

L'évaluation du risque dans les études de recherche clinique académique : enseignements tirés d'une expérience pratique

Valérie JOURNOT¹, Vincent DEJARNAC¹, Fabrice BONNET², Olivier CHASSANY³, Vincent GAJDOS⁴, Bruno GIRAUDEAU⁵, Carole LAFONTAINE⁶, Jean-Pierre PIGNON⁷, Geneviève CHENE^{1,8}

¹ INSERM, CIC-EC7, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex

² CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André, Service de médecine interne et maladies infectieuses, 1, rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux

³ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Département de la Recherche Clinique et du Développement, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris cedex 10

⁴ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Antoine Bécclère, Service de Pédiatrie, 157 rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart

⁵ INSERM, CIC0202, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9

⁶ Institut Gustave Roussy, Service Promotion et Partenariat, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif

⁷ Institut Gustave Roussy, Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif

⁸ CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex

Introduction

L'approche fondée sur le risque lié à la recherche va bientôt intégrer la législation européenne sur les études de recherche clinique. Plusieurs grilles d'évaluation du risque ont été proposées^{1,2} mais il n'y a pas d'évaluation de leur utilisation pratique. Optimon est un essai de non infériorité comparant 2 stratégies de monitoring es études de recherche clinique académique³. Le risque est évalué par un comité via la grille validée dans l'étude Pré Optimon¹. Notre objectif est de décrire les écarts entre évaluations, et la reproductibilité de la grille lors de l'application à des protocoles existants.

Matériel et Méthodes

Les études éligibles dans Optimon sont soumises au Comité de Validation Optimon (CVO) formé de 6 experts : 2 cliniciens, 2 épidémiologistes, 2 représentants de promoteurs. Le CVO dispose du protocole et peut demander un complément d'information au promoteur ou à un spécialiste extérieur. Le risque pour le participant est évalué indépendamment par chaque expert via la grille Optimon qui présente 4 niveaux de risque, de A le plus faible à D le plus fort³. Un score de 1 à 4 est affecté aux niveaux A à D. L'expert peut aussi hésiter et opter pour un niveau intermédiaire, A/B par exemple (score 1,5). Un consensus initial est atteint si au moins 4 avis initiaux sont identiques. Dans le cas contraire, l'étude est discutée en réunion du CVO et certains experts modifient leur avis jusqu'au consensus final d'au moins 4 avis finaux identiques.

La reproductibilité entre avis initiaux est estimée par un kappa de Kraemer⁴, celle entre promoteur et CVO par un kappa simple.

Résultats

A ce jour, le CVO a évalué 16 études dont 6 évaluées par leur promoteur en risque A, 3 en B, 5 en C, 2 en D. Sur 96 avis initiaux attendus, 85 (89%) sont disponibles : tous les avis ont été recueillis sur 8 études, 1 ou 2 avis manquent sur 8 études.

Sur ces avis initiaux, il y a accord complet sur 6 études (38%), et 2 ou 3 avis distincts mais adjacents sur 10 études : kappa=0,43 (intervalle de confiance à 95% [0,35 ; 0,51]). Un consensus initial est obtenu pour 9 études (56%). Les cliniciens ont des avis plus tranchés (3% de niveaux intermédiaires, contre 10% pour les épidémiologistes et 15% pour les représentants de promoteurs). Les représentants de promoteurs optent pour des niveaux de risque plus élevés (score moyen 2,3 contre 1,9 pour les épidémiologistes ou les cliniciens). Toutefois après discussion, seuls 20% des avis doivent être changés pour atteindre un consensus : baisse pour 14% (3%, 17% et 23% chez les cliniciens, épidémiologistes et représentants de promoteurs, respectivement), hausse pour 6% (10%, 0% et 8%), d'un niveau de risque au maximum. Au final le CVO a évalué 6 études en risque A, 4 en B, 3 en C, 1 en D (2 en cours) : kappa=0,80 ([0,55 ; 1,00]).

Conclusions

Sur 16 études, les évaluations individuelles indépendantes divergent sur 63% des études, en particulier selon la fonction des évaluateurs. Une discussion est nécessaire sur 44% pour atteindre un consensus. Une évaluation du risque pluridisciplinaire et consensuelle est préférable à une évaluation isolée pour les études de recherche académique. Ces résultats seront mis à jour sur 23 études pour la présentation.

¹ Journot. *Contemp Clin Trials* 2011. **32**: 16-24

² Brosteanu. *Clin Trials* 2009. **6**: 585-96

³ Optimon. <https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/>

⁴ Kraemer. *Biometrics* 1980. **36** : 207-16

MOTS-CLES : Recherche Clinique, Monitoring, Approche fondée sur le risque, Grille de risque

PREFERENCE POUR UNE COMMUNICATION : ORALE ou AFFICHEE (POSTER)

THEME(S) PERTINENT(S) CHOISI(S) :

- Intégration de l'épidémiologie génétique en recherche clinique
- Recherche de bio-marqueurs théranostiques (ou compagnons) : pour une nouvelle approche
- Comment établir la causalité en épidémiologie clinique hors essais randomisés ?
- L'utilisation des grandes bases de données à des fins autres que celles prévues lors de leur recueil
- ? Méthodes d'évaluation des coûts d'une thérapeutique – essais thérapeutiques ou études pharmaco-épidémiologiques
- Analyses de données pléthoriques, par exemple issues de l'imagerie, en épidémiologie clinique
- Autre thème