



# Nouvelles approches méthodologiques, nouvelles modalités de gestion des données

---

B Giraudeau, INSERM CIC 1415, CHU & Université de  
Tours



Place du patient  
dans la recherche biomédicale

---



Changement de paradigme :  
le patient acteur

---

# Recrutement

army of women®  
a program of the Dr. Susan Love Research Foundation

Invite a Friend Researcher Sign-in **DONATE TODAY**

Contact Us | Site Map Search the Army of Women GO

Font Size: T T T

→ About Us → Sign Up Today → Log-in → For Researchers → Army Town Hall → News & Events → Partners

**ARMY OF WOMEN**  
working for a future without breast cancer

**VOLUNTEERS IN THE ARMY AS OF 5/22/2015**  
**0378145**

Join the Army of Women today and you can participate in research to eradicate breast cancer.

**SIGN UP TODAY!**

<https://www.armyofwomen.org/>

5

## L'armée des femmes :

- Dr Susan Love
- Mise en place en octobre 2008
- Thématique : cancer du sein



6

---

*« Base de données ouverte de sujets intéressés à participer à la recherche » :*

- Enregistrement volontaire
- Malades ou sujets sains
- Interactions avec les chercheurs, académiques ou privés
- Comité scientifique
- Diffusion des nouveaux protocoles à l'ensemble des inscrits

<http://community.cochrane.org/multimedia/multimedia-cochrane-colloquia-and-meetings/colloquium-colorado-2010/plenary-3-susan-love>

---

*« La plupart des études recrutent l'effectif requis en moins d'une semaine, certaines en 24H »*

# Recueil des données

ÉTUDE NUTRINET-SANTÉ

500 000 nutrinautes pour étudier les relations entre la nutrition et la santé

ACCÈS MEMBRE

Identifiant Mot de passe

Identifiant oublié ? Mot de passe oublié ? Je m'inscris

Vous avez perdu votre identifiant ? [Écrivez au support NutriNet](#)

Accueil

Pourquoi l'étude NutriNet-Santé ?

Objectifs de l'étude

L'étude NutriNet-Santé en bref

Qui peut participer ?

Pourquoi participer ?

Comment s'inscrire ?

Mode d'emploi

Qui coordonne ?

Partenaires ? Qui finance ?

Actualités de l'étude

NutriNet-Santé dans la presse

Foire aux questions

**Bienvenue sur le site de**  
**l'ÉTUDE**  
**NUTRINET-SANTÉ**

Une cohorte de **500 000 Nutrinautes** pour faire progresser la recherche publique sur les comportements alimentaires et les relations Nutrition-Santé

Rejoignez-nous ! Inscrivez vous !

[Je m'inscris](#)

**1**

Répondez aux questions de base sur

- vos comportements alimentaires,
- votre activité physique,
- votre profil,
- votre mode de vie
- et votre état de santé

[Voir la vidéo de présentation](#)

<https://www.etude-nutrinet-sante.fr/fr/common/login.aspx>

9

## NutriNet santé:

- Pr Serge Hercberg
- Mise en place en mai 2009
- Thématique : relations nutrition-santé
- **e-cohorte** : 500 000 volontaires, suivis pendant 10 ans
- Chaînage avec les données de l'Assurance Maladie



10

## L'essai clinique « virtuel »

---

### Etude KALM :

- Objectif : effet du Kava (poivre intoxicant) et de la Valériane sur l'anxiété et l'insomnie
- Essai randomisé en trois groupes parallèles
- Critères de jugement :
  - State Trait Anxiety Inventory (State subset) à S4 (Kava vs placebo)
  - Insomnia Severity Index à S4 (Valériane vs placebo)

Bradly *et al.* *Medicine* 2005;84:197-207

---

### Essai conduit entièrement via le Web :

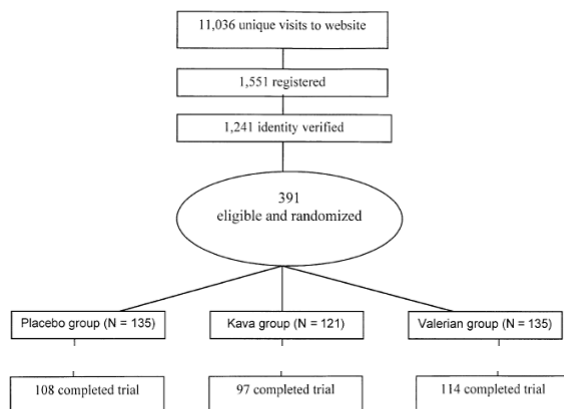
- Recrutement :
  - e-mail abonnés à *Alternative Medicine*
  - 2 bannières publicitaires sur des sites spécialisés en Santé féminine
  - Orientation des personnes intéressées vers le site Web de l'étude : information sur les produits (Kava / Valériane) et les procédures de l'étude
  - Vérification de l'identité et des coordonnées

- 
- Eligibilité :
    - Questionnaire web
  - Consentement :
    - Lecture
    - 6 questions vérifiant la compréhension
    - Signature électronique
  - Envoi d'un courrier aux patients à remettre à leur médecin traitant
  - Traitements :
    - Envoi postal
    - Vérification de la bonne réception

13

- 
- Evaluation :
    - Web-Questionnaires à S2 et S4
  - Tolérance :
    - Questionnaire à S2 et S4 : symptômes, quels qu'ils soient, hospitalisations, consultations aux urgences
    - Adjudication en aveugle des événements notifiés
  - Validations éthiques :
    - University of California-San Francisco
    - Western Institutional Board

14





*« Ni le Kava, ni la Valériane n’ont permis de diminuer l’anxiété ou l’insomnie plus que le placebo. Cet essai démontre la faisabilité de conduire des essais randomisés en aveugle entièrement par Internet »*

15

### REMOTE Trial :

- Hyperactivité vésicale
- Tolterodine vs placebo

### Contexte :

- Promoteur : Pfizer 
- Aval de la FDA
- Ethique : Western IRB, Institutional Review Board of the University of California, San Francisco
- Gestion du consentement : Mytrus 

Orri *et al.* Contemp Clin Trials 2014;38:190-7

16



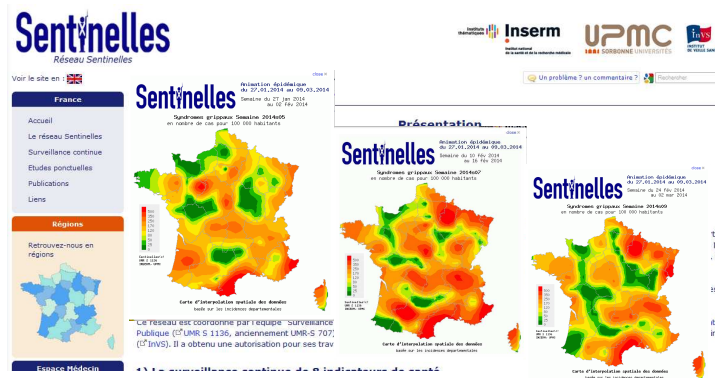
---

*« L'expérience présente suggère que les essais  
entièrement conduits via Internet sont adaptés  
pour les Phases 3b ou Phase 4 médicamenteuses ou  
de dispositifs médicaux utilisant des critères de  
jugement évalués par les patients »*

Données disponibles

---

## Exemple : surveillance de l'épidémie de grippe



19

## Réseau Sentinelle :

- Pr Alain-Jacques Valleron
- Pr Antoine Flahault
- Mise en place en 1984
- Thématique : suivi de la grippe et de la varicelle
- Réseau de Médecins Généralistes
- Saisie des informations par Minitel



20

## Worldwide Influenza Surveillance through Twitter

Michael J. Paul<sup>a</sup>, Mark Dredze<sup>a</sup>, David A. Broniatowski<sup>b</sup>, Nicholas Generous<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Human Language Technology Center of Excellence, Johns Hopkins University; Baltimore, MD 21218

<sup>b</sup> Department of Engineering Management and Systems Engineering, George Washington University; Washington, DC 20052

<sup>c</sup> Defense Systems and Analysis Division, Los Alamos National Laboratory; Los Alamos, NM 87545

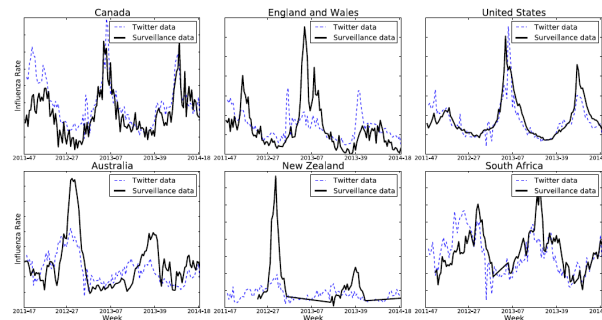


Figure 1: The influenza rate over time as measured by official government surveillance data and our Twitter surveillance estimates for three northern hemisphere countries (top) and three southern hemisphere countries (bottom).

« Nouvelles » approches  
méthodologiques

---

# Les scores de propension

Objectif :

- Comparer deux traitements
- Etude observationnelle
- Conclusion de causalité

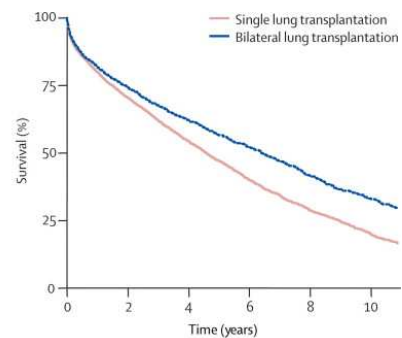
Rosenbaum *et al.* Biometrika 1983;70:41–55

23

Exemple :

- Transplantation pulmonaire (patients BPCO)
- Simple vs double transplantation
- Registre International Society for Heart and Lung Transplantation

Thabut *et al.* Lancet 2008; 371: 744–51



Number at risk						
Total	9883	5499	3406	1876	977	461
Single	6358	3718	2333	1273	635	291
Bilateral	3525	1781	1073	603	342	170

Adjustment method	HR (95% CI)
Unadjusted	0.76 (0.70-0.83)
Analysis of covariance*	0.83 (0.78-0.92)
Propensity decile†	0.84 (0.79-0.90)
Propensity decile+covariates‡	0.86 (0.81-0.93)
Propensity-based matching§	0.89 (0.80-0.97)

24

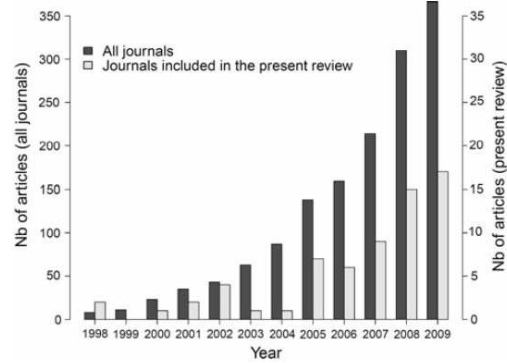


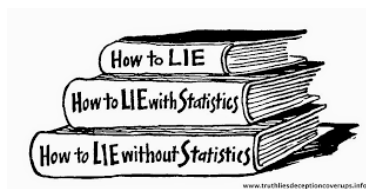
Fig. 1 Number of published articles reporting propensity score-based studies in the medical literature from 1998–2009

Gayat *et al.* Intensive Care Med 2010;36:1993-2003.

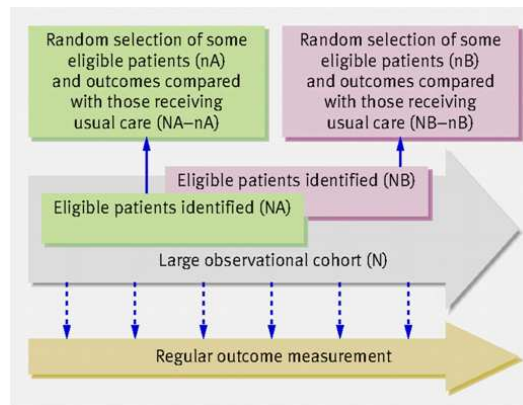
## EDITORIAL VIEWS

Anesthesiology 2008; 108:3- 4

### *Liars, Damn Liars, and Propensity Scores*



# The « cohort multiple randomised controlled trial »



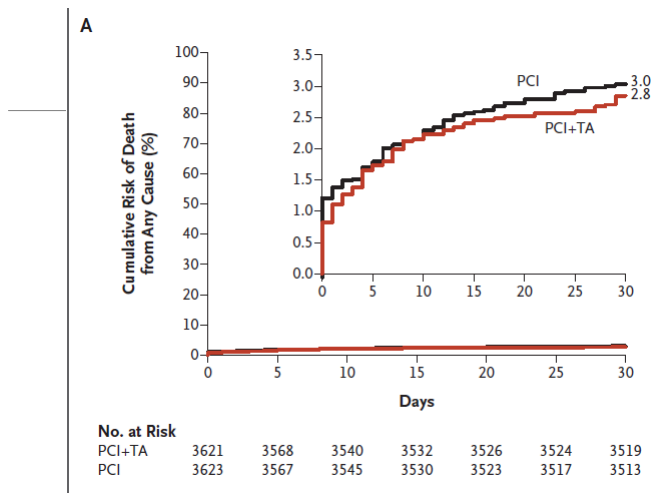
Relton *et al.* *Bmj* 2010;340:c1066

27

## Exemple : TASTE Trial (N Eng J Med 2013;369:1587-97)

- Question : aspiration du thrombus intracoronaire avant angioplastie chez des patients avec IM et élévation du segment ST ?
- Critère principal de jugement : mortalité à J30
- 7244 patients inclus
- Organisation :
  - Registre national SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry)
  - Mortalité : registre national

28

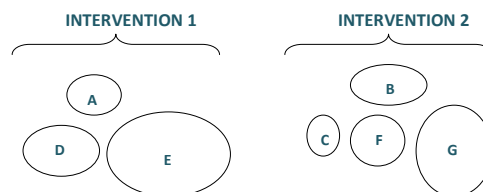


Décès toute cause (estimateur de Kaplan Meier)

## L'essai randomisé en cluster, couplé aux bases médico-administratives

Essai randomisé en cluster :

- Randomisation de groupes de sujets, plutôt que des sujets eux-mêmes



---

### Exemples :

- APACHE 3 :
  - Dépistage du cancer du col par auto-prélèvement vaginal. Envoi d'un kit de prélèvement à domicile vs remise du kit par le médecin généraliste (MG)
  - Randomisation de 210 (MG) – 3612 femmes attendues
  - Critère de jugement individuel : participation à une action de dépistage (renvoi du kit ou frottis) ← base de données de l'assurance maladie

31

---

### ◦ EKIPAGE :

- Prescription d'antibiotiques (ATB) en EHPAD. Impact d'une intervention sur les professionnels de santé
  - Randomisation de 24 EHPAD
  - Critère de jugement collectif : consommation annuelle d'ATB
  - Modalités de recueil : via la CNAMTS
- eCRT study :
- Prescription d'ATB en médecine générale
  - Randomisation de cabinets libéraux
  - Critère de jugement : « routinely collected data »

Gulliford *et al.* Trials 2011, 12:115

32



# Intérêts de ces approches

---

## Pratique :

- Faisabilité

## Scientifique :

- Validité externe : « real-world trials »

## Financier :

- APACHE 3 : 116k€
- TASTE Trial : 300k\$ (vs 14 M\$) (Ole Fröbert)

Freemantle *et al.* J Clin Epidemiol, 2010;63:1053–8

---

## Coût d'une étude de phase III :

- ≈ 45% pour l'investigation
- ≈ 25% pour la gestion des sites (monitoring)
- ≈ 12% pour le data-management et l'analyse statistique
- ≈ 8% pour la pharmacie

Eisenstein *et al.* Am Heart J 2005;149:482-8

---

Les coûts peuvent être réduits d'au moins 40% en réduisant :

- le nombre de pages des CRF
- les coûts d'investigation
- les visites de monitoring : «*Les activités coûteuses de monitoring ont souvent un impact limité sur la qualité globale des données et le niveau de complétion* »
  - Optimon (NCT00780091)
  - START (Hullsieck *et al.* Ther Innov Regul Sci 2015;49:225-33)
  - MUTARC

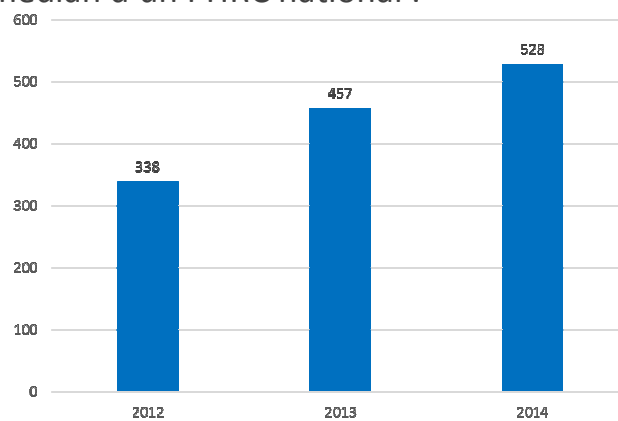
Eisenstein *et al.* Am Heart J 2005;149:482-8

35

## Leçon « économique » du PHRC national

---

Coût médian d'un PHRC national :



36

