

Construction d'une recherche épidémiologique rétrospective : l'exemple de la thèse de médecine

Dr Agathe Artiaga

Docteur Junior en Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU de Montpellier



Plan

1. **Elaborer son projet**
2. **Aspects réglementaires**
3. **Recueil de données**
4. **Analyse statistique**
5. **Rédaction**
6. **Valorisation**

- Interne en 2^e semestre, vous faites la visite au MIT avec le chef de service.
- Vous discutez du dossier d'une patiente de 52 ans hospitalisée pour une méningite à pneumocoque, qui a présenté une dégradation neurologique secondaire sous antibiothérapie. Le diagnostic de vascularite cérébrale a été posé après des explorations radiologiques.
- Votre chef de service fait remarquer que sur la dernière année, 3 cas similaires ont eu lieu dans le service. Il évoque que cette complication n'est pas très bien étudiée dans la littérature.
- Cela tombe plutôt bien, puisque vous cherchiez un sujet de thèse.
- On vous propose donc d'**étudier rétrospectivement tous les cas de méningites à pneumocoque des CHU de Montpellier et de Nîmes**, afin de voir lesquelles se sont compliquées de vascularite cérébrale.

- Parmi ces propositions, lesquelles sont vraies ?
- En France, la recherche clinique est régie par le Code de la Santé Publique
- Il s'agirait d'une étude de catégorie 2 d'après le Code de la Santé Publique
- Il s'agirait d'une étude n'impliquant pas la personne humaine
- Je dois demander une autorisation à l'ANSM pour mener cette étude
- Je dois demander l'autorisation au CPP pour mener cette étude
- Je dois demander l'accord de chaque patient pour étudier son dossier

- Parmi ces propositions, lesquelles sont vraies ?
- En France, la recherche clinique est régie par le Code de la Santé Publique
- Il s'agirait d'une étude de catégorie 2 d'après le Code de la Santé Publique
- Il s'agirait d'une étude n'impliquant pas la personne humaine
- Je dois demander une autorisation à l'ANSM pour mener cette étude
- Je dois demander l'autorisation au CPP pour mener cette étude
- Je dois demander l'accord de chaque patient pour étudier son dossier

- Parmi ces propositions, lesquelles sont vraies ?
- Mon projet d'étude se situe en dehors de la loi Jardé.
- Mon projet d'étude répond à la procédure MR-004.
- Il faut obligatoirement qu'un médecin thésé m'encadre pour réaliser cette étude.
- Je dois demander l'autorisation de la CNIL pour mener cette étude
- Je dois demander l'autorisation du CHU pour mener cette étude

- Parmi ces propositions, lesquelles sont vraies ?
- Mon projet d'étude se situe en dehors de la loi Jardé.
- Mon projet d'étude répond à la procédure MR-004.
- Il faut obligatoirement qu'un médecin thésé m'encadre pour réaliser cette étude.
- Je dois demander l'autorisation de la CNIL pour mener cette étude
- Je dois demander l'autorisation du CHU pour mener cette étude



DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

Promoteur

Catégorie 1 Recherches interventionnelles	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles
---	--	---

Lcode Sté Publique jusqu'en oct. 2018 puis Règlement EU	Loi Jardé	
---	-----------	--

Recherche sur des médicaments (RE : intervention à risque et faible intervention)	Recherches ne portant pas sur des médicaments (autres produits de santé et hors produits de santé)	Recherches à risque minime ❶ Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation	Recherches observationnelles
---	--	--	-------------------------------------

Enregistrement (n°EudraCT)	Enregistrement (n°ID-RCB)	
----------------------------	---------------------------	--

Autorisation ANSM (ou UE pour le RE)	Autorisation ANSM	Information ANSM (Envoi du résumé et avis du CPP)
--------------------------------------	-------------------	---

Avis du CPP (Avis éthique de chaque Etat membre pour RE) Information et Consentement écrit libre et éclairé	Avis du CPP Information et Consentement écrit libre et éclairé	Avis du CPP Information et Consentement exprès (écrit ou oral) libre et éclairé ❷❸	Avis du CPP Information et déclaration de non opposition libre et éclairé ❷
---	---	---	--

CNIL : Engagement de conformité MR001 Ou autorisation CNIL	CNIL : Engagement de conformité MR001 Ou autorisation CNIL	CNIL : Engagement de conformité MR003 Ou Engagement de conformité MR001 si consentement Ou autorisation CNIL
---	---	--

Assurance

- ❶ Définies par arrêté du 18/11/2016 (
- ❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique
- ❸ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence

Les recherches portant sur des données existantes avec changement de finalité et des éléments biologiques existants ne font pas parties des recherches sur la personne humaine telles que définies dans ce tableau



Contact utile : promoteur.inserm@inserm.fr

Démarches	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Hors loi Jardé (non interventionnelle et rétrospective)
Assurance	Oui	Oui	Non	Non
Recueil du consentement	Consentement libre et éclairé, recueilli par écrit après délivrance de l'information	Consentement libre, éclairé (oral ou écrit) après délivrance de l'information	Non opposition avec information individuelle	Non opposition à l'utilisation des données de santé à des fins de recherche
Avis du CPP	Oui	Oui	Oui	Non
ANSM	Oui (autorisation)	Information avec l'avis CPP	Information avec l'avis CPP	Non
CNIL	conformité à la procédure MR001	conformité à la procédure MR001	Conformité à la procédure MR003 (MR 002 pour les DM DIV) ou autorisation CNIL	Conformité à la procédure MR004 ou autorisation CNIL

Tableau 1 : résumé des autorisations et des déclarations nécessaires pour une recherche impliquant la personne. CPP : Comité de Protection des Personnes. ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. MR001, 002, 003 ou 004 : Méthodologie de Référence 001, 002, 003 ou 004 (cf texte pour des informations supplémentaires). DM DIV : Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

1. Elaborer son projet (1)



- **Choisir un sujet**
- **S'entourer :**
 - le rôle du tuteur
 - co-internes d'années supérieures et chefs : conseils, obstacles, astuces ?
- **Des définitions claires**
- **Quelle question va-t-on poser ?**
 - Question unique, claire, précise
- **Bibliographie préalable +++**
 - PubMed, Cochrane, base des thèses, Google Scholar ...
 - A-t-on déjà répondu à cette question ? A-t-elle déjà été en partie explorée ou est-elle encore inexplorée ?

➔ **Rédaction d'un protocole ou d'un synopsis**

- **A propos du Département d'Information Médicale, quelles propositions sont vraies ?**
 - Il en existe un dans chaque CHU
 - Il est composé uniquement de mathématiciens
 - C'est lui qui délivre l'autorisation pour réaliser mon étude
 - Il a un rôle de conseil méthodologique
 - Il peut m'aider à faire un screening de ma population d'intérêt

- **A propos du Département d'Information Médicale, quelles propositions sont vraies ?**
 - Il en existe un dans chaque CHU
 - Il est composé uniquement de mathématiciens
 - C'est lui qui délivre l'autorisation pour réaliser mon étude
 - Il a un rôle de conseil méthodologique
 - Il peut m'aider à faire un screening de ma population d'intérêt

1. Elaborer son projet (2)



- **Evaluer sa faisabilité :**
 - Nombre de sujets suffisants ?
 - Disponibilités des variables d'intérêt ?

- **Contacter le Département d'Information Médicale (DIM) pour le screening initial :**
 - Codes CIM-10 de la pathologie d'intérêt
 - +/- croiser ce code avec un autre diagnostic d'intérêt
 - Recherche dans le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information)



Exemple :

Méningites bactériennes G00 (pour avoir une idée de la population de départ)

Méningites à pneumocoque : G00.1 (G00.8 ou G00.9) + (A40.3 ou J13 ou B95.3)

Parmi les méningites à pneumocoque (cf ci-dessus), combien de vascularite cérébrale, et donc ajouter les codes :

I67.7 ou I68.1 ou I68.2 ou I77.6 ou I64 ou G45.8

1. Elaborer son projet (3) : le synopsis



- **Non obligatoire mais fortement conseillé = plan de travail**
- **Véritable feuille de route**
 - Equipe portant le projet : étudiant, directeur de thèse, équipe méthodologique ...
 - Résumé du projet : rationnel, objectifs, méthodologie, population cible (cf screening avec le DIM), circuit patients et données, résultats attendus, publication envisagée
 - +/- documents annexes à remettre au patient
- **Support pour soumettre votre projet aux autorités compétentes (cf. 2.)**
- **Modèle disponible dans votre établissement**



1- INFORMATIONS GENERALES	
Porteur de projet	Nom : ARTIAGA Prénom : Agathe Statut : Interne DES Maladies Infectieuses et Tropicales Mail : agathe.artiaga@gmail.com Tél : 0670732615
Equipe Médicale	Chef d'Equipe Médicale Nom : MAKINSON Prénom : Alain Statut : PU-PH Mail : a-makinson@chu-montpellier.fr Tél : 0467335546 Service/Département : Maladies Infectieuses et Tropicales Etablissement de rattachement : CHU Gui de Chauliac Accord du Chef d'équipe pour réaliser cette recherche : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Titre du projet	<u>Anglais</u> : Incidence and associated factors of cerebral vasculitis in a <i>Streptococcus pneumoniae</i> meningitis cohort <u>Français</u> : Incidence et facteurs associés à la survenue de vascularite cérébrale dans une cohorte de méningites à <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Acronyme	PNEUMOVASC
Contexte de la demande	Thèse de médecine: <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Thèse de pharmacie : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Thèse, autre : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Si autre, préciser : Mémoire de M2 <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Mémoire de DES <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Mémoire, autre : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Si autre, préciser : Nom et Prénom du Directeur de Thèse ou de Mémoire : Pr Alain MAKINSON
Equipe méthodologique impliquée	Personne contact : Dr M-C Picot, Unité de Recherche Clinique, DIM Coordonnées : Tél : 0467638978 Mail : mc-picot@chu-montpellier.fr
Autre(s) équipe(s) impliquée(s)	Dr Caroline ARQUIZAN, service de Neurologie, CHU de Montpellier Dr Paul Loubet, service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nîmes
2- RESUME DU PROJET	
Justification, rationnel (contexte et hypothèses)	Les méningites bactériennes sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité majeure. Chez l'adulte, les méningites à pneumocoque figurent en tête. D'après les données de la Cohorte nationale Observationnelle des Méningites Bactériennes communautaires de l'Adulte (COMBAT), elles représentent 53% des cas de méningites, avec 22% de mortalité et 20% de morbidité [1]. Les experts déplorent l'absence de progrès récent dans la prise en charge de ces patients, malgré l'antibiothérapie et les progrès en réanimation. En effet, la cascade inflammatoire [2] déclenchée par les méningites à pneumocoque est à l'origine de complications neurologiques notamment par le biais des vascularites cérébrales, qui grèvent le pronostic vital et fonctionnel des patients [3], [4]. Dans notre pratique hospitalière, nous avons constaté un nombre élevé de vascularites cérébrales compliquant les méningites à pneumocoque. Dans la littérature, peu de données sont disponibles à ce sujet, à l'exception de cas cliniques. Le diagnostic et la prise en charge sont mal codifiés. Les études épidémiologiques et pronostiques publiées s'intéressent à l'ensemble des complications des méningites à pneumocoque. Seule une étude barcelonaise récente a centré son propos sur les vascularites cérébrales [5].
Objectifs	Principal: Décrire l'incidence des vascularites cérébrales dans les méningites à

Méthodologie	<p>pneumocoque de l'adulte et déterminer les facteurs associés à leur survenue.</p> <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer s'il existe une différence d'incidence des vascularites cérébrales depuis les recommandations de 2008 préconisant l'usage de la dexaméthasone dans les méningites à pneumocoque de l'adulte. - Comparer les taux de mortalité entre les patients atteints de vascularite cérébrale et ceux indemnes. - Décrire si des traitements spécifiques ont été initiés et quel a été leur effet. <p>Type de projet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Réutilisation des données existantes issues du dossier médical des patients du CHU de Montpellier de 2002 à 2020 et du CHU de Nîmes de 2010 à 2020, en croisant le code CIM-10 qui désigne le diagnostic de méningite à pneumocoque avec celui de vascularite cérébrale. <input type="checkbox"/> Prospective <input checked="" type="checkbox"/> Rétrospective <input type="checkbox"/> Monocentrique <input checked="" type="checkbox"/> Multicentrique (bicentrique) <input checked="" type="checkbox"/> Descriptive <input checked="" type="checkbox"/> Epidémiologique <input type="checkbox"/> Cohorte <input type="checkbox"/> Observationnelle <input type="checkbox"/> Autre : <p>Critères d'évaluation : Survenue d'une vascularite cérébrale selon une définition composite clinique et radiologique préétablie avec les données disponibles dans la littérature actuelle.</p> <p>Définition de la vascularite cérébrale : Le seul examen de certitude est la biopsie cérébrale ^{cérébro-méningée} avec prélèvement anatomopathologique. Celle-ci est difficile à réaliser en pratique et peut être négative. En se basant sur le travail récent de Boix-Palop ^{Boix-Palop} et al. [5] et des publications plus anciennes [6] [7], nous proposons une définition composite clinique et radiologique, en utilisant les critères diagnostiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vascularite certaine : confirmée sur biopsie • Vascularite cérébrale probable : deux cas de figure possibles <ul style="list-style-type: none"> o association de signes cliniques compatibles et ^{et} de lésions artérielles ^{artérielles} compatibles sur une imagerie injectée : angiographie cérébrale (technique la plus sensible pour le diagnostic [3]), angio-IRM ou angio ^{angio}-TDM. o <u>Ou</u> découverte fortuite de lésions artérielles compatibles sur une imagerie injectée (angiographie cérébrale, angio-IRM ou angio ^{angio}-TDM). o <u>Dans les 2 cas, absence de diagnostic différentiel de sténose intracrânienne et évolution compatible</u> • Vascularite cérébrale possible : association de signes cliniques et ^{et} d'anomalies compatibles sur l'imagerie cérébrale (IRM/CT). <p>Notons toutefois que les publications de Colahras ^{Colahras} et al. [6] et de Birbaun ^{Birbaun} et al. [7] proposaient des critères diagnostiques pour les vascularites primitives du système nerveux central. Dans notre travail, nous proposons d'extrapoler ces critères pour le diagnostic des vascularites cérébrales post-pneumococciques.</p> <p>Les signes cliniques compatibles correspondent à une dégradation clinique au moins 72h après instauration de l'antibiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistance ou recrudescence de la fièvre • persistance, recrudescence ou modifications des céphalées • apparition de signes neurologiques focaux : déficit sensitif ou moteur, aphasie, atteinte de paires crâniennes, crise d'épilepsie, troubles de la vigilance, retard de réveil • Ces signes n'étant pas expliqués par un diagnostic différentiel.
--------------	--

	<p>Les signes radiologiques compatibles [3] [8] sont (liste non exhaustive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - directs : sténose(s) voire occlusion(s) des artères cérébrales, anévrismes distaux, artères grêles ou alternance de sténoses et de dilatations artérielles (aspect en « collier de perle »). - indirects : infarctus cérébraux uni ou multiterritoires, hémorragies cérébrales unique ou multiples, hémorragies sous-arachnoïdiennes, coexistence de lésions ischémiques et hémorragiques, hypersignaux de la substance blanche en T2 et en FLAIR, lésions pseudotumorales ... Nous considérons qu'une prise de contraste leptoméningée n'est pas un signe de vascularite puisque cela peut être un signe indirect de méningite. <p>Analyse statistique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déterminer l'incidence des vascularites cérébrales dans une cohorte de méningites à pneumocoque - Déterminer les facteurs associés à la survenue d'une vascularite cérébrale par une régression logistique multivariée. Parmi les variables recueillies, seules les suivantes seront incluses dans l'analyse multivariée : <ul style="list-style-type: none"> o Délai entre apparition des symptômes de la méningite et l'admission à l'hôpital (<12h, 12 à 48h, >48h) o Score de Glasgow à l'admission o CRP à l'admission o Cellularité du LCR o Durée d'antibiothérapie o Administration d'une corticothérapie au diagnostic <p>Au vu de la publication de Boix et al. et des éléments dans la littérature, ces variables semblent être les plus pertinentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse de sensibilité en fonction de l'imputation ou non des données manquantes et en fonction du caractère probable ou possible de la vascularite cérébrale <p>Faisabilité du projet :</p> <p>Collecte des données informatisées auprès du Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Montpellier et de Nîmes. A l'été 2020, un premier screening auprès des DIM des deux CHU a permis d'identifier, entre 2002 et 2020 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 191 cas de méningites à <i>Streptococcus pneumoniae</i> (135 patients au CHU de Montpellier, 56 patients au CHU de Nîmes) - parmi ces patients, 24 cas de vascularites cérébrales (20 patients au CHU de Montpellier, 4 patients au CHU de Nîmes). <p>Etude s'inscrivant hors Loi Jardé (rétrospective, descriptive, non interventionnelle), ne nécessitant donc pas de recueil de consentement spécifique mais une non opposition de la part des patients (selon le RGPD).</p>
<p>Population cible</p>	<p>Définition de la population cible (critères d'éligibilité)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute personne ≥ 16 ans hospitalisée en secteur adulte pour une méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i> diagnostiquée entre 2002 et 2020, selon les critères diagnostiques suivants : <ul style="list-style-type: none"> o confirmée sur le liquide céphalorachidien (PCR, culture bactérienne, détection antigénique) o ou association de signes neuro-méningés avec des hémocultures positives à <i>Streptococcus pneumoniae</i>. - Critères d'exclusion : patients mineurs, méningites nosocomiales
<p>Circuit des patients</p>	<p>Décrire le circuit des patients, le cas échéant.</p> <p>Utilisation d'une collection d'échantillons biologiques :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, N de déclaration :</p> <p>Si oui, s'agit-il une demande d'échantillons auprès du CRB de Montpellier :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

<p>Circuit des données</p>	<p>Données recueillies via les dossiers patients enregistrés dans les logiciels DxCare (CHU de Montpellier) et Clinicom (CHU de Nîmes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Données démographiques : <ul style="list-style-type: none"> o Age o Sexe o Antécédents médicaux : cardiovasculaires (hypertension artérielle, athérome, AVC, cardiopathie ischémique), diabète, insuffisance d'organe chronique (rénale, hépatique, respiratoire, cardiaque), immunodépression innée ou acquise (splénectomie, cancer hématologique ou solide, traitements immunosuppresseurs), o Statut vaccinal vis-à-vis du pneumocoque : le patient est noté non vacciné pour le pneumocoque si cela est notifié dans l'interrogatoire d'entrée ou si une prescription de vaccination a été réalisée au décours de son hospitalisation. o Données cliniques : <ul style="list-style-type: none"> o Délai entre apparition des symptômes de la méningite et l'admission à l'hôpital (<12h, 12 à 48h, >48h) o Présentation initiale de la méningite : porte d'entrée (lorsqu'elle a été identifiée), fièvre, céphalées, vomissements, raideur de nuque, score de Glasgow (<8 ; 8 à 13 ; >13), signe de focalisation neurologique, convulsions, signes de défaillance hémodynamique ou de choc septique (Pression Artérielle Moyenne, marbrures, lactates) o Admission en soins intensifs ou en réanimation. o Données biologiques et microbiologiques : <ul style="list-style-type: none"> - Sanguines : délai de positivité des hémocultures (en heures), CRP, PCT, leucocytes, défaillances viscérales associées : rénale (créatininémie), coagulation (TP, plaquettes), hépatique (cytolyse hépatique...), myocardique (troponine), lactates plasmatiques - Ponction lombaire (PL) : cellularité, pourcentage de polynucléaires neutrophiles, protéinorachie, glycorachie, lactates, LDH, délai de positivité des cultures. - Pneumocoque : CMI à la pénicilline - Données radiologiques : <ul style="list-style-type: none"> o type d'imagerie cérébrale : scanner non injecté, angioscanner, IRM, AngioIRM, angiographie o Indication de sa réalisation : à titre systématique (par exemple : à l'admission, recherche de brèche ostéoméningée) ou devant des symptômes. Si présence de symptômes, préciser lesquels : modification des céphalées, signe neurologique focal, encephalopathie, ... o Sémiologie radiologique : infarctus cérébraux, hémorragies cérébrales, hémorragie sous arachnoïdienne, anomalies de la substance blanche ; anomalies artérielles o Délai entre le diagnostic de méningite et celui de vascularite cérébrale (en jours). - Données thérapeutiques : <ul style="list-style-type: none"> o délai entre l'admission et la première dose d'antibiotique administrée (en heures). Pour cela, nous prenons en compte l'heure d'arrivée aux urgences et l'heure d'initiation des antibiotiques dans les observations médicales ou paramédicales. Lorsque cette dernière information n'est pas tracée, nous prenons en compte l'heure de réalisation de la PL, et considérons que l'antibiothérapie doit être débutée au plus tard dans l'heure suivant les premiers résultats de la PL. o antibiothérapie adaptée ou non (pénicilline ou céphalosporine, fortes doses, voie intraveineuse) o utilisation ou non d'une corticothérapie préventive. Si oui, selon quelles modalités (molécule, posologie, durée) et à quel moment (avant, en même temps ou après la première dose d'antibiotique). o En cas de diagnostic de vascularite, nom du ou des traitement(s) initié(s). - Evolution : <ul style="list-style-type: none"> o Etat clinique à la sortie d'hospitalisation évaluée selon le Glasgow
-----------------------------------	---

	<p>Outcome Scale (GOS) coté de 1 à 5 :</p> <ul style="list-style-type: none"> o 1 : décès o 2 : état végétatif persistant (absence d'activité corticale) o 3 : handicap sévère (conscient mais dépendant : atteinte mentale ou motrice ou les deux) o 4 : handicap modéré (patient partiellement autonome dans la vie quotidienne, mais atteint de dysphasie, hémiparésie, ataxie, troubles mnésiques, troubles du comportement) o 5 : Bonne récupération (déficits neurologiques ou psychologiques mineurs) <p><u>o</u> Durée d'hospitalisation (en jours)</p> <p>Les données seront stockées sur une base de données sur le serveur du CHU de Montpellier pour une durée de deux ans après la publication des résultats.</p> <p>Les données seront-elles transférées hors de l'Union Européenne :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, préciser le pays :</p>
<p>Résultats attendus et perspectives</p>	<p>Connaître les patients à risque de développer une vascularite cérébrale au cours d'une méningite à pneumocoque, pour dépister cette complication précocement, instaurer un traitement et améliorer le pronostic.</p>
<p>Publication envisagée ?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, Publication / Revues visées :</p>
<p>Bibliographie (5 publications max)</p>	<p>[1] Tubiana S, Varon E, Biron C, Ploy M-C, Mourvillier B, Taha M-K, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. <i>Clinical Microbiology and Infection</i>. 2020 Sep;26(9):1192–200.</p> <p>[2] Koedel U, Scheld WM, Pfister H-W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. <i>Lancet Infect Dis</i> 2002; 721–36.</p> <p>[3] de Boisson H, Pagnou C, Zuber M. Vascularites du système nerveux central. <i>EMC – Neurologie</i> 2012;9(4):1-25 [Article 17-046-A-85].</p> <p>[4] Kastenbauer S, Pfister H-W. Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. <i>Brain</i>. 2003 May 1;126(5):1015–25.</p> <p>[5] Boix-Palop L, Fernández T, Pelegrín I, Obradors M, García-Rouillon K, Xercavins M, et al. Delayed Cerebral Vasculopathy in Pneumococcal Meningitis: Epidemiology and Clinical Outcome. A Cohort Study. <i>International Journal of Infectious Diseases</i>. 2020 Aug;97:283–9.</p> <p>[6] Calabrese LH, Mallek JA. Primary angitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. <i>Medicine (Baltimore)</i> 1988; 67: 20–39.</p> <p>[7] Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angitis of the central nervous system. <i>Arch Neurol</i> 2009; 66: 704–09.</p> <p>[8] Boulois G, de Boisson H, Zuber M, Guillevin L, Meary E, Costalat V, Pagnou C, Nagara O; French Vasculitis Group. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Magnetic Resonance Imaging Spectrum of Parenchymal, Meningeal, and Vascular Lesions at Baseline. <i>Stroke</i>. 2017 May;48(5):1248-1255.</p>
<p>Mots clés</p>	<p>Discipline / spécialité : Maladies Infectieuses et Tropicales</p> <p>Autres : méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i> / vascularite cérébrale / corticothérapie</p>

- **A propos de l'IRB, quelles propositions sont vraies ?**
- IRB signifie International Research Board
- IRB signifie Institutional Review Board
- Il est composé uniquement de cliniciens
- Il travaille étroitement avec le DIM
- Son autorisation est indispensable pour accéder aux dossiers des patients

- **A propos de l'IRB, quelles propositions sont vraies ?**
- IRB signifie International Research Board
- IRB signifie Institutional Review Board
- Il est composé uniquement de cliniciens
- Il travaille étroitement avec le DIM
- Son autorisation est indispensable pour accéder aux dossiers des patients

2. Aspects réglementaires (1)



- **Avis de l'Institutional Review Board (IRB)**
 - Comité de médecins cliniciens, biologistes, statisticiens ... dans chaque CHU
 - Avis méthodologique et éthique
 - Approbation nécessaire pour continuer le projet et débiter le recueil
 - Attribution d'un numéro d'autorisation réglementaire (à bien conserver pour la rédaction du manuscrit)
 - S'assure de la conformité à la procédure MR004 :
 - Registre DPO (Data Protection Officer) = délégué à la protection des données
 - Registre INDS (Institut National des Données de Santé)
 - Enregistrement sur Health Data Hub <https://www.health-data-hub.fr/depot>
 - Pré-requis pour la publication

Opinion of the IRB :

APPROVED

Documents sent to the summary of the IRB for the evaluation :

- Synopsis : 30/10/2020

- Comments : Avis favorable. L'IRB préconise grandement que les auteurs contactent un neurologue vasculaire de l'équipe du Dr Arquizan. En l'état actuel la description notamment des diagnostics de vascularite probable et possible laisse penser que ces dernières ne seront pas identifiées correctement.

Approval Number assigned by the IRB : IRB-MTP_2020_11_202000634

2. Aspects réglementaires (2)

- **Comité d'Éthique de la Recherche spécialisé dans le domaine des Maladies Infectieuses et Tropicales (CER-MIT), créé en 2018 par la SPILF et le CMIT**
 - <https://www.infectiologie.com/fr/demande-d-avis-au-cer-mit.html>
- **Modèle de lettre de non-opposition**



Montpellier, le 30 octobre 2020

|PATIENT_NOM_NAISSANCE| (|PATIENT_NOM_MARITAL|
)|PATIENT_PRENOM|
|ADRESSE1|
|ADRESSE2|
|ADRESSE3|
|CODEPOSTAL| |VILLE|

OBJET : Inclusion du dossier dans une étude

Madame, Monsieur,

Depuis de nombreuses années, le CHU de Montpellier travaille à l'amélioration continue de la prise en charge de ses patients. A cet effet, il réalise régulièrement des études visant à déterminer la meilleure prise en charge à leur proposer.

Correspondant au problème de santé que nous souhaitons étudier, le dossier de |PATIENT_NOM_NAISSANCE| |PATIENT_PRENOM| a été sélectionné dans l'étude :

Dont l'objectif est :

Cette étude ne modifie pas sa prise en charge. Elle collecte et traite les informations du dossier, en se restreignant aux seules données nécessaires.

Le responsable de l'étude est M. LE DOCTEUR MAKINSON ALAIN, son investigateur est M. LE DOCTEUR MAKINSON ALAIN. Seules ces personnes seront autorisées à consulter ses informations pour l'étude.

Les catégories de données décrites ci-dessous ne seront utilisées que pour cette étude; si le dossier était inclus dans une autre étude, vous en seriez avertis par une autre lettre d'information.

Démographie; Pathologies - antécédents; Traitements; Parcours de soins;

Les données seront pseudo-anonymisées et conservées au CHU de Montpellier sous la responsabilité de M. LE DOCTEUR MAKINSON ALAIN durant 2 ans.

Vous disposez des droits d'accès, de rectification, de limitation des informations le concernant dans le cadre de ce traitement. Vous pouvez en particulier :

- Obtenir des informations de santé en rapport avec l'étude (0467339510) ;
- Refuser que le dossier soit inclus dans l'étude. Ce refus n'aura aucune conséquence sur la prise en charge.

Si vous désirez signifier votre refus, vous devez retourner le formulaire joint à cette lettre vers votre correspondant pour cette étude à l'adresse suivante :

M. LE DOCTEUR MAKINSON ALAIN
MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES HOSPITALISATIO
Gui de Chauliac
80 Avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER cedex 5

Nous vous remercions de votre compréhension, et vous prions de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de nos sentiments dévoués.

M. LE DOCTEUR MAKINSON ALAIN

Formulaire de refus de participation

Etude : 202000634

Titre :

Responsable : M. LE DOCTEUR MAKINSON ALAIN

Service : MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES HOSPITALISATIO

Je soussigné(e) : _____

Né le __/__/__

refuse que le dossier de |PATIENT_NOM_NAISSANCE| |PATIENT_PRENOM| (IPP : |PATIENT_IPP|) soit utilisé pour l'étude :

J'ai été informé que ma décision n'aura aucun effet sur la prise en charge médicale habituelle et notamment sur la qualité des soins qui sont et seront apportés.

J'ai été informé de mon droit de refus à tout moment et sans justification.

Date :

Signature :

3. Recueil de données (1)



- **Bien définir au préalable les variables d'intérêt**
 - Se baser sur la bibliographie pré-existante +++
 - En cas de doute, il vaut mieux récolter une donnée en plus que d'y revenir plus tard ...
 - Colonne « notes » : texte libre
- **Discuter en amont avec le statisticien**
 - Se rapprocher du Département d'Information Médicale (DIM) de votre établissement
- **Variables qualitatives : établir un codage**
- **Fichier Excel clair, lisible (autre logiciel?)**
- **Anonymiser les dossiers patients = dans l'idéal, faire 2 fichiers :**
 - 1^{er} fichier (strictement personnel) : correspondance entre un N° IPP (ou N° séjour) et un code d'anonymisation pour l'étude (éviter d'écrire les coordonnées du patient)
 - 2^e fichier (celui qu'on partage avec les statisticiens) où seul le code d'anonymisation figure.

3. Recueil de données (2)



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1					<u>Démographie</u>		<u>Clinique / Présentation initiale</u>							
2		SUBJID	VILLE (M/N)	DATE_DIAG_M ENINGITE	SEXE	AGE	ATCD détaillés	ATCD_TRAUMA	ATCD_CV	ATCD_CV_TYPE	ATCD_ID	ATCD_ID_TYPE	ATCD_INSUF_O RGANE	ATCD_INSUF_O RGANE_TYPE
3		Numéro patient - IPP	Ville d'inclusion	Année du diagnostic	Sexe	Age au diagnostic		Antécédent de traumatisme crânien	Antécédents cardiovasculaires	Type d'antécédent cardiovasculaire	Antécédents d'immunodépression	Type d'immunodépression	Antécédents d'insuffisance d'organe	Type d'insuffisance d'organe
4			M/N	AAAA	SEXHF			OUI NON	OUI NON		OUI NON		OUI NON	
5	1		M	2019	F	67	diabète, cancer thyroïde, MGUS	0	0	NA	1	1	1	4
6	2		M	2010	H	36	traumatisme crânien à 17 ans	1	0	NA	1	4	0	NA
7	3		M	2012	H	74	Diabète, AOMI, IDM, AVC, Guillain-Barré	0	1	1	0	NA	1	4
8	4		M	2010	H	65	HTA, BPCO, éthylisme	0	1	0	0	NA	1	1
9	5		M	2019	F	58	sleeve, SAOS, RGO, PTG	0	0	NA	0	NA	0	NA

Données

Codes

A relire

...

+

:

◀

3. Recueil de données (3)



	A	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA
1		Radiologie							
2		TYPE_IMAGERIE	INDICATION_IMAGERIE	TYPE_SYMPTOME	Type de symptômes	SEMIO_RADIO_VASCULARITE	SEMIO_RADIO_VASCULARITE_TYPE	SEMIO RADIO	SEMIO_RADIO_DETAIL
3	a	Types d'imageries cérébrales réalisées (à l'admission, et pour le diagnostic de vascularite)	Indication de l'imagerie	Type de symptôme motivant l'imagerie	détails	Signes radiologiques en faveur d'une vascularite cérébrale	Sémiologie radiologique vascularite	Autres anomalies radio détectées	Sémiologie radiologique d
4		TDM, angioTDM, IRM, angioIRM, angiographie	systématique / symptomatique		texte libre	QUINON		texte libre	
5	1	4	1	0,1	récidive sd méningé, aphasia, troubles cognitifs à 3 semaines de la PEC initiale	1	1	ventriculite, pyoventriculite,	IRM faite en Inde à l'admission : œdème cérébral bilatéral diffus avec réhaussement leptoméningé frontal droite. Fines prises de contrastes des parois des cornes occipitales des ventricules latéraux en T1-IRM injectée. AngioIRM faite en France : Hypersignaux diffusion de la tête du noyau caudé droit, signal l'atteinte capsulo caudé gauche en hyposignal ADC, compatible avec des lésions ischémiques récentes gadolinium en faveur de rupture de BHE témoignant du caractère semi récent de ces lésions. Multi liquidien déclive au sein des cornes ventriculaires occipitales, en restriction de la diffusion, en faveur de ventriculite. Rehaussement des 3ème paires crâniennes leptoméningées Aspect grêle et irrégulier des artères du polygone de Willis en TOF en faveur de
6	2	4	1	1	Déficit hémicorps gauche	1	3, 6		AngioIRM : Lésion substance blanche juxta-corticale frontale inférieure gauche avec restriction de diffusion interne droite et pariétale droite. pouvant rentrer dans le cadre de
7	3	4	1	2,3	absence de réveil, convulsions persistantes,	1	1		AngioIRM : régression des lésions en diffusion, plutôt en faveur de lésions purulentes qu'ischémiques dans segment proximal et du tronc basilaire . Ces lésions, même sur un terrain très
8	4	2	1	1	hémiparésie droite.	1	5, 6		AngioTDM : Présence de microbleeds, hémorragie méningée, des zones d'ischémie focales associées à vascularite infectieuse
9	5	4	1	1, 3	épisode d'absence, syndrome cérébelleux fluctuant, aphasia	1	1, 5	pachyméningite, ventriculite	AngioIRM : pachyméningite compliquée d'une ventriculite avec vascularite débutante (apparition de micro sillons avec irrégularité de calibre des artères lents et

Données

Codes

A relire

...

+

:

◀

▶

3. Recueil de données (4)



A	B	C	D	E
Codes pour variables qualitatives				
NOMFORMAT	CODE	VALEUR		
VILLE	0	Montpellier		
	1	Nîmes		
SEXE	0	Femme		
	1	Homme		
OUINON	0	NON		
	1	OUI		
ATCD_CV_TYPE	0	Hypertension artérielle		
	1	Infarctus du myocarde, AVC, AOMI, Autres évènements ichémiques		
	2	Troubles du rythme cardiaque		
	3	Tabac		
	4	Autres (dyslipidémie...)		
ATCD_IMMUNODEP_TYPE	0	splénectomie		
	1	cancer, hémopathie		
	2	corticoïdes, immunosuppresseurs au long cours		
	3	VIH, hépatite, déficit immunitaire		
	4	Prise d'AINS ponctuelle avant la méningite		
	5	Prise de corticoïdes ponctuelle avant la méningite		
ATCD_INSUF_ORGANE_TYPE	0	Cardiaque		
	1	Respiratoire		

A	B	C	D	E
TYPE_IMAGERIE	1	Scanner		
	2	Angioscanner		
	3	IRM		
	4	AngioIRM		
	5	Angiographie/artériographie		
INDICATION_IMAGERIE	0	systématique		
	1	symptomatique		
TYPE_SYMPTOME	0	syndrome méningé (persistance ou récurrence)		
	1	signe de focalisation, déficit, aphasie		
	2	convulsion		
	3	trouble conscience, confusion, retard de réveil après sédation en réanimation		
	4	fièvre (persistance ou récurrence)		
	5	autre		
SEMIO_RADIO_VASCU_TYPE	0	rétrécissement ou occlusion artérielle		
	1	artère grêle, alternance sténose/dilatation		
	2	microanévrisme		
	3	ischémies (dont microbleeds)		
	4	hémorragies (dont HSA)		
	5	coexistence ischémie/hémorragie		
	6	hypersignaux de la subst blanche (IRM)		
	7	lésions pseudotumorales		
	8	autres		

4. Analyse statistique



- **A quelle question veut-on répondre ?**
 - Fréquence des vascularites cérébrales parmi toutes les méningites à pneumocoque
 - Facteurs associés à la survenue de cette complication
- **Méthodologie proposée par le statisticien**
 - Régression logistique
- **Echanges réguliers +++**

5. Rédaction



- **Objectif = thèse article**
 - Avantages : valorisation de votre travail, volonté de concision
 - Limites : messages précis (tous les résultats ne pourront être présentés)
- **Conseils de rédaction**
 - Ressources à connaître (Aide à la publication d'un article scientifique, lien en fin de diapo)
 - Anglais ++++ (dépend surtout de la revue que vous viserez par la suite)
- **Plan classique**
 - Introduction : à débiter dès que le recueil est terminé
 - Matériels et méthodes : à faire valider et compléter par votre statisticien
 - Toujours évoquer les aspects réglementaires : **contexte hors Loi Jardé, numéro d'approbation IRB** par exemple ...
 - Résultats
 - Discussion
 - Conclusion
- **Relectures et corrections**

6. Valorisation



- Soutenance
- Congrès
 - Poster
 - Communication orale
- Publication

Infectious Diseases Now xxx (xxxx) 104772



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Infectious Diseases Now

journal homepage: www.elsevier.com



Original article

Cerebral vasculitis as a complication of pneumococcal meningitis: A cohort study

Agathe Artiaga^a, Fanchon Herman^b, Caroline Arquizan^{c,d}, Eric Thouvenot^{e,f}, Paul Loubet^{g,h}, Vincent Le Moing^{a,i}, Marie-Christine Picot^{b,j}, Alain Makinson^{a,i,*}

^a Infectious and Tropical Diseases Department – University Hospital of Montpellier, France

^b Medical Information Department – University Hospital of Montpellier, France

^c Stroke Unit, Department of Neurology, University of Montpellier, France

^d Paris Descartes University, INSERM 1226, Paris, France

^e Neurology Department - University Hospital of Nimes, France

^f Functional Genomics Institute, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

^g Infectious and Tropical Diseases Department – University Hospital of Nimes, France

^h Inserm U1047 University of Montpellier Nimes, France

ⁱ Inserm U1175 University of Montpellier, Montpellier, France

^j Clinical Research and Epidemiology Unit, INSERM, Clinical Investigation Centre 1411, University of Montpellier, France

PROOF



- **Recherche épidémiologique rétrospective sur données de santé :**
 - Recherche n'impliquant pas la personne humaine = Hors loi Jardé
 - Procédure **MR-004** = recherches sur données existantes (DPO, INDS)
 - Rôle du DIM
 - Accord IRB indispensable
 - Non-opposition des patients (lettre type)
- **Anticiper, bien faire la biblio en amont, communiquer +++ , s'organiser**
- **Objectif thèse :** quelques ressources à connaître

- Livret d'aide à la soumission d'un article scientifique pour publication – Pr Alain Makinson
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/cmit/livret-pedagogique-2021-22-vf.pdf>
- Guide pratique du thésard – 7^e édition – Hervé Maisonneuve https://nice.cnge.fr/IMG/pdf/Guide_Pratique_du_Thesard.pdf
- <https://www.infectiologie.com/fr/demande-d-avis-au-cer-mit.html>
- Classification internationale des Maladies (CIM) :
 - En français : <https://icd.who.int/browse10/2008/fr>
 - La plus récente ⇔ ICD 11 : <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- RENARCI : <http://www.Infectiologie.com/site/renarci.php>
- Mode d'emploi de la MR-004 <https://www.cnil.fr/fr/declaration/methodologie-de-referance-04-recherches-nimpliquant-pas-la-personne-humaine-etudes-et-evaluations-dans-le-domaine-de-la-sante>

Merci pour votre attention

Des questions ? a-artiaga@chu-montpellier.fr

Annexes

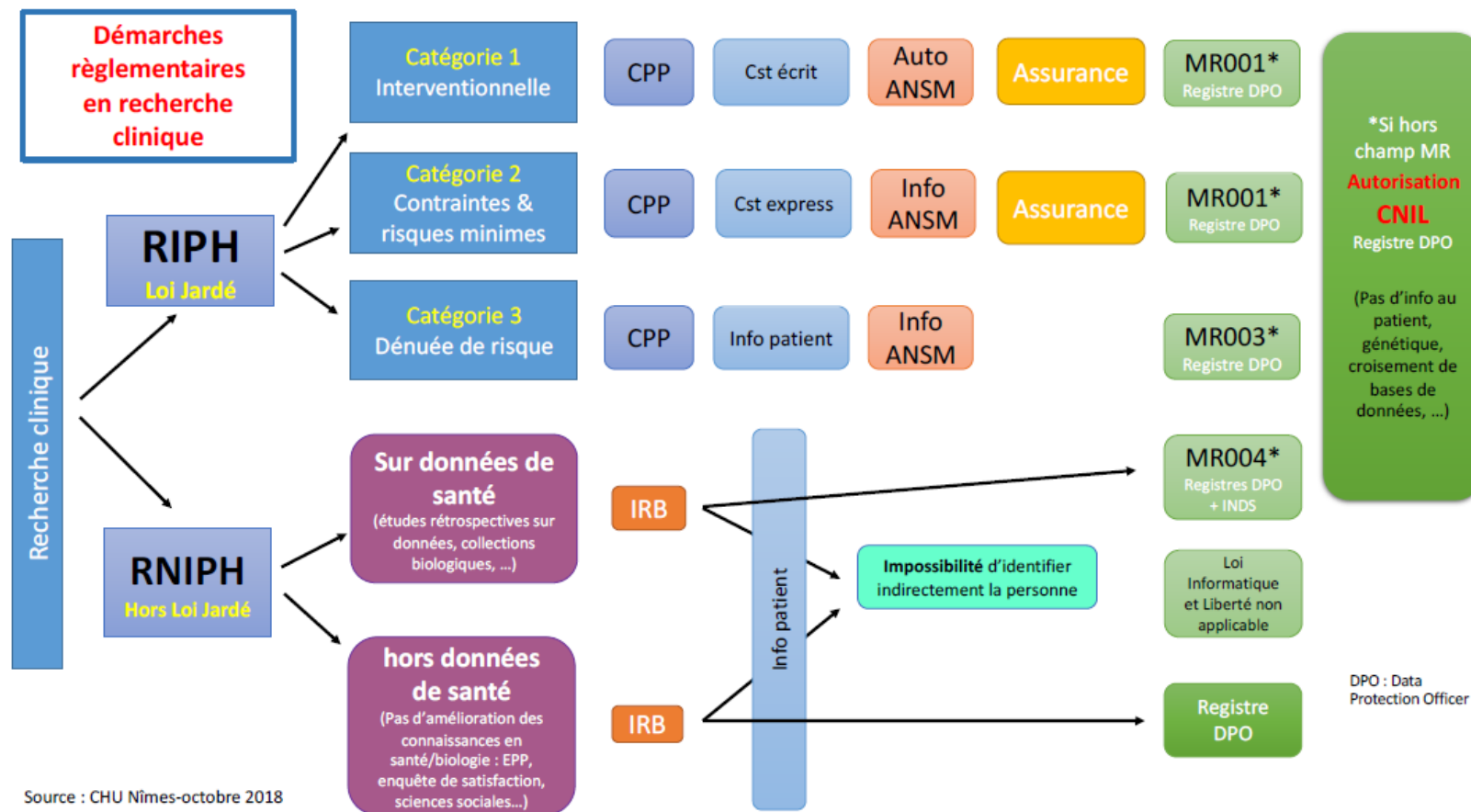


Figure 1 : synthèse des démarches règlementaires en recherche clinique.

RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine ; RNIPH : Recherche Non Interventionnelle sur la Personne Humaine ; IRB : Institutional Review Board ; CPP : Comité de Protection des Personnes ; Cst : consentement ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ; MR : Méthodologie de Référence ; DPO : data protection officer ; CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Time line

