

Un exemple de recherche méthodologique translationnelle dans SPHERE

"methodS in Patient-centered outcomes & HHealth ResEarch"

INSERM U1246 – SPHERE

Véronique Sébille (Directrice)

Bruno Giraudeau (Directeur Adjoint)

Séminaire SFR

21 Novembre 2022

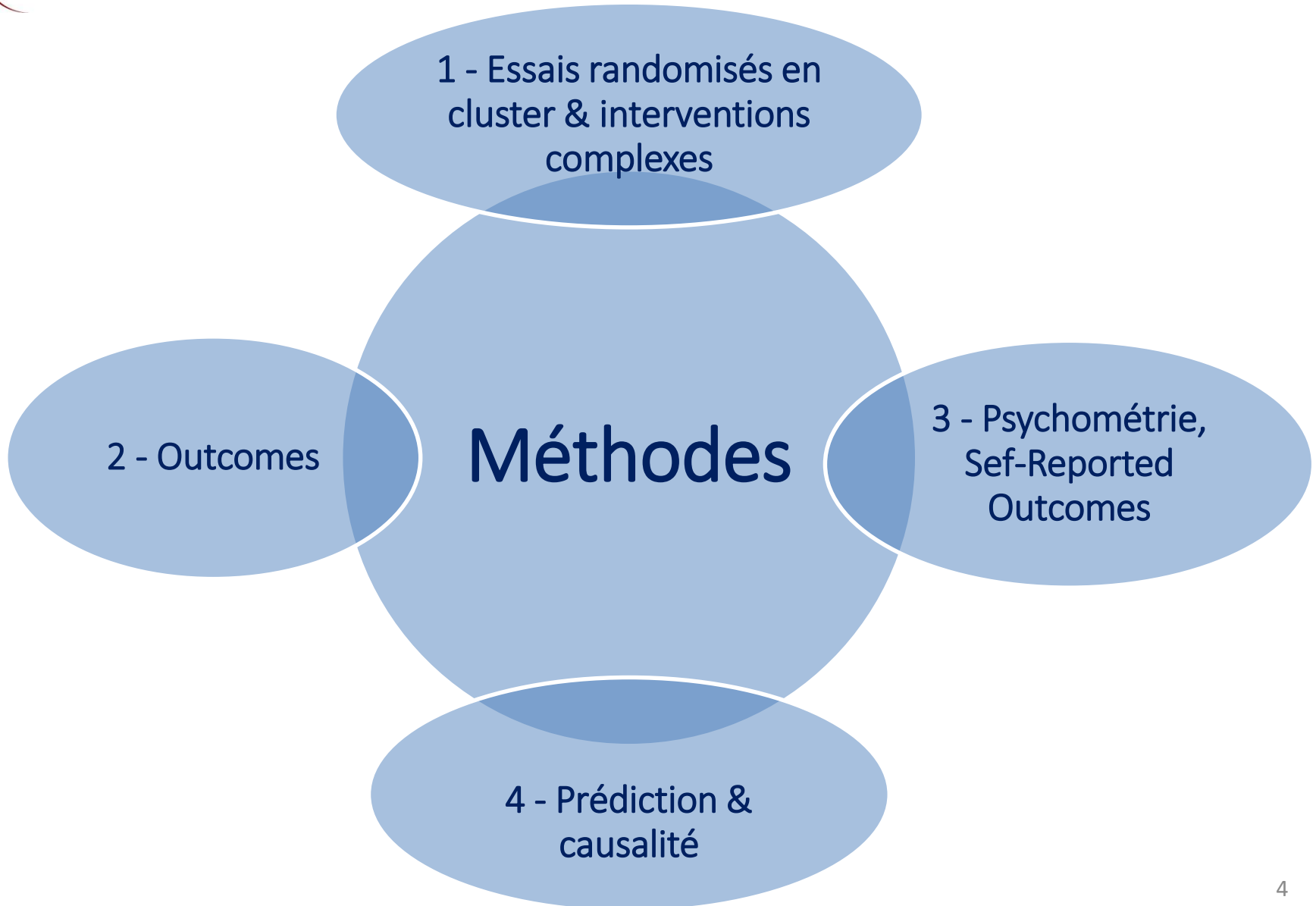
Brève synthèse – 2022

<p>Effectifs (2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 20 enseignants-chercheurs et 4 PH • 15 HDR (+3 en cours) • 16 IR/IE/Sec (6 ETP) • 21 Doctorants (3 CIFRE, 1 co-tutelle Suède)
<p>Thèses (2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3 (+5) thèses soutenues • 3 nouveaux Doctorants fin 22-début 23
<p>Appels d’offres – Financements (actifs 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 30 projets (PI) – 6M€ (dont 4 ANR)
<p>Publications internationales (2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 151 • 62/151 (41%) PDC
<p>Collaborations internationales (actives 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Australie, Canada, Etats-Unis, Angleterre, Pays-Bas, Espagne, Italie, Suède, ...

Carte d'identité

- Unité mono-équipe
- Bi-site : Nantes, Tours
- Centrée sur les méthodes
- Pluri-disciplinaire : biostatistique, santé publique, SHS (économie, psychologie, sociologie de la santé), médecine clinique (ex: addicto, dermato, néphro, anesth-réa, MG, ...), pharmacologie (pharmaco-épidémio)

Axes



Axe 1 : Essais randomisés en cluster & interventions complexes

Objectif principal

- Affiner les connaissances *méthodologiques* sur la manière dont un essai randomisé en cluster doit être *mené* et *analysé* => contextes *cliniques* et de *santé publique*

Exemples d'objectifs spécifiques

- Questions *statistiques* : analyse de critères censurés / évaluation d'une différences de risque
- Questions *méthodologiques* : définition des populations d'analyse dans le cadre des interventions complexes

Axe 2 : Outcomes

Objectif principal

- Contribuer à l'identification et la définition *d'outcomes pertinents (perspectives multiples : cliniciens/patients/proches/décideurs)*
- Développement et validation d'échelles de mesure non existantes et jugées nécessaires en *pratique clinique* (ex : soins palliatifs, réanimation, MG)

Exemples d'objectifs d'objectifs spécifiques

- Core Outcome Sets ; ex : *International SONG initiative*



Australian Government
National Health and Medical Research Council



THE UNIVERSITY OF
SYDNEY



CIHR IRSC
Canadian Institutes of Health Research / Instituts de recherche en santé du Canada

- Développement et validation => échelles de mesure utilisables en *pratique clinique* vs recherche clinique

Axe 3 : Psychométrie, Sef-Reported Outcomes

Objectif principal

- Mieux analyser et interpréter les données *auto-rapportées* (ex : *PRO*) pour la mesure de concepts subjectifs "latents" (ex : bien-être, anxiété) et leurs évolutions temporelles => spécificités : l'homme et la femme comme instruments de leur propre mesure

Exemples d'objectifs spécifiques

- Développement et validation de méthodes psychométriques pour évaluer ces mesures particulières (ex : variables latentes, invariance)
- Développement et validation de méthodes *quantitatives, qualitatives et mixtes* pour mesurer des concepts subjectifs et leurs évolutions

Axe 4 : Prédiction & causalité

Objectif principal

- Contribuer au développement de la modélisation prédictive et causale en incluant des *perspectives pluridisciplinaires* issues de la biostatistique, de la clinique, des sciences humaines et sociales

Exemples d'objectifs spécifiques

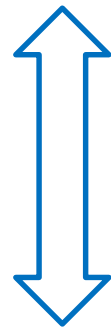
- *Développement et implémentation en pratique clinique de scores pronostiques*  Thèse CIFRE  (en cours d'élaboration)

- *Développement et validation de modèles conjoints pour évaluer les années en bonne santé et les processus de survie chez des patients atteints de maladies chroniques*

Recherche méthodologique translationnelle



La science pour la santé
From science to health



Recherche translationnelle

Biometrics CIC 1415 Tours

Department of Methodology
and Biostatistics Nantes

Clinical Departments Tours, Nantes





Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Axe 4

- Plusieurs scores pronostiques/prédictifs développés dans l'unité (ex : transplantation rénale, cohorte DIVAT,  , )

⇒ Score pronostique DynPG personalisé dynamique de perte du greffon rénal

⇒ <https://shiny.idbc.fr/DynPG>

DynPG

Date de greffe

Rang de la greffe
 1 2

Age du receveur à la transplantation (années)

Antécédent cardiovasculaire
 No Yes

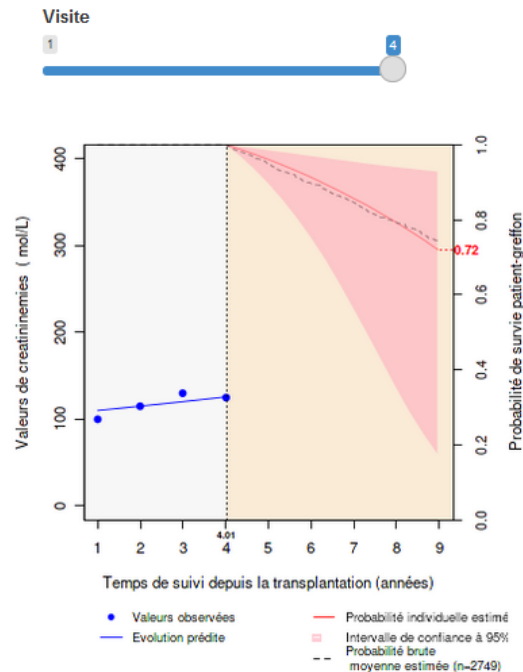
Immunisation anti-HLA de classe I
 No Yes

Rejet aigu sur la première année de greffe
 No Yes

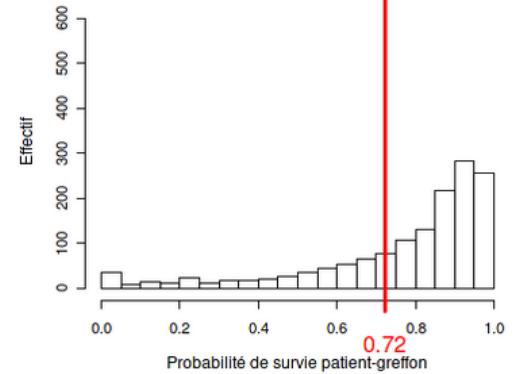
Créatininémie à 3 mois (μmol/l)

	Date	Créatininémie (μmol/l)
Visite à 12 mois post-transplantation	11/11/2016	100
Visite 2	09/11/2017	115
Visite 3	08/11/2018	130
Visite 4	15/11/2019	125

Graphique [Interprétation](#) [Informations importantes](#) [Références](#)



Distribution pour les patients à risque au temps de prédiction (learning data)



La probabilité de survie Patient-Greffe prédite pour le sujet appartient au 4ème quintile des prédictions de l'échantillon d'apprentissage.

Exemple du projet *Empowergraft*

- **Constat** : nombreux scores pronostiques développés ("validés" sur cohortes externes) MAIS :
 - Souvent à des fins de recherche => jugés utiles pour la médecine stratifiée, « personnalisée »
 - Changement de paradigme => utiliser le DynPG en pratique clinique courante
 - DynPG comme outil d'intervention utile pour les infirmières(ers) (IPA) auprès des patients ? => DynPG+IPA = intervention à évaluer (bénéfice/risque)

Empowergraft => projet de recherche translationnelle

⇒ Evaluer l'utilisation en pratique clinique infirmière d'un score prédictif issu de la recherche en Biostatistique au sein d'une
UMR INSERM

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Axe 2

- Qu'espère-t-on avec l'utilisation du DynPG par les infirmières(ers) pour les patients ?
- Quel(s) sont les *outcome(s)* pertinents?
- Quelques réflexions :
 - Transplantation rénale : traitement de choix de l'IRCT=> nécessite l'adhésion des patients à un tt immunosuppresseur quotidien + habitudes de vie => prévenir la survenue du rejet du greffon et de comorbidités
 - ⇒ Implication des patients dans la gestion et le contrôle de leur maladie (autogestion), apparaît comme une composante essentielle des soins

Le DynPG utilisé par les IPA permettrait-il d'initier/améliorer les *compétences d'auto-gestion* des patients ?

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Axe 2 ... et Axe 3

- **Auto-gestion** => Comment **définir** ce concept ? Comment le **mesurer** ? Par **qui** et **comment** ?
 - Plusieurs **composantes** : compétences + auto-surveillance (patient expert), comportement de santé, soutien social, stress (incertitude liée à la maladie, utilisation/connaissance du DynPG),...
 - Evaluée par les principaux concernés => les **patients**
 - **Auto-questionnaire** (valide et fiable) : HeiQ (Health Education Impact Questionnaire) à 1 an (CP) + suivi (M6, M24, M36)
 - **Entretiens** qualitatifs, analyse de discours au cours du suivi (vécu lié au devenir de leur greffe + mesures de prévention transmises)

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Axe 2 ... et Axe 3

- Autres critères auto-rapportés par les patients + critères cliniques + COS SONG (*au cours du suivi*)
 - Qualité de vie (SF-36), Stratégie de coping (Brief-Cope), Activités quotidiennes (SONG)
 - Adhésion aux tts (BAASIS)
 - Fonction rénale, survie patient/greffon + SONG (cancer, infection, événements cardiovasculaires)

ET ... quid des soignants ?

- **Entretiens** qualitatifs, analyse de discours (M6, M24)
 - Vécus des infirmières liés à : transmission d'information, soutien à l'autogestion, prises de décision d'orientation dans le parcours patient

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Axe 1

- Comment définir / implémenter / évaluer cette intervention complexe (IPA+DynPG) ?
 - Etude comparative avec groupe contrôle = usual care
 - Intervention DynPG => duo infirmière + DynPG
 - Intervention s'applique en grande partie au niveau des infirmières
 - **Randomisation en cluster** indispensable (éviter contamination inter-groupes)
- Chez qui ? (Critères de sélection)
 - Patients adultes, transplantation rénale (KT) fonctionnelle à 12 et 36 mois, 1^{ère} ou 2^{ème} KT (donneur vivant, décédé ou à cœur battant) sous traitement immunosuppresseur MMF/Tacrolimus + consentement éclairé signé

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Implications méthodologiques

- **Implémentation d'une intervention complexe** (*sciences de l'implémentation + knowledge translation*)
 - Duo Infirmière & DynPG
 - Présentation DynPG (probabilités)
 - Communication soignant-soigné, effet centre...
 - ...

Axe 1

Axe 4

Exemple du projet *Empowergraft*

Projet fédérateur réunissant les 4 axes de SPHERE

Implications méthodologiques/statistiques/psychométriques

- Planification, analyse et interprétation

- Tenir compte de l'effet cluster => *corrélation intra-cluster*

- + Mesures de concepts subjectifs latents via auto-questionnaires (PRO)
=> *modèles à variables latentes + corrélations intra-cluster / patient + inter-patient*

Axes 2 & 3

- + Données longitudinales PRO => perception des PRO peut évoluer ≠ selon groupes (pb non- invariance)

Axe 3

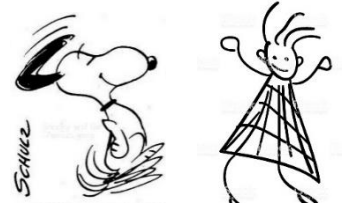
- Entretiens qualitatifs longitudinaux

⇒ Ces modèles et méthodes d'analyses nécessitent d'être développés

Exemple du projet *Empowergraft*

Et comment va-t-on financer tout cela ?

- AAP INSERM MESSIDORE + échange ITMO SP
 - Recherche méthodologique translationnelle



- **OUI MAIS**

- Financement recherche *méthodologique* **OK**
- Financement du *translationnel* : implémentation DynPG en clinique dans un essai clinique (surcoûts hosp, ex : Infirmières)



NON

Changement de stratégie => AAP DGOS PHRIP... wait and see

Equipe du projet *Empowergraft*



Véronique Sébille, PU-PH Biostat

Etienne Dantan, MCF Biostat

Bruno Giraudeau, PU-PH Biostat

Bénédicte Sautenet, MCU-PH Néphro

Marianne Bourdon, IR Psycho

Linda Simon, IR Psycho

Magali Giral, PU-PH Néphro

Sandra Gaboriau, IPA Néphro

Emmanuelle Cartron (*ECEVE*), MCF Sciences Inf

SPHERE
7246

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$

greffe
reun

cluster

qualité
de vie

$$P(X_{ij} = z | \theta_i, \delta_j) = \frac{\exp(z(\theta_i - \delta_j))}{1 + \exp(\theta_i - \delta_j)}$$

fatigue

ventes
course

response shift
oncologie
longitudinale



- I) Santé, médecine
- personnalisation
- pronostic
- essai clinique
- addictologie
- ↳ méthodes statistiques

