

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

# LETTRE D'INFORMATION OPTIMON

## Lettre n° 2 - Mai 2007

Chers amis,

Dans cette seconde lettre d'information Optimon, nous revenons sur les principaux résultats de Pré-Optimon. Il s'agit de l'étude de validité et de reproductibilité de la **grille d'évaluation du risque** que nous avons conduite en 2006, grâce à votre participation active. Les analyses statistiques sont maintenant terminées et les résultats sont meilleurs de ceux initialement annoncés. La grille finale, qui sera utilisée dans Optimon, vous est présentée ici (page 5).

A la suite de Pré-Optimon, un groupe de travail a réfléchi au **plan de monitoring général**. Une version consensuelle a été élaborée, sera utilisée dans Optimon et vous est donnée dans cette lettre (page 6).

C'est aussi pour nous l'occasion de **remercier vivement chacun des participants** aux différentes étapes de la phase préparatoire à Optimon.

Le **site Optimon** a ouvert le 30 mars 2007. Il est possible dès maintenant de s'y inscrire, de déclarer et décrire des Centres de Méthodologie et de Gestion, des études et des sites investigateurs, et d'inclure des patients. Des outils de monitoring, qui peuvent faciliter la gestion des études, sont également proposés sur le site. Les fonctionnalités du site sont décrites succinctement page 4, mais n'hésitez pas à le visiter par vous-même, et à nous faire part de vos suggestions.

Les Centres de Méthodologie et de Gestion identifiés jusqu'à présent comme volontaires pour participer à Optimon ont été contactés afin d'**identifier des études** pouvant éventuellement entrer dans Optimon. Une information plus large sera également effectuée d'ici à fin mai. En particulier, Optimon tiendra un **stand d'information lors de la 1<sup>ère</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique ADELFF-RFUEC**, les 10 et 11 mai prochain à Bordeaux.

Cependant, ces premiers contacts ont montré qu'il était nécessaire d'**élargir certains critères d'éligibilité des études**. Les nouveaux critères vous sont présentés ici (page 3).

Vous l'aurez compris : **Optimon démarre en mai**.

Nous restons bien entendu à votre entière disposition pour répondre à vos questions sur les résultats présentés ou sur la mise en place d'Optimon.

Bien cordialement,

Geneviève Chêne

**PROMOTEURS et PARRAINAGES**



## PRE-OPTIMON

### Schéma d'étude

L'enquête Pré-Optimon devait étudier la validité et la reproductibilité d'une grille évaluant le risque encouru par le patient dans les études de recherche clinique institutionnelles.

Des protocoles d'études de recherche clinique de tous type ont été collectés puis évalués par des évaluateurs volontaires expérimentés en recherche clinique. La répartition des protocoles entre évaluateurs s'est faite selon un plan en blocs incomplets équilibrés : 20 protocoles par évaluateur, et 4 à 6 évaluateurs par protocole.

Pour chaque protocole, l'évaluateur devait indiquer le niveau de risque intermédiaire, puis de risque final, selon la grille présentée page 5. Les caractéristiques des protocoles et des

évaluateurs, ainsi que les difficultés rencontrées ont été recueillies. La validité était évaluée par confrontation de deux mesures du risque : celle issue de la grille, et une mesure en continu sur une échelle visuelle analogique. La reproductibilité était évaluée par plusieurs méthodes : coefficient kappa multiple standard prenant en compte 4 niveaux de risque et plus de 2 évaluateurs (Fleiss 1981); coefficient kappa pondéré selon une méthode proposée par Kraemer (Biometrics 1980;36:207-16), qui tient compte de la proximité de deux évaluations du même protocole; coefficient de corrélation intraclasse estimé par un modèle mixte à cotes proportionnelles.

### Les résultats

Les premiers résultats, surtout descriptifs, ont déjà été présentés dans la Lettre Optimon n°1 (site Optimon; Documents → Lettre n°1). Nous les résumons ici et donnons les derniers résultats portant sur l'analyse de la reproductibilité de la grille.

**La participation a été excellente.** Deux cents protocoles ont été collectés auprès de 15 structures de recherche clinique, et 49 évaluateurs, issus de 32 structures, ont accepté de participer. La répartition des protocoles selon leur niveau de risque était presque uniforme.

**La validité de la grille était bonne** et sa structure en 4 niveaux ordonnés semble pertinente.

La **reproductibilité** a été appréciée à travers différentes méthodes. Le coefficient kappa multiple était de 0,30 et le kappa estimé par la méthode de Kraemer de 0,48. Le coefficient de

corrélation intraclasse estimé à partir du modèle mixte à cotes proportionnelles était de 0,69. Pour mention, ce coefficient était de 0,62 lorsque le risque était mesuré par l'échelle visuelle analogique et modélisé par un modèle linéaire à effets aléatoires. On peut donc dire que lorsqu'on utilise des méthodes statistiques appropriées, c'est-à-dire qui prennent en compte toute la complexité du problème, on arrive à une estimation de la **reproductibilité moyenne à bonne**.

Des **difficultés ont été rencontrées** dans l'évaluation des protocoles par 42% des évaluateurs. Ces difficultés provenaient essentiellement de résumés (14%) ou de protocoles (17%) mal rédigés, et de la complexité de la grille (15%). Cependant, nous n'avons pas réussi à identifier de sources de désaccord entre évaluateurs parmi leurs caractéristiques ou celles des protocoles.

### Conclusions

La validité de la grille est bonne, confirmant ainsi l'hypothèse de 4 niveaux ordonnés. Malgré sa complexité, sa reproductibilité est acceptable si on l'estime par des méthodes statistiques adéquates. Les difficultés rencontrées par les évaluateurs seront prises

en compte. Une version révisée de la grille va être utilisée dans Optimon (Cf. page 5), et l'évaluation des protocoles sera validée systématiquement par le Comité de Validation Optimon. Un synopsis standard sera proposé pour homogénéiser la rédaction des protocoles.

### Présentations à des congrès

1<sup>ère</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (Bordeaux, 10-11 mai 2007)

28<sup>ème</sup> Conférence International Society for Clinical Biostatistics (Alexandroupolis, 29/07-02/08/2007).

## OPTIMON

---

### La grille d'évaluation du risque OPTIMON

Les grilles existantes ont été recherchées, la plus aboutie étant certainement celle mise en place en 2001 par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. A partir de ces grilles, un petit groupe d'experts a élaboré une nouvelle grille. Sa validité et sa reproductibilité ont été formellement évaluées dans l'enquête Pré-Optimon, dont le schéma et les résultats définitifs vous sont présentés page 2.

Suite aux résultats de Pré-Optimon, il a été décidé d'en modifier la présentation de façon à standardiser son utilisation, et de clarifier l'importance du risque de base lié à la pathologie à l'étude et du sur risque lié à la recherche. Les éléments principaux de la nouvelle version sont présentés page 5 sous forme de 3 tableaux. Sur le site Optimon (Documents → Grille d'évaluation du risque OPTIMON), vous trouverez la version complète, c'est-à-dire ces tableaux accompagnés d'un mode d'emploi, d'exemples et d'un glossaire.

### Le plan de monitoring général OPTIMON

Une première proposition de plan de monitoring adapté au risque encouru par le patient a été discutée et corrigée, par des échanges de courriels et des réunions téléphoniques à la fin 2006. Mais afin d'établir formellement un consensus sur ce plan et de le valider en vue de son utilisation dans Optimon, un processus inspiré de la méthode Delphi s'est déroulé au début de 2007.

Au sein d'équipes volontaires, une ou deux personnes, très expérimentées en recherche clinique, avec du recul sur leur pratique courante, et motivées pour le projet, ont accepté de participer. Nous les remercions pour leur collaboration active et pour la qualité des remarques formulées, très constructives et argumentées, qui nous ont permis d'arriver à une version finale du plan très aboutie.

C'est cette version qui sera utilisée dans Optimon. Les éléments principaux, présentés dans un tableau, sont donnés page 6. Sur le site Optimon (Documents → Plan de monitoring OPTIMON), vous trouverez la version complète, c'est-à-dire ce tableau accompagné d'un glossaire.

### Elargissement des critères d'éligibilité des études dans OPTIMON

<b>Cahier électronique :</b> Les études conduites avec cahier électronique sont désormais éligibles, à condition que l'étude comporte des étapes de monitoring sur site.	<b>Nombre maximal de patients d'une étude inclus dans Optimon :</b> Il est limité à 50-100 au maximum, afin d'éviter qu'Optimon ne recrute la totalité des 1800 patients prévus en 1 ou 2 études.	<b>Durée de l'étude :</b> Elle n'est plus limitée. Il est désormais possible d'organiser le gel d'une partie de la base pour la transmission des données à l'équipe Optimon.
--	---	--

### Révision du protocole OPTIMON

Le protocole est en cours de révision. En particulier, la grille d'évaluation du risque, le plan de monitoring, les critères d'éligibilité ont été modifiés. Il a été demandé au Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III s'il fallait soumettre formellement Optimon pour avis : la réponse est négative. Une analyse intermédiaire est désormais prévue lorsque les données de la moitié des patients inclus dans OPTIMON (900 patients) seront dans la base. La rédaction des aspects pratiques est en cours. Puis le protocole sera traduit en anglais et soumis pour publication au Lancet.

### Recrutement des études

Actuellement, les Centres de Méthodologie et de Gestion identifiés comme volontaires pour participer à Optimon sont contactés par courriel et par téléphone. Les CMG contactés doivent identifier une ou deux études proches du démarrage qui répondraient aux critères d'éligibilité d'Optimon. S'engage alors une discussion sur l'éligibilité de l'étude et les contraintes de mise en place liées à Optimon.

Les CMG non encore identifiés comme volontaires, mais qui souhaitent participer à Optimon et auraient éventuellement une étude éligible sont invités à se faire connaître de l'équipe Optimon. A cette intention, l'équipe Optimon tiendra un stand durant la 1<sup>ère</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (Bordeaux, 10-11 mai).

**N'hésitez pas, contactez nous !**

## **SITE OPTIMON** \_\_\_\_\_ <https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/>

Le site OPTIMON était ouvert depuis fin 2005, mais il comportait jusqu'à présent peu d'informations. Depuis le 30 mars, le site fonctionnel de l'essai Optimon est ouvert. Il permet les inscriptions et la vérification des critères d'éligibilité des Centres de Méthodologie et de Gestion, des études et des sites investigateurs, et l'inclusion des patients. Il propose un certain nombre d'outils d'aide au monitoring. Vous pouvez dès maintenant le visiter et nous faire part de vos suggestions.

### **Le guide pratique OPTIMON**

Tout d'abord vous trouverez un guide qui reprend les différentes étapes d'Optimon, depuis l'inclusion d'un CMG et d'une étude jusqu'à la transmission des données des études à l'équipe Optimon. Ce guide sera régulièrement mis à jour au fur et à mesure de la mise en place d'Optimon et de l'expérience acquise.

### **Calendrier prévisionnel du suivi d'un patient**

Ainsi, il est possible d'éditer et d'imprimer à volonté un **calendrier pour chaque patient inclus dans Optimon**, afin de s'assurer du respect du calendrier théorique de l'étude. Voir l'exemple à droite.

Site investigateur : Service du Prof. Dupont  
Identifiant patient : 999-001-TEST  
Date d'inclusion : 11/04/2007

Visite	Date théorique	Intervalle autorisé du	au
S-4	14/03/2007	16/03/2007	16/03/2007
S00	11/04/2007	11/04/2007	11/04/2007
J02	13/04/2007	16/04/2007	16/04/2007
S04	09/05/2007	11/05/2007	11/05/2007

### **Formulaire de consentement avec copie masquée**

Le plan de monitoring général Optimon prévoit pour la stratégie de monitoring optimisée l'utilisation d'un formulaire de consentement avec copie masquée de la partie consentement. Sur le site Optimon (Documents → Formulaire de consentement patient), vous trouverez une description de ce formulaire modifié, ainsi qu'une petite vidéo qui vous permettra de visualiser son format beaucoup mieux qu'un long discours. Le site propose également, sans obligation bien entendu, les coordonnées d'un imprimeur ayant l'expérience de la fabrication de ce type de formulaire, ainsi que des tarifs.

### **Procédure d'anonymisation complète de l'identité du patient**

La loi n'oblige pas à anonymiser complètement l'identité des patients. L'utilisation d'une partie des lettres de son nom et de son prénom est autorisée. Cependant, nous recommandons vivement l'utilisation d'une procédure d'anonymisation complète, qui seule

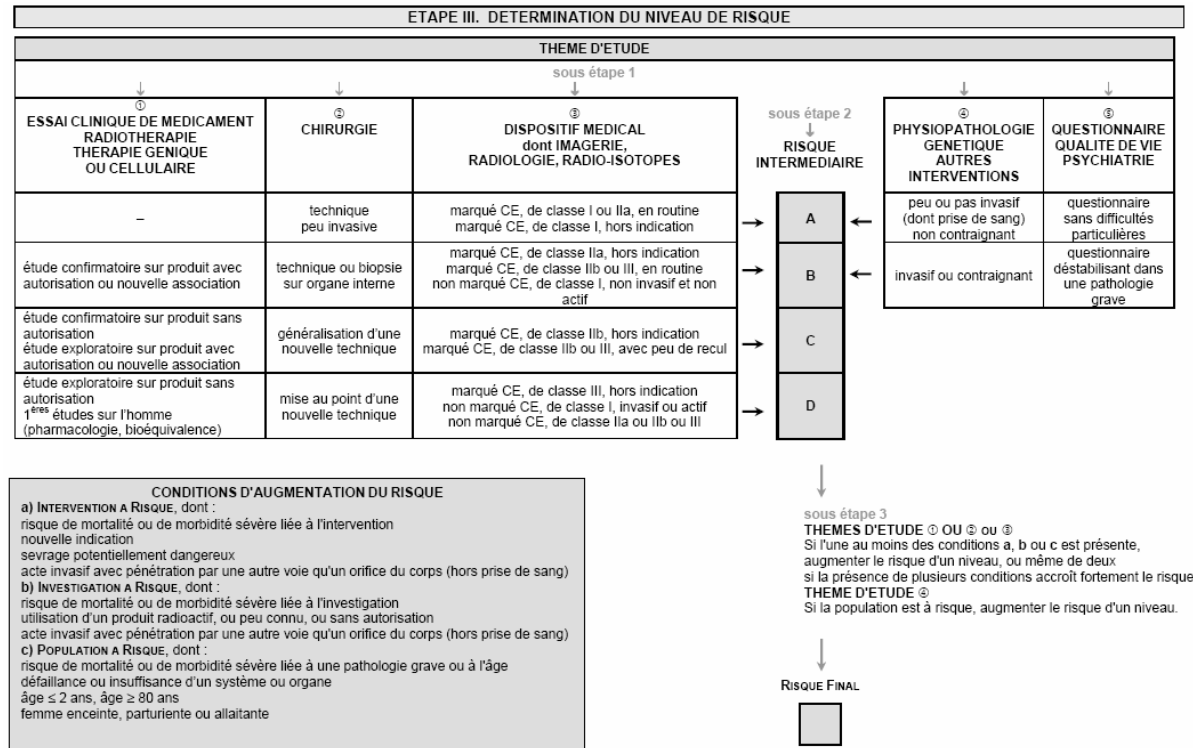
garantit au mieux le respect des droits du patient. Sur le site Optimon (Documents → Procédure d'anonymisation des patients), vous trouverez une procédure d'anonymisation simple d'utilisation, et cependant efficace.

## **ENQUETE SUR LES PRATIQUES DE RECHERCHE CLINIQUE DANS LES STRUCTURES INSTITUTIONNELLES** \_\_\_\_\_

Lors des discussions sur le plan de monitoring général, il a été proposé de mettre en oeuvre une grande enquête de pratiques afin de mieux connaître les façons de travailler de chacun dans les structures de recherche clinique institutionnelles françaises. Sur le site Optimon, vous trouverez très prochainement un questionnaire qui vous permettra de décrire les pratiques de votre structure. Cette enquête s'adresse à toutes les structures de recherche clinique institutionnelles : promoteurs, Centres de Méthodologie et de Gestion, CIC... Nous vous contacterons progressivement pour vous demander de participer : l'objectif est d'atteindre l'exhaustivité.

# GRILLE OPTIMON EVALUANT LE RISQUE PATIENT DANS LES ETUDES DE RECHERCHE CLINIQUE INSTITUTIONNELLES

ETAPE I. DEFINITION DU OU DES THEMES DE L'ETUDE	
<input type="checkbox"/> Essai clinique de médicament, radiothérapie, thérapie génique ou cellulaire <input type="checkbox"/> 1 <sup>ères</sup> études sur l'homme (pharmacologie, bioéquivalence) <input type="checkbox"/> étude exploratoire <input type="checkbox"/> étude confirmatoire <input type="checkbox"/> produit sans autorisation <input type="checkbox"/> produit avec autorisation ou nouvelle association Expliciter .....	
<input type="checkbox"/> Chirurgie <input type="checkbox"/> technique peu invasive <input type="checkbox"/> technique ou biopsie sur organe interne <input type="checkbox"/> généralisation d'une nouvelle technique <input type="checkbox"/> mise au point d'une nouvelle technique Expliciter .....	
<input type="checkbox"/> Dispositif médical (dont imagerie, radiologie, radio-isotopes) <input type="checkbox"/> marqué CE <input type="checkbox"/> classe I <input type="checkbox"/> classe IIa <input type="checkbox"/> classe IIb <input type="checkbox"/> classe III <input type="checkbox"/> en routine <input type="checkbox"/> hors indication <input type="checkbox"/> avec peu de recul <input type="checkbox"/> non marqué CE <input type="checkbox"/> classe I <input type="checkbox"/> classe IIa, IIb, III <input type="checkbox"/> non invasif et non actif <input type="checkbox"/> invasif ou actif Expliciter .....	
<input type="checkbox"/> Physiopathologie, génétique, autres interventions <input type="checkbox"/> peu ou pas invasif (dont prise de sang) et non contraignant <input type="checkbox"/> invasif ou contraignant Expliciter .....	
<input type="checkbox"/> Questionnaire, qualité de vie, psychiatrie <input type="checkbox"/> questionnaire sans difficultés particulières <input type="checkbox"/> questionnaire déstabilisant dans une pathologie grave Expliciter .....	
ETAPE II. REPERAGE D'UNE OU PLUSIEURS CONDITIONS D'AUGMENTATION DU RISQUE	
<input type="checkbox"/> Au moins l'une des interventions à l'étude est particulièrement à risque <i>exemples</i> risque de mortalité ou de morbidité sévère liée à l'intervention ; nouvelle indication ; sevrage potentiellement dangereux ; acte invasif avec pénétration par une autre voie qu'un orifice du corps (hors prise de sang) Expliciter .....	
<input type="checkbox"/> Au moins l'une des investigations à l'étude est particulièrement à risque <i>exemples</i> risque de mortalité ou de morbidité sévère liée à l'investigation ; utilisation d'un produit radioactif, ou peu connu, ou sans autorisation ; acte invasif avec pénétration par une autre voie qu'un orifice du corps (hors prise de sang) Expliciter .....	
<input type="checkbox"/> La maladie ou l'altération de l'état définissant la population cible aggrave le risque lié aux interventions ou aux investigations <i>exemples</i> risque de mortalité ou de morbidité sévère liée à une pathologie grave ; défaillance ou insuffisance d'un système ou organe ; âge ≤ 2 ans, âge ≥ 80 ans ; femme enceinte, parturiente ou allaitante Expliciter .....	



### MODE D'EMPLOI

**ETAPE I :** Déterminer le ou les thèmes de l'étude, et définir à ses caractéristiques.  
**ETAPE II :** Reprérer les conditions d'augmentation du risque.  
**ETAPE III :** Déterminer le niveau de risque en cheminant dans la grille selon les informations définies aux étapes I et II :

**sous étape 1.** Entrer dans la grille par le thème d'étude, défini à l'étape I.  
**sous étape 2.** Classer l'étude à un niveau de risque intermédiaire selon ses caractéristiques, définies à l'étape I.  
**sous étape 3.** Pour les colonnes ① à ③, augmenter le risque d'un niveau si l'étude porte sur une intervention, une méthode d'investigation ou une population à risque, ou même de deux niveaux si la présence de plusieurs conditions accroît fortement le risque. Pour la colonne ④, augmenter le niveau de risque d'un niveau si l'étude porte sur une population à risque.

**remarque :** Si l'étude peut être classée dans deux thèmes différents (exemple : comparaison d'une technique chirurgicale et d'un médicament), réaliser deux classements et retenir le risque final le plus élevé.

**PLAN DE MONITORAGE GENERAL OPTIMON, SELON LA STRATEGIE DE MONITORAGE**

	ACTIONS	STRATEGIE DE MONITORAGE	
		CLASSIQUE	OPTIMISEE
MISE EN PLACE	<b>contact initial</b> prise de contact entre le CMG et le site investigateur	-systématique (rencontre, téléphone, courriel...) et tracé	
	<b>vérification de l'adéquation du site investigateur</b> vérification des moyens techniques et des compétences du site investigateur	-systématique -si site investigateur connu et expérimenté : questionnaire standard administré par courrier / courriel / téléphone -si site investigateur inconnu ou non expérimenté : sur site sur questionnaire standard (peut être couplé avec la mise en place)	
	<b>mise en place</b> rappel des aspects scientifiques du protocole et de la réglementation et discussion des aspects pratiques	-systématique -avant l'inclusion du premier patient -si site investigateur connu et expérimenté : par téléphone -si site investigateur inconnu ou non expérimenté : sur site	
MONITORAGE	<b>vérification de la conformité des données du cahier d'observation et de la base par rapport au dossier source et vérification du respect des procédures</b>	-sur site -dès le 1 <sup>er</sup> patient inclus puis fréquence à définir au début de l'étude par le CVO, et en cas de problème majeur -100% des patients -100% de toutes les données + respect des procédures -100% des sites investigateurs	-niveau A : pas de visite sur site -niveau B : 10% des patients (plan de sondage établi en début d'étude) sur 100% des points clef visite supplémentaire si problème majeur - niveau C : une visite par site (% patients ⇔ 1 jour de monitoring) sur 100% des points clef visite supplémentaire si problème majeur
	<b>vérification de la compréhension des circuits internes et externes au site investigateur</b>	-systématique -lors de la 1 <sup>ère</sup> visite de monitoring (dès 1 <sup>ère</sup> inclusion) -sur site	-systématique -après l'inclusion du premier patient et réception des fiches de recueil de données au CMG -par téléphone
	<b>consentement</b> vérification de l'existence du patient et de la conformité du remplissage	-sur site à la visite suivante -systématique à chaque nouveau patient	-copie masquée du consentement à l'inclusion -sur site à la visite suivante ou à la clôture du site
	<b>recherche des EIG non déclarés</b> détection des EIG non déclarés spontanément	-systématique sur site	-systématique sur site ou à distance
	<b>corrections</b>	-à chaque visite, sur toutes les données -demandes de correction gérées à distance	-niveaux B et C : à chaque visite sur les points clef -demandes de correction gérées à distance
	<b>vérification des fiches de recueil de données</b> vérification de la réception des toutes les fiches attendues et de la qualité globale du remplissage	-systématique avant envoi à la saisie pour les fiches non vérifiées sur site	
	<b>monitorage à distance ou centralisé</b> -contrôles informatisés sur les données saisies vérifiant l'intégrité et la cohérence des données -demandes de correction (DDC) -contacts avec les personnes clef du site investigateur pour assurer le respect des procédures	-systématique -100% des patients -100% de toutes les données + respect des procédures -100% des sites investigateurs	
CLÔTURE	<b>clôture administrative du site</b> -récupération du consentement (si souhait du promoteur) -validation/clôture du cahier d'observation -décompte/destruction des traitements -clôture du site investigateur	-systématique -sur site -100% des patients -100% des sites investigateurs	-systématique -niveaux A et B : par courrier / niveau C : sur site -100% des patients -100 % des sites investigateurs