COMPTE RENDU DU « CEIR »
COMITE ETHIQUE INTERNE DE LA RECHERCHE

du 11 juillet 2024

Présents : Mme R AHAMADA (DRC), Mme A DANGUIRAL (IDE), M. F BLACHERE (Qualité/Affaires juridiques), M. P D'ANGIO (représentant des usagers), Dr D BRUN (Pharmacien), Dr P GRIMALDI (Pharmacien), Dr M BOURLIERE (Médecin), Dr JS RECH (Médecin), Dr R ROSARIO (Médecin), Dr X ADHOUTE (invité), Dr S BEURTHERET (invité), Dr N VALERIO (invité), Dr A L CHIARELLI (invité), Mme C CHAILLOUX (invité)

En distanciel : Dr M RIGHINI (Médecin), Dr R SOLER (invité)

Absent excusé : Dr M GHEZ (Médecin DIM)

Présentation des projets et avis du comité

8 projets d'études ont été présentés par leurs investigateurs.

🗁 CEIR_SJM_2024_07 - Etude ACCESSIM

Etude présentée par Dr VALERIO et SOLER (chirurgie vasculaire)

Apport des techniques de jumeau numérique et d'intelligence artificielle dans l'évaluation du risque de complications d'accès au cours des procédures de TAVI par voie fémorale.

Les complications iliaques et fémorales sont fréquentes au cours des procédures de mise en place d'une valve aortique par voie percutanée (TAVI).

Le succès technique sans complication de ces procédures dépend des données morphologiques des accès vasculaires, et des paramètres mécaniques des différentes endoprothèses utilisées.

Les logiciels d'analyse d'imagerie conventionnelle permettent d'évaluer la longueur, le diamètre et les calcifications des accès vasculaires.

L'opérateur se repose sur ces données et sur les instructions d'utilisation de la prothèse pour le choix de sa voie d'abord vasculaire, mais, malgré l'expérience des équipes, le pourcentage de complications vasculaires au décours d'une procédure de TAVI reste élevé.

Cela peut notamment être expliqué par la modification de l'anatomie des accès lors de la mise en place des introducteurs, des guides rigides et des endoprothèses.

Les techniques de jumeau numérique et d'intelligence artificielle ont été utilisées récemment dans la planification des procédures d'endoprothèse aortique (EVAR) avec un haut niveau de précision. Des études sur la déformation des axes iliaques par les guides rigides ont également été conduites afin de tenter d'améliorer les procédés de fusion d'image per opératoire.

⇨ L'objectif

L'objectif de la présente étude est donc d'évaluer si la simulation numérique peut fournir un score de risque associé aux accès vasculaires afin de déterminer la meilleure voix d'abord vasculaire pour amener l'endoprothèse jusqu'à la racine aortique.

Inclusion rétrospective de 60 patients

Population visée : 40 patients ayant bénéficié d'une procédure de TAVI par endoprothèse.

Edwards Sapien 3 sans complication iliofémorale et 20 patients ayant présenté une complication iliofémorale entre 2015 et 2024, à l'Hôpital Saint-Joseph de Marseille.

Simulation de l'interaction artères iliaque/introducteur de l'endoprothèse :

- réalisation du jumeau numérique aorto-iliaque à partir du scanner pré-opératoire (avec prise en compte des calcifications dans l'algorithme de segmentation),
- simulation de l'introducteur de l'endoprothese Edwards Sapien 3 (protocole déjà mis au point par la société PrediSurge).

Evaluation des paramètres suivants sur le jumeau numérique de l'axe ilio-fémoral :

- Contraintes mécaniques au niveau de l'axe ilio fémoral et de l'introducteur,
- Volume relatif de calcification,
- Indice de tortuosité,
- Diamètres.

⇨ Discussion globale :

Intérêt scientifique de l'étude évident qui permettrait de réduire les complications vasculaires potentiellement létales mais il est demandé de préciser le type de complication selon les critères VARC 3 et de considérer le facteur humain chirurgical et tenir compte de la possible inhomogénéité des binômes (chirurgien cathétériseur) en choisissant des binômes identiques et donc en augmentant le nombre de patients étudiés rétrospectivement.

AVIS DU CEIR

Il n'y a pas de réserve éthique ni de conflit d'intérêt.

Donc avis favorable sous réserve de modifications du protocole qui seront vérifiés.

🗁 CEIR_SJM_2024_09 - Etude SIMILI 1

Etude présentée par Dr VALERIO et Dr SOLER (chirurgie vasculaire)

Etude de l'influence de la déformation mécanique des jambages sur la longueur des artères iliaques après EVAR avec Endurant.

La planification optimale de la longueur des jambages iliaques des endoprothèses aortiques est un élément essentiel pour assurer le succès à court et long terme du traitement endovasculaire (EVAR) des anévrysmes de l'aorte abdominale (AAA).

Les logiciels d'analyse d'imageries conventionnels permettent d'évaluer la longueur des artères iliaques communes le long de la ligne centrale de la lumière artérielle. Cependant, ils ne permettent pas de prendre en compte la déformation induite par les introducteurs et les guides rigides; puis par l'endoprothèse elle-même une fois déployée. Cette interaction entraine un raccourcissement plus ou moins important de l'artère iliaque; en fonction notamment de sa tortuosité; du degré de calcification de la paroi artérielle et de la rigidité de l'endoprothèse. Cela peut conduire à un choix inapproprié de la longueur du jambage iliaque. Il est souvent nécessaire de prévoir plusieurs longueurs de jambage avant l'intervention; ainsi que des angiographies per opératoires permettant de mesurer la longueur exacte de l'artère iliaque déformée par le guide rigide et l'introducteur.

La simulation numérique a été utilisée récemment dans la planification des procédures d'EVAR avec un haut niveau de précision. Des études sur la déformation des axes iliaques par les guides rigides ont également été conduites afin de tenter d'améliorer les procédés de fusion d'image per opératoire.

⇨ L'objectif

L'objectif de la présente étude est donc d'évaluer si la simulation numérique peut améliorer la précision de l'évaluation de la longueur des axes iliaques avant EVAR et donc d'optimiser le choix de la longueur des jambages.

Inclusion rétrospective de 15 patients.

Population visée : Patients ayant bénéficié d'une procédure d'EVAR par endoprothèse Medtronic Endurant entre 2015 et 2023 à l'Hôpital Saint-Joseph de Marseille :

- Simulation de la déformation des artères iliaques :
  - Réalisation du jumeau numérique aorto-iliaque à partir du scanner pré-opératoire,
  - Simulation de l'introduction du guide rigide dans l'axe iliaque (protocole déjà mis au point par la société PrediSurge),
- Mesure de la longueur des artères iliaques communes déformées :
  - sur le jumeau numérique,
  - sur le scanner post-opératoire.

Comparaison des longueurs des artères iliaques communes déformées entre le jumeau numérique et le scanner post-opératoire.

Cette étude rétrospective teste un logiciel d'IA (déjà testé et validé sur la prévention des endofuites aortiques proximales avec un marquage CE avec plusieurs études en cours (CASSIS) sur la chirurgie carotidienne).

🗁 CEIR_SJM_2024_10 - Etude SIMILI 2

Etude présentée par Dr VALERIO et Dr SOLER (chirurgie vasculaire)

Etude de l'influence de la déformation mécanique des jambages sur la longueur des artères iliaques après EVAR avec Zenith.

Même protocole d'étude que SIMILI 1 mais avec la prothèse COOK et sur 20 patients.

⇨ Discussion globale sur les deux études :

Peu de scanners sont nécessaires car l'IA utilise assez de coupes de scanners pour créer un modèle utilisable.

On conçoit l'intérêt scientifiques des deux études rétrospectives sur données qui pourrait permettre d'améliorer la prise en charge pré opératoire.

Par contre une longue discussion sur le quatrième chapitre du protocole qui permettrait, du fait de l'utilisation de l'IA, de modifier les paramètres mécaniques pendant l'étude a eu lieu.

Il peut s'agir d'une étude sur la création d'un logiciel qui devrait être validé sur une autre étude rétrospective puis prospective. Mais le propre de l'IA est, par définition, un apprentissage constant.

Il est aussi demandé de préciser dans les critères d'inclusion le caractère de guérison; de succès du groupe inclus, étudiés.

AVIS DU CEIR POUR ETUDE SIMILI 1 ET SIMILI 2

Il n'y a aucune réserve éthique, par ailleurs les liens d'intérêt avec PrediSurge sont transparents et l'information des patients est complète.

Un avis favorable sur les deux études est émis sous réserve de modifications du protocole : une vérification sera faite par la suite.

🗁 CEIR_SJM_2024_11 - Etude TARE et ICI

Etude présentée par Dr ADHOUTE (hépato gastro entérologie)

Radioembolisation à l'yttrium-90 (TARE) pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avec thrombose portale : une étude multicentrique, en conditions réelles, comparative appariée avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs).

Acronyme : TARE et ICI

L'incidence des tumeurs hépatobiliaires est en hausse et constitue un problème de santé publique. Le CHC est la 3éme cause de décès par cancers. Il constitue la principale tumeur maligne primitive du foie. Il se développe aux dépens des hépatocytes sur un socle de cirrhose ou de maladie chronique du foie dans la plupart des cas. L'étiologie principale est une consommation excessive d'alcool en Europe et virale dans le monde. La constante augmentation du nombre de cas développé sur stéato-hépatite (NASH), désormais MASH (Maladie du foie associée à un dysfonctionnement métabolique) participe à cette hausse de l'incidence des CHC.

Les traitements du CHC ont considérablement évolué ces 15 dernières années avec un arsenal thérapeutique qui s'est étoffé et un algorithme de plus en plus complexe (selon des concepts de « hiérarchie » et « d'alternative thérapeutique »). Parallèlement aux progrès réalisés dans les traitements systémiques, avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pour les stades avancés; l'approche loco-régionale a évolué avec l'apport de la radioembolisation (RE). La RE ou La radiothérapie interne sélective est une modalité de traitement par voie intra-artérielle hépatique des tumeurs primitives ou secondaires du foie et repose sur l'injection de microsphères de verre ou de résine (2 produits commercialisés) marqués à l'Yttrium-90. Cette technique permet d'administrer de manière ciblée des radiations bêta à forte dose aux tumeurs intra-hépatique et elle permet de limiter l'exposition aux radiations du parenchyme hépatique normal. La radioembolisation transartérielle (TARE ou SIRT (Selective Internal Radiation Therapy)) est une thérapeutique qui répond aux problématiques actuelles en garantissant une sécurité et une efficacité (aidées par une 1ère phase pré-thérapeutique nommée Work-up) indépendamment du stade sous condition d'une bonne sélection des malades (en termes de fonction hépatique et d'extension au sein du parenchyme (concept de lobectomie ou de segmentectomie radique).

La Haute Autorité de Santé (HAS) autorise le remboursement de la TARE pour les CHC appartenant aux stades B et C depuis le 6 novembre 2018.

La radioembolisation à l'yttrium-90 (TARE) est un traitement efficace pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé avec invasion vasculaire intra-hépatique et constitue une véritable alternative thérapeutique voire un complément d'aide comparée aux thérapies systémiques exclusives. La plupart des essais de phase III sur les thérapies systémiques du CHC incluent des patients atteints de maladies métastatiques et plus rarement des patients avec invasion macrovasculaire (MVI).

⇨ L'objectif

L'objectif principal est d'étudier la survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avec thrombose de la veine porte intra-hépatique (VP1 / VP2) traités par radioembolisation au Y-90; comparée à celle des patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) dans une cohorte multicentrique française après appariement ; et à celles d'autres patients ayant reçu ces deux thérapeutiques de manière séquentielle au sein des mêmes centres.

Etude rétrospective comparative multicentrique dans trois centres du sud de la France (Saint-Joseph Marseille ; CHU NICE (unité d'Hépatologie ; CHU Timone unité d'Hépatologie ; unité de Médecine Nucléaire).

Population cible :

Les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avec thrombose portale intra-hépatique (VP1 / VP2) ayant reçu une radioembolisation à l'yttrium-90 (TARE) avec dosimétrie personnalisée; en tant que traitement de première ligne ou non; dans notre département et au sein d'autres unités

d'Hépatologie de la région Sud (CHU de Nice; CHU de la Timone) inscrits consécutivement d'août 2020 à février 2024, sachant que ces données seront comparées 1) à celles d'autres patients issus des mêmes trois centres traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), 2) et à celles d'autres patients ayant reçu ces deux thérapeutiques de manière séquentielle.

Taille de la population :

90 patients dans la cohorte TARE +/- ICIs et 120 patients dans la cohorte ICI

⇨ Discussion globale :

Pas de critique sur le protocole.

Etudes sur données anonymisées multicentriques retro et prospectives.

Pas de réserve éthique mais il est demandé de préciser que les patients ne se sont pas opposés à la recherche.

AVIS DU CEIR

Avis favorable.

🗁 CEIR_SJM_2024_12 - Etude SCO-BIO-INF et CHC

Etude présentée par Dr X ADHOUTE et Dr CHAILLOUX (hépato gastro entérologie)

Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire par inhibiteur de point contrôle immunitaire : les scores biologiques inflammatoires sont-ils uniquement des outils pronostiques ou sont-ils un reflet de l'efficacité du traitement ?

Acronyme : SCO-BIO-INF ET CHC

L'incidence des cancers primitifs du foie est en hausse en Occident. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la première tumeur maligne primitive du foie; la sixième cause de cancer à travers le monde et la troisième cause de décès par cancer. Il se développe dans la majorité des cas sur un socle de maladie chronique du foie; et sa répartition géographique est ainsi liée à ses facteurs étiologiques. Dominé par les hépatites virales B et C à l'échelle mondiale; la consommation d'alcool à risque demeure la première étiologie en Europe (3).

Les maladies métaboliques du foie sont une étiologie dont l'incidence augmente depuis plusieurs années

Depuis l'année 2020 la combinaison atezolizumab (anticorps anti PDL1) plus bevacizumab (anticorps anti VEGFA) s'est imposé comme le traitement systémique de référence des formes avancées du système BCLC indépendamment du sous-type avec des taux réponses évalués à 30%, jamais observés. Deux combinaisons d'immunothérapies (anti PDL1 ou anti PD1 + anti CTLA4) ont montré depuis un bénéfice en termes de survie versus Sorafenib ou Lenvatinib. Il n'y a pas jusqu'à présent de marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie validés dans le CHC.

Des scores de réponses à l'immunothérapie ont été proposés; difficilement applicables en routine. Des marqueurs biologiques inflammatoires (ratio Neutrophiles / Lymphocytes (NLR) ; CRP) ont une valeur pronostique dans le CHC indépendamment du stade ou du traitement. Les modèles publiés CRAFITY (CRP ; Alphafoetoprotéine (AFP) ; CRP) et RECA (NLR ; CRP ; ASAT) ont montré une valeur pronostique avant traitement et en cours de traitement par ICIs respectivement.

⇨ L'objectif

L'objectif de cette étude multicentrique est d'analyser et de comparer la valeur pronostique de ces modèles avant / en cours de traitement par ICIs et de préciser s'ils sont corrélés à l'efficacité du traitement.

Etude rétrospective et prospective Multi-centrique [(Saint-Joseph, CHU Nice (unité d'Hépatologie), CHU Timone (unité d'Hépatologie)].

Population cible :

L'ensemble des patients prise en charge pour un CHC (localement) avancé (stade B et C du système BCLC) et traités par ICIs (durant la période 2020 – 06/2024), au sein de l'hôpital Saint-Joseph (Marseille), au sein du service d'Hépatologie du CHU de Nice, et au sein du service d'Hépatologie du CHU Timone (Marseille).

Taille de la population : entre 160 et 200 patients.

Etude sur données sur cohortes connues ; anonymisées.

⇨ Discussion globale :

Intérêt scientifique confirmé.

Pas de réserve éthique mais il est demandé de préciser que les patients ne se sont pas opposés à la recherche.

Pas de critiques sur le protocole.

AVIS DU CEIR

Avis favorable.

🗁 CEIR_SJM_2024_13 - Etude EP3 CHC

Présentée par le Dr ADHOUTE et Dr CHIARELLI (hépato gastro entérologie)

Évolution de l'Etiologie; de la Présentation; de la Prise en charge et du Pronostic du Carcinome HépatoCellulaire au sein d'un Centre tertiaire.

Acronyme : EP3 CHC

L'incidence des cancers primitifs du foie est en hausse en Occident (1). Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la première tumeur maligne primitive du foie, la sixième cause de cancer à travers le monde et la troisième cause de décès par cancer. Il se développe dans la majorité des cas sur un socle de maladie chronique du foie, et sa répartition géographique est ainsi liée à ses facteurs étiologiques.

Dominé par les hépatites virales B et C à l'échelle mondiale; la consommation d'alcool à risque demeure la première étiologie en Europe. Les maladies métaboliques du foie désormais qualifiées MASLD (dysfunction-associated steatotic liver disease) sont une étiologie dont l'incidence augmente depuis plusieurs années. Des progrès considérables dans le dépistage organisé; le traitement des hépatites virales; dans les divers traitements du CHC; qu'ils s'agissent des procédures percutanées; des thérapies intra artérielles ou systémiques permettent aux cliniciens d'être plus efficaces dans la prise en charge de cette maladie. En parallèle; le système Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (système de classification du CHC approuvé en Europe et algorithme thérapeutique) s'est imposé comme la classification de référence, permettant une stratification simple en quatre stades, reliés à un algorithme thérapeutique qui a su évoluer au fil du temps; en intégrant les essais de phase III, avec désormais, la possibilité d'une prise en charge plus personnalisée.

⇨ L'objectif

L'objectif de cette étude est d'analyser l'évolution de l'étiologie; de la présentation, de la prise en charge thérapeutique et du pronostic du carcinome hépatocellulaire au sein d'un centre tertiaire (Hôpital Saint-Joseph Marseille) au cours des seize dernières années (2007 – 2023).

Une collecte systématique des données cliniques; biologiques, radiologiques; histologiques ou concernant les traitements et le suivi évolutif des patients avec CHC a été mise en place ces dernières années à travers des bases de données internes au sein du service d'HGE de l'Hôpital Saint-Joseph, avec une collecte prospective et une analyse rétrospective des données.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur données anonymisées sur une cohorte connue.

Taille de la population : 1 180 patients avec analyse comparative de l'Etiologie, de la Présentation, de la Prise en charge et du Pronostic du CHC au cours de trois période consécutive : 2007 – 12 vs 2013 – 18 vs 2019 – 06/2024.

⇨ Discussion globale :

Il est demandé et accepté de ne faire l'étude que sur la cohorte de l'Hôpital Saint Joseph car la cohorte du CHU de Nice est trop sélectionnée par les données sur le traitement exclusivement intra artériel.

Intérêt scientifique confirmé.

Pas de réserve éthique ni de conflits d'intérêt mais il est demandé de préciser que les patients ne se sont pas opposés à la recherche.

AVIS DU CEIR

Avis favorable sous réserve de modification du protocole qui seront vérifiés.

🗁 CEIR_SJM_2024_14 et CEIR_SJM_20248 15 - Etudes RCS et ECMO

Présentée par le Dr BEURTHERET (chirurgie cardiaque)

Rescue Cardiac Surgery During Peripheral Transcatheter Aortic Valve Implantation : Acronyme : RCS.

Real-Word Safety of Extra Corporeal Membrane Oxygenation in Patients with Cardiogenic Shock : Acronyme : ECMO.

Les deux études seront examinées en septembre 2024.

Il s’agit d’études sur les données du PMSI national.

Des précisions sur les protocoles et les critères d’inclusions et les objectifs seront demandés en amont.