

De l'idée de terrain au protocole de recherche

***Anne Marie Schott-Pethelaz
Carole Vuillerot***

Séminaire R4P - 20 et 21 mars 2015



Plan

- Clinical Epidemiology : La nécessaire association des cliniciens et de chercheurs
- Justifications de la recherche
- L'évaluation et les mesures du vivant
- La formation
- Une illustration



Des saignées au scorbut

Depuis Grèce antique pratique des saignées très populaire
éliminer le sang stagnant cause de maladie

Traitement de référence

George Washington 1799

un rhume bénin, une épiglottite ? Une 1^{ère} saignée 1/3 l, une 2^e puis une 3^e, une 4^e etc.

George Washington en une journée fut saigné de la moitié de son sang par les médecins les plus éminents du pays
Polémique



Des saignées au scorbut

Épidémie de fièvre jaune à Philadelphie

B Rush féroce défenseur de la saignée en Amérique
responsable de la formation des 3/4 des médecins américains

William Cobett, journaliste, examine les fiches locales de mortalité
Augmentation du taux de mortalité après le passage de Rush : «ces méthodes contribuent à la dépopulation de la terre !»

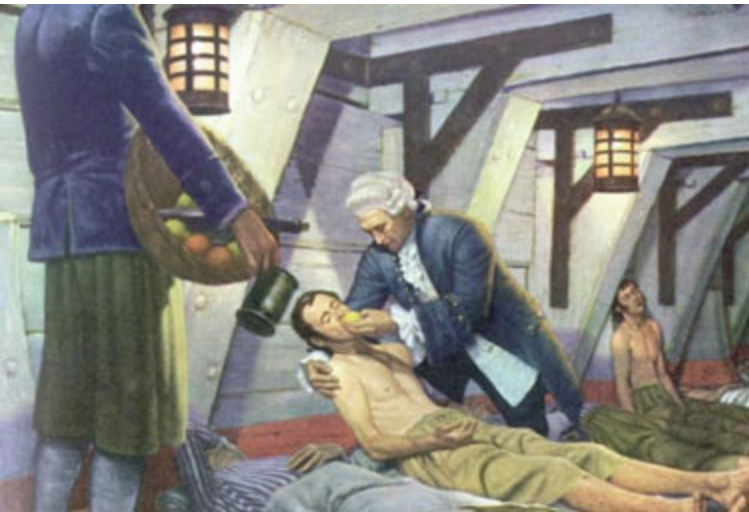
Attaque en diffamation, Cobett condamné à payer 5000 \$

Tribunal => saignées traitement médical parfaitement acceptable



Des saignées au scorbut

En juin 1744 le commandant Anson rentre de 4 ans de navigation
1000 marins emportés par le scorbut
quand seulement 4 avaient péri durant les batailles...



1746 James Lind sur HM Salisbury
que se passerait-il si on traitait différents
marins par différentes méthodes en
observant les résultats?
=> traitement efficace/inutile/dangereux



Des saignées au scorbut

Lynch identifia 12 marins

- scorbut de **degré similaire** « *ils avaient tous des gencives pourries, des tâches, une lassitude apparente et des genoux faibles* »
- hamacs dans la **même partie du vaisseau**
- **même régime alimentaire** pour tous
- 6 paires de marins, chaque paire un traitement différent

Ail-moutarde-radis-myrrhe	acide sulfurique	vinaigre 3/j
2 oranges et un citron	1/4 l eau de mer	1 l de cidre

un groupe sans traitement : le groupe témoin.

après 6 jours, **guérison spectaculaire et quasi complète des 2 marins consommant citrons et oranges**



Genèse de la nécessité d'évaluer en médecine

- Evidence des progrès de la médecine depuis la 2nd guerre mondiale avec les grandes découvertes
- Puis la notion de qualité s'impose de façon concomitante a l'augmentation du cout de la sante avec la nécessaire **évaluation du rapport cout/efficacité des soins**
- Evolution de la relation médecin/malade d'une relation paternaliste vers la décision médicale partagée **évaluation des besoins des patients dans toutes les dimensions de sa vie**
- Le paradigme de l'«Evidence Based Medicine». La médecine n'est plus seulement un art, elle doit se fonder sur les meilleures données cliniques externes **évaluation critique de la validité et de l'utilité des actes**



L'evidence based medicine

1. Evidence based medicine “l'utilisation explicite et judicieuse des meilleurs preuves scientifiques pour la prise de décision vis-à-vis de la santé individuelle des patients”
2. Le meilleur niveau de preuve concerne la recherche pertinentes cliniquement “en particulier la recherche clinique centrée sur le patient sur l'exactitude et la précision des tests diagnostiques, les capacités prédictives de marqueurs pronostiques, et l'efficacité et la sécurité des traitements qu'ils soient curatifs, préventifs ou de rééducation”



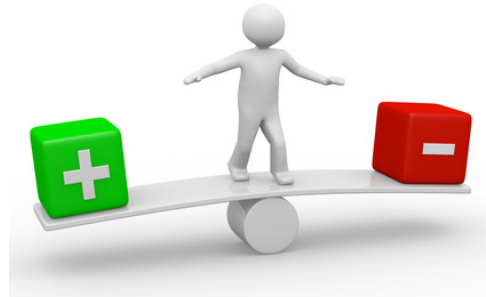
Pourquoi le besoin d'une médecine fondée sur des preuves ?

- La croissance exponentielle des informations
- La rapidité d'introduction de nouvelles technologies
- La variabilité des pratiques médicales
- La non-qualité
- La demande du public
- La pression financière



La médecine fondée sur les preuves

Avantages



Risques

Rationalisation des pratiques
médicales

Protection des malades

Plus intellectuel à la routine
clinique

Evaluation critique de l'information
professionnelle

Priorités aux stratégies les moins
coûteuses

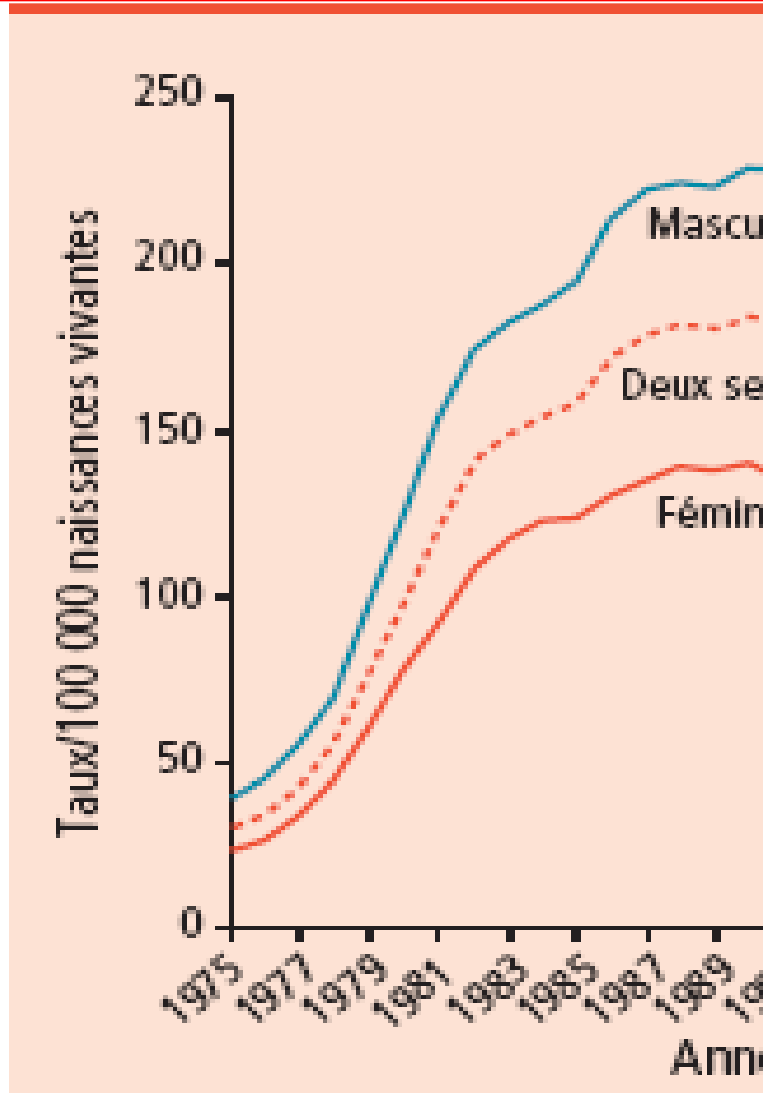
Frein à l'innovation

Incompréhension de l'incertitude
par les médecins et les malades

Terrorisme intellectuel



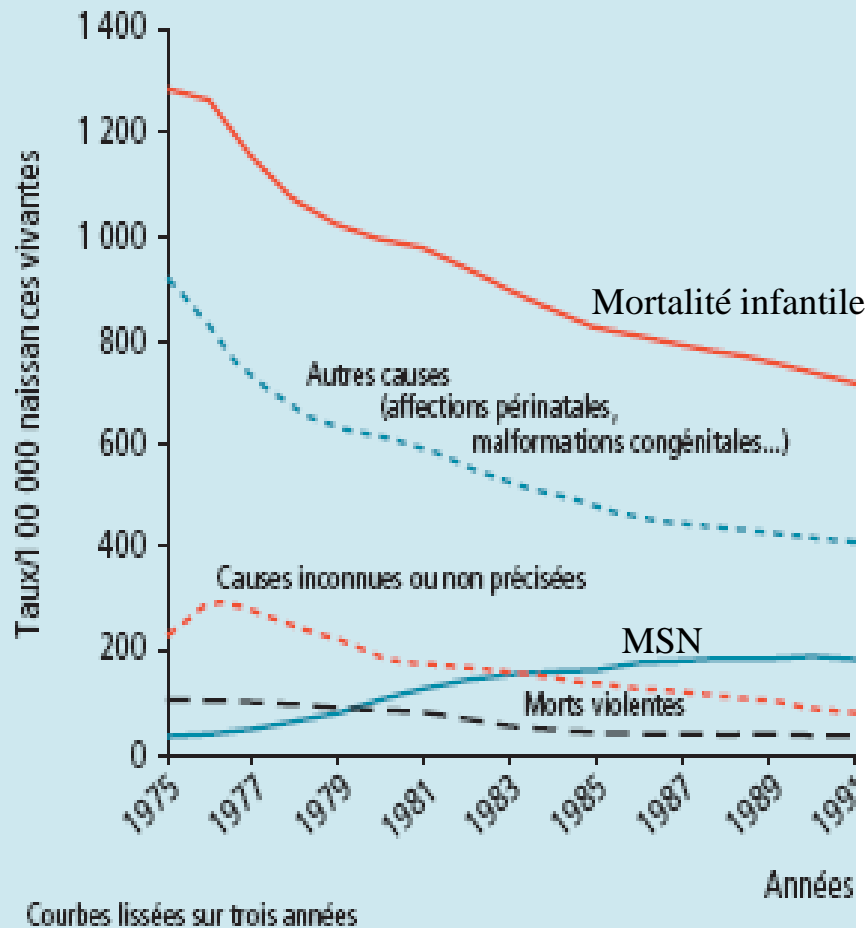
Evolution du taux de MSN entre 1975 et 1991 en France



Un exemple bien connu
La mort subite du nourrisson



Figure 4 Évolution de la MSN et des autres composantes d
Figure 4 Trends in SIDS and other components of infant m



1975 : ↗ MSN en France
 alors que ↘ autres types de
 mortalités infantiles



TABLEAU III : Evolution de la mortalité infantile en France de 1970 à 1997

Année	Effectifs			Taux pour 1.000 naissances		
	Naissances vivantes	Total décès infantiles	MSN	Mortalité infantile	MSN	Autres causes
1970	850 381	15 437	217	18,15	0,26	17,90
1971	881 284	15 109	225	17,14	0,26	16,89
1972	877 506	14 082	200	16,05	0,23	15,82
1973	857 186	13 243	225	15,45	0,26	15,19
1974	801 218	11 764	208	14,68	0,26	14,42
1975	745 065	10 277	211	13,79	0,28	13,51
1976	720 395	9 029	278	12,53	0,39	12,15
1977	744 744	8 522	287	11,44	0,39	11,06
1978	737 062	7 852	394	10,65	0,53	10,12
1979	757 354	7 582	604	10,01	0,80	9,21
1980	800 376	8 010	823	10,01	1,03	8,98
1981	805 483	7 823	960	9,71	1,19	9,52
1982	797 223	7 542	1 143	9,46	1,43	8,03
1983	748 525	6 834	1 208	9,13	1,61	7,52
1984	759 939	6 299	1 086	8,29	1,43	6,86
1985	768 431	6 389	1 231	8,31	1,60	6,71
1986	778 468	6 257	1 349	8,04	1,73	6,30
1987	767 828	6 017	1 421	7,84	1,85	5,99
1988	771 268	6 044	1 391	7,84	1,80	6,03
1989	765473	5 769	1 405	7,54	1,84	5,70
1990	762 407	5 599	1 369	7,34	1,80	5,55
1991	759 056	5 511	1 464	7,26	1,93	5,33
1992	743 658	5 075	1 291	6,82	1,74	5,09

20 ans avant de modifier les pratiques

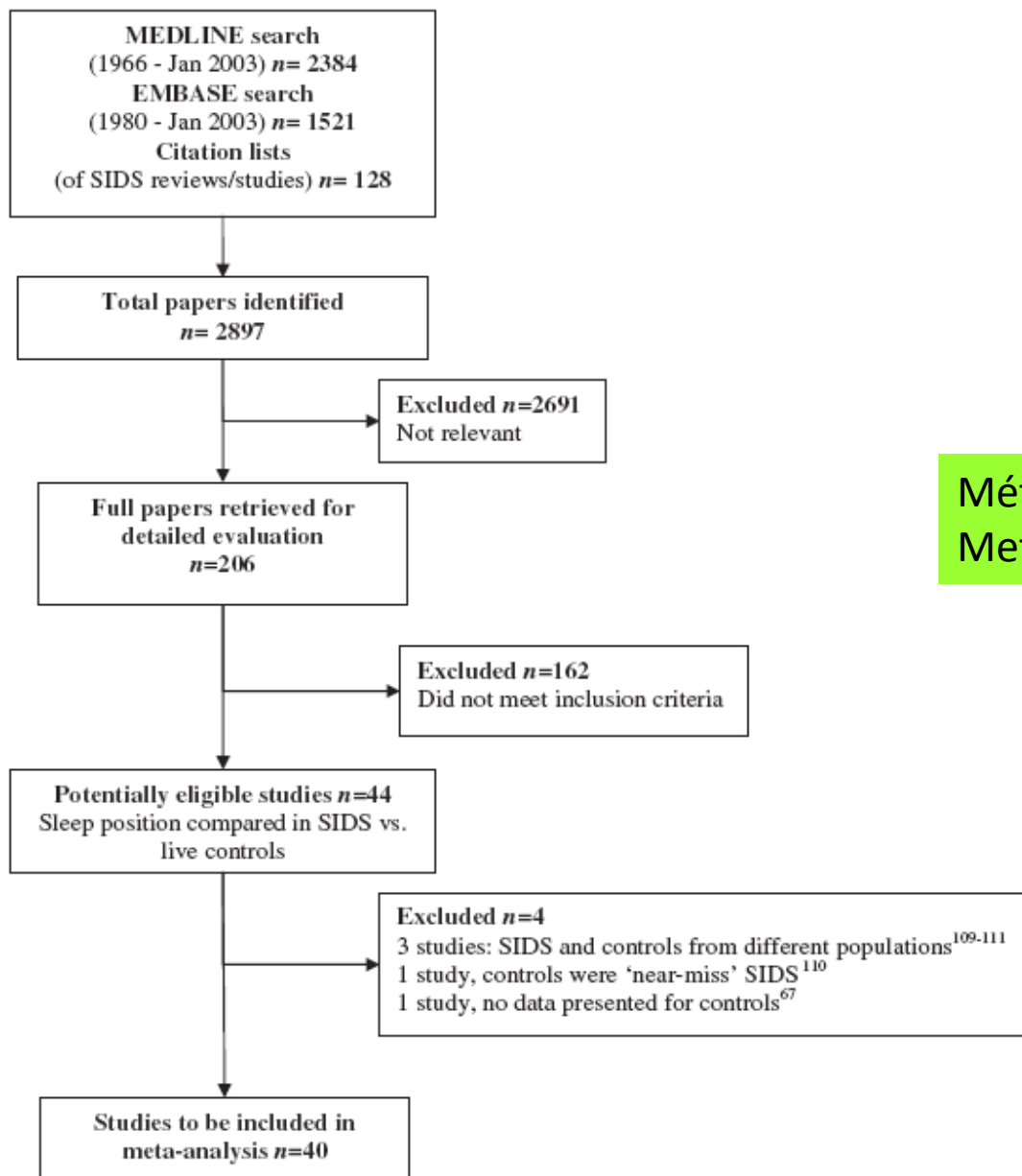
- Pourtant 21 études cas-témoin entre 1970 et 1991
- Mais de nombreux biais évoqués tempérant les résultats
 - Biais de sélection des témoins?
 - Biais de mesure des cas (bais de mémoire?)
 - Biais de classement des cas (surdiagnostic de la MSN)?
 - Biais de mesure de l'exposition?



Etude de cohorte : force des résultats mais méthodologie couteuse

- 1 étude de cohorte en 1991
- Critères de causalité de Hill
 - Concordance des publications : 19/21 études publiées mêmes conclusions
 - Force de l'association : OR = RR qui allait de 1,5 à 14.
 - Réduction majeure du risque lors de la diminution de la fréquence d'exposition (après coup)
- Réduction de la mortalité NN constante pendant le même temps



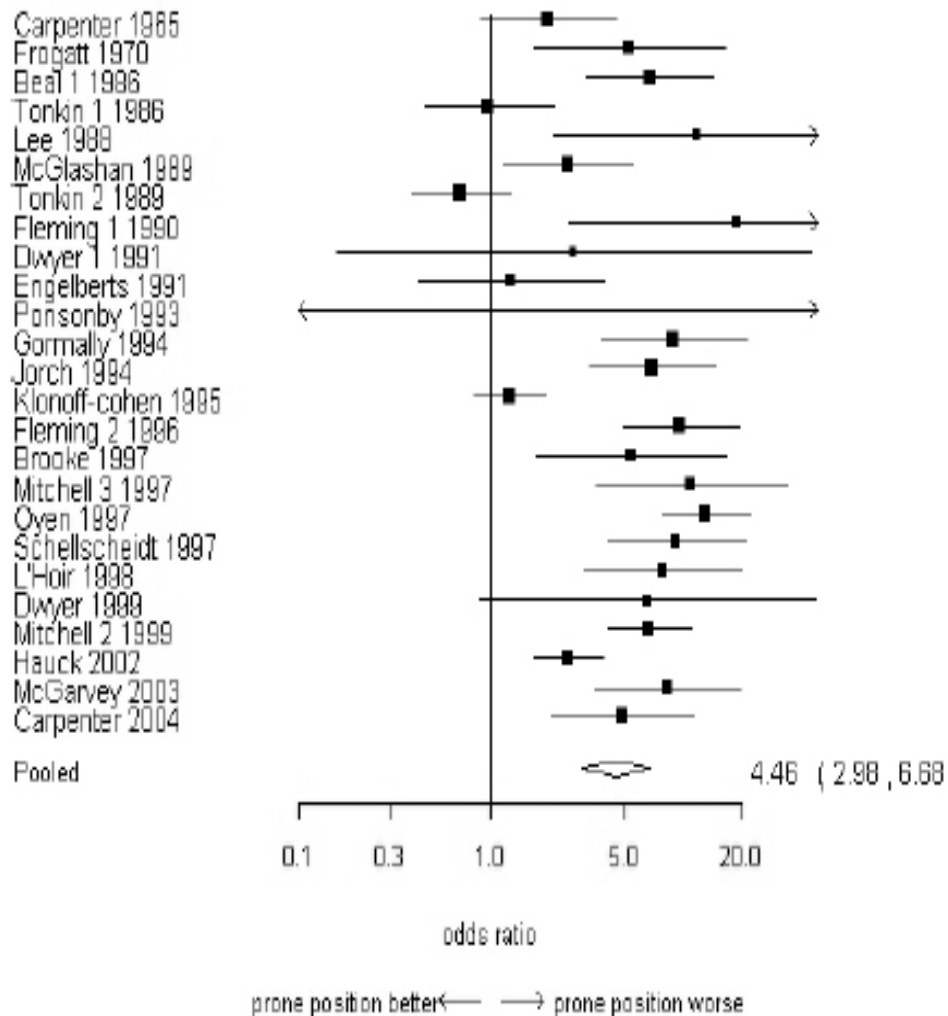


Méthodologies plus récentes
Meta-analyses



Prone versus supine

(a) Study



MSN en Angleterre et Pays de Galles 1974–1998

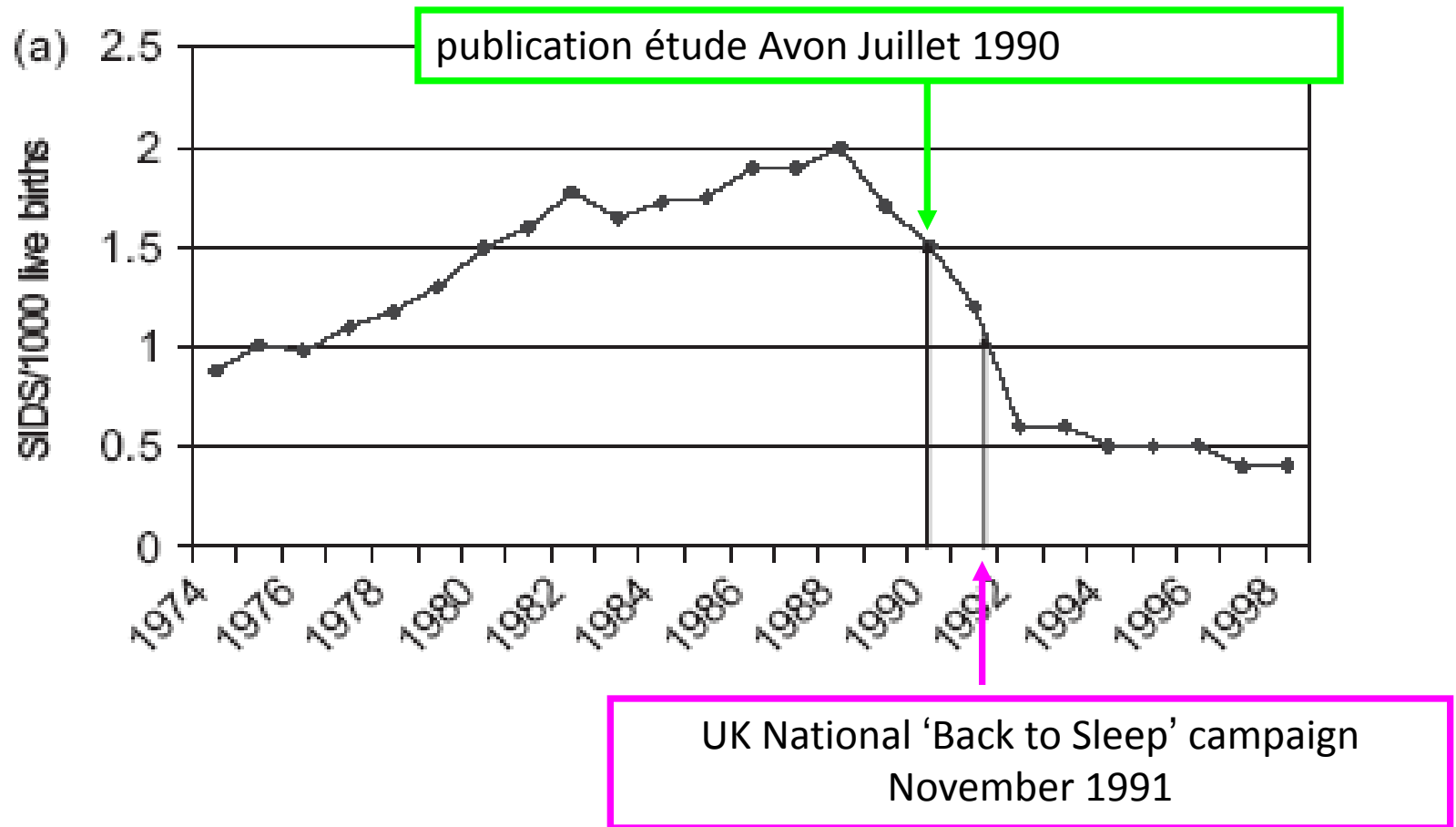


Figure 1 Évolution des taux de décès de la MSN entre 1975 et 2005 - France métropolitaine
Figure 1 Trends of AIDS rates between 1975 and 2005 - Metropolitan France

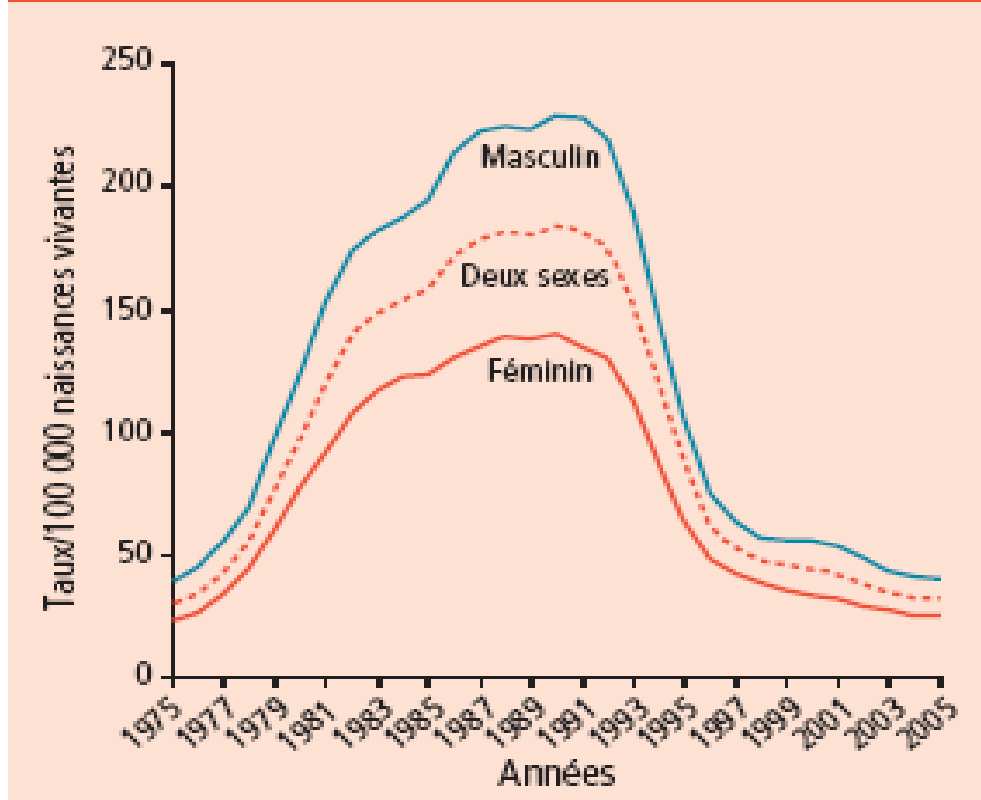


TABLEAU II Taux de MSN entre 1987 et 1997 dans 16 pays (pour 1000 naissances vivantes)

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Australie	2,49	2,32	2,16	2,19	1,80*	1,42	1,37	1,01	0,88	0,90	1,12
Canada	1,06	1,04	0,99	0,82	0,88	0,82	0,68	0,70	0,67*	n.d.	n.d.
Danemark	2,00	1,60	1,90*	1,60	1,80	1,20	0,56	0,30	0,17	n.d.	n.d.
Angleterre	2,40	2,5	2,10	1,80	1,60*	0,80	0,70	0,70	0,60	0,70	0,60
Finlande	0,60	0,60	0,50*	0,60	0,50	0,50	0,46	0,44	0,35	n.d.	n.d.
France	1,85	1,80	1,84	1,80	1,93°	1,74	1,59°	1,24*	0,74*	0,61*	0,49*
Allemagne	1,64	1,61	1,67	1,73	1,66°	1,18	1,12	1,02	1,01°	0,91	0,88
Irlande	2,3	2,3	2,0	1,8	1,6°	1,1*	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8
Italie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,26	0,26	0,25	0,27	n.d.	n.d.	n.d.
Hollande	0,91*	0,58	0,70	0,56	0,44	0,41	0,35	0,30	0,25	0,26	0,17
Nouvelle Zélande	4,30	4,30	4,10°	2,90*	2,50	2,30	2,10	2,10	2,10	1,90	n.d.
Norvège	1,89	2,12	2,39*	1,70	1,36	0,85	0,59	0,53	0,48	n.d.	n.d.
Ecosse	2,00	2,00	2,20	2,00	1,30*	0,90	0,90	0,70	0,70	0,80	0,90
Suède	0,90	0,80	0,90*	1,00	1,10	0,90	0,70	0,44	0,41	n.d.	n.d.
Suisse	0,86	0,92	1,23	1,18	1,02	0,97°	0,98*	0,72	0,66	0,44	n.d.
USA	1,37	1,40	1,39	1,30	1,30	1,20°	1,17	1,03*	0,87	0,78	0,69

* Années de campagnes officielles de prévention ° Actions de prévention limitées n.d. Non disponible.



Importance de l'évaluation et de la mesure en médecine

- La mesure reste une approximation d'une réalité physiologique
- Limites liées aux caractéristiques et à la précision de l'outil de mesure utilisé: l'erreur de mesure
Mesure de la TA: tensiomètre ou PA sanglante

- Les indicateurs objectifs (TA, poids, taille) et les indicateurs subjectifs (QdV, index de dépression)

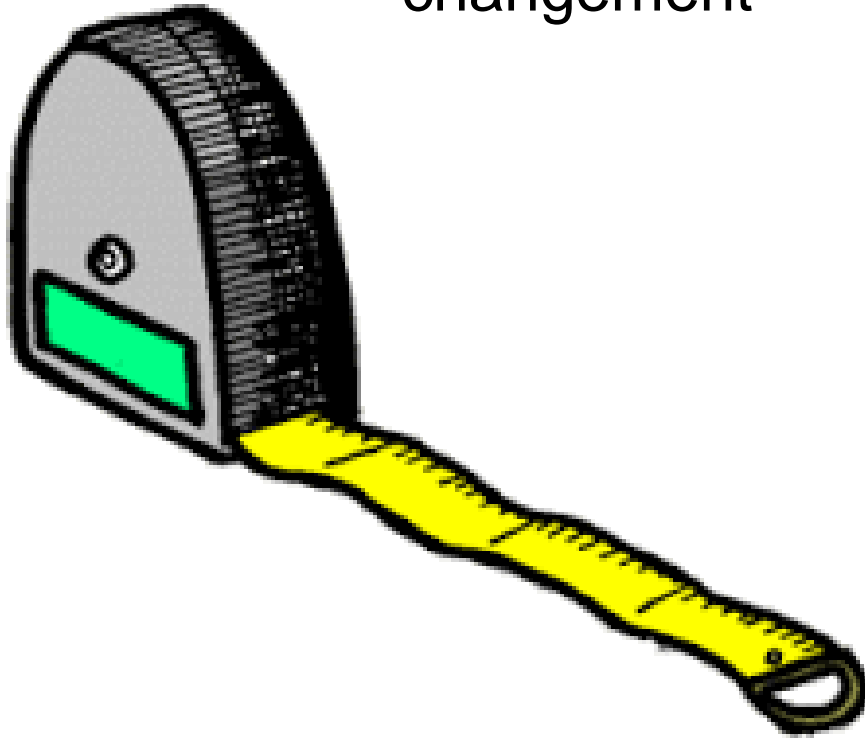
Le caractère subjectif d'une mesure ne préjuge pas sur la précision de cette mesure [B. Fallissard 2001, 2004]

The need for assessing the outcome of common medical practices, WHICH RATE IS RIGHT? J.E. Wennberg New Engl. J. Med. 1986; 314: 310-31



Vous viendrait-il a l'idée d'utiliser un mètre sans numérotation pour mesurer la taille d'un objet ?

Outils d'évaluation valides,
reproductibles et sensibles au
changement



Outils d'évaluation valides, reproductibles et sensibles au changement

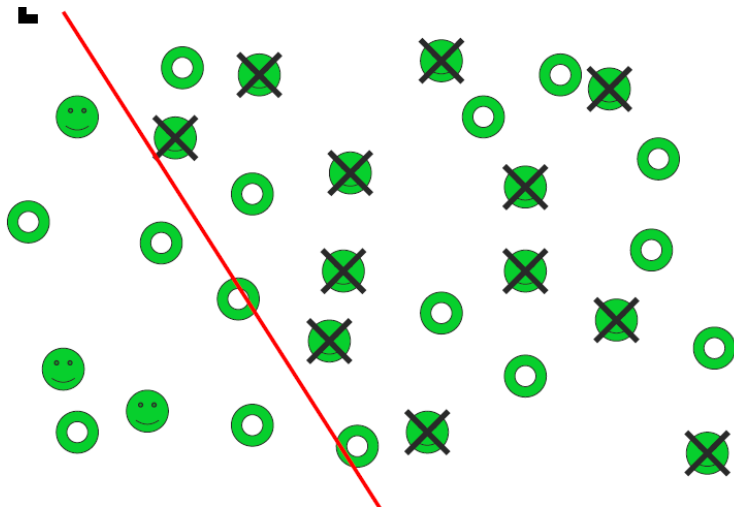
Validée dans une population donnée pour un objectif précis pour une qualité métrologique donnée Extrapolation souvent douteuse

Validité (validity): Un test est valide lorsqu'il mesure bien ce qu'il prétend mesurer Bruchon-Schweitzer

Fiabilité (reliability) : Représente dans quelle mesure un test ou une mesure donne les mêmes résultats chez un patient considéré comme « stable » si ce test ou cette prise de mesure est répétée ou lorsqu'elle est effectuée par des testeurs différents *Streiner & Norman, 2003*

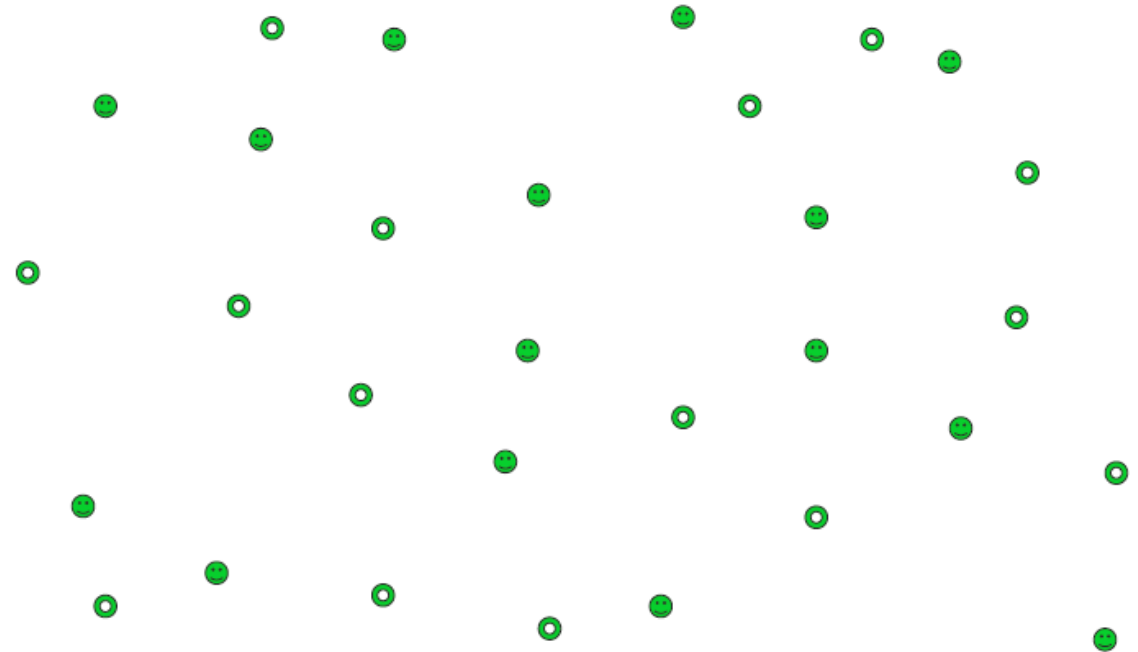
Sensibilité au changement : Un instrument est dit sensible au changement s'il est capable de mesurer avec précision les variations en plus ou en moins du phénomène mesuré. *de Vet, 2006*



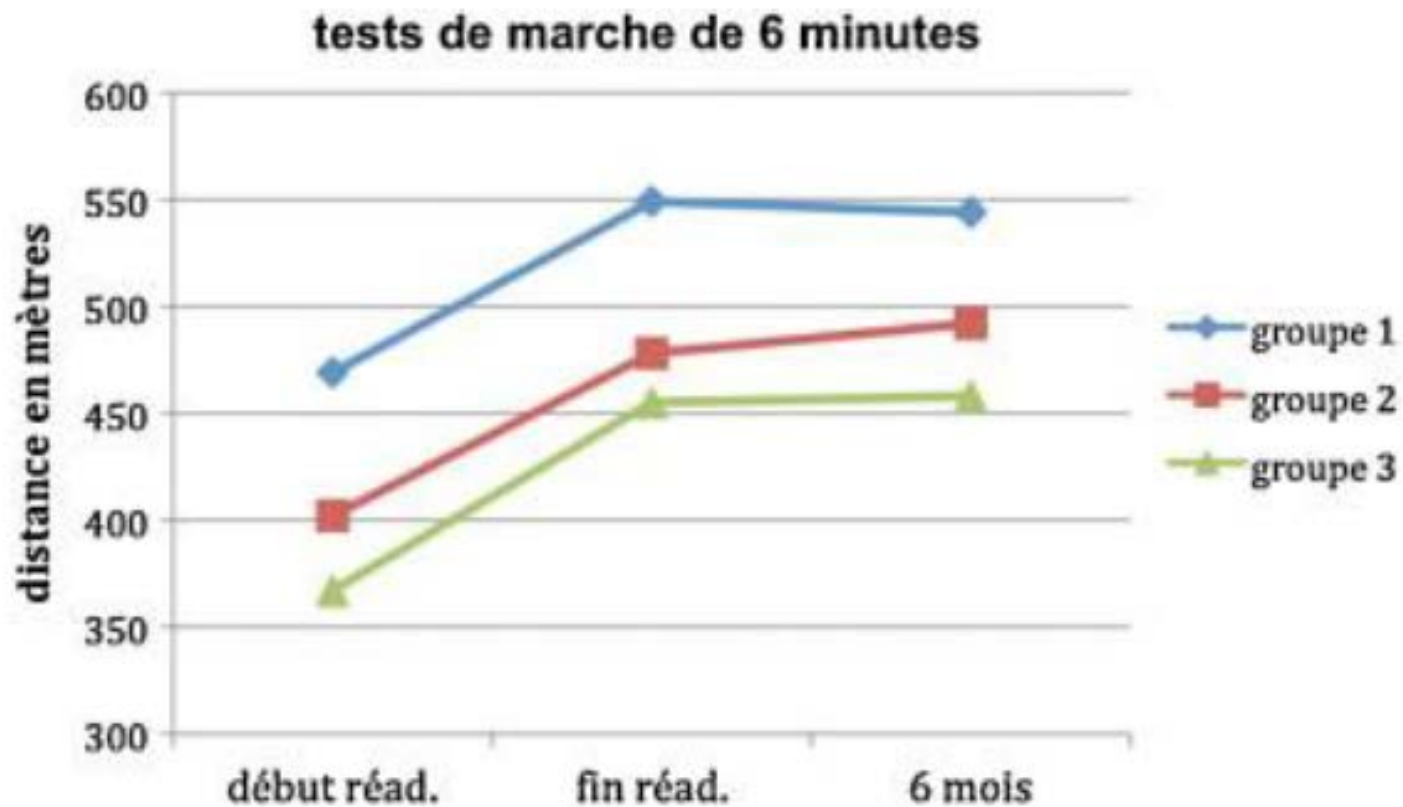


Test de négligence spatiale
Test des barrages

Test de négligence ou
d'acuité visuelle ?

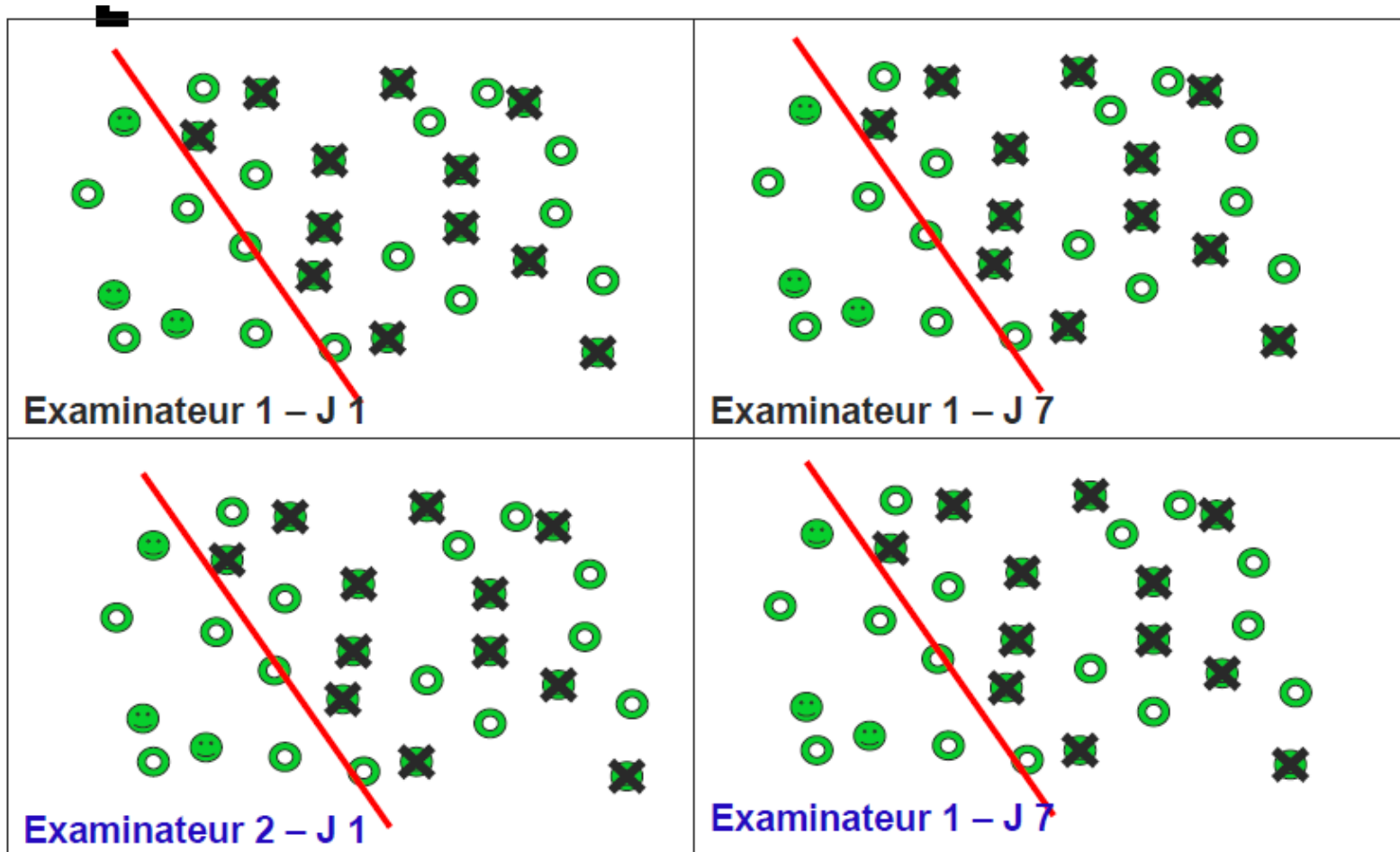


Sensibilite au changement

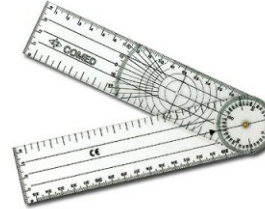
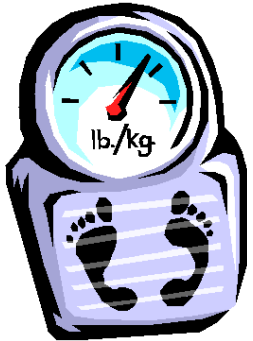


Test de négligence spatiale

Fiabilité inter et intra observateur



Indicateurs/ Criteres dits observables / objectifs

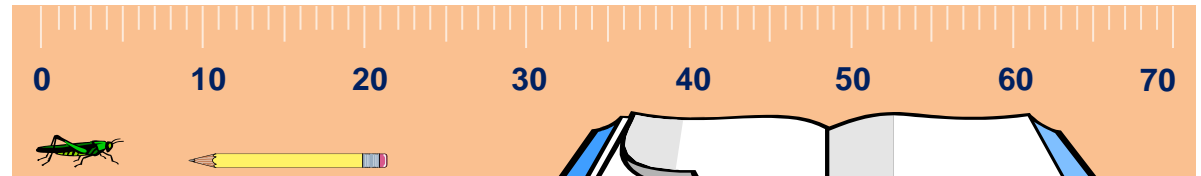


Linéaire

5 cm



10 cm



- La mesure de ce type de variable est réalisée avec une échelle linéaire
- Mesure objective facilement matérialisable par un modèle physiopathologique
- Une échelle est linéaire si l'unité de mesure est constante sur toute l'échelle, c.à-d. la distance entre chaque graduation de l'échelle est la même.

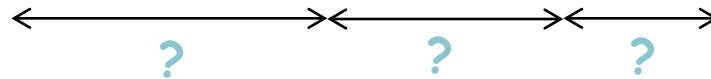


Indicateurs/Critères dites latentes/subjective

Dépression, douleur, fonction motrice, qualité de vie, charge en soins...



Impossible 0	Partiellement 1	Difficile 2	Facile 3
-----------------	--------------------	----------------	-------------



Soulever le bassin
Se lever d'une chaise
Marcher sur les talons
Sauter sur un pied

		V	
	V		
	V		
V			

Ordinale

Echelle

Score Total : 4/12

Absence de linéarité de l'échelle de Likert

Absence de linéarité entre items en terme de difficulté

- La mesure de ce type de variable est réalisée avec une échelle ordinale
- La mesure subjective s'intéresse au ressenti du patient, des professionnels et utilise des échelles



Variability in medicine

Symptom prevalence in hypertensive patients according to the method of interrogation

	Total (%)	Range (%)	p*
5 physicians			
5 groups of 50 patients			
Palpitations	30.2	17-48	<.05
Dizziness	20.0	6.5-33	<.05
Headaches	49.8	23-56	NS
250 self-administered questionnaires			
Palpitations	54.9	50-68	NS
Dizziness	43.4	37.7-48.6	NS
Headaches	59.2	54-68	NS

* X^2 between the five physicians

G. Chatellier et al.
Eur. Heart J. 1982; 3: Suppl. C: 45-52



Notion de régression vers la moyenne

Galton (1822-1911)

“En general, les élèves qui avaient les meilleures notes aux partiels de mars, ont, en moyenne, de moins bonnes notes à l'examen final de juin. Serait-ce parce que, mis en confiance, ils ont relâché leur effort ? Inversement ceux qui avaient les plus mauvaises notes semblent se ressaisir, travailler plus, et ils améliorent leurs résultats lors de l'examen définitif.”

Lors d'un examen, peu d'élèves ont de très bons résultats, quelques uns en ont de très mauvais, et, les hasards se compensant, beaucoup ont des notes proches de la moyenne. Ceux qui avaient eu beaucoup de chance au partiel sont dans la partie extrême de la courbe. Le hasard leur étant généralement moins favorable lors de l'examen suivant, leurs notes se rapprochent de la moyenne : ils "régressent vers la moyenne". Et inversement.



Finalité de l'évaluation et de la recherche



La recherche n'a pas d'autre finalité que celle de mieux soigner les malades et d'améliorer la qualité des soins

Ce qui fait un chercheur c'est le questionnement Comment élaborer une question de recherche ?

4 étapes incontournables

1/ Brainstorm : identifier une problématique ou un champ d'intérêt dans sa pratique

2/ Focus topic : Circonscrire ou préciser le domaine de recherche

3/ Faire émerger la question de recherche

4/ Formuler la question de recherche



Importance du rapprochement de professionnels ou structures compétentes en recherche

- Méthodologie :
 - Choisir la méthode adaptée pour répondre a la question de recherche : type d' étude, calcul de l'effectif et statistiques
- Rédaction du protocole de recherche
- Elaborer une grille de budget (personnel, matériel, fonctionnement, gestion)
- Reconnaître et répondre aux appels d'offre pour financer l' étude



Acquérir une formation en recherche

- Formation initiale

Cursus Master / PhD

Par ex : Santé et population M2 Evaluation et Recherche Clinique

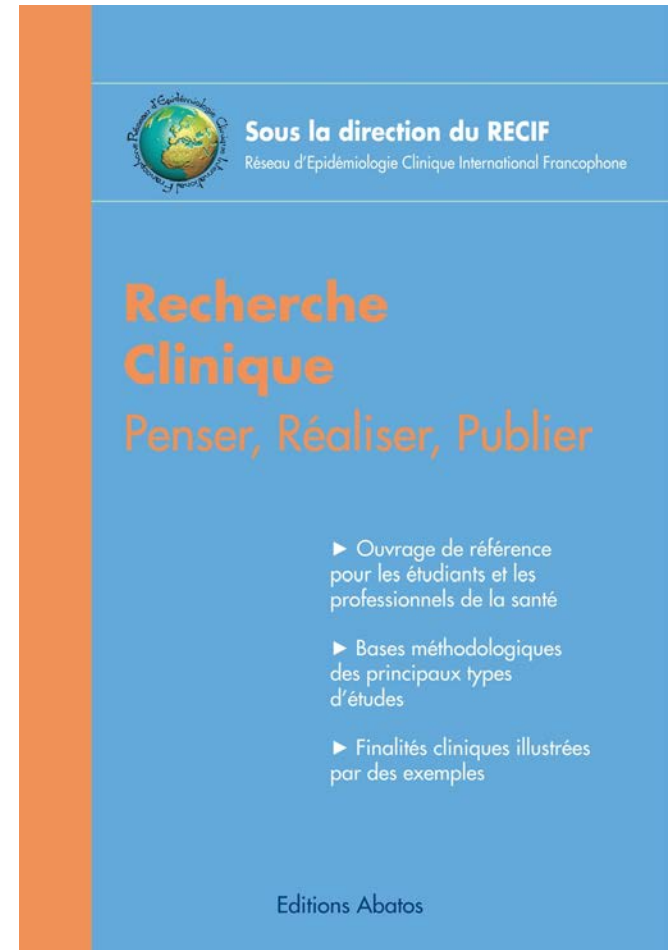
- Formation continue

DU du RECIF **Recherche clinique - de l'idée à la publication** à **Lyon**, renseignements sur le site : <http://biologie-humaine.univ-lyon1.fr/formation/liste-des-du/> ou au 04 72 11 53 71.

- Formations professionnelles

-organisées par le pôle IMER

-au sein des associations gestionnaires d'établissements MS



Le RECIF: réseau d' épidémiologie Clinique International Francophone

Groupement scientifique fondé à Lyon en 1988 par l'Université Claude Bernard Lyon I, la fondation Mérieux et les Hospices Civils de Lyon, avec le soutien du Ministère Français des Affaires Etrangères.

Ensemble d'épidémiologistes cliniciens, de biostatisticiens, d'économistes de la santé, d'enseignants et de chercheurs. Il a pour partenaires des universités, des ministères, des ONG et d'autres réseaux internationaux.

Missions:

- Promouvoir l'enseignement et la recherche appliquée en épidémiologie clinique dans les pays francophones et européens.
- Favoriser l'émergence des concepts de l'épidémiologie clinique par des méthodes quantitatives et qualitatives.
- Participer à l'amélioration du système de santé et à la prise en charge des besoins de santé des populations.

Actions: Le RECIF a mis en place des enseignements francophones d'épidémiologie clinique dans différents pays. Dans son domaine, le RECIF a développé et offre une triple compétence :

- de formation universitaire,
- d'accueil d'étudiants,
- de recherche collaborative





Une KINESITHERAPEUTE en service de reeducation pédiatrique au CHU de Lyon



“Il y a quelque chose à mesurer en plus de la fonction motrice chez les patients avec une amyotrophie spinale infantile”

“Marine a une MFM quasi normale mais pourtant elle est très gênée au quotidien et je ne réussis pas à le mettre en évidence et le suivre au cours des années”

“Il me faudrait un outil pour évaluer ce signe, je suis certaine la MFM ne le mesure pas”

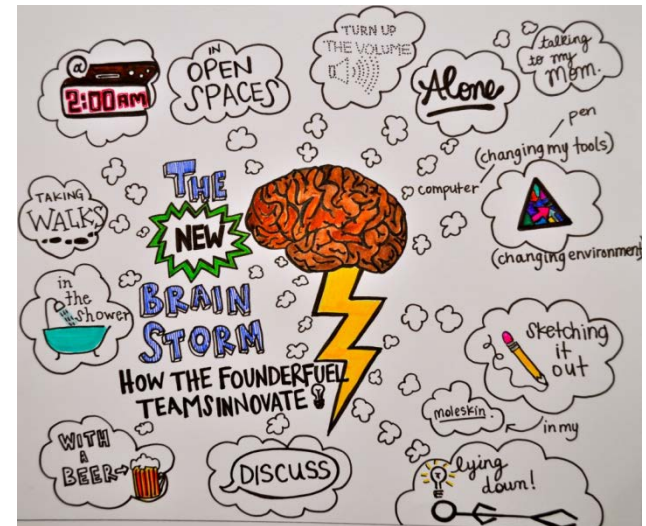
“Ce n’est pas de la fonction c’est plus proche de la fatigue”

1/ Brainstorm : Identifier une problématique ou un champ d'intérêt dans sa pratique

- Topic, idées, intérêts personnels
- Individuel ou en groupe
- Discussions et échanges
- Utilisation de la littérature scientifique

-Internet

-Journaux ou manuels scientifiques



2/ Focus topic : Circonscrire ou préciser le domaine de recherche

“Il y a quelque chose à mesurer en plus de la fonction motrice chez les patients avec une amyotrophie spinale infantile”

“Marine a une MFM quasi normale mais pourtant elle est très gênée au quotidien et je ne réussis pas à le mettre en évidence et le suivre au cours des années”

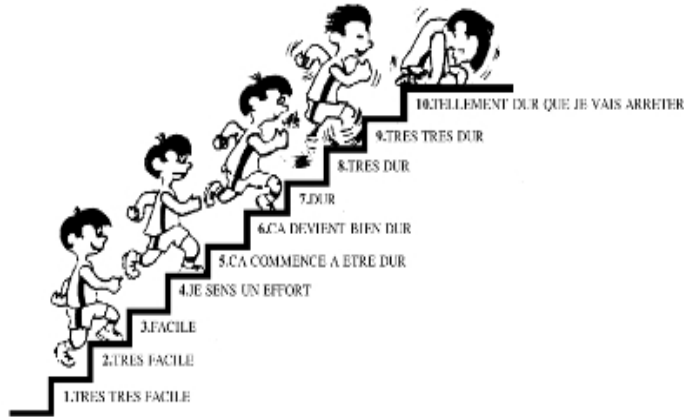
“Il me faudrait un outil pour évaluer ce signe, je suis certaine la MFM ne le mesure pas”

“Ce n’est pas de la fonction motrice c’est plus global je ne peux pas le mesurer dans une salle de kine car Marine s’en plaint particulièrement en fin de journée ou avant les vacances scolaires ”

- Les enfants
- Amyotrophie spinale infantile ou les maladies neuromusculaires plus largement : maladie avec faiblesse, maladie progressive
- La notion d’évaluation et de mesure précise du vivant
- Notion de fatigue dans sa composante physique



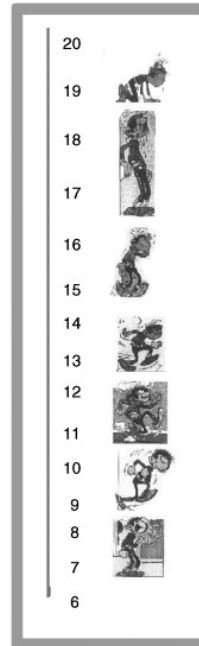
L' état des lieux de la littérature : aucune échelle de fatigue validée dans la population pédiatrique de patients neuromusculaires



En t'aidant des dessins de Gaston Lagaffe, pourrais-tu dire comment es-tu fatigué en ce moment ?
 Montre du doigt un Gaston, puis précise si tu le peux un numéro correspondant à ton état de fatigue en ce moment.

Echelle RPE-C

A. Gros Lambert, F. Hintzy, M.D. Hoffman, B. Dugué and J.D. Rouillon, Validation of a rating scale of perceived exertion in young children, *Int J Sports Med* 22 (2001), pp. 116–119.



Rheumatol Int (2015) 35:133–139
 DOI 10.1007/s00296-014-3064-5

ORIGINAL ARTICLE

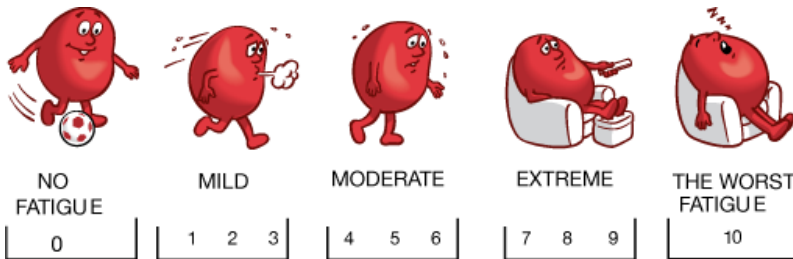
Fatigue in children with juvenile idiopathic arthritis: reliability of the “Pediatric Quality of Life Inventory-Multidimensional Fatigue Scale”

Luciana Tudech S. P. Paulo · Claudio A. Len · Maria Odete E. Hilario · Soraya A. Pedrosa · Maria Sylvia S. Vitalle · Maria Teresa Terresi



Echelle CERT

[Williams JG, Eston R, Furlong B. CERT : a perceived exertion scale for young children. *Percept Mot Skills* 1994 ;79:1451–8.



3/ Faire émerger la question de recherche : Formuler la problématique a laquelle la recherche doit répondre

- 4 P = Vers un protocole d' étude

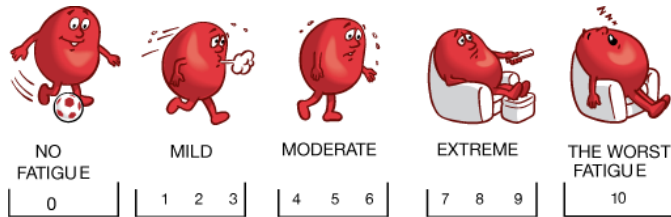
- People : Population d'étude ?
- Problem : Quelle est la problématique a laquelle on veut répondre ?
- Program : Quelle stratégie utiliser tenant compte de la faisabilité?
- Phenomenon : Résultats attendues ?



4/ Formuler la question de recherche

- Pouvoir disposer d'un outil d'évaluation précis de la fatigue chez l'enfant porteur d'une maladie neuromusculaire

- Créer un nouvel outil ? Utiliser un outil existant et le ,valider dans notre population cible ?
- Précision = Reproductibilité ? Sensibilité au changement ? Le fait d'être discriminant ? Valide =capable de mesurer ce qu'elle est censée mesurer
- Quel âge ? Niveau cognitif ? Hétéroévaluation ou autoévaluation ?
- Toutes les MNM ? Une en particulier? Les marchants ou non marchants ?



Cette échelle est elle valide pour mesurer la fatigue chez une population d'enfant marchants atteint d'amyotrophie spinale infantile de type 3 ?



**Take
home message*

- Les progrès de la médecine sont issues de la recherche scientifique
- Les idées viennent du terrain
- La formation et le rapprochement des équipes compétentes en recherche est nécessaire a la conduite de travaux rigoureux
- La formulation de la question de recherche est la première étape de toutes études



Questions