raoul	DESBRIERE	Hôpital Saint Joseph Marseille	raoul.desbriere@orange.fr
Thomas	DESPLANCHES	CIC Dijon	thomas.desplanches@orange.fr
Xavier-Côme	DONATO	Hôpital Saint Joseph Marseille	xc.donato@gmail.com
Sophie	DUFOURMANTELLE	PPD	sophie.dufourmantelle@ppdi.com
Silvia	IACOBELLI	CIC Saint-Pierre	silvia.iacobelli@chu-reunion.fr
Julie	JACQUIER	CHI Poissy	rechercheclinique@chi-poissy-st-germain.fr
Sophie	JAVOISE	CHI Poissy	sophiejavoise@gmail.com
Laurent	LAFORET	CIC Dijon	laurent.laforet@chu-dijon.fr
Allan	LANÇON	CIC Dijon	allan.lancon@chu-dijon.fr
Isabelle	LE RAY	Gynécologue- Obstétricien	isabelle.le-ray@u-bourgogne.fr
Marie-Anick	LEBRETON	CIC Saint-Pierre	marie-anick.lebreton@chu-reunion.fr
Mélanie	MALFERIOL	LFB Biotechnologies	malferiolm@lfb.fr
Anaïs	MAUGARD	CIC Cochin Pasteur	anais.maugard@aphp.fr
Agnès	MAURER	CIC Dijon	agnes.maurer@chu-dijon.fr
<b>Amélie</b>	<b>MICHON</b>	<b>ECRIN</b>	<b>amelie.michon@ecrin.org</b>
<b>Vanessa</b>	<b>MOORE</b>	<b>EIWH</b>	<b>moorev@ted.ie</b>
Mathieu	MORIN	CIC Toulouse	morin.m@chu-toulouse.fr
Catherine	MUTTER	CIC Strasbourg	catherine.mutter@chru-strasbourg.fr
<b>Huu Kim An</b>	<b>NGUYEN</b>	<b>CHU Lyon</b>	<b>nhkiman@gmail.com</b>
Hélène	OSMONT-CHAUVIN	CHU Caen	heleneosmont@hotmail.com
Muriel	PEREZ	PPD	muriel.perez@ppdi.com
Maria	PEZZE	CIC Dijon	maria.pezze25@gmail.com
Daniel	QUAGLIAROLI	LFB Biotechnologies	quagliaroli@lfb.fr
Dahlia	SACCAL-DIAB	ANSM	dahlia.saccal-diab@ansm.sante.fr
Safia	SI YOUCEF	Premup	safiasouhila.siyoucef@premup.org
Alain	SLAMA	GSK	alain.e.slama@gsk.com
<b>Camille</b>	<b>THOMASSIN</b>	<b>ANSM</b>	<b>camille.thomassin@ansm.sante.fr</b>
Christophe	VAYSSIÈRE	CIC Toulouse	vayssiere.c@chu-toulouse.fr
Isabelle	YOLDJIAN	ANSM	isabelle.yoldjian@ansm.sante.fr
Meriem	YOUSFI	CIC Dijon	meriem.yousfi@chu-dijon.fr

La journée a commencé par un mot d'accueil du Pr Bardou coordonnateur du réseau, suivi d'un mot de Madame Deghmoun, au nom de l'INSERM, qui a réprécisé l'intérêt et les attentes de l'INSERM pour les réseaux thématiques

### **1. Intérêt et difficulté de monter un essai de gynécologie obstétrique en Europe** **Dr Femke Mol (Pays-Bas)**

Au-delà des difficultés de financement et d'inclusions des patients dans les études, les challenges de la collaboration au niveau international sont majoritairement liés aux spécificités nationales : des pratiques cliniques et des parcours administratifs spécifiques, des définitions de termes médicaux différentes, des lois et règlements hétérogènes, ... Le tout associé à des difficultés de communications et parfois de gestion des egos.

Les leviers facilitateurs identifiés sont : Une coordination précoce des protocoles d'étude, un engagement et des objectifs clairs, l'identification d'un investigateur principal par pays, l'implication d'investigateurs estimés, un objectif d'étude pertinent avec des résultats applicables à court terme, la centralisation de données (web).

Les solutions évoquées dans cette présentation reposent donc sur la préparation du projet très en amont avec un travail d'équipe renforcé et l'intégration de réseaux et consortiums existants dans la thématique Gynécologie-Obstétrique.

### **2. Intérêt et difficulté de monter un essai de gynécologie obstétrique en Europe** **Dr Huu Kim An NGUYEN, Projet SSRI-Child (Lyon)**

Il s'agit de l'essai intitulé : « Traitements antidépresseurs durant la grossesse et l'allaitement : Prédiction de l'exposition à travers le lait maternel et évaluation des effets sur l'adaptation néonatale et le développement du petit enfant. »

Projet institutionnel multicentrique, initié et coordonné en Suisse (Lausanne, Genève, Morges) et étendu à la France (Hospices Civils de Lyon, CHU de Nancy).

L'élargissement à la France a permis d'augmenter le nombre d'inclusion même si le rythme est plus faible qu'attendu à Lyon (0,8 cas par mois pour 4 attendus). Le projet allie pour la première fois les services de néonatalogie et d'obstétrique et révèle une bonne communication et une grande richesse d'échanges.

Les difficultés résident d'une part dans la population cible de l'étude qui est très restreinte. Peu de femmes utilisent ou reconnaissent utiliser des antidépresseurs durant leur grossesse et si c'est le cas on constate un faible taux d'allaitement par peur d'évènement indésirable pour le nouveau-né. Les difficultés résident d'autre part dans le manque de moyens disponibles, à la fois humains et financiers, conduisant à un screening insuffisamment efficace. Enfin, même si il y a peu de refus de participation de la part des mères éligibles, un fort taux d'absence est constaté lors des visites de suivi.

L'extension de l'étude à la France, initialement financée par la Suisse pose d'importants problèmes pratiques : de propriété intellectuelle des résultats, sources de refus de financement par le PHRC national, de sous financement initial sur les seuls fonds suisses, de refus répétés de financement par le PHRC, en partie du fait d'un recrutement jugé trop faible.

Il est envisagé de faire un dépôt de projet au niveau Européen.

### **3. Intérêt et difficulté de monter un essai de gynécologie obstétrique en Europe** **Mr Nacer BOUBENNA, Point de Contact National H2020 - Challenge Santé**

Le programme HORIZON 2020 regroupe les financements de l'Union européenne en matière de recherche et d'innovation et s'articule autour de trois grandes priorités : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et les défis sociétaux. Dans ce dernier nous retrouvons l'axe « Santé - Bien être - Vieillesse » qui nous intéresse.

Les règles de participation et de financement sont disponibles dans la présentation. Vous y trouverez aussi le modèle de dépôt de projet d'étude clinique H2020 ainsi que des conseils pour remplir le « tableau d'auto évaluation éthique ».

Quelques conseils:

- Le timing des aspects réglementaires est à prendre en compte (CPP/ANSM), idéalement les autorisations doivent avoir été obtenues avant de déposer le dossier.
- Définir avec l'aide du sponsor la planification du budget (création du protocole, monitoring, ...).
- Sélectionner les « centres d'investigations » les plus pertinents.
- Se faire accompagner d'une CRO (pas de limites de sous-traitance en théorie)
- Impliquer la société civile, les associations de patient.
- Ne pas faire de recherche par mots clefs mais regarder l'ensemble des appels d'offres pour trouver celui dans le quel le projet qu'on souhaite porter peut s'intégrer.
- L'appel 2016 est ouvert depuis le 14 octobre 2015

#### **4. Rôle des réseaux Européens**

**Mme Amélie MICHON, ECRIN**

Le « European Clinical Research Infrastructure Network » est une organisation à but non lucratif qui a pour mission de supporter la recherche clinique indépendante et multinationale. ECRIN apporte ses conseils et son aide dans le management des opérations notamment par la mise à disposition d'outils accessibles en ligne pour faciliter la planification et la conduite des essais : exigences éthiques et réglementaires, définition des critères de jugement, mise à disposition d'une cartographie des centres d'essais, définition de stratégie de monitoring fondé sur le risque. ECRIN intervient aussi dans la validation du protocole d'étude en apportant son évaluation méthodologique, logistique et scientifique.

Un exemple de projet impliquant 8 pays Européen est détaillé dans la présentation avec le déroulé de la réponse à l'appel d'offre et son organisation en tâches.

Les forces d'un projet réussi : le coordinateur doit disposer du support administratif et financier de son institution, le montage de l'étude doit être le fruit de discussions entre tous les partenaires afin de clairement en définir le périmètre, la faisabilité doit être étudiée pays par pays, l'implication de chaque partenaire doit être forte et la répartition des tâches équilibrées, il ne faut pas sous-estimer les aspects éthiques et d'économie de la santé qui seront aussi évalués, enfin il faut impérativement fonctionner en réseau.

La préparation du dossier prend beaucoup de temps, il faut entrer en contact avec ECRIN le plus tôt possible pour bénéficier de son aide dans les meilleures conditions et maximiser les chances de réussites.

#### **5. Rôle des associations de patients et des organismes non-gouvernementaux**

**Mme Vanessa MOORE, European Institute of Women's Health**

Créée en 1996, l'EIWH défend une approche non-sexiste dans les politiques de santé et de recherche, la prévention, les traitements et les soins, afin d'en réduire les inégalités et d'en améliorer la qualité. L'organisation est structurée sous forme d'un réseau multidisciplinaire

international de patients, chercheurs, experts en genre, politiciens et professionnels du médical. Elle dispose d'un comité consultatif d'experts.

Les actions de l'EIWH ciblent les institutions Européennes (commission et parlement), l'EMA, les états membres de l'UE mais aussi les ONG « santé », les chercheurs et organisations académiques. Elle va aussi communiquer auprès des organisations de personnes ou patients et plus particulièrement envers les groupes vulnérables les plus marginalisés.

Son objectif : améliorer la culture et la connaissance autour de la santé des femmes

- Comprendre en quoi les maladies chroniques diffèrent chez les femmes
- Améliorer les connaissances dans l'utilisation de médicaments durant la grossesse
- Répondre aux questions de prévention et de santé spécifiques aux femmes

La présentation explique l'importance de la prise en compte des deux sexes/genres dans la recherche biomédicale. Montre quelques exemples de projets promoteur de l'égalité des genres, et rappelle que les médicaments sont plus sûrs et efficaces pour tous quand les essais cliniques incluent des groupes de population divers. L'organisation souligne que les femmes sont souvent sous-représentées, alors que de nombreux paramètres pharmacologiques diffèrent entre les hommes et les femmes et que les femmes enceintes sont exclues des essais alors que nombreuses sont celles qui en utilisent quotidiennement.

Vous trouverez enfin des informations sur la nouvelle réglementation Européennes des essais cliniques améliorant l'inclusion des groupes d'âge et de sexe variés mais aussi des femmes enceintes et allaitantes.

## **6. Rôle des associations de patients et des organismes non-gouvernementaux** **Dr Delphine CALLOT, Association Française des Femmes Diabétiques**

L'AFFD est une association à but non lucratif créée en 2007 et administrée par 15 bénévoles qui tire ses origines d'un forum de discussion et d'un site internet dédié aux femmes diabétiques enceintes ou déjà mères. L'association est un réseau de solidarité, d'écoute et d'information dont les missions principales sont d'informer/échanger avec le grand public, témoigner sur le diabète chez les femmes et développer des interactions avec le monde médical.

L'AFFD désire être un représentant des usagers dans les instances officielles et en amont des projets de recherche clinique mais déplore le peu de sollicitations dont elle pourrait faire l'objet. Le chantier est vaste notamment dans la prise en charge des patientes qui reste trop hétérogène avec la persistance de protocoles parfois obsolètes.

Madame Callot rappelle que la loi HPST renforce la place des patients et de leurs associations représentatives.

Un rapide retour de point de vue des adhérentes concernant les essais cliniques durant la grossesse montre un avis très favorable à participer surtout si l'étude est promue par l'association, avec cependant une réticence aux essais médicamenteux pour 50% d'entre elles. L'AFFD peut apporter son aide dans le recrutement de patientes grâce à ces outils de communications déjà en place (forum + site internet), action fortement favorisé par la confiance tissée au fil du temps avec les adhérentes.

## **7. Le règlement Européen « Essais cliniques » – Conséquences pour les essais cliniques médicaments** **Mme Camille THOMASSIN, ANSM**

Un nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié au Journal officiel de l'Union européenne. Cette nouvelle réglementation a pour

objectif de rendre la recherche biomédicale plus attractive en Europe pour permettre ainsi à un plus grand nombre de patients de bénéficier de traitements innovants. Il entrera en vigueur au plus tôt le 28 mai 2016 sous réserve de la mise en place d'un portail unique Européen. (Les dispositions de l'ancienne directive seront maintenues pendant 3 ans après la mise en place du portail).

Ce dernier permettra l'évaluation coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques et de leurs modifications. Ainsi, pour tout essai clinique devant être conduit dans au moins un Etat membre de l'Union européenne, un dossier de demande d'autorisation sera déposé par le promoteur sur le portail de l'UE. Pour les essais menés dans plusieurs Etats membres, un dossier unique sera déposé et un Etat-membre rapporteur sera désigné.

Cette nouvelle procédure permettra dans une première étape un examen rapide et coordonné des aspects scientifiques et méthodologiques de l'essai qui aboutira ainsi à un résultat d'évaluation unique entre Etats membres concernés.

Dans une deuxième étape, les aspects éthiques du protocole seront évalués concomitamment au niveau de chaque Etat-membre concerné. Au final, une décision nationale unique d'autorisation sera prononcée par chaque Etat membre concerné.

Cette procédure, incluant la mise en place du portail européen, évitera aux promoteurs de devoir présenter à plusieurs Etats membres des informations en grande partie identiques sur l'essai clinique envisagé.

Une plus grande transparence sera aussi garantie par l'obligation de rendre public l'état d'avancement du recrutement des participants aux essais cliniques. De même, dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les Etats-membres concernés, un résumé des résultats devra être accessible au public dans une base de données européenne.

Un système documentaire sera associé au portail pour enregistrer le rapport d'étude, le résumé des résultats et les rapports d'inspection.

Vous trouverez dans la présentation les détails concernant les nouvelles notions introduites dans le règlement (essais clinique à faible niveau d'intervention, co-promotion, promotion hors-UE, recherche sans consentement préalable), le contenu du dossier de demande d'autorisation ainsi que le calendrier d'instruction des demandes.