

**PROMOTEUR**  
CHU de Bordeaux

**COMITE DE PILOTAGE**

**Investigateur Coordinateur**  
Geneviève Chêne

**Co-Investigateurs**

Jean-Pierre Aboulker  
Corinne Alberti  
Eric Bellissant  
Jacques Bénichou  
Fabrice Carrat  
Gilles Chatellier  
Jean-Paul Collet  
Dominique Costagliola  
Jacques Demotes-Mainard  
Francis Guillemin  
Thierry Lang  
Alain Leizorovicz  
Nicholas Moore  
Jean-Pierre Pignon  
Pierre-Marie Preux  
Olivier Rascol  
Philippe Ravaut  
Jean-Marc Tréluyer  
Eric Vicaut

**CENTRE COORDONNATEUR**

**Chef de Projet**

Valérie Journot  
+33 (0)5 57 57 10 58

**Attachée de Recherche Clinique**

Leire Olazabal-Aulon  
+33 (0)5 57 57 48 12

**Secrétaire**

Karine Surlanne  
+33 (0)5 57 57 11 29

**fax**

+33 (0)5 57 57 15 78

**courriel**

[optimon@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:optimon@isped.u-bordeaux2.fr)

**adresse**

OPTIMON - case 11  
Université Victor Segalen Bordeaux 2  
146, rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux cedex

**site Web**

<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/optimon>

# LETTRE D'INFORMATION

## OPTIMON

### Lettre n° 1 – Novembre 2006

Chers amis,

Nous sommes heureux de vous présenter le premier numéro de la lettre d'information Optimon. Cette lettre paraîtra tous les 6 mois, et vous indiquera les faits marquants et l'état d'avancement de l'essai Optimon.

Dans ce premier numéro, vous trouverez les résultats préliminaires de l'étude Pré-Optimon de reproductibilité de la grille d'évaluation du risque patient. Merci à tous les participants à cette étude : les promoteurs qui nous ont transmis les 200 protocoles nécessaires, et les professionnels de recherche clinique qui ont donné de leur temps pour évaluer ces protocoles. Les résultats présentés ici sont préliminaires mais très encourageants. En particulier, l'ampleur de la participation va nous permettre de tirer des conclusions solides de ces données.

Enfin, un calendrier prévisionnel de démarrage d'Optimon est présenté. L'équipe Optimon vous contactera vers la fin de l'année 2006, afin d'évaluer les possibilités de participation de chacune de vos équipes.

Bien cordialement,

Geneviève Chêne

**PROMOTEURS et PARRAINAGES**



**PRE-OPTIMON :**  
**Validation d'une grille évaluant le risque encouru par les patients**  
**dans les études de recherche clinique institutionnelles**

**1. Rappel du protocole Pré-Optimon**

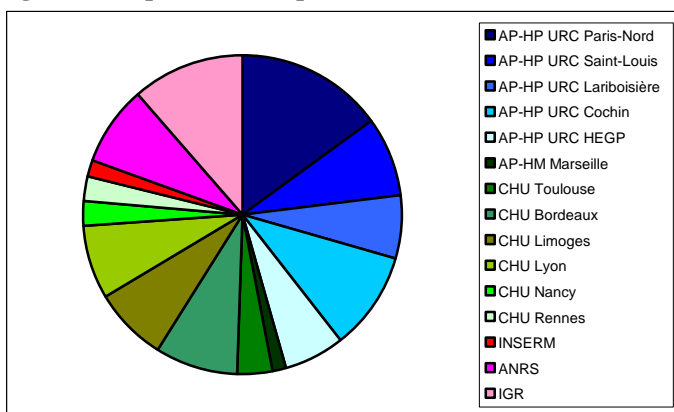
L'objectif de l'enquête pré-Optimon était d'étudier la validité de la grille évaluant le risque encouru par le patient dans les études de recherche clinique institutionnelles. Elle visait également à étudier la reproductibilité. Au total, chaque évaluateur a rempli 2 questionnaires : l'un pour se décrire et l'autre pour identifier chaque protocole (20 par évaluateur), donner son évaluation du risque patient, décrire la construction de son jugement et expliquer les difficultés rencontrées.

**2. Bilan de participation**

**2.1. Protocoles**

Deux cents protocoles ont été utilisés pour l'enquête sur les 223 protocoles collectés (6 n'étaient pas conformes à nos exigences et 17 ont été éliminés).

**Figure 1 : Répartition des protocoles inclus en fonction des structures ayant fourni les protocoles.**

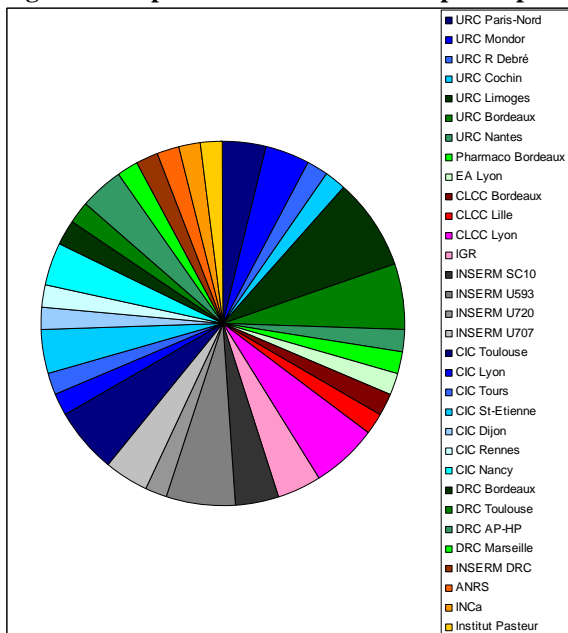


La répartition des protocoles est assez homogène entre types de structure, entre structures parisiennes et provinciales, entre équipes de recherche clinique et promoteurs (DRC), avec une prépondérance des structures hospitalières.

**2.2 Evalueurs**

Cinquante et un évaluateurs ont accepté de participer, 49 ont effectivement répondu et renvoyé les questionnaires.

**Figure 2 : Répartition des évaluateurs participants selon leur structure de recherche clinique.**



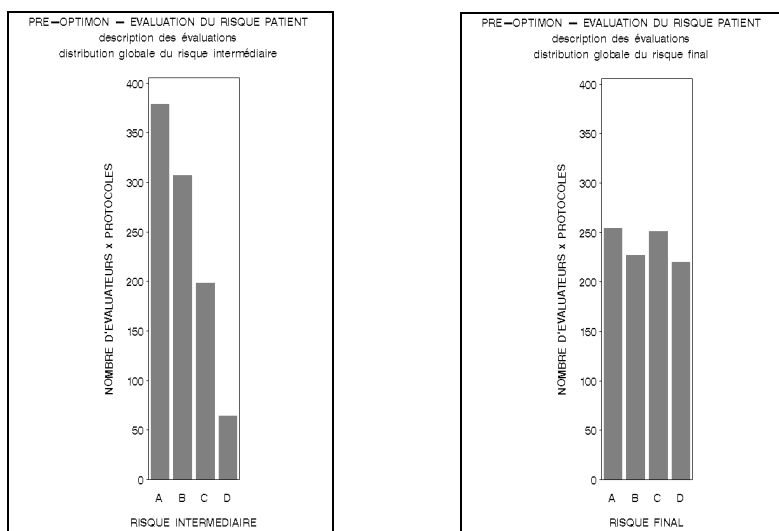
La répartition des évaluateurs par structure montre une participation homogène dans différents types de structures : URC, CLCC, CIC, DRC, autres structures. La répartition entre région parisienne et province est également homogène.

**La participation des structures de recherche clinique a été très active, tant pour la collecte des protocoles que pour la désignation d'évaluateurs. La répartition des protocoles et des évaluateurs selon leur structure est variée et homogène.**

### 3. Description des risques

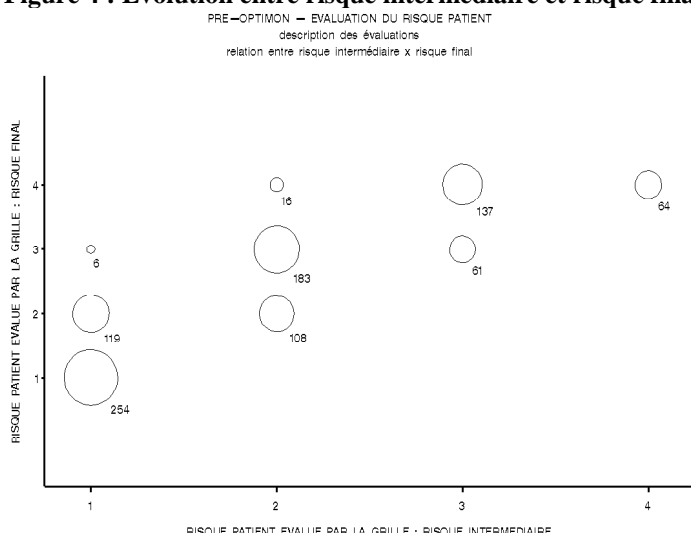
Le risque est évalué en 2 étapes : la première permet de déterminer un risque intermédiaire, classé en 4 niveaux (A : le plus faible, B, C, D : le plus élevé), puis la prise en compte des conditions à risque permet d'augmenter le risque de 1 ou 2 niveaux, afin d'estimer le risque final.

**Figure 3 : Répartition globale des risques intermédiaire et final, quel que soit le protocole ou l'évaluateur : chaque protocole et chaque évaluateur sont comptés plusieurs fois.**



Une majorité d'évaluations sont au niveau A en risque intermédiaire mais la répartition globale du risque final est similaire entre les 4 niveaux.

**Figure 4 : Evolution entre risque intermédiaire et risque final.**



L'évolution entre le risque intermédiaire et le risque final montre que la plupart des évaluations de niveau A et D en risque intermédiaire sont maintenues en risque final mais les évaluations de niveau B et C en risque intermédiaire ont été majoritairement augmentées d'un niveau.

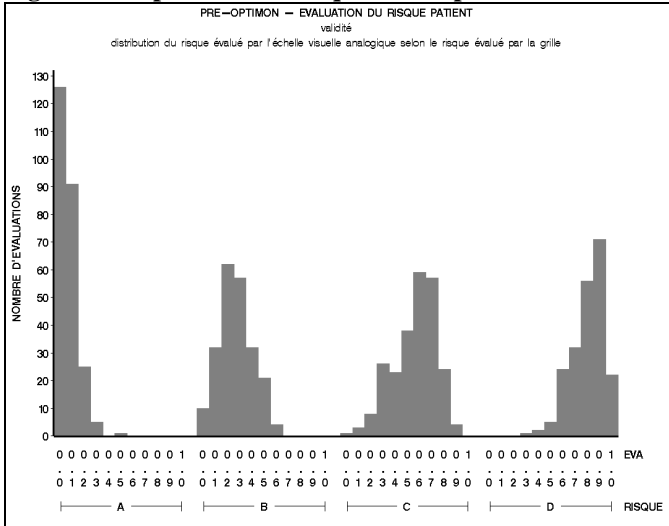
**La collecte des protocoles a donc permis de couvrir la panorama de l'étendue des risques, ce qui contribue à la puissance et à la pertinence des résultats. La prise en compte des conditions à risque a modifié l'évaluation du risque, ce qui montre l'intérêt de cette étape dans l'utilisation de la grille.**

#### 4. Validité

Outre la mesure de risque évalué d'après la grille, le questionnaire protocole comportait une échelle visuelle analogique (EVA) permettant de mesurer le risque comme un continuum.

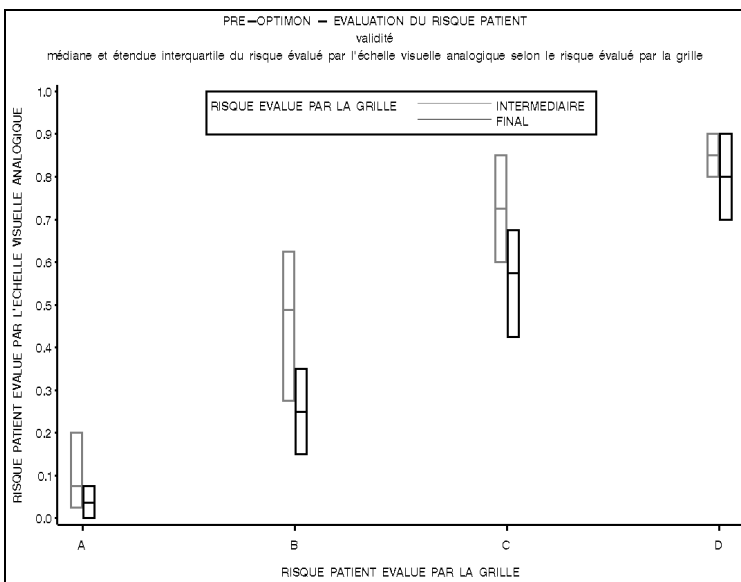
Faute de mesure de référence validée, dans cette analyse, la valeur de l'EVA est considérée comme la référence exprimant la vraie valeur (continue) du risque. Le risque évalué par la grille est comparé à cette valeur.

**Figure 5 : Répartition du risque évalué par l'EVA selon le risque final évalué par la grille.**



La distribution des valeurs de l'EVA est différente selon le risque évalué par la grille. Les valeurs de l'EVA sont décalées vers des valeurs plus élevées quand le niveau de risque augmente. Par ailleurs, les valeurs sont assez étalées autour d'un centre de classe.

**Figure 6 : Médianes du risque évalué par l'EVA selon le risque final évalué par la grille.**



Ici aussi, on note une gradation de la distribution des valeurs d'EVA selon le risque évalué par la grille.

**Ce résultat confirme l'hypothèse qu'il existe un risque continu, que les 4 niveaux de risque correspondent à une réelle élévation du risque, et que ces niveaux sont bien ordonnés.**

## 5. Reproductibilité

Plusieurs évaluateurs ont évalué le même protocole. Il est donc possible de calculer un coefficient de corrélation intraclasse sur ces données. La réponse (le risque) est en classes, donc le coefficient choisi est le kappa pour plus de 2 niveaux de risque et plus de 2 évaluateurs.

On calcule d'abord un kappa par niveau, le niveau de risque A ou B ou C ou D étant recodé en "ce niveau" ou "un autre niveau". Puis on combine les 4 kappa pour donner un kappa global. Par ailleurs, un kappa a été calculé sur le fait qu'il y a eu augmentation du niveau de risque entre risque intermédiaire et risque final.

**Tableau 1 : Interprétation du kappa.**

kappa	interprétation
0,81 – 1,00	excellent – très bon
0,61 – 0,80	bon
0,41 – 0,60	moyen - modéré
0,21 – 0,40	faible – médiocre
0,00 – 0,20	mauvais – négligeable
< 0	très mauvais

**Tableau 2 : Kappa pour le risque intermédiaire.**

risque intermédiaire	kappa	erreur type	intervalle de confiance à 95%	
A	0,64	0,024	0,59	0,69
B	0,23	0,024	0,18	0,27
C	0,29	0,024	0,24	0,33
D	0,17	0,024	0,12	0,22
globalement	0,38	0,015	0,35	0,41

**Tableau 3 : Kappa pour le risque final.**

risque final	kappa	erreur type	intervalle de confiance à 95%	
A	0,48	0,0236	0,43	0,53
B	0,16	0,0236	0,12	0,21
C	0,14	0,0236	0,09	0,19
D	0,41	0,0236	0,36	0,45
globalement	0,30	0,0137	0,27	0,32

**Tableau 4 : Kappa pour l'augmentation du risque entre risque intermédiaire et risque final.**

	kappa	erreur type	intervalle de confiance à 95%	
augmentation du risque	0,181	0,0238	0,134	0,227

Toutes les valeurs kappa trouvées sont significativement différentes de 0 (l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 0), car le nombre de protocoles est important. Mais ces valeurs de kappa trouvées peuvent être interprétées comme bonnes (0,64) à mauvaises (0,14). Les meilleurs résultats sont obtenus sur la classe A. Dès qu'il faut augmenter le risque, une grande variabilité apparaît entre les évaluateurs.

Ceci peut s'expliquer par des caractéristiques des évaluateurs ou des protocoles. Ainsi pour les évaluateurs, l'expérience, l'affiliation à un type de structure (DRC ou équipe de recherche clinique par exemple), la formation, la fonction peuvent avoir un influence sur la façon d'évaluer le risque, en rendant le jugement plus homogène entre les protocoles. De la même façon, des protocoles confus, incomplets ou traitant de domaines cliniques inconnus des évaluateurs peuvent amener du flou dans la construction du jugement et de la variabilité dans l'évaluation du risque.

**La reproductibilité de la grille n'est pas satisfaisante. Elle a été estimée par un coefficient kappa non pondéré, et il semble possible d'améliorer cette estimation par des méthodes statistiques plus appropriées. Par ailleurs, il semble possible d'améliorer la reproductibilité elle-même en modifiant la présentation de la grille, en formant les évaluateurs, en repérant les types d'évaluateurs chez qui la reproductibilité est meilleure, et en repérant les défaut des protocoles pour lesquels la reproductibilité était la moins bonne.**

## 6. Perspectives

- ✓ Recherche de la meilleure méthode de pondération du kappa.
- ✓ Etude des sources de désaccord (évaluateurs, protocoles...) afin d'identifier les conditions optimales d'utilisation de la grille.
- ✓ Proposition de recommandations pour la rédaction de protocoles de recherche clinique.

## 7. Conclusions

- ✓ La participation à l'enquête Pré-Optimon a été excellente et tous les participants doivent être chaleureusement remerciés pour le travail effectué.
- ✓ La validité de la grille est bonne et sa structure en 4 niveaux ordonnés pertinente.
- ✓ La reproductibilité est moyenne à faible mais d'autres analyses permettront d'identifier les sources de variabilité afin de proposer des solutions pour l'améliorer.
- ✓ La grille modifiée sera utilisée dans Optimon, qui va démarrer dans les prochains mois.

## 8. Calendrier prévisionnel Optimon

ID	Nom de tâche	2006				2007			
		sept.	oct.	nov.	déc.	janv.	févr.	mars	avr.
1	<b>Lettre Optimon</b>			▼	▼				
2	Premier numéro			■					
3	<b>Résultats pré-Optimon</b>		▼	▶	▶	▶	▶	▶	▶
4	Finalisation de l'analyse statistique		■	■	■				
5	Présentation des résultats définitifs								■
6	Préparation d'une publication					■	■	■	■
7	<b>Mise en place des outils Optimon</b>		▼	▶	▶	▶	▶	▶	▶
8	Grille d'évaluation du risque et plan de monitoring		■	■	■				
9	Protocole finalisé et passage au CPP					■	■	■	■
10	Site web : inscription et description des équipes/ études/sites investigateur		■	■	■				
11	Site web : liste et module de randomisation		■	■	■				
12	Site web : inclusion des premiers patients								■
13	<b>Démarrage d'Optimon</b>				▼	▶	▶	▶	▶
14	Appel à candidature vers les équipes Sélection des équipes et des études					■	■	■	■
15	Discussion sur la mise en place d'Optimon des études sélectionnées					■	■	■	■
16	<b>Comités</b>		▼	▶	▶	▶	▶	▶	▶
17	Constitution des comités		■	■	■				
18	Première réunion du CS et du CIS					■	■	■	■