
Comment mener un projet dans le cadre du PHRC : l'exemple de l'infection osseuse

L. Bernard, Maladies Infectieuses, Garches
J.M. Besnier, Maladies Infectieuses, Tours

PHRC

Programme Hospitalier de Recherche Clinique

CIRCULAIRE DHOS-OPRC n°30 du 17 janvier 2005 relative au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2005.

Date d'application : immédiate

Pièces jointes : Annexes (1 à 5).

Résumé : Appel à projets relatif au programme hospitalier de recherche clinique 2005 - Description des procédures de l'appel à projets national (APN) et des appels à projets régionaux (APR) - Modalités et délais de constitution des dossiers de réponse aux appels à projets.

Mots clés : Progrès médical - Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) – Appel à projets – Soutien financier – Procédure de sélection des projets – Comité National de la Recherche Clinique (CNRC) – Comité National de la Recherche Clinique « Cancérologie » (CNR2C) - Délégations à la Recherche Clinique (DRC) – Institut National du Cancer

PHRC : Mode de fonctionnement (1)

- Appels à projet National, à projets régionaux, et inter-régionaux (depuis 2006)
 - Créés en 1992, pour :
 - Dynamiser la recherche clinique hospitalière en vue de promouvoir le progrès médical
 - Participer à l'amélioration de la qualité des soins par l'évaluation de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques
 - Valider scientifiquement les nouvelles connaissances médicales en vue d'un repérage des innovations thérapeutiques et de la mise en œuvre de stratégies de diffusion dans le système de santé
-

PHRC : Mode de fonctionnement (2)

- Depuis 1993, chaque année, par circulaire, le ministère en charge de la santé (DHOS) lance un appel à projets de recherche permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leur financement dans le cadre de l'enveloppe annuelle disponible.
 - Via les DRC (Délégations à la Recherche Clinique)
 - Un comité national de recherche clinique (CNRC) réalise l'expertise des projets, afin d'éclairer la décision du ministre. Pour chaque dossier, l'avis de deux à trois experts indépendants est recueilli, un rapporteur auprès du comité présentant la synthèse de ces expertises.
-

PHRC : Mode de fonctionnement (3)

III- FONCTIONNEMENT DES COMITES

Au titre de l'examen des projets présentés à l'appel à projets national, les comités:

- examinent l'éligibilité des projets à un financement par le PHRC et proposent le classement « hors cadre » des dossiers n'entrant pas dans le champ de la présente circulaire,
- repèrent d'éventuelles redondances entre les dossiers présentés par les différentes DRC,
- désignent, pour chaque dossier, en veillant à éviter d'éventuels conflits d'intérêts, des experts qui rendent leur expertise aux rapporteurs membres des comités,
- examinent la conformité au regard de la législation et de la réglementation applicables à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, et à la bioéthique,
- vérifient la sincérité des évaluations financières et le cas échéant proposent des modifications,
- après avis des rapporteurs et débat, proposent au directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, la liste des dossiers et des financements à retenir.

S'agissant des appels à projets régionaux, le choix appartient aux DRC en 2005.

GRILLE D'EXPERTISE

(Hors Projets « CANCER »)

Investigateur principal :

N° de projet :

Titre :

DRC :

Rapporteur :

Expert :

- Le projet entre dans les axes de la circulaire PHRC 2005 :
 - OUI
 - NON

EVALUATION SCIENTIFIQUE

Critères

Notation (1,2 ou 3)

Originalité

Méthodologie

Faisabilité

Utilité

Evaluation globale *

(somme des notations chiffres et lettre)

- **EVALUATION GLOBALE DE L'EXPERT**
- Entre 4 points et 6 points : **C, dossier à rejeter.**
- Entre 7 points et 9 points : **B, dossier à discuter**
- Entre 10 points et 12 points : **A, dossier à financer**

I - L'APPEL A PROJETS NATIONAL

Les orientations de la campagne nationale 2005 privilégient les projets de recherche portant sur des thématiques prioritaires arrêtées par le Ministre chargé de la santé, et notamment les essais cliniques multicentriques, en particulier ceux associant plusieurs centres d'investigation clinique (CIC) ou unités d'essais cliniques.

- **Thématiques spécifiques :**
 - Cancer
 - Maladies rares
 - Santé mentale, psychiatrie
 - Traumatologie des accidents de la voie publique
 - Gériatrie, maladie d'Alzheimer
 - Périnatalité
- **Evaluation de l'impact** des stratégies **préventives, diagnostiques et thérapeutiques** ou des pratiques de soins sur l'état de santé et la qualité de vie des patients, et/ou les coûts, notamment au moyen **d'essais interventionnels randomisés**
- **Essais cliniques multicentriques**, éventuellement impliquant plusieurs CIC

Exemple appliqué à l'infection ostéo-articulaire

- Spondylodiscite : PHRC 2004
 - Infection sur prothèse
 - Changement en un temps: PHRC 2003, 2004, 2006
 - Changement en 2 temps : PHRC 2006
 - Arthrotomie-lavage : PHRC 2006
- ⇒ Comparaison de deux durées de traitement antibiotique (6 semaines vs 12 semaines)
-

Questions et difficultés

Pertinence de la question ?

Spondylodiscites

■ IV

- 103 pts (93,6%)
- $25,5 \pm 17,6$ j
- > 4 sem (36,5%)

■ PO

- 7 pts (6,4%)

■ **Durée totale IV + PO**

- $103 \pm 40,4$ jrs
- > 90 jrs (60%)
- > 120 jrs (21%)

Infection Prothèse

■ **563 infections PTH**

- 167 changements en un temps
- Antibiothérapie 1 à 3 mois (31%) et 3 à 6 mois (38%)
- Taux de succès de 85%, sans influence de la durée de l'antibiothérapie

Arguments pour proposer une durée de 6 semaines ?

Spondylodiscites (Roblot et al, soumis)

	Grpe 1 (n=36)*	Grpe 2 (n=84)**
Guérison à 6 m	34 (95%)	75 (89%)
Rechute à 6 m	0	5 (6%)
Décès à 6 m	2 (5.5%)	4 (5%)
Rechute à long terme	0	0
Décès à long terme	3 (12%)	10 (15%)

* : ≤ 6 sem AB; ** > 6 sem AB

Infection Prothèse

- **Infection post-opératoire tardive**
 - Changement prothèse en deux temps
 - Antibiothérapie systémique : **6 sem.**

Auteur	N prothèses	Taux de succès
Tsukayama	41 PTH	85%
McPherson	50 PTH	58%*
Mont	69 PTG	88%
Segawa	29 PTG	82%

Définition du critère principal (1)

Spondylodiscite

- Absence de rechute à 6 mois
 - Spondylodiscite
 - bactériémie

Infection prothèse

- Changement un temps et lavage
 - Absence d'échec défini par la persistance ou la réinfection au même germe, pendant la période de deux ans suivant le traitement
- Changement 2 temps
 - Négativité des prélèvements per-opératoires à la repose

Définition du critère principal (2)

Changement 1 temps ou lavage

- Absence d'évaluation précoce
- Nécessité de ponction ou réintervention pour affirmer l'échec

Changement 2 temps

- Evaluation précoce, sur des prélèvements «obligatoires», mais
- Nécessité d'un suivi pendant la période de deux ans suivant le traitement

Nécessité d'un Comité Indépendant de Validation

Harmonisation des procédures diagnostiques et thérapeutiques (1)

Procédures diagnostiques

Spondylodiscites

- Clinique + IRM +
 - Hémocultures (50%) et/ou Ponction biopsie disco-vertébrale
- ⇒ 70-80% de documentation

Infection de prothèse

- Clinique +
- Positivité des prélèvements per-opératoires (> 3)
- Techniques bactériologiques adaptées aux prélèvements osseux

Harmonisation des procédures diagnostiques et thérapeutiques (2)

Procédures Thérapeutiques chirurgicales

Spondylodiscite

- Chirurgie exceptionnelle !

Infection de prothèse

- Pas de critères stricts 1 tps vs 2 tps
- Pas de « consensus » sur
 - Type de prothèse
 - Ciment ou non
 - Ciment avec ou sans AB
 - Modalité de greffe osseuse
 -

Harmonisation des procédures diagnostiques et thérapeutiques (3)

Procédures Thérapeutiques antibiotique

- Même s'il existe un consensus « théorique » (conférence consensus, Tours, 1991)
 - Absence d'attitude commune quant à
 - Choix des molécules et des associations
 - Voies d'administration,
 - Posologies
 - D'où nécessité de proposer des recommandations
-

Exemple de proposition de traitement antibiotique

Orientation *Staphylococcus Méti-S*

Molécule	Posologie/24h	Voie d'administration	Périodicité	Remarque
Oxacilline ou Cloxacilline	100 - 150 mg/kg/j	IV	4 ou 6 h	jusqu'à réception des prélèvements
+/- Gentamicine	4 mg/kg/j	IV	24h	pendant 48h
OU				
Ofloxacine ou Péfloxacine	600 mg/j 800 mg/j	IV/PO IV/PO	8 h 12 h	IV les 24-48 premières heures, le passage à la voie
+ Rifampicine	20 à 30 mg/kg/j	IV/PO	8 ou 12 h	orale étant laissé au libre choix de l'investigateur

Calcul de l'effectif nécessaire (1)

Etudes de non infériorité

Spondylodiscite

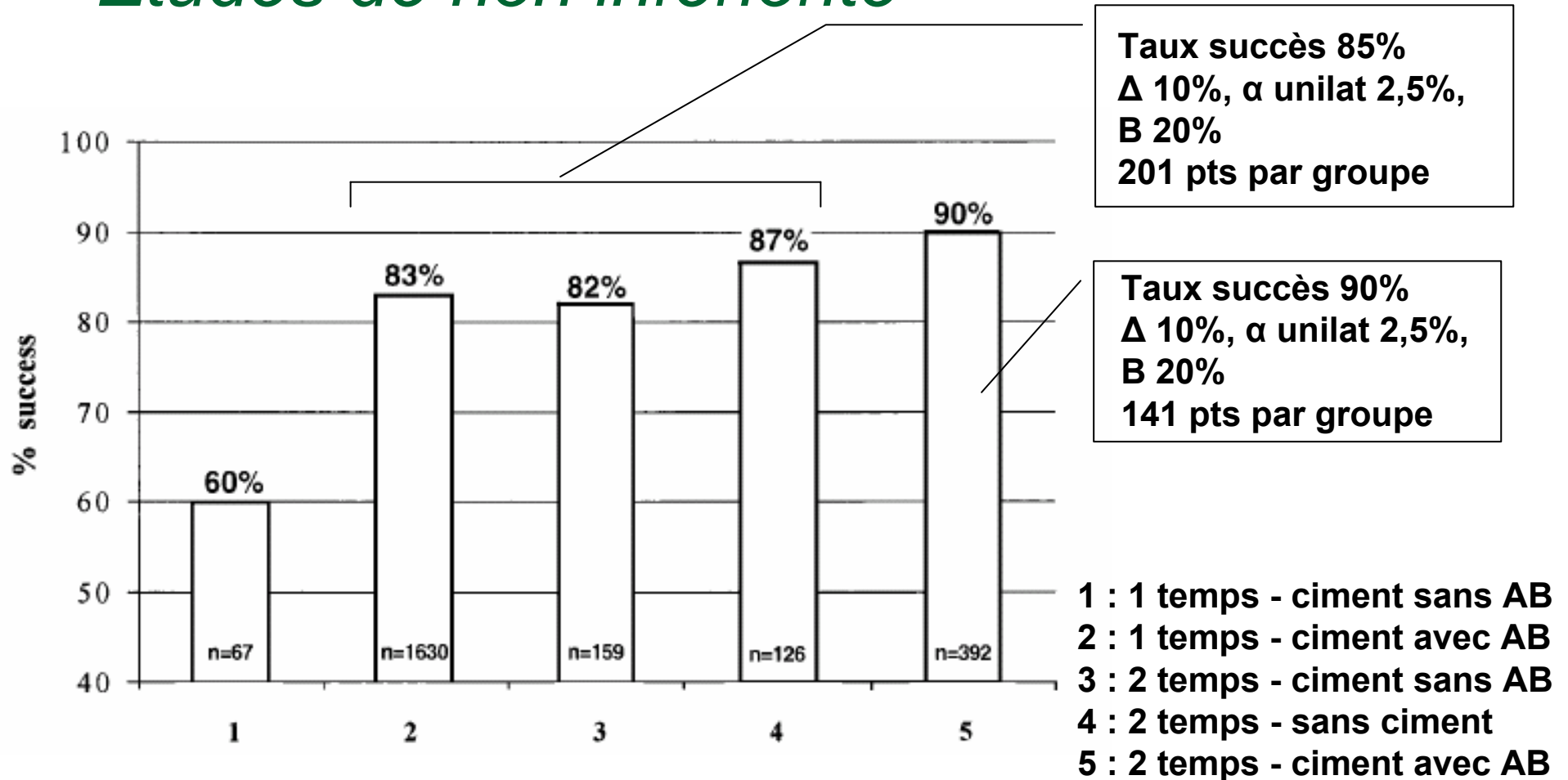
- Taux de succès attendu $\geq 85\%$
- Non infériorité si différence d'efficacité entre les 2 groupes $\leq 10\%$ (puissance 80%, seuil α unilatéral 2,5%)
- 200 patients par groupe

Infection de prothèse

- Taux de succès attendu ?
 - 80
 - 85
 - 90%

Calcul de l'effectif nécessaire (2)

Etudes de non infériorité



Calcul de l'effectif nécessaire (3)

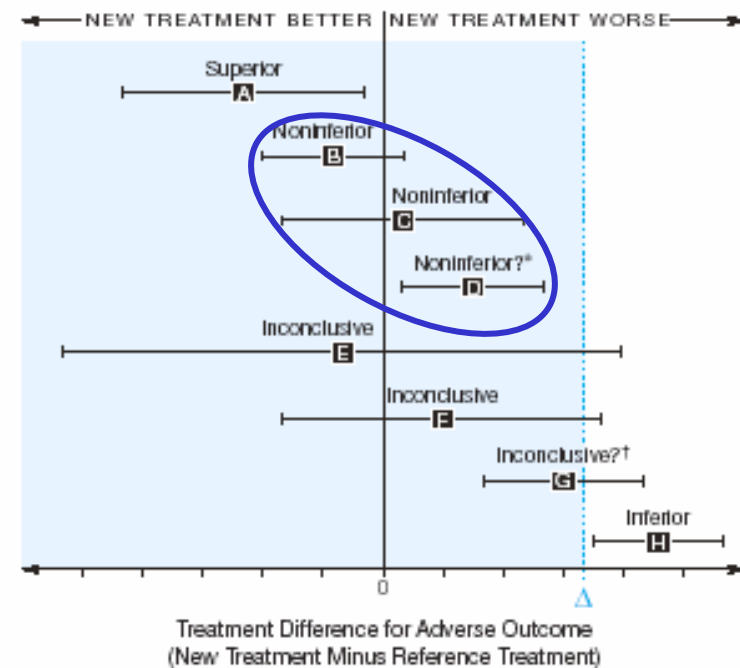
Etudes de non infériorité

- Analyse en ITT et per-protocole (doivent montrer une même tendance)
 - Nécessité de tenir compte des perdus de vue, inclus à tort, non observants, d'où une augmentation de 10%
-

Règles inhérentes aux études de non infériorité

- Analyse de 162 articles*
- Une différence non statistiquement significative ne permet pas de conclure à une équivalence
- Marge d'équivalence, ou différence d'efficacité jugée cliniquement négligeable doit être spécifiée « à priori », pour le calcul d'effectif
- Réaliser analyse ITT et PP
- Résultats exprimés au moyen d'intervalles de confiance (intervalle doit être inclus dans la zone d'équivalence)
- Seuls 33 essais (20%) satisfont à ces critères !!

Figure. Possible Scenarios of Observed Treatment Differences for Adverse Outcomes (Harms) in Noninferiority Trials



(*Piaggio, JAMA 2006;295:1152-1160)

Conséquences sur les possibilités de recrutement

Spondylodiscites

- Incidence annuelle 2,4/100 000
- 1500 cas/an
- Recrutement en Maladies Infectieuses, Rhumatologie, Médecine Interne

Infections de prothèse

- 1500 cas par an, estimés, avec 3 stratégies thérapeutiques possibles !
- Recrutement en Orthopédie (associé aux Maladies Infectieuses)

Résultats heureux PHRC

- Spondylodiscite
- PHRC 2004



Résultats moins heureux PHRC

- Infection Prothèse, changement un temps
 - PHRC 2003, 2004

 - ... re-soumission 2006 !
 - Profiter de l'avis des experts, même si ...
-

PHRC National 2004

Expert 1

- Question marginale
- Traitement AB empirique «contraire à toutes les publications internationales»
- Hétérogénéité des infections : «échec des infections à streptocoque >> infections à staphylocoques»

6C

Expert 2

- Justification de l'étude recevable
- Facteurs de confusion
 - **PTH avec ou sans ciment**
 - **Ciment avec ou sans AB**
- Analyse intermédiaire à 2 ans préférable
- Comités (Pilotage, validation des événements, indépendant de surveillance, Conseil scientifique) trop nombreux
- Ambition et lourdeur de l'étude

7B

Des tracasseries scientifiques et
méthodologiques ...

...Aux tracasseries administratives !
