

PASS

Recherche en santé



M Viprey, J Haesebaert
18/11/2024

UE1 – Santé Publique

OBJECTIFS

1. Connaître la définition de la médecine fondée sur les preuves
2. Connaître les définitions de la recherche en santé publique, de l'épidémiologie et de la recherche clinique
3. Connaître les grandes étapes d'un projet de recherche
4. Connaître les différents types de questions de recherche et les types d'étude appropriés



Médecine fondée sur les preuves = Evidence Based Medicine (EBM)

APPRENTISSAGE MEDICAL

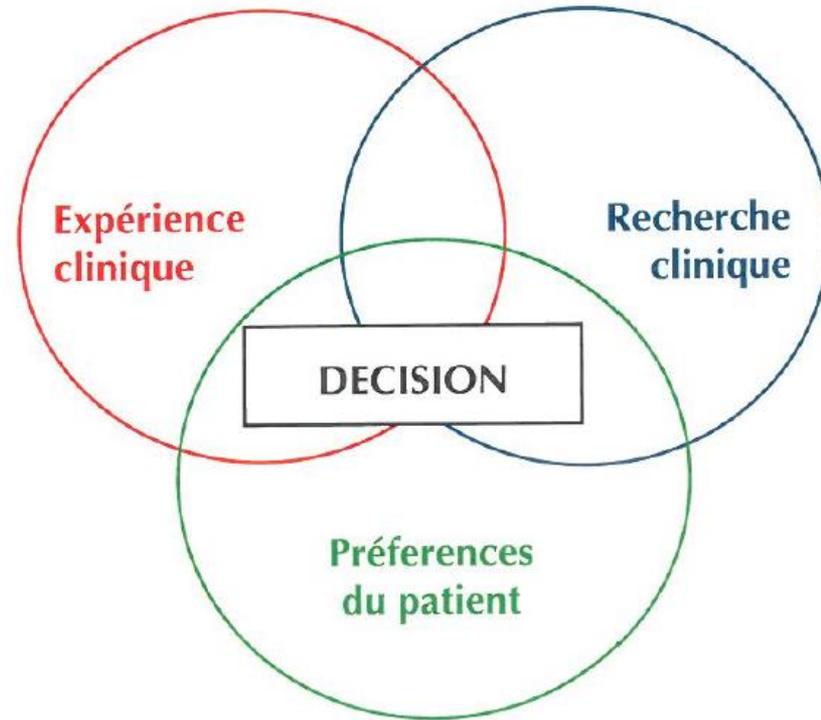
- Apprentissage d'une médecine factuelle fondée sur des preuves scientifiques
- Acquisition puis mise en pratique d'un grand volume de connaissances
- Connaissances et preuves scientifiques en constante évolution => Nécessité de comprendre comment elles sont produites afin d'adopter une pensée critique pour être capable, si besoin, de les remettre en cause pendant son exercice médical

MEDECINE FONDEE SUR LES PREUVES

= Evidence-Based Medicine = EBM

= Utilisation :

- consciencieuse et judicieuse (expérience clinique)
- des meilleures données scientifiques actuelles (données de la recherche clinique)
- dans la prise en charge PERSONNALISEE de chaque patient (préférences du patient)



ETAPES DE L'EBM

1. Formuler une question claire et précise à partir de la situation clinique rencontrée dans la pratique
2. Rechercher dans la littérature ou les données les plus pertinentes pour répondre à la question posée
3. Evaluer de manière critique la fiabilité et l'applicabilité des conclusions extraites des publications identifiées
4. Déduire une conduite à tenir personnalisée pour le patient, tenant compte de la balance bénéfique/risque et des préférences du patient

Définition de la recherche

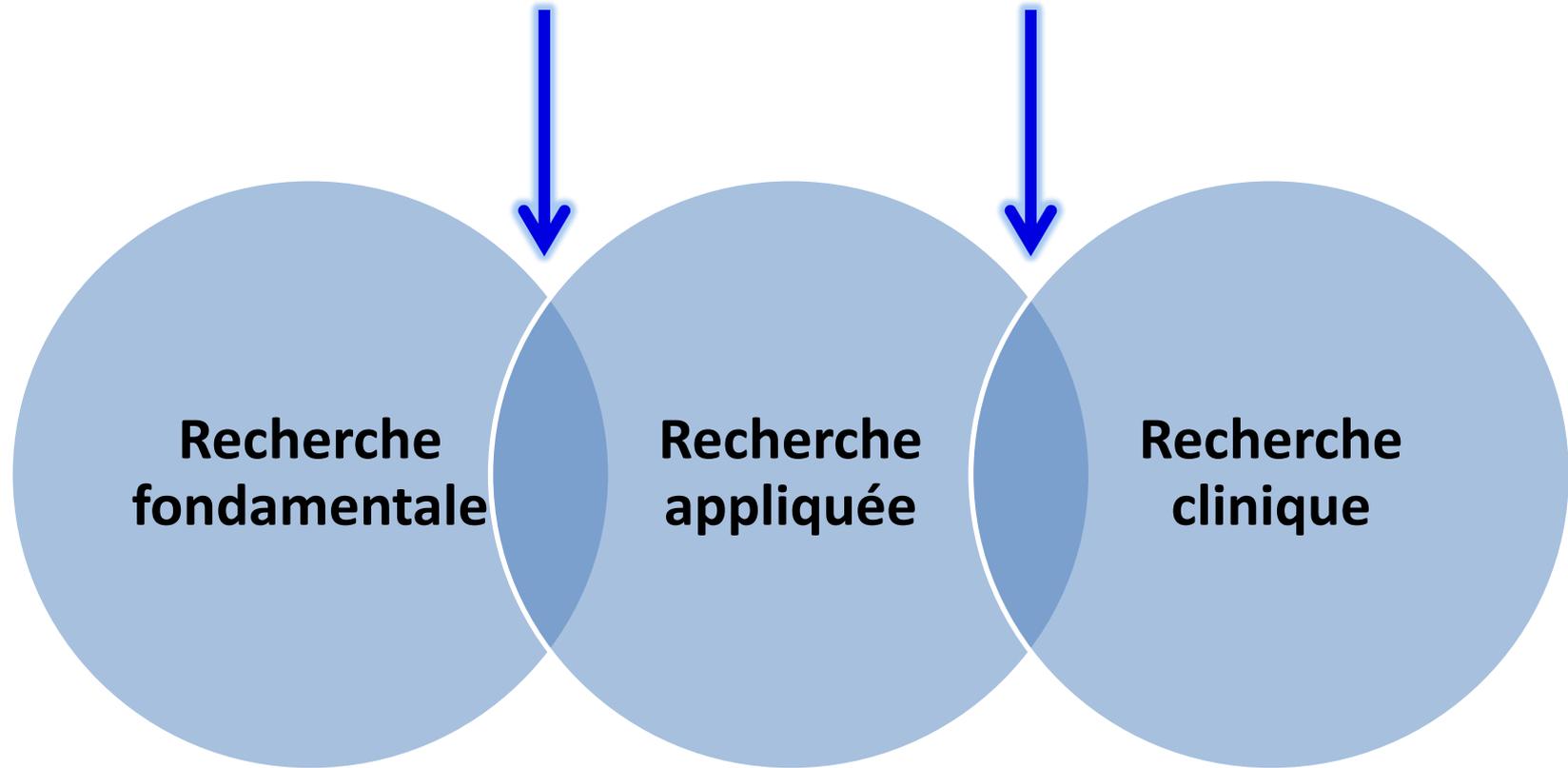
DEFINITION DE LA RECHERCHE

« Action de chercher à découvrir quelque chose, à parvenir à une connaissance nouvelle »

« Ensemble d'études et de travaux menés méthodiquement par un(e) spécialiste et ayant pour objet de faire progresser la connaissance »

TYPES DE RECHERCHE

Recherche Translationnelle



DEFINITION DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE

- «La recherche fondamentale a pour principal objectif la **production de savoir** et la **compréhension des phénomènes naturels**.
- En sciences de la vie et de la santé, il s'agit notamment de **décrypter les mécanismes du vivant** : le fonctionnement de l'organisme humain bien sûr, mais aussi celui des organismes et de toutes autres entités avec lesquels il interagit. ». (INSERM)

DEFINITION DE LA RECHERCHE APPLIQUEE

- La recherche appliquée = pré-clinique est **dirigée vers un but ou un objectif pratique déterminé**, elle est effectuée sur des **modèles biologiques (in vitro) ou animaux (in vivo) des maladies humaines**.
- La recherche fondamentale et la recherche appliquée sont complémentaires l'une de l'autre :
 - la recherche fondamentale crée le socle de connaissances à partir duquel naissent les applications ;
 - inversement, les avancées technologiques procurent les outils d'investigation de plus en plus perfectionnés qui conduisent à approfondir nos connaissances fondamentales.

DEFINITION DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

- Désigne le **développement d'innovations diagnostiques ou thérapeutiques au service de la santé, grâce au transfert rapide des découvertes de la recherche fondamentale ou pré-clinique vers la recherche/pratique clinique.**
- Pour être efficace elle nécessite l'établissement de collaborations étroites entre chercheurs fondamentaux et chercheurs cliniciens (équipes trans-disciplinaires).



DEFINITION DE LA RECHERCHE CLINIQUE

- «La recherche clinique comprend l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées **sur la personne humaine**, en vue du **développement des connaissances biologiques ou médicales**.
- Ces recherches sont indispensables pour **mieux comprendre et/ou mieux traiter les maladies**, ainsi que pour **identifier les facteurs de risque potentiels**. A terme, elles permettent **d'améliorer notre santé.**» (INSERM)



DEFINITION DE LA RECHERCHE EN SANTE PUBLIQUE

- « **Pluridisciplinaire et transversale**, la recherche en santé publique a pour objectif **d'améliorer la santé et le bien-être des populations**.
- Elle étudie l'influence des déterminants de santé, en s'appuyant en particulier sur les outils que représentent les cohortes et les bases de données.» (INSERM)

DEFINITION DE LA RECHERCHE SUR LES SERVICES DE SANTE

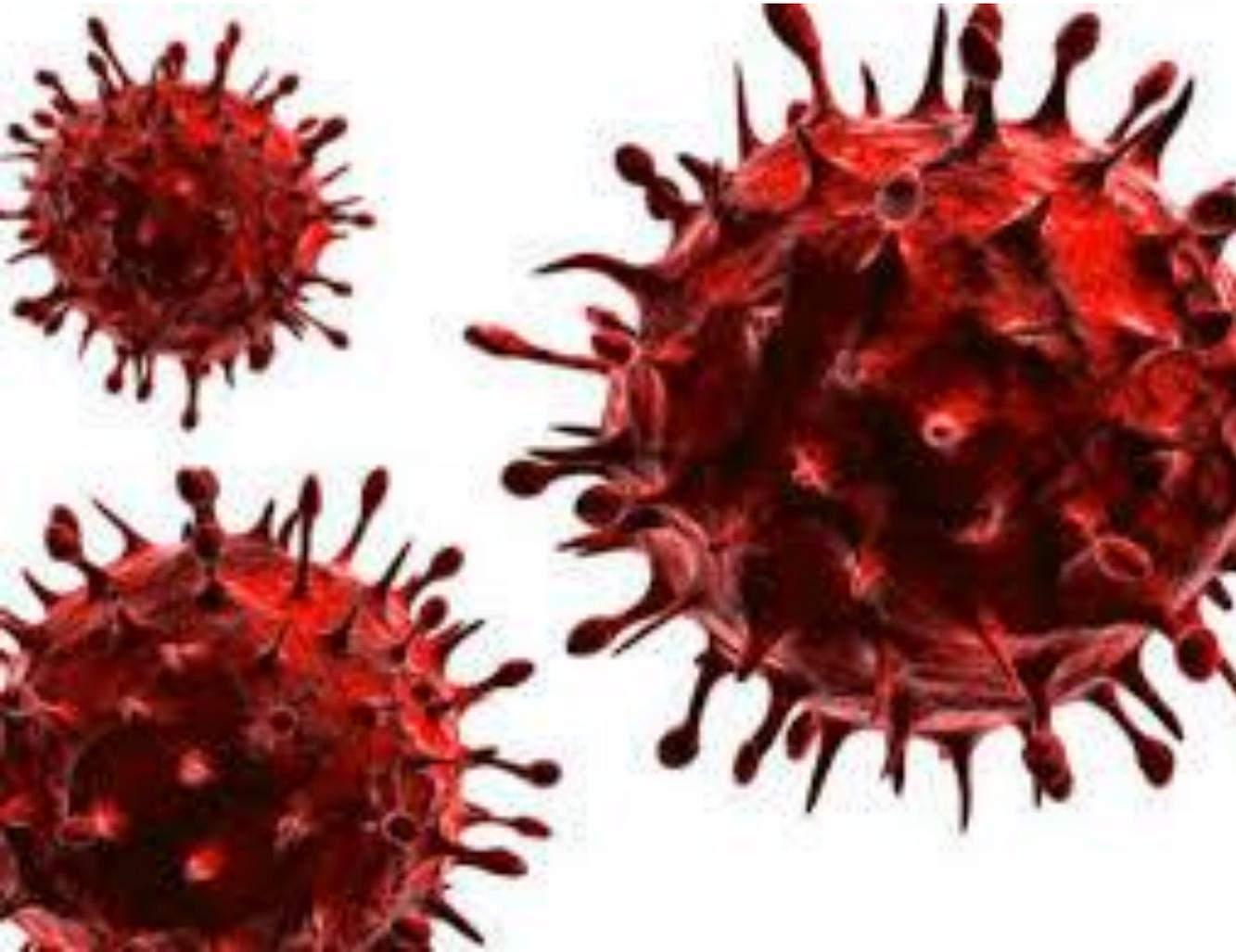
- « La **recherche sur les services de santé** étudie l'**accès** aux services de santé, leurs **coûts** et leurs **impacts** sur les patients.
- Les principaux objectifs de la recherche sur les services de santé sont l'identification des **meilleures stratégies pour organiser, gérer, financer et fournir une prise en charge de haute qualité**, la réduction des événements indésirables et l'amélioration de la sécurité des patients. » (IRESF)

DEFINITION DE L'EPIDEMIOLOGIE

- Discipline scientifique qui étudie la fréquence des maladies, leur répartition dans la société, les facteurs de risque et les décès liés à cette maladie.
- Elle étudie également les moyens mis en œuvre pour les prévenir.

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE

Exemple du VIH



DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Découverte des 1ers cas rapportés à Los Angeles = 5 patients souffrant de pneumonie rarissime
- Rapidement d'autres cas au niveau international = survenue de cancers, infections, décès => Description d'un nouveau syndrome d'immunodéficience inexplicable chez des homosexuels et des hémophiles transfusés, ce qui laissait soupçonner que l'agent infectieux en cause était un virus
- Découverte du virus VIH en 1983 => Début d'une grande période de caractérisation du virus et de développement de tests sérologiques, parallèlement à une recherche visant à démontrer le lien entre le virus découvert et la maladie sida

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Découverte des 1ers cas rapportés à Los Angeles = 5 patients souffrant de pneumonie rarissime
- Rapidement d'autres cas au niveau international de cancers, infections, décès => Description d'un nouveau syndrome d'immunodéficience inexplicable chez des homosexuels et des hémophiles transfusés, ce qui laissait soupçonner que l'agent infectieux en cause était un virus
- Découverte du virus VIH en 1983 => Début d'une grande période de caractérisation du virus et de développement de tests sérologiques, parallèlement à une recherche fondamentale visant à démontrer le lien entre le virus découvert et la maladie sida

Epidémiologie :
Rapport de cas /
série de cas

Recherche
fondamentale

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Mise au point de tests de diagnostic sérologique chez des patients infectés, commercialisés en 1985
- Collaboration avec immunologistes hospitaliers et des cliniciens => démonstration que les lymphocytes T CD4 sont la cible majeure du virus, et qu'ils en meurent
- Collaboration avec biologistes moléculaires => étude du génome du virus
- Etude sur des sérums provenant de patients américains et français => démonstration d'une corrélation entre présence d'anticorps chez les malades et celle du virus

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Mise au point de tests de diagnostic sérologique patients infectés, commercialisés en 1985 
- Collaboration avec immunologistes hospitaliers et des cliniciens => démonstration que les lymphocytes T CD4 sont la cible majeure du virus, et qu'ils en meurent
- Collaboration avec biologistes moléculaires => étude du génome du virus 
- Etude sur des sérums provenant de patients américains et français => démonstration d'une corrélation entre présence d'anticorps chez les malades et celle du virus

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Suivi de l'incidence de la maladie, de la létalité
 - 78 millions de personnes infectées par le V.I.H. (chiffres 2018)
 - 35 millions de personnes décédées de maladies liées au sida (chiffres 2018)
 - 45 % de décès en moins liés au sida entre 2005 (2 millions dans l'année) et 2015 (1,1 million de personnes dans l'année)
- Recherche des facteurs de risque et modes de transmission : description des populations touchées -> comparaison des caractéristiques des patients // population non atteinte
- Recherche de facteurs pronostiques : pourquoi certains patients restent séropositif et ne développent pas le SIDA ?

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Suivi de l'incidence de la maladie, de la létalité
 - 78 millions de personnes infectées par le V.I.H. (chiffres 2018)
 - 35 millions de personnes décédées de maladies liées au sida (chiffres 2018)
 - 45 % de décès en moins liés au sida entre 2005 (2 millions dans l'année) et 2015 (1,1 million de personnes dans l'année)
- Recherche des facteurs de risque et modes de transmission : description des populations touchées -> comparaison des caractéristiques des patients // population non affectée
- Recherche de facteurs pronostiques : pourquoi certains patients restent séropositif et ne développent pas le SIDA ?

Epidémiologie descriptive

Epidémiologie analytique

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Découverte des traitements anti-rétroviraux en 1996
- La recherche vaccinale, une priorité absolue : la communauté médico-scientifique estime que seule la combinaison d'une stratégie de prévention combinée et d'un vaccin préventif, permettra de contrôler l'évolution de l'épidémie d'infection par le VIH
- Identification de stratégies de prévention efficaces :
 - Utilisation du préservatif
 - Recours au dépistage
 - Les avancées des traitements : i=i ("indétectable = intransmissible"), PrEP (traitement préventif pour les personnes très exposées au VIH), TPE (Traitement Post Exposition)

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE - VIH

Début des années 1980 → aujourd'hui

- Découverte des traitements anti-rétroviraux en 1996
- La recherche vaccinale, une priorité absolue : la communauté médico-scientifique estime que seule la combinaison d'une stratégie de prévention combinée et d'un vaccin efficace permettra de contrôler l'évolution de l'épidémie d'infection par le VIH
- Identification de stratégies de prévention efficaces
 - Utilisation du préservatif
 - Recours au dépistage
 - Les avancées des traitements : i=i ("indétectable = intransmissible"), PrEP (traitement préventif pour les personnes très exposées), TPE (Traitement Post Exposition)

Recherche pré-clinique
et clinique

Recherche clinique,
recherche en santé
publique, recherche sur
les services de santé



Méthodologie de la recherche en santé

LA RECHERCHE EN SANTE

- Toutes les études visant le développement des connaissances biologiques ou médicales, pour étendre la connaissance scientifique de l'humain et développer des actions susceptibles d'améliorer la santé
 - Identification de facteurs de risque et de facteurs pronostiques
 - Évaluation de l'efficacité thérapeutique des médicaments ou autres stratégies thérapeutiques (interventions chirurgicales, dispositifs médicaux, etc)
 - Évaluation des performances de tests diagnostiques
 - Évaluation de nouvelles formes d'organisation des soins, de programme de prévention ou de politiques sanitaires
- Méthodologie de la recherche en santé = étapes élémentaires à mettre en œuvre pour conduire la recherche



PROJET DE RECHERCHE

- Une idée que l'on souhaite explorer
- Une succession d'étapes stéréotypées
 1. Prendre le temps de bien formuler l'hypothèse
 2. Etablir un cadre méthodologique pour la tester
 3. Mener l'expérimentation selon ce cadre
 4. Interpréter les résultats obtenus
- Impact de la Recherche
 - Innovation = Proposer quelque chose de nouveau
 - Niveau de preuve = Privilégier une méthode rigoureuse
 - Communication = Faire passer un message

ETHIQUE SCIENTIFIQUE

Rester objectif : « *Nous avons tendance à projeter nos propres croyances sur certains phénomènes* »

Rester honnête : « *Accepter quand l'hypothèse de départ se révèle fausse et ne jamais forcer ou falsifier un résultat* »

Rester prudent : « *Ne pas extrapoler les résultats, d'autant plus s'ils ont été obtenus avec un faible niveau de preuve* »

QUESTION / HYPOTHESE/OBJECTIF DE RECHERCHE

- Une **hypothèse de recherche** est la réponse présumée à la question qui oriente une recherche. Il s'agit d'une supposition qui est faite en réponse à une **question de recherche**.
- Un projet de recherche ne comporte normalement qu'une seule hypothèse principale, qu'il vise précisément à confirmer ou à infirmer.
- Un **objectif de recherche** est la contribution que les chercheurs espèrent apporter à un champ de recherche en validant ou en invalidant une hypothèse.

Hypothèse / question de recherche / objectif

- **Population** : Lieu et Echantillon d'étude
- **Intervention/Facteur** : Phénomène ou action étudié (intervention si étude d'intervention, facteur de risque si étude étiologique)
- **Comparateur** : Groupe contrôle envisagé
- **Outcome/Time** : Résultat clé (critère de jugement principal)



Hypothèse / question de recherche / objectif

- Exemple de question de recherche

Un **traitement par AVK** est-il plus efficace qu'un **traitement par aspirine** pour **réduire le risque de survenue d'AVC** chez des **sujets âgés de 65-85 ans en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire** ?

- Objectif associé

Mesurer **l'efficacité d'un traitement par AVK** pour prévenir la survenue d'**AVC** chez des **sujets âgés de 65-85 ans en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire** par rapport à un **traitement par aspirine**.

- Hypothèse associée

Un **traitement par AVK** permet de réduire le risque de survenue d'**AVC** chez des **sujets âgés de 65-85 ans en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire** par rapport à un **traitement par aspirine**.



Hypothèse / question de recherche / objectif

- Exemple de question de recherche

La **pratique d'une activité physique d'intensité élevée** permet-elle de diminuer la **survenue de troubles de la santé mentale** chez les **étudiants** par rapport à **la pratique d'une activité physique d'intensité faible ou modérée** ?

- Objectif associé

Evaluer l'association entre la **pratique d'une physique d'intensité élevée** et la **survenue de troubles de la santé mentale** chez les **étudiants** (par rapport à **ceux pratiquant une activité physique d'intensité faible ou modérée**).

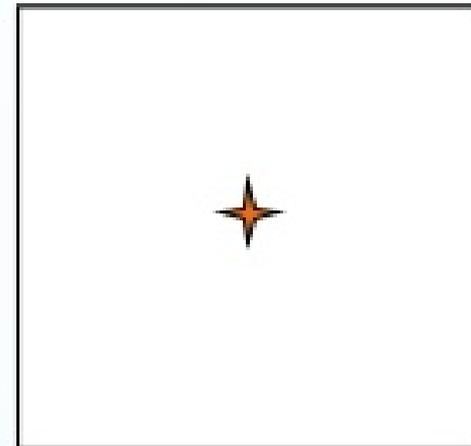
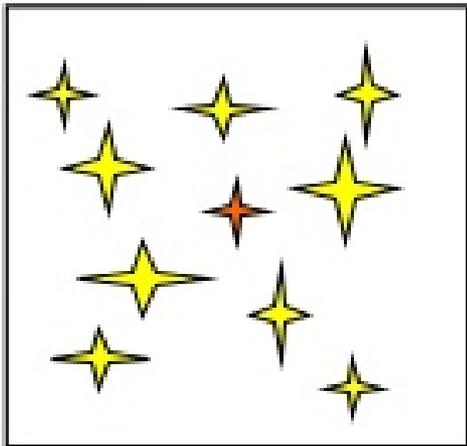
- Hypothèse associée

La **pratique d'une activité physique d'intensité élevée** permet de diminuer la **survenue de troubles de la santé mentale** chez les **étudiants** par rapport à **la pratique d'une activité physique d'intensité faible ou modérée**.



HYPOTHESE DE RECHERCHE - CIBLAGE

**1 question = 1 hypothèse = 1 objectif
= 1 cadre méthodologique pour y répondre**



HYPOTHESE DE RECHERCHE – CRITERES DE CHOIX

- **Pertinence** : L'hypothèse posée représente-t-elle un réel intérêt scientifique ?
- **Originalité** : L'hypothèse a-t-elle déjà été explorée par d'autres équipes et comment ?
- **Faisabilité** : Une méthode d'investigation est envisageable pour y répondre ?
- **Impact** : Quel est le bénéfice attendu de la découverte en terme de santé publique ?
- **Clarté** : L'hypothèse est précise et formulée de manière explicite ?



Grandes étapes d'un projet de recherche

ETAPE 1 – PREPARATION DU PROJET

- Rédaction du protocole
 - Investigateur principal (personne à l'initiative de la question de recherche)
 - Responsable scientifique
 - Acteurs principaux du projet
- Elaboration du budget
- Soumission à des appels d'offre
 - Publics
 - Privés



ETAPE 2 – COORDINATION DU PROJET

- Démarches réglementaires
 - Depuis novembre 2016 : Loi JARDE
- Conception des documents de l'étude
 - Manuel opératoire
 - Note d'information
 - Formulaire de consentement éclairé, ...
- Conception des documents de recueil
 - CRF
 - Carnet patient
 - Guide de recueil



ETAPE 2 – COORDINATION DU PROJET

- Conception de la base de données / eCRF
- Recrutement des centres participants, mise en place des conventions
- Mise en place de l'intervention (le cas échéant)
- Gestion budgétaire
- Suivi de l'étude
 - Mises en place – visites sur site
 - Inclusions
 - Réunions de suivi, du comité de pilotage
 - Newsletters, ...

ETAPE 3 – GESTION DES DONNEES

- Recueil des données
- Saisie des données
- Contrôle qualité des données
- Extraction des données



**Gel de la
base**



saisie



contrôle qualité



recueil

extraction



ETAPE 4 – ANALYSES STATISTIQUES

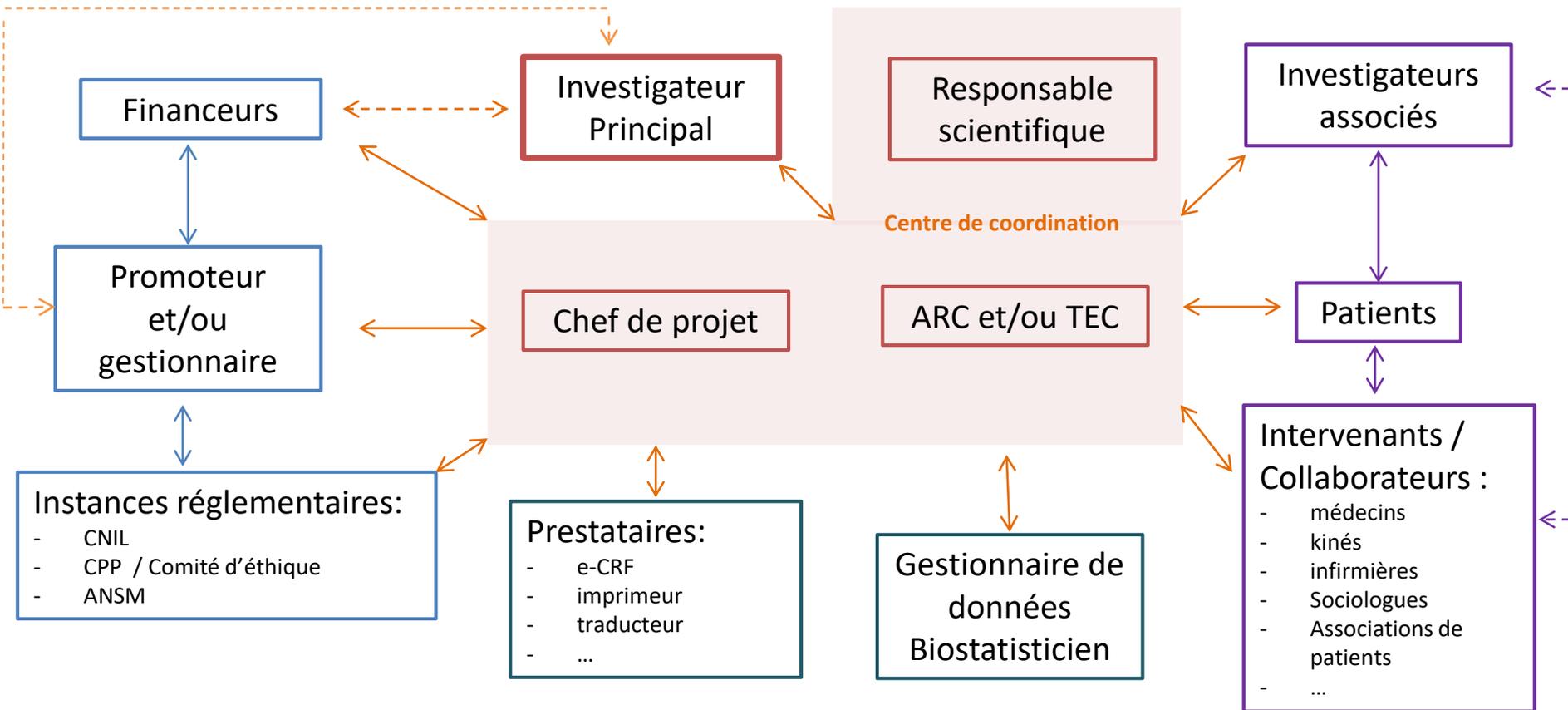
- Plan d'analyse (à la rédaction du protocole)
- Analyses intermédiaires
- Analyse finale
- Rédaction du rapport d'analyse



ETAPE 5 – VALORISATION SCIENTIFIQUE

- Rapport intermédiaire
- Rapport final
- Publications scientifiques (principale et secondaires)
- Communications scientifiques dans des congrès (orales, posters,...)

FONCTIONNEMENT D'UNE EQUIPE PROJET



ACTEURS D'UN PROJET DE RECHERCHE

- **Promoteur** : personne physique ou morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu
 - Responsable de la sécurité des personnes participant à la recherche
 - Garant de la qualité de la recherche
 - Propriétaire des données
 - Interlocuteur unique du Comité de Protection des Personnes et de l'Autorité Compétente
 - Promoteur industriel ou institutionnel

ACTEURS D'UN PROJET DE RECHERCHE

- **Investigateur** : la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.
 - Il s'engage à mener la recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques et selon le protocole
 - Il inclut les patients
 - Quand plusieurs centres : 1 investigateur coordonnateur est désigné, qui est l'interlocuteur du promoteur

TYPOLOGIE DE LA RECHERCHE

- Recherche impliquant la personne humaine : typologie définie par la loi Jardé (décret du 17/11/2016)
 - Interventionnelle : médicament ou hors médicament; intervention non justifiée par la prise en charge habituelle
 - Interventionnelle à risques et contraintes minimales (liste fixée par décret)
 - Non interventionnelle : Absence de procédure inhabituelle de diagnostic, de ttt ou de surveillance; analyse de données acquises sans procédure supplémentaire
- Hors loi Jardé → études relevant de la loi informatique et libertés
 - Recherche sur données (sans collecte d'informations supplémentaires auprès du patient)

AUTORISATIONS REGLEMENTAIRES

- Information du patient obligatoire pour toute recherche
- Recueil de non opposition ou du consentement exprès ou écrit
- Avis éthique
 - Comité de Protection des Personnes (CPP) pour Recherche impliquant la personne humaine
 - Comité d'éthique pour Recherche sur données
- Autorisation de la Commission Informatique et Libertés (CNIL)
 - Veille au respect de l'information des personnes concernées (patients, etc.) et de l'effectivité de leurs droits (droit d'accès, de rectification, d'opposition, etc.)
 - Veille à la sécurisation du circuit des données de santé à caractère personnel (confidentialité)
- Information ou autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Types de questions de recherche et types d'études appropriés

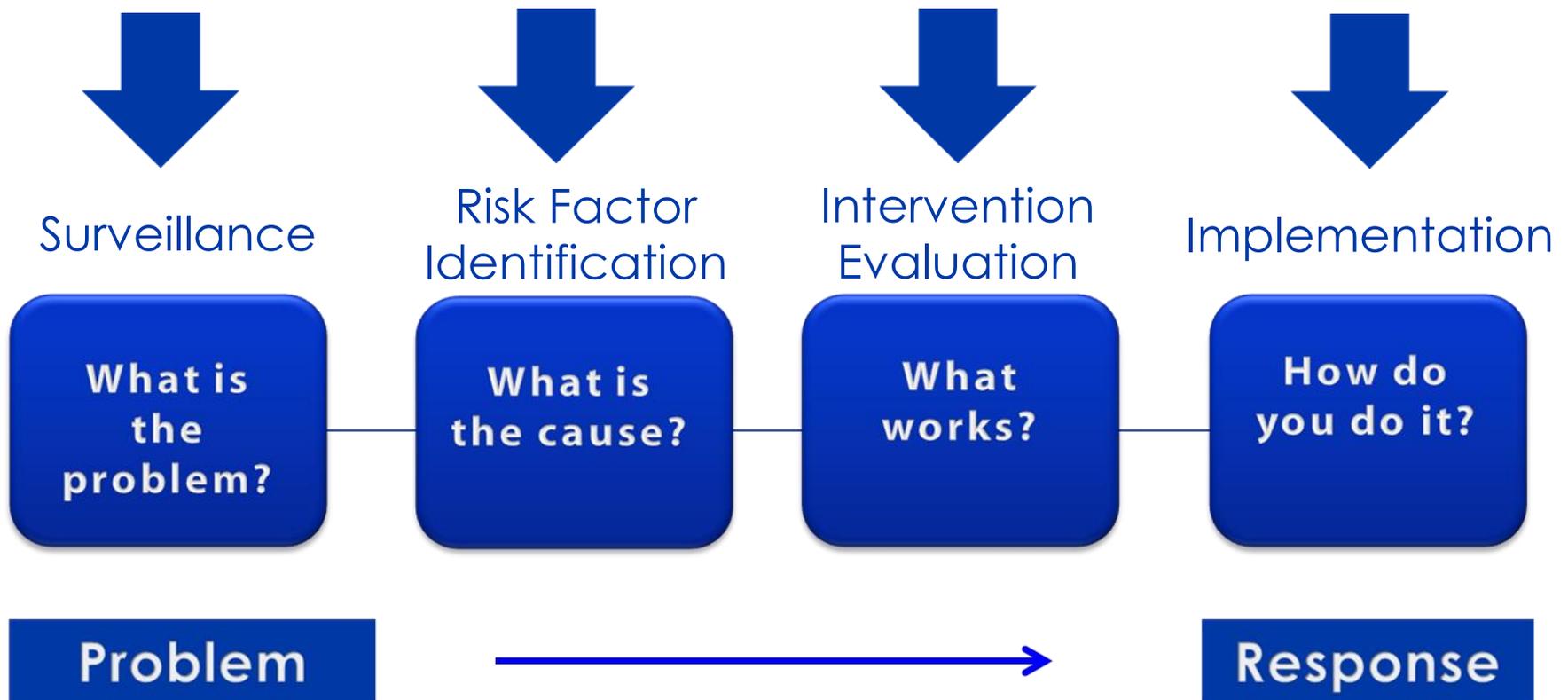
DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE

Observer et comprendre un phénomène avant de tester une intervention pour le maîtriser.

- 1) Epidémiologie **descriptive** : observer et décrire l'état de santé des populations, ses évolutions/variations
- 2) Epidémiologie **étiologique** ou analytique : déterminer les facteurs de risque associés à la survenue des maladies, les déterminants de l'état de santé
- 3) Etudes **expérimentales** : évaluer les effets des soins et des interventions



UNE APPROCHE DE SANTE PUBLIQUE

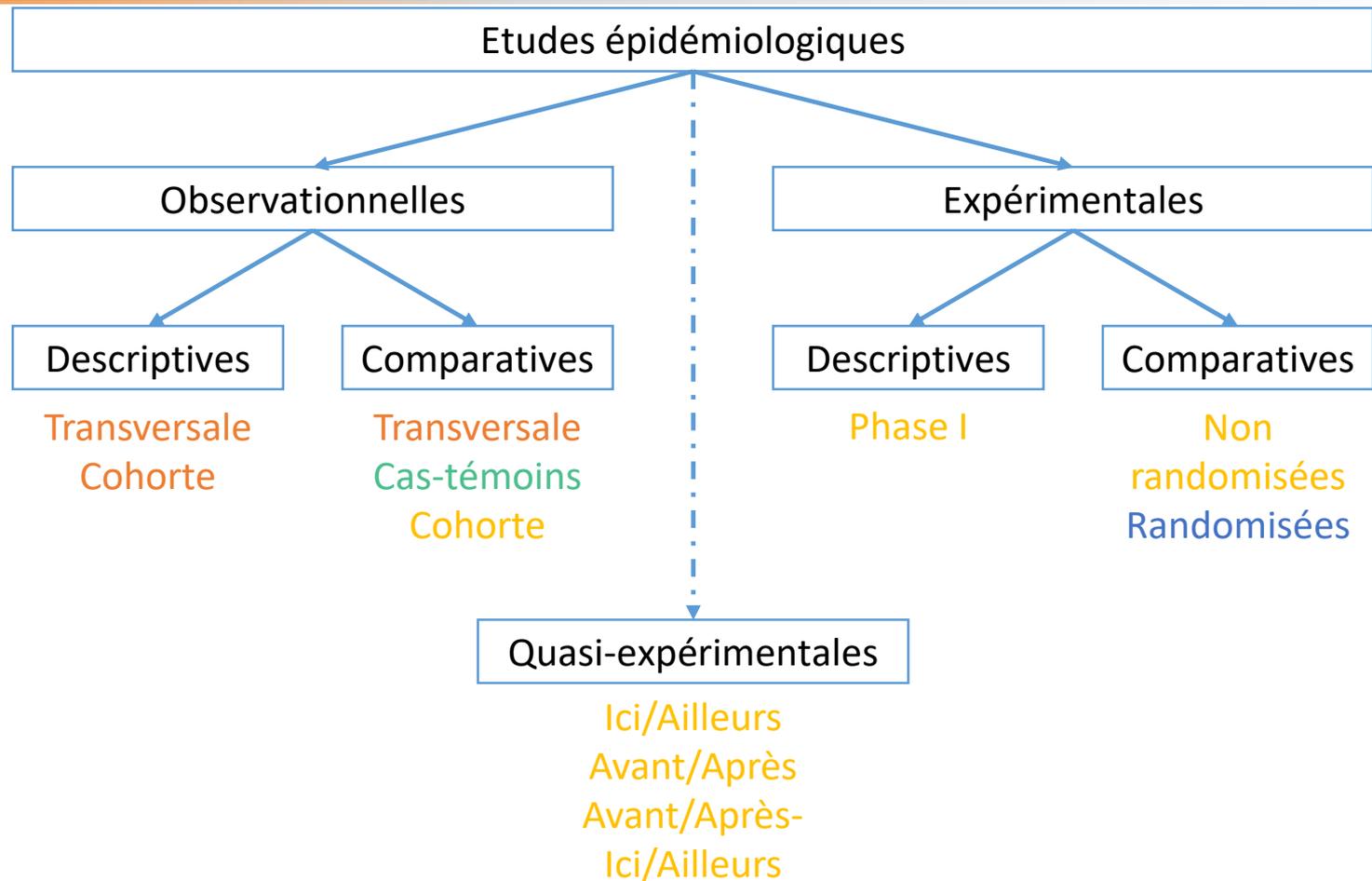


Source: Centers for Disease Control and Prevention

DIFFERENTS TYPES D'ETUDE

- 2 grands types d'études en recherche en santé
 - Études diagnostiques : évaluation de la validité ou de la fiabilité de nouveaux tests de diagnostics ou de dépistage
 - Études épidémiologiques : description de l'état de santé de la population et de ses déterminants potentiels, identification des déterminants de la santé, évaluation des interventions en santé

DIFFERENTS TYPES D'ETUDE



Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature

ETUDES DESCRIPTIVES

- Etudier la fréquence et la répartition des maladies et des facteurs de santé dans la population
 - répartition géographique (pays, régions, communes...)
 - évolution dans le temps
 - caractéristiques des personnes (âge, sexe, profession...)
- Objectifs
 - Description : connaître une pathologie et son évolution, mesurer les besoins de soins
 - Génération d'hypothèses : émettre des hypothèses de recherche sur les facteurs de risque
 - Mais : pas de lien de causalité entre une pathologie et un facteur

DEFINITION INCIDENCE

- Taux d'incidence = rapport entre le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée - population incidente - et la population dont sont issus les cas (pendant cette même période) - population cible -.
- Un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie.
- S'exprime généralement en « nombre de personnes pour 100 000 personnes/année », afin de permettre des comparaisons entre les populations et dans le temps.



DEFINITION PREVALENCE

- La prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population, dénombrant le nombre de cas de maladies, à un instant donné ou sur une période donnée.
- Pour une affection donnée, on calcule le **taux de prévalence** en rapportant ce nombre à la **population considérée** (proportion typiquement exprimée en pourcentage).

ETUDES ANALYTIQUES

- Caractéristiques communes des études analytiques
 - Comparaison de plusieurs groupes
 - Test d'une hypothèse : recherche d'une association entre l'exposition à un facteur et la survenue d'une maladie
 - Origine des hypothèses = études descriptives
- Etudes de cohorte
 - Suivi au cours du temps d'un groupe d'individu initialement indemnes de la maladie
 - Mesure de l'exposition au facteur étudié et de la survenue de la maladie étudiée

ETUDES ANALYTIQUES

- Etudes cas-témoins
 - Comparaison de l'exposition au facteur étudié entre 2 groupes
 - Malades = cas
 - Non malades = témoins

ETUDES EXPERIMENTALES

- Intervention : action sur les individus participant à l'étude
- Objectif : évaluer l'efficacité d'une intervention sur un critère de jugement clinique (évolution de la maladie, décès, ...)
- Comparaison du critère de jugement entre 2 groupes
 - Groupe exposé à l'intervention
 - Groupe non exposé à l'intervention
 - Tirage au sort pour répartition entre les 2 groupes = Randomisation => pour favoriser la comparabilité des groupes

QUESTION POSEE – TYPE D'ETUDE APPROPRIE

Question posée	Type d'étude
Prévalence d'une maladie	Etude transversale
Incidence d'une maladie	Etude longitudinale (de cohorte)
Facteurs de risque associés à la survenue d'une maladie	Etude transversale Etude cas-témoins Etude de cohorte
Efficacité d'une intervention (traitement, dépistage, formation, ...)	Essai clinique randomisé

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

- Une des missions de la Haute Autorité de Santé (HAS) : réaliser des recommandations de bonne pratique pour les professionnels du sanitaire, du social et du médico-social
 - optimisation et harmonisation des pratiques pour favoriser et promouvoir la pertinence des actes et des soins

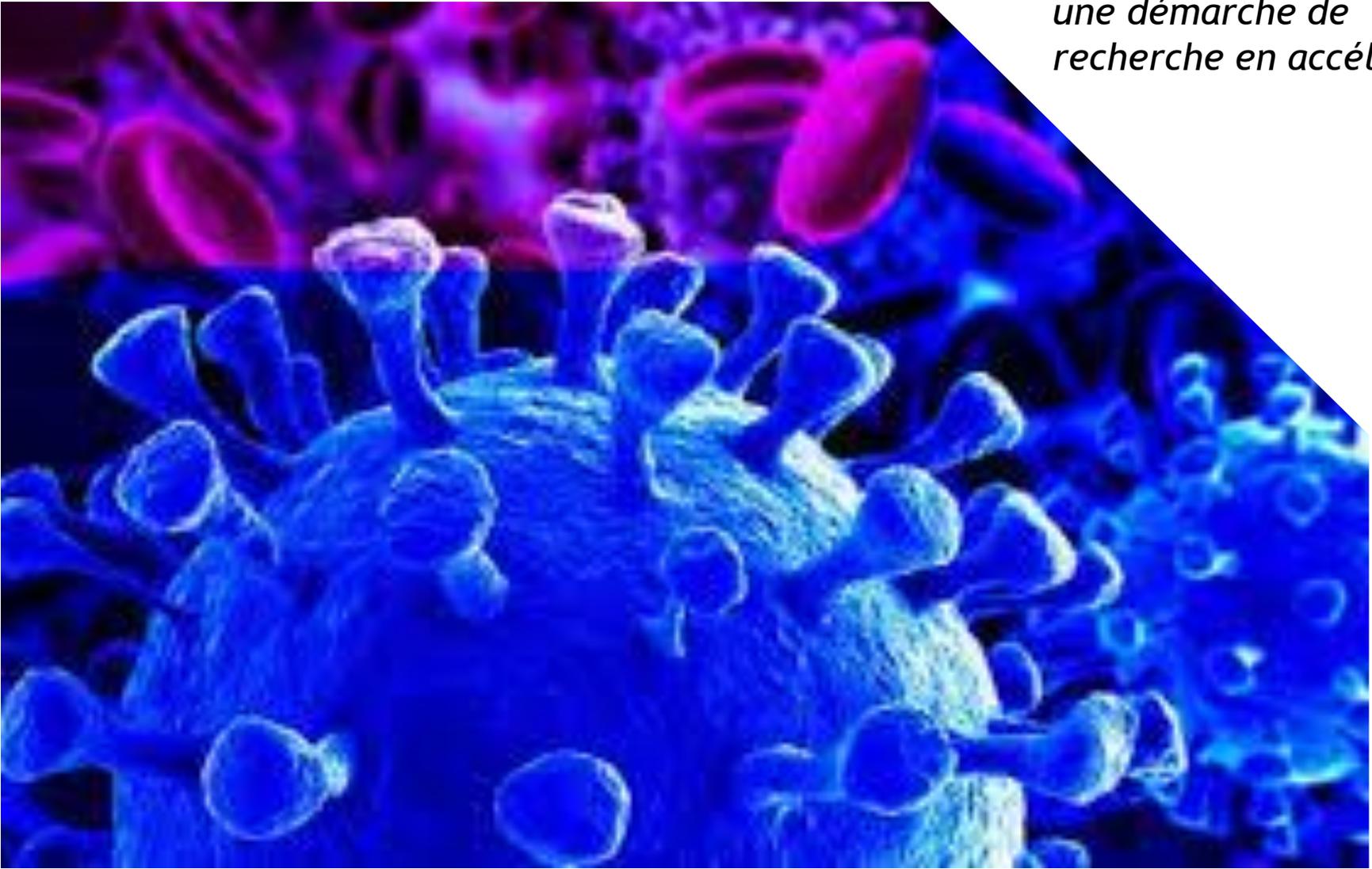
NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">❑ Essais comparatifs randomisés de forte puissance❑ Méta analyse d'essais comparatifs randomisés❑ Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">❑ Essais comparatifs randomisés de faible puissance❑ Études comparatives non randomisées bien menées❑ Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">❑ Études de cas témoin C Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">❑ Études comparatives comportant des biais importants❑ Études rétrospectives❑ Séries de cas❑ Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Figure 1 : Niveau de preuve et grade de recommandation

DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE

*Exemple du Coronavirus :
une démarche de
recherche en accéléré*



EXEMPLE ETUDE DESCRIPTIVE

Observer un phénomène : quelle incidence ?

Ce jeu de données provient d'un service public certifié

00 - FRANCE

Taux d'incidence

2020-08-02

Taux de positivité

2020-08-02

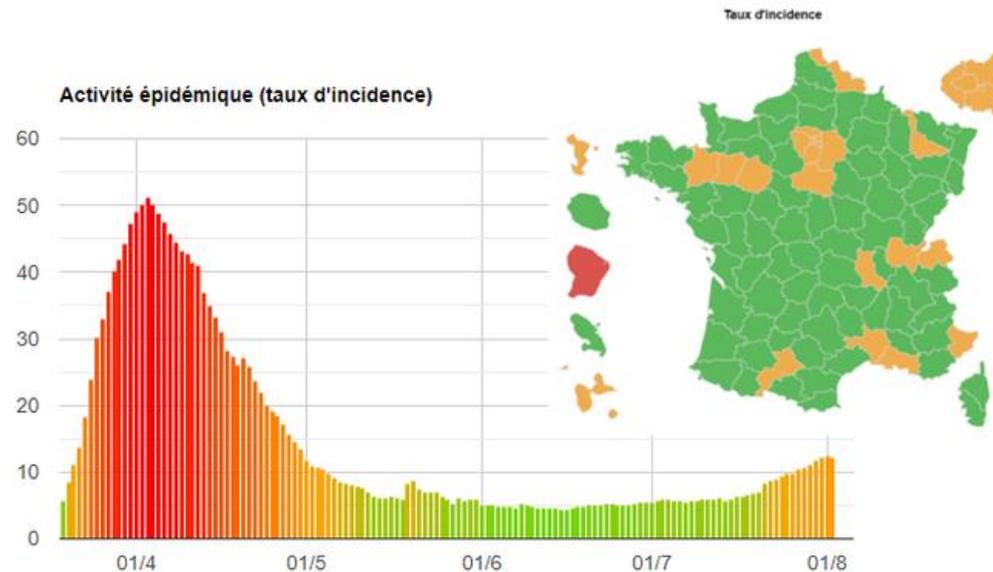
Facteur de reproduction

2020-08-01

Taux d'occupation des lits en réanimation

2020-08-05

Taux d'incidence



EXEMPLE ETUDE ANALYTIQUE

Comprendre un phénomène : quels facteurs de risque de décès ?

OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.

The OpenSAFELY Collaborative; Elizabeth Williamson^{2*}, Alex J Walker^{1*}, Krishnan Bhaskaran², Seb Bacon^{1*}, Chris Bates^{3*}, Caroline E Morton¹, Helen J Curtis¹, Amir Mehrkar¹, David Evans¹, Peter Inglesby¹, Jonathan Cockburn³, Helen I McDonald^{2,5}, Brian MacKenna¹, Laurie Tomlinson², Ian J Douglas², Christopher T Rentsch², Rohini Mathur², Angel Wong², Richard Grieve², David Harrison⁴, Harriet Forbes², Anna Schultze², Richard Croker¹, John Parry³, Frank Hester³, Sam Harper³, Raf Perera¹, Stephen Evans², Liam Smeeth^{2,5†}, Ben Goldacre^{1†‡}

- A partir de la base des décès hospitaliers chez des patients ayant eu un test virologique positif pour le SARS-CoV-2
- 5 683 décès : 2 098 femmes, 3 585 hommes
- 1 560 personnes âgées de 70 à 79 ans, 2 941 personnes âgées de plus de 80 ans

Comparaison des caractéristiques des personnes atteintes de SARSCOV 2 décédées et non décédées

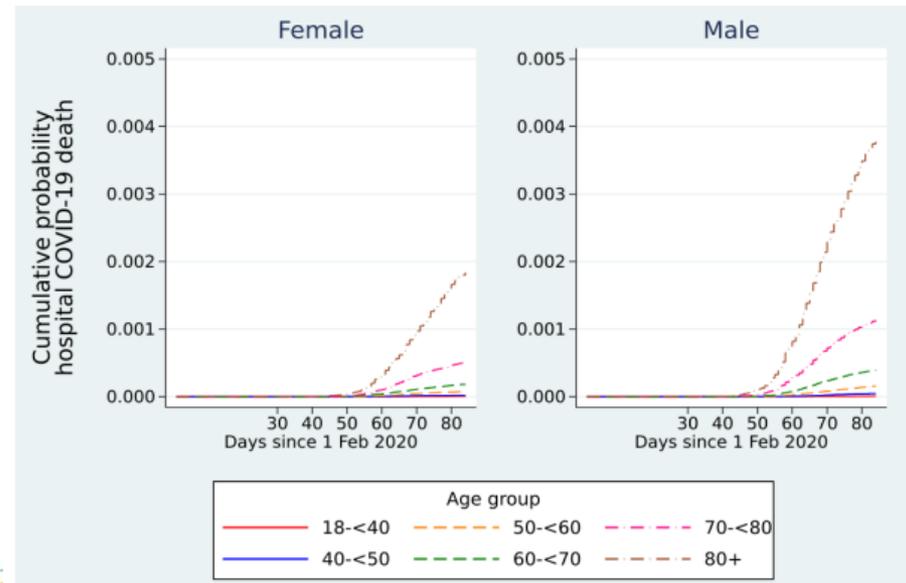


Figure 2. Kaplan-Meier plots for in-hospital COVID-19 death over time by age and sex

EXEMPLE ETUDE ANALYTIQUE

Comprendre un phénomène : quels facteurs de risque de décès ?

OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.

- Facteurs de risque identifiés :
 - Facteurs socio-démographiques
 - Sexe : être un homme
 - Age : personnes âgées plus à risque
 - Ethnie : Asian and black groups
 - Faible niveau socio économique
 - Comorbidités
 - **Diabète** non contrôlé
 - **Obésité** modérée (IMC de 30-34,9 kg/m²) et obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) par 2,27
 - **Asthme** sévère (nécessitant la prescription de corticoïdes)
 - **Cancer hématologique** diagnostiqué depuis moins d'un an
 - **Insuffisance rénale, greffe, antécédent d'AVC, maladie auto-immune, maladie neurologique, insuffisance hépatique**

EXEMPLE ETUDE ANALYTIQUE

Comprendre un phénomène : quels sont les circonstances et les lieux de contamination par le virus SARS-CoV-2 en France ?

Etude épidémiologique ComCor

- 4^{ème} volet : questionnaire déclaratif rempli par 12 634 personnes testées positives pour le SARS-CoV-2 entre le 23 mai et le 13 août 2021 et 5 560 témoins (non infectés) recrutés sur cette même période et appariés sur l'âge, le sexe, la densité de population, la région de résidence et la semaine d'exposition
- Circonstances et lieux de transmission
 - Bars en intérieur et soirées privées = lieux de transmission chez les moins de 40 ans
 - Chez les plus de 40 ans, présence d'enfants dans l'entourage associée à un sur-risque d'infection
 - Moyens de transport associés à un sur-risque d'infection modéré : voiture partagée avec proches et amis (+30%), taxi (+50%), métro (+20%), train (+30%), avion (+70%)
- Analyse en vie réelle de l'effet protecteur d'un épisode antérieur de Covid-19 protection conférée par infection antérieure : 95% si infection < 6 mois, 74% si infection > 6 mois

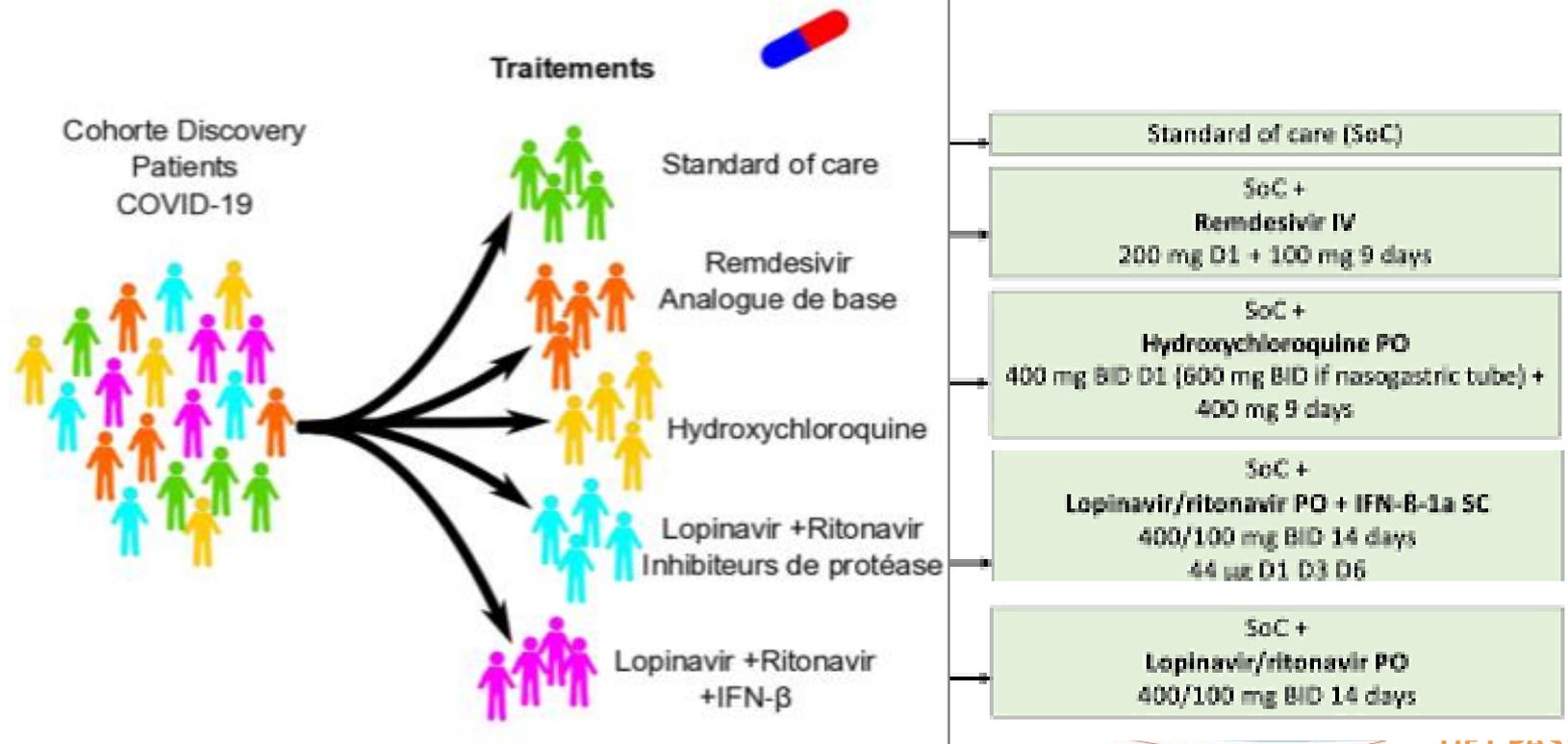
DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE RECHERCHE – COVID

- [Vidéo pandémie COVID](#)
- [Vidéo recherche pandémie COVID](#)
- <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
- <https://www.sante.fr/coronavirus-covid-19-et-recherche-en-france>

EXEMPLE ESSAI CLINIQUE RANDOMISE

L'essai Discovery démarre le 21/03/2020 avec cinq modalités de traitement :

- soins standards
- soins standards plus remdesivir,
- soins standards plus lopinavir et ritonavir,
- soins standards plus lopinavir, ritonavir et interféron beta
- soins standards plus hydroxy-chloroquine



EXEMPLE ESSAI CLINIQUE RANDOMISE

- Etude Discovery
 - Promoteur : INSERM
 - Investigateur principal : Pr F Ader (HCL)
 - Centres participants : 32 centres en France, 4 en Belgique, 4 en Autriche et 2 au Luxembourg
 - Etude interventionnelle RIPH 1
 - Autorisations CPP et ANSM
- Méthodologie adaptative
 - Etude efficacité sur l'état clinique au 15^{ème} jour (échelle ordinaire en 7 points de l'OMS) et effets secondaires
 - Arrêt en cours d'étude des bras hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir avec ou sans interféron bêta => pas d'efficacité démontrée
 - Remdesivir (857 participants) : pas de bénéfice clinique

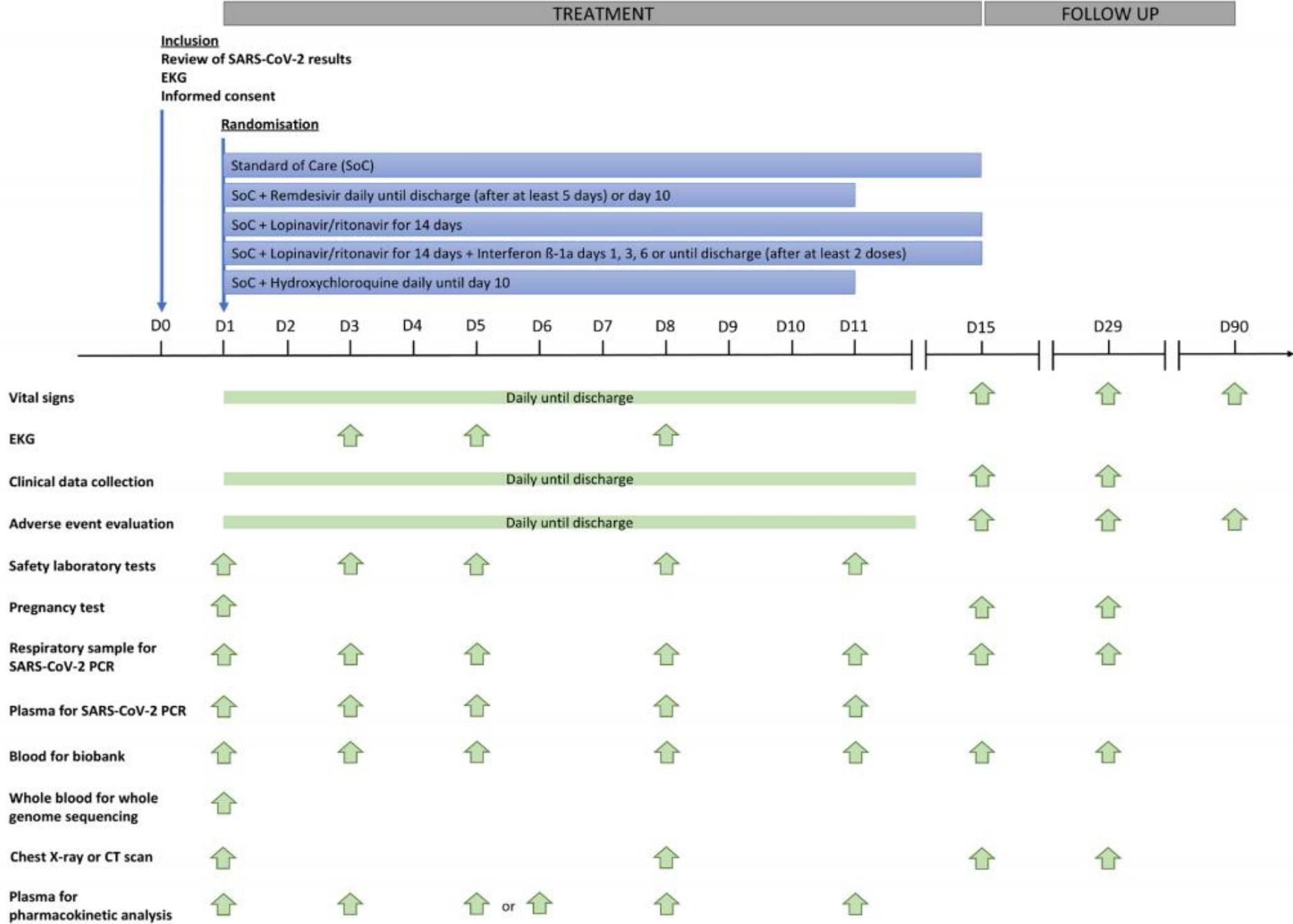


Figure 2 Schematic representation of the experimental design of the DisCoVeRy clinical trial. D, day.

Etude Discovery

Déroulement de l'étude

Table 1 Schedule of enrolment, interventions and assessment in the DisCoVeRy trial							
Day±window	Screening	Baseline*	D1	D2-D14†	D15† ±2	D29† ±3	D90
Eligibility							
Informed consent	X						
Demographics and medical history	X						
EKG	X						
Review SARS-CoV-2 PCR results	X						
Study intervention							
Randomisation		X					
Standard of Care (SoC)							
Or SoC plus administration of lopinavir/ritonavir			Lopinavir/ritonavir for 14 days				
Or SoC plus administration of lopinavir/ritonavir in association with interferon β1a			Lopinavir/ritonavir for 14 days Interferon β–1a day 1, day 3, day 6 or until discharge (after at least two doses)				
Or SoC plus administration of remdesivir			Daily administration until discharge (after at least 5 days) or day 10				
Or SoC plus administration of hydroxychloroquine			Daily administration until day 10				
Study procedures							
Vital signs including SpO ₂		X	X	Daily until discharge	X	X	
Clinical data collection		X	X	Daily until discharge	X	X	X
Electrocardiogram (EKG)‡	X			Days 3, 5 and 8			
Medication review	X		X	Daily until discharge	X	X	
Adverse event evaluation			X	Daily until discharge	X	X	X
Safety laboratory							
Safety haematology, chemistry and liver tests	X§	X¶		Days 3, 5, 8 and 11 (all ±1 day)	X	X	
Pregnancy test for females of childbearing potential	X§				X	X	
Plasma concentration of lopinavir			X	Days 3, 6, 8 and 11 (all ±1 day)			
Plasma concentration of hydroxychloroquine			X	Days 3, 5, 8 and 11 (all ±1 day)			
Plasma and intracellular concentration of remdesivir			X	Days 2, 5 and 8 if hospitalised			
Plasma concentration of interferon β–1a				Days 3 to 6 if hospitalised			
Research laboratory							
Biobank (whole blood and plasma)**		X**		Days 3, 5, 8 and 11 (all ±1 day)	X	X	
Plasma for PCR SARS-CoV-2††		X		Day 3, 5, 8 and 11 (all ±1 day)			
Nasopharyngeal swab or lower respiratory tract samples††		X		Day 3, 5, 8 and 11 (all ±1 day)	X	X	
Thoracic CT scan or chest X-ray		X		Day 8 (±1 day)	X	X	
Whole blood for genetic analysis		X					

Open access

Protocol

BMJ Open Protocol for the DisCoVeRY trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults

Florence Ader, Discovery French Trial Management Team

To cite: Ader F. Protocol for the DisCoVeRY trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. *BMJ Open* 2020;10:e041437. doi:10.1136/bmjopen-2020-041437

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041437>).

Received 08 June 2020
Revised 14 August 2020
Accepted 19 August 2020

ABSTRACT

Introduction To find effective and safe treatments for COVID-19, the WHO recommended to systemically evaluate experimental therapeutics in collaborative randomised clinical trials. As COVID-19 was spreading in Europe, the French national institute for Health and Medical Research (Inserm) established a transdisciplinary team to develop a multi-arm randomised controlled trial named DisCoVeRY. The objective of the trial is to evaluate the clinical efficacy and safety of different investigational re-purposed therapeutics relative to Standard of Care (SoC) in patients hospitalised with COVID-19.

Methods and analysis DisCoVeRY is a phase III, open-label, adaptive, controlled, multicentre clinical trial in which hospitalised patients with COVID-19 in need of oxygen therapy are randomised between five arms: (1) a control group managed with SoC and four therapeutic arms with re-purposed antiviral agents: (2) remdesivir + SoC, (3) lopinavir/ritonavir + SoC, (4) lopinavir/ritonavir associated with interferon (IFN)- β -1a + SoC and (5) hydroxychloroquine + SoC. The primary endpoint is the clinical status at Day 15 on the 7-point ordinal

Strengths and limitations

- The DisCoVeRY trial is a multicentre, adaptive, randomised controlled trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults.
- Therapeutic strategies new evidence: a care if proved si continued if proved si added if new emerge.
- DisCoVeRY is an arm of trials, co and data on com Solidarity consor
- DisCoVeRY is not double-blind, ho

Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial

Pedro M Folegatti*, Katie J Ewer*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Stephan Becker, Sandra Belli-Rammerstorfer, Duncan Bellamy, Sagida Bibi, Mustapha Bittaye, Elizabeth A Clutterbuck, Christina Dold, Saul N Faust, Adam Finn, Amy L Flaxman, Bassam Hallis, Paul Heath, Daniel Jenkin, Rajeka Lazarus, Rebecca Makinson, Angela M Minassian, Katrina M Pollock, Maheshi Ramasamy, Hannah Robinson, Matthew Snape, Richard Tarrant, Meryn Voysey, Catherine Green*, Alexander D Douglas*, Adrian V S Hill*, Teresa Lambe*, Sarah C Gilbert*, Andrew J Pollard*, on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group†

Summary

Background The pandemic of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) might be curtailed by vaccination. We assessed the safety, reactivity, and immunogenicity of a viral vectored coronavirus vaccine that expresses the spike protein of SARS-CoV-2.

Methods We did a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial in five trial sites in the UK of a chimpanzee adenovirus-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) expressing the SARS-CoV-2 spike protein compared with a meningococcal conjugate vaccine (MenACWY) as control. Healthy adults aged 18–55 years with no history of laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection or of COVID-19-like symptoms were randomly assigned (1:1) to receive ChAdOx1 nCoV-19 at a dose of 5×10^{10} viral particles or MenACWY as a single intramuscular injection. A protocol amendment in two of the five sites allowed prophylactic paracetamol to be administered before vaccination. Ten participants assigned to a non-randomised, unblinded ChAdOx1 nCoV-19 prime-boost group received a two-dose schedule, with the booster vaccine administered 28 days after the first dose. Humoral responses at baseline and following vaccination were assessed using a standardised total IgG ELISA against trimeric SARS-CoV-2 spike protein, a multiplexed immunoassay, three live SARS-CoV-2 neutralisation assays (a 50% plaque reduction neutralisation assay [PRNT₅₀]; a microneutralisation assay [MNA₅₀, MNA₉₀, and MNA₉₅]; and Marburg VN), and a pseudovirus neutralisation assay. Cellular responses were assessed using an ex-vivo interferon- γ enzyme-linked immunospot assay. The co-primary outcomes are to assess efficacy, as measured by cases of symptomatic virologically confirmed COVID-19, and safety, as measured by the occurrence of serious adverse events. Analyses were done by group allocation in participants who received the vaccine. Safety was assessed over 28 days after vaccination. Here, we report the preliminary findings on safety, reactivity, and cellular and humoral immune responses. The study is ongoing, and was registered at ISRCTN, 15281137, and ClinicalTrials.gov, NCT04324606.

Findings Between April 23 and May 21, 2020, 1077 participants were enrolled and assigned to receive either ChAdOx1 nCoV-19 (n=543) or MenACWY (n=534), ten of whom were enrolled in the non-randomised ChAdOx1 nCoV-19 prime-boost group. Local and systemic reactions were more common in the ChAdOx1 nCoV-19 group and many were reduced by use of prophylactic paracetamol, including pain, feeling feverish, chills, muscle ache, headache, and malaise (all p<0.05). There were no serious adverse events related to ChAdOx1 nCoV-19. In the ChAdOx1 nCoV-19



Lancet 2020; 396: 467–78
Published Online
July 20, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at theanetnet.com on August 13, 2020

See Comment page 448

*Contributed equally

†Members are listed in the appendix

The Jenner Institute (P M Folegatti MSc, K J Ewer PhD, S Belli-Rammerstorfer PhD, A L Flaxman DPhil, D Jenkin MRCP, R Makinson MSc, A M Minassian DPhil, A D Douglas PhD, Prof A V S Hill FMedSci, T Lambe PhD, Prof S C Gilbert PhD) and Clinical Biomanufacturing Facility (R Tarrant PhD, C Green PhD), Nuffield Department of Medicine (B Angus MD); and Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 1293–1296



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Letter to the Editor

An open-label randomized, controlled trial of the effect of lopinavir and ritonavir, lopinavir and ritonavir plus interferon- β -1a, and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: final results

Florence Ader*, The DisCoVeRy Study Group

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 February 2022

Received in revised form

11 April 2022

Accepted 18 April 2022

Available online 7 May 2022

Editor: L. Scudeller

Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial



Florence Ader, Maude Bouscambert-Duchamp, Maya Hites, Nathan Peiffer-Smadja, Julien Poissy, Drifa Belhadi, Alpha Diallo, Minh-Patrick Lê, Gilles Peytavin, Thérèse Staub, Richard Greil, Jérémie Guedj, Jose-Artur Paiva, Dominique Costagliola, Yazdan Yazdanpanah, Charles Burdet*, France Mentré*, and the DisCoVeRy Study Group

Summary

Background The antiviral efficacy of remdesivir against SARS-CoV-2 is still controversial. We aimed to evaluate the clinical efficacy of remdesivir plus standard of care compared with standard of care alone in patients admitted to hospital with COVID-19, with indication of oxygen or ventilator support.

Lancet Infect Dis 2022; 22: 209–21

Published Online
6 May 2022



Faculté de Médecine
Lyon Est

EN ANGLAIS

- Public Health
- Evidence based practices, evidence based medicine
- Basic research, translational research, clinical research
- Randomized control trial, cohort study, case control study
- Ethics committee
- Incidence, prevalence

A RETENIR

- Définition et intérêt de la médecine fondée sur les preuves
- Différents types de recherche – continuum de la recherche
- Différentes étapes de la démarche de recherche
 - Etapes standardisées, rigoureuses
 - Cadre réglementaire
 - Qualité scientifique et de la mise en œuvre
- Méthodes adaptées selon la question posée

Des questions

Marie.viprey@chu-lyon.fr
Julie.haesebaert@chu-lyon.fr

UE1 Santé Publique PASS