



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON EST
FACULTE DE MEDECINE ET DE MAÏEUTIQUE LYON
SUD-CHARLES MERIEUX

Année 2014 N°

**MISE EN PLACE D'UN PROJET DE
RECHERCHE EN MÉDECINE
GÉNÉRALE:
À PARTIR DE L'ÉTUDE DOVID**

THÈSE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 14 Octobre 2014
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Charlotte BELLOUERE
Née le 06/09/1985 à Vienne (38)
ET
Julie COMTAT
Née le 04/11/1983 à Lyon (69)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

| | |
|--|---------------------|
| . Président de l'Université | François-Noël GILLY |
| . Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales | François-Noël GILLY |
| . Directeur Général des Services | Alain HELLEU |

SECTEUR SANTE

| | |
|---|--|
| UFR DE MEDECINE LYON EST | Directeur : Jérôme ETIENNE |
| UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX | Directeur : Carole BURILLON |
| INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB) | Directeur : Christine VINCIGUERRA |
| UFR D'ODONTOLOGIE INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION | Directeur : Denis BOURGEOIS Directeur : Yves MATILLON |
| DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE | Directeur : Anne-Marie SCHOTT |

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

| | |
|---|---------------------------------------|
| UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES | Directeur : Fabien DE MARCHI |
| UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) | Directeur : Yannick VANPOULLE |
| POLYTECH LYON | Directeur : Pascal FOURNIER |
| I.U.T. | Directeur : Christophe VITON |
| INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA) | Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS |
| I.U.F.M. | Directeur : Régis BERNARD |
| CPE LYON | Directeur : Gérard PIGNAULT |
| OBSERVATOIRE DE LYON | Directeur : Bruno GUIDERDONI |

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

| | | |
|-----------|---------------|--|
| Chatelain | Pierre | Pédiatrie (surnombre) |
| Cochat | Pierre | Pédiatrie |
| Cordier | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| Etienne | Jérôme | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Guérin | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Kohler | Rémy | Chirurgie infantile |
| Mauguière | François | Neurologie |
| Ninet | Jacques | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie |
| Peyramond | Dominique | Maladie infectieuses ; maladies tropicales |
| Philip | Thierry | Cancérologie ; radiothérapie |
| Raudrant | Daniel | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Rudigoz | René-Charles | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

| | | |
|------------|---------------|--|
| Baverel | Gabriel | Physiologie |
| Blay | Jean-Yves | Cancérologie ; radiothérapie |
| Denis | Philippe | Ophthalmologie |
| Finet | Gérard | Cardiologie |
| Fouque | Denis | Néphrologie |
| Gouillat | Christian | Chirurgie digestive |
| Guérin | Claude | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Laville | Maurice | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| Lehot | Jean-Jacques | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Martin | Xavier | Urologie |
| Mellier | Georges | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Michallet | Mauricette | Hématologie ; transfusion |
| Miossec | Pierre | Immunologie |
| Mornex | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| Perrin | Gilles | Neurochirurgie |
| Ponchon | Thierry | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Pugeat | Michel | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Revel | Didier | Radiologie et imagerie médicale |
| Rivoire | Michel | Cancérologie ; radiothérapie |
| Scoazec | Jean-Yves | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Vandenesch | François | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

| | | |
|-------------|---------|--|
| André-Fouet | Xavier | Cardiologie |
| Barth | Xavier | Chirurgie générale |
| Bastien | Olivier | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |

| | | |
|----------------|---------------|---|
| Berthezene | Yves | Radiologie et imagerie médicale |
| Bertrand | Yves | Pédiatrie |
| Beziat | Jean-Luc | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Boillot | Olivier | Chirurgie digestive |
| Borson-Chazot | Françoise | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Breton | Pierre | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Chassard | Dominique | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Chevalier | Philippe | Cardiologie |
| Claris | Olivier | Pédiatrie |
| Colin | Cyrille | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Colombel | Marc | Urologie |
| D'Amato | Thierry | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| Delahaye | François | Cardiologie |
| Descotes | Jacques | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Disant | François | Oto-rhino-laryngologie |
| Douek | Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| Ducerf | Christian | Chirurgie digestive |
| Durieu | Isabelle | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Edery | Charles | Génétique |
| Fauvel | Jean-Pierre | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| Gaucherand | Pascal | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Guenot | Marc | Neurochirurgie |
| Herzberg | Guillaume | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Honorat | Jérôme | Neurologie |
| Jegaden | Olivier | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Lachaux | Alain | Pédiatrie |
| Lermusiaux | Patrick | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Lina | Bruno | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Lina | Gérard | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Mertens | Patrick | Anatomie |
| Mion | François | Physiologie |
| Morel | Yves | Biochimie et biologie moléculaire |
| Morelon | Emmanuel | Néphrologie |
| Moulin | Philippe | Nutrition |
| Négrier | Claude | Hématologie ; transfusion |
| Négrier | Marie-Sylvie | Cancérologie ; radiothérapie |
| Neyret | Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Nicolino | Marc | Pédiatrie |
| Nighoghossian | Norbert | Neurologie |
| Ninet | Jean | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Obadia | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Ovize | Michel | Physiologie |
| Picot | Stéphane | Parasitologie et mycologie |
| Rode | Gilles | Médecine physique et de réadaptation |
| Rousson | Robert-Marc | Biochimie et biologie moléculaire |
| Roy | Pascal | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ruffion | Alain | Urologie |
| Ryvin | Philippe | Neurologie |
| Scheiber | Christian | Biophysique et médecine nucléaire |
| Terra | Jean-Louis | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| Thivolet-Bejui | Françoise | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Tilikete | Caroline | Physiologie |
| Touraine | Jean-Louis | Néphrologie |

| | | |
|---------|----------|---|
| Truy | Eric | Oto-rhino-laryngologie |
| Turjman | Francis | Radiologie et imagerie médicale |
| Vallée | Bernard | Anatomie |
| Vanhems | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Zoulim | Fabien | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

| | | |
|------------------|----------------|---|
| Allaouchiche | Bernard | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Argaud | Laurent | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Aubrun | Frédéric | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Badet | Lionel | Urologie |
| Bessereau | Jean-Louis | Biologie cellulaire |
| Boussel | Loïc | Radiologie et imagerie médicale |
| Braye | Fabienne | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| Calender | Alain | Génétique |
| Chapet | Olivier | Cancérologie ; radiothérapie |
| Chapurlat | Roland | Rhumatologie |
| Cottin | Vincent | Pneumologie ; addictologie |
| Cotton | François | Anatomie |
| Dalle | Stéphane | Dermato-vénéréologie |
| Devouassoux | Mojgan | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Di Filippo | Sylvie | Cardiologie |
| Dubernard | Gil | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Dumontet | Charles | Hématologie ; transfusion |
| Dumortier | Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Fanton | Laurent | Médecine légale |
| Faure | Michel | Dermato-vénéréologie |
| Fourneret | Pierre | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| Gillet | Yves | Pédiatrie |
| Girard | Nicolas | Pneumologie |
| Gleizal | Arnaud | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Gueyffier | François | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Guibaud | Laurent | Radiologie et imagerie médicale |
| Guyen | Olivier | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Hot | Arnaud | Médecine interne |
| Jacquin-Courtois | Sophie | Médecine physique et de réadaptation |
| Janier | Marc | Biophysique et médecine nucléaire |
| Javouhey | Etienne | Pédiatrie |
| Jullien | Denis | Dermato-vénéréologie |
| Kodjikian | Laurent | Ophtalmologie |
| Krolak Salmon | Pierre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Lejeune | Hervé | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Mabrut | Jean-Yves | Chirurgie générale |
| Merle | Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Monneuse | Olivier | Chirurgie générale |
| Mure | Pierre-Yves | Chirurgie infantile |
| Nataf | Serge | Cytologie et histologie |
| Pignat | Jean-Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| Poncet | Gilles | Chirurgie générale |
| Raverot | Gérald | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; |

| | | |
|-----------------|-----------------|---|
| Richard | Jean-Christophe | gynécologie médicale |
| Rossetti | Yves | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Rouvière | Olivier | Physiologie |
| Saoud | Mohamed | Radiologie et imagerie médicale |
| Schaeffer | Laurent | Psychiatrie d'adultes |
| Schott-Pethelaz | Anne-Marie | Biologie cellulaire |
| Souquet | Jean-Christophe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Vukusic | Sandra | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Wattel | Eric | Neurologie |
| | | Hématologie ; transfusion |

Professeur des Universités - Médecine Générale

| | |
|-------------|---------|
| Letrilliart | Laurent |
| Moreau | Alain |

Professeurs associés de Médecine Générale

| | |
|--------|-------|
| Flori | Marie |
| Zerbib | Yves |

Professeurs émérites

| | | |
|------------|-------------|--|
| Bérard | Jérôme | Chirurgie infantile |
| Boulangier | Pierre | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Bozio | André | Cardiologie |
| Chayvialle | Jean-Alain | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Daligand | Liliane | Médecine légale et droit de la santé |
| Droz | Jean-Pierre | Cancérologie ; radiothérapie |
| Floret | Daniel | Pédiatrie |
| Gharib | Claude | Physiologie |
| Itti | Roland | Biophysique et médecine nucléaire |
| Kopp | Nicolas | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Neidhardt | Jean-Pierre | Anatomie |
| Petit | Paul | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Rousset | Bernard | Biologie cellulaire |
| Sindou | Marc | Neurochirurgie |
| Tissot | Etienne | Chirurgie générale |
| Trepo | Christian | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Trouillas | Paul | Neurologie |
| Trouillas | Jacqueline | Cytologie et histologie |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

| | | |
|------------|-------------|--|
| Benchaib | Mehdi | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Bringuier | Pierre-Paul | Cytologie et histologie |
| Bui-Xuan | Bernard | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Davezies | Philippe | Médecine et santé au travail |
| Germain | Michèle | Physiologie |
| Hadj-Aissa | Aoumeur | Physiologie |
| Jouvet | Anne | Anatomie et cytologie pathologiques |

| | | |
|-----------------|-------------|--|
| Le Bars | Didier | Biophysique et médecine nucléaire |
| Lièvre | Michel | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Normand | Jean-Claude | Médecine et santé au travail |
| Persat | Florence | Parasitologie et mycologie |
| Pharaboz-Joly | Marie-Odile | Biochimie et biologie moléculaire |
| Piaton | Eric | Cytologie et histologie |
| Rigal | Dominique | Hématologie ; transfusion |
| Sappey-Marinier | Dominique | Biophysique et médecine nucléaire |
| Timour-Chah | Quadiri | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

| | | |
|-----------------------|----------------|---|
| Ader | Florence | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| Barnoud | Raphaëlle | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Bontemps | Laurence | Biophysique et médecine nucléaire |
| Bricca | Giampiero | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Cellier | Colette | Biochimie et biologie moléculaire |
| Chalabreysse | Lara | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Charbotel-Coing-Boyat | Barbara | Médecine et santé au travail |
| Collardeau Frachon | Sophie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Cozon | Grégoire | Immunologie |
| Dubourg | Laurence | Physiologie |
| Escuret Poncin | Vanessa | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Franco-Gillioen | Patricia | Physiologie |
| Hervieu | Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Jarraud | Sophie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Kolopp-Sarda | Marie Nathalie | Immunologie |
| Lasset | Christine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Laurent | Frédéric | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Lesca | Gaëtan | Génétique |
| Maucort Boulch | Delphine | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Meyronet | David | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Peretti | Noel | Nutrition |
| Pina-Jomir | Géraldine | Biophysique et médecine nucléaire |
| Plotton | Ingrid | Biochimie et biologie moléculaire |
| Rabilloud | Muriel | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ritter | Jacques | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Roman | Sabine | Physiologie |
| Streichenberger | Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Tardy Guidollet | Véronique | Biochimie et biologie moléculaire |
| Tristan | Anne | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Vlaeminck-Guillem | Virginie | Biochimie et biologie moléculaire |
| Voiglio | Eric | Anatomie |
| Wallon | Martine | Parasitologie et mycologie |

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

| | | |
|-----------------|-----------|---|
| Buzluca Dargaud | Yesim | Hématologie ; transfusion |
| Charrière | Sybil | Nutrition |
| Duclos | Antoine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Phan | Alice | Dermato-vénérologie |
| Rheims | Sylvain | Neurologie (stag.) |
| Rimmele | Thomas | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.) |
| Schluth-Bolard | Caroline | Génétique |
| Thibault | Hélène | Physiologie |
| Vasiljevic | Alexandre | Anatomie et cytologie pathologiques (stag.) |
| Venet | Fabienne | Immunologie |

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

| | |
|-------|---------|
| Farge | Thierry |
| Figon | Sophie |
| Lainé | Xavier |

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

| | |
|------------------------|---|
| BELLON Gabriel | Pédiatrie |
| BERGER Françoise | Anatomie et Cytologie pathologiques |
| CHIDIAC Christian | Maladies infectieuses ; Tropicales |
| COIFFIER Bertrand | Hématologie ; Transfusion |
| COLLET Lionel | Physiologie / O.R.L. |
| DEVONEC Marian | Urologie |
| DUBREUIL Christian | O.R.L. |
| GILLY François-Noël | Chirurgie générale |
| GUEUGNIAUD Pierre-Yves | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| LAVILLE Martine | Nutrition |
| MORNEX Françoise | Cancérologie ; Radiothérapie |
| PACHECO Yves | Pneumologie |
| PEIX Jean-Louis | Chirurgie Générale |
| PERRIN Paul | Urologie |
| SAMARUT Jacques | Biochimie et Biologie moléculaire |
| SAUMET Jean Louis | Physiologie |
| VALETTE Pierre Jean | Radiologie et imagerie médicale |
| VITAL DURAND Denis | Thérapeutique |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

| | |
|---------------------------|---|
| ANDRE Patrice | Bactériologie – Virologie |
| BERGERET Alain | Médecine et Santé du Travail |
| BONNEFOY Marc | Médecine Interne, option Gériatrie |
| BROUSSOLLE Christiane | Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement |
| BROUSSOLLE Emmanuel | Neurologie |
| BURILLON-LEYNAUD Carole | Ophtalmologie |
| CAILLOT Jean Louis | Chirurgie générale |
| CARRET Jean-Paul | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| ECOCHARD René | Bio-statistiques |
| FLANDROIS Jean-Pierre | Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière |
| FLOURIE Bernard | Gastroentérologie ; Hépatologie |
| FREYER Gilles | Cancérologie ; Radiothérapie |
| GEORGIEFF Nicolas | Pédopsychiatrie |
| GIAMMARILE Francesco | Biophysique et Médecine nucléaire |
| GLEHEN Olivier | Chirurgie Générale |
| GOLFIER François | Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale |
| GUERIN Jean-Claude | Pneumologie |
| KIRKORIAN Gilbert | Cardiologie |
| LLORCA Guy | Thérapeutique |
| MAGAUD Jean-Pierre | Hématologie ; Transfusion |
| MALICIER Daniel | Médecine Légale et Droit de la santé |
| MATILLON Yves | Epidémiologie, Economie Santé et Prévention |
| MOURIQUAND Pierre | Chirurgie infantile |
| NICOLAS Jean-François | Immunologie |
| PEYRON François | Parasitologie et Mycologie |
| PICAUD Jean-Charles | Pédiatrie |
| PIRIOU Vincent | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| POUTEIL-NOBLE Claire | Néphrologie |
| PRACROS J. Pierre | Radiologie et Imagerie médicale |
| RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire | Biochimie et Biologie moléculaire |
| SALLES Gilles | Hématologie ; Transfusion |

SAURIN Jean-Christophe
SIMON Chantal
TEBIB Jacques
THAI-VAN Hung
THIVOLET Charles
THOMAS Luc
TRILLET-LENOIR Véronique
VIGHETTO Alain

Hépto gastroentérologie
Nutrition
Rhumatologie
Physiologie
Endocrinologie et Maladies métaboliques
Dermato -Vénérologie
Cancérologie ; Radiothérapie
Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ADHAM Mustapha
BARREY Cédric
BERARD Frédéric
BOHE Julien
BONNEFOY- CUDRAZ Eric
BOULETREAU Pierre
CERUSE Philippe
CHOTEL Franck
DAVID Jean Stéphane
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent
DEVOUASSOUX Gilles
DORET Muriel
DUPUIS Olivier
FARHAT Fadi
FESSY Michel-Henri
FEUGIER Patrick
FRANCK Nicolas
JOUANNEAU Emmanuel
JUILLARD Laurent
KASSAI KOUPI Berhouz
LANTELME Pierre
LEBECQUE Serge
LIFANTE Jean-Christophe
LONG Anne
LUAUTE Jacques
NANCEY Stéphane
PAPAREL Philippe
PIALAT Jean-Baptiste
POULET Emmanuel
REIX Philippe
RIOUFFOL Gilles
SALLE Bruno
SANLAVILLE Damien
SERVIEN Elvire
SEVE Pascal
THOBOIS Stéphane
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
TRINGALI Stéphane
TRONC François

Chirurgie Digestive
Neurochirurgie
Immunologie
Réanimation médicale
Cardiologie
Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
O.R.L.
Chirurgie Infantile
Anesthésiologie et Réanimation
Pédiatrie
Pneumologie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Anatomie
Chirurgie Vasculaire
Psychiatrie Adultes
Neurochirurgie
Néphrologie
Pharmacologie Fondamentale
Cardiologie
Biologie Cellulaire
Chirurgie Générale
Chirurgie vasculaire
Médecine physique et Réadaptation
Gastro Entérologie
Urologie
Radiologie et Imagerie médicale
Psychiatrie Adultes
Pédiatrie
Cardiologie
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
Génétique
Chirurgie Orthopédique
Médecine Interne, Gériatrique
Neurologie
Anatomie et cytologie pathologiques
O.R.L.
Chirurgie thoracique et cardio.

PROFESSEURS ASSOCIES

FILBET Marilène
SOUQUET Pierre-Jean

Soins palliatifs
Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE

DUBOIS Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

ERPELDINGER Sylvie
GIRIER Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

| | |
|-------------------------------|---|
| ARDAIL Dominique | Biochimie et Biologie moléculaire |
| BONMARTIN Alain | Biophysique et Médecine nucléaire |
| BOUVAGNET Patrice | Génétique |
| CARRET Gérard | Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière |
| CHARRIE Anne | Biophysique et Médecine nucléaire |
| DELAUNAY-HOUZARD Claire | Biophysique et Médecine nucléaire |
| LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction |
| MASSIGNON Denis | Hématologie - Transfusion |
| VIART-FERBER Chantal | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

| | |
|----------------------------|---|
| CALLET-BAUCHU Evelyne | Hématologie ; Transfusion |
| DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam | Anatomie et cytologie pathologiques |
| DIJOURD Frédérique | Anatomie et Cytologie pathologiques |
| GISCARD D'ESTAING Sandrine | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction |
| KOCHER Laurence | Physiologie |
| MILLAT Gilles | Biochimie et Biologie moléculaire |
| PERRAUD Michel | Epidémiologie, Economie Santé et Prévention |
| RABODONIRINA Méja | Parasitologie et Mycologie |
| VAN GANSE Eric | Pharmacologie Fondamentale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

| | |
|--------------------------|--|
| BELOT Alexandre | Pédiatrie |
| BREVET Marie | Anatomie et Cytologie pathologiques |
| BRUNEL-SCHOLTES Caroline | Bactériologie Virologie, Hygiène Hospitalière |
| COURY LUCAS Fabienne | Rhumatologie |
| DESESTRET Virginie | Cytologie - Histologie |
| DUMITRESCU BORNE Oana | Bactériologie Virologie |
| LOPEZ Jonathan | Biochimie Biologie Moléculaire |
| MAUDUIT Claire | Cytologie - Histologie |
| METZGER Marie-Hélène | Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention |
| PERROT Xavier | Physiologie |
| PONCET Delphine | Biochimie, Biologie moléculaire |
| RASIGADE Jean-Philippe | Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeur émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation.

Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy

BERLAND Michel

DALERY Jean

FABRY Jacques

GRANGE Jean-Daniel

MOYEN Bernard

PLAUCHU Henry

TRAN-MINH Van-André

Physiologie

Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale

Psychiatrie Adultes

Epidémiologie, Economie Santé et Prévention

Ophtalmologie

Chirurgie Orthopédique

Génétique

Radiologie et Imagerie médicale

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Alain MOREAU

MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ

Madame le Professeur Sylvie ERPELDINGER

Monsieur le Docteur Christian DUPRAZ

MEMBRE INVITE DU JURY :

Madame le Docteur Julie HAESEBAERT

REMERCIEMENTS COMMUNS

A Monsieur le Professeur Alain MOREAU,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre avis et vos conseils avisés.

Soyez assurée de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Madame le Professeur Sylvie ERPELDINGER,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Soyez assurée de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Christian DUPRAZ,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vous avez su défendre nos intérêts au bon moment, lorsque cela était nécessaire.

Votre accompagnement, vos conseils et vos connaissances nous ont été précieux.

Nous vous adressons nos sincères remerciements et vous assurons de notre profond respect.

A Madame le Docteur Julie HAESEBAERT,

Nous te remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Tu nous a aidées tout au long de ce travail en nous apportant tes connaissances mais surtout en partageant ton expérience du milieu de la recherche. Une grande partie de ce travail n'aurait pas été possible sans toi. Merci de ta disponibilité et de ta confiance.

Pour tout cela, nous te témoignons notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

Aux médecins généralistes qui ont accepté de participer à cette étude,

Mesdames les Docteurs Anne-Marie BERNELIN, Geneviève BERSCHANDY, Marie-Clarence CHAIGNE, Pierre-Eric DANION, Charline DUCOEURJOLY, Sylvie EYSSAUTIER, Sophie FIGON, Marie FLORI, Marlène HERBIN-CHIROUZE, Céline HUMBERT-GIMENO, Jeanne GINDRE, Marie-Françoise LARUE, Sophie MARIN, Hélène MATHIEU, Cécile MORIN, Christèle PASSELEGUE, Corinne PERDRIX, Noémie ROLLAND, Christine SOLARD, Fanny TIERCELIN.

Messieurs les Docteurs Thomas BISSEAUD, Denis BOYER, Philippe BUFFLER, Gaëtan CALVOSA, Alain CLEMENT, Christian DUPRAZ, Jean-Jacques FEVRE, Alexandre GIRARD, Alain MOREAU, Christophe PIGACHE, Wilfried PLANCHAMP, Jean PRATS, Thomas PROBOEUF, Emmanuel VIRY.

Nous vous remercions pour votre participation indispensable à ce travail et à l'amélioration des pratiques en soins primaires.

Aux équipes du pôle IMER et de l'INSERM avec lesquelles nous avons travaillé,

A Blandine et Dominique pour votre aide, vos connaissances et votre soutien y compris (et surtout) dans les moments difficiles.

Aux ARC qui nous ont aidées au début de ce projet, Maggy BORSATO, Nicole BERTHOUX.

A Laurent MAGAUD, Nassima KAMAL pour votre aide dans l'avancée de DoViD.

Aux deux internes qui prennent le relais,

Sophie et Lucie, merci de continuer le travail que nous avons commencé pour que DoViD puisse aboutir !

REMERCIEMENTS DE CHARLOTTE

A mes Maître de stage,

Monsieur le Docteur Philippe BUFFLER,

Madame le Docteur Marie-Françoise LARUE,

Pour m'avoir fait découvrir la médecine générale chacun dans votre milieu, aussi intéressant et passionnant l'un qu'un l'autre. Merci pour le temps que vous passez à enseigner aux futurs médecins généralistes. Merci de leur donner envie d'exercer notre métier. Merci encore pour votre accueil.

Aux Médecins qui m'ont permis de débiter,

Les Docteurs Marie-Clarence CHAIGNE, Magali ER RAFIQI, Christine MOUNAYER, David BENGUIGUI, Gaëtan CALVOSA. Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour prendre en charge vos patients. Ces expériences de remplacements m'ont permis de progresser et de comprendre ce que je voulais faire dans ma pratique quotidienne.

Aux équipes hospitalières rencontrées pendant l'internat,

Aux services de gériatrie et de pédiatrie de Bourg en Bresse, au SMA de Vienne, au service de médecine polyvalente de Tarare, à l'unité 10 de l'hôpital cardiologique et aux équipes soignantes qui les composent. Merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant mes stages et qui me sert encore tous les jours.

A Sophie,

Merci de m'avoir fait confiance et de me permettre de débiter une belle aventure dans cette collaboration qui je l'espère durera longtemps !

A ma famille,

Maman,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci de toujours être là quand il faut et de toujours prendre le temps. Tu vois finalement ces premiers pas dans Rockefeller m'avaient bien marquée !

Pierre,

Merci d'être là, pour tes bons conseils, ta bonne (et parfois mauvaise) humeur ! Merci pour la relecture attentive et les corrections géographiques apportées.

Arthur,

Malgré toutes nos disputes, nos incompréhensions parfois, merci d'être mon petit frère. Je sais que ce n'est pas toujours facile pour toi mais quoi que tu penses je suis très fière de toi.

A mes grands parents,

Mamy et papou, merci d'avoir toujours été là, de tout ce que vous m'avez appris, pour la cuisine, le bricolage, l'art des sapins de Noël, Merci.

Papy Jean-Jacques, merci pour tout ce que tu m'as apporté, j'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui.

Zabeth, pour tous tes bons petits plats toujours réconfortants, pour ta présence.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines,

Pour tout le bonheur que vous m'apportez, pour tous les moments passés ensemble et à venir.

A Louise et Emma pour être mes petites sœurs jamais eues !

A Cathy pour être la meilleure tante et la meilleure marraine. A tonton Kaka pour être aussi dans le top des meilleurs tontons.

A Jean-Yves et Corinne, Camille et Manon et tous les autres...

A Nico,

Pour toute la patience dont tu as fait preuve, pour ta diplomatie, je sais que ce n'est pas facile tous les jours. Pour toutes les années passées et celles à venir et surtout pour le plus beau cadeau du monde ...Merci

A ma belle famille,

Anne et Max, Mathieu, Sylvain et Chiara. Merci pour votre présence aujourd'hui. Merci pour votre gentillesse et votre accueil qui me font me sentir comme dans ma propre famille.

A mes Amis,

A Julie,

Merci d'avoir tenu le coup ! Merci pour ton soutien dans les moments difficiles, merci pour les chardons, les déjeuners, petit-déjeuners et dîners de thèse (A quand le brunch !). Merci pour ton humour, ta patience. Mais surtout merci d'avoir su tempérer mon mauvais caractère.

A Cec et Clot,

Parce qu'après toutes ces années il faut bien le dire, on tient la palme de l'ancienneté. Je vous adore, restez comme vous êtes.

A ceux des toutes premières heures,

A l'époque de l'amphi Hermann et du Cha. Thomas, Priscool, Tsetse, Fred, Anne-Laure, Lionel. Nous avons réussi à garder le contact malgré la distance qui nous sépare et chaque année j'attends le mois de juin avec impatience !!

A mes Burgiens préférés,

Parce que je vous adore tous pour ce que chacun de vous m'apporte, pour les superbes souvenirs des moments passés ensemble à l'Hôtel Dieu. Chaque nouvelle réunion avec vous est une bouffée d'air frais !

Aux Croix-Roussiens,

Ceux des toutes premières heures : Mel, Dams, Chris. Merci de toujours être là. Merci de me donner l'occasion de garder les pieds sur terre et de parler d'autre chose que de médecine !

Et aux plus récents : Julien, Carole, Nanik, Léa, Nono, Coco, La Blonde, Lolo, Ghania, Céline...

REMERCIEMENTS DE JULIE

A Cédric, pour ton amour inconditionnel, ta patience, tes attentions, ta cuisine.

A Mathilde, pour être une petite fille exceptionnelle, je t'aime plus que tout au monde.

A maman, pour ton amour, ton soutien, ta disponibilité, ta gentillesse, ton sens de l'orientation ! nos fous rires (mini tortue...), merci de toujours être là quand j'ai besoin de toi, pour tes conseils toujours très justes.

A papa, pour les moments père/fille que tu me consacres (nos voyages annuels, Tramolé, les ACB, le golf...) tes « ou kon est ? », tu m'as fait découvrir la gastronomie et le bon vin !

A Céline, ma « presque jumelle » pour ta franchise, ton humour, pour tous nos souvenirs d'enfance, **à Yann** pour ta gentillesse.

A Marie, ma petite sœur d'amour pour ta gentillesse de « mini maman », **à Louis** pour tes attentions, ton weight conquest » et ton humour :)

A ma marraine Marie-thé, je sais que je peux toujours compter sur toi dans les moments importants.

A mon parrain Dominique, pour ta présence bienveillante à tous les grands moments de ma vie.

A mémé Jacqueline, mémé Ninette, mes tantes, oncles, cousins, cousines.

A ma belle-famille, **Pakie** et **Nathalie** merci d'être aussi présents pour Mathilde, **Paul, Eugénie, Vincent** et **Arthur, Florence** et **Mathieu**, à **Dominique**.

A Charlotte, tu as été ma co-interne pendant 12 mois : tant de souvenirs

(l'électrostimulation à tarare AÏE !! la découverte des cosmos au concert du CCA, l'écobuage, les capuccinos...), tes histoires de zumba, de Mito, de proprio, de patients... Ton assurance, ta bonne humeur et ta disponibilité m'ont été d'un grand soutien, merci pour l'accueil chez toi même le dimanche ! Je vous souhaite plein de bonheur à tous les 3...

Avec toi, ce travail de thèse a été plus facile, (et merci à la flèche jaune !)

A Marlène, pour ta confiance et ta gentillesse, à toute ta famille (**Manu, Théophile, Benjamin, Gabriel**) pour votre accueil et nos délires.

A Lucie, pour toujours être là quand j'ai besoin de toi (S.O.S Ariel), **à Yanis**.

A Anne-Laure, Fred, Livia, Julia, pour les apéros, les vacances, les restos et tous les bons moments.

A Blandine et Mathieu, pour notre amitié, l'aquagym et la verveine de Ginette !

A Brice, pour ton imagination débordante !! Merci d'avoir été un super chauffeur toutes les semaines pendant un an, vivement les voyages en jet privé ! **à Séverine et Corentin**

A Sophie, Thibault et Minnie, A Lucie, Romain et Elliot pour tous les moments partagés ensemble

A mes filleules **Caroline, Julia** et « **Surprise** »

Aux médecins qui m'ont donné envie d'être généraliste : **Claudine** dans tes vignes, **Evelyne & Didier** pour votre équilibre familial, **Laurence**.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Liste des Abréviations

AC : Autorité Compétente

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPI : Brief Pain Inventory

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CLGE : Centre Lyonnais des Généralistes Enseignants

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

CV : Curriculum Vitae

DMG : Département de Médecine Générale

DRC : Direction de la Recherche Clinique

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

DRIM : Disposition à la Recherche dans l'Interrégion Rhône-Alpes des Médecins généralistes

EI : Evénements Indésirables

EIG: Evénements Indésirables Graves

ENNS: Etude Nationale Nutrition Santé

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

HCL : Hospices Civils de Lyon

IOF : International Osteoporosis Foundation

IMER : Information Médicale Evaluation Recherche

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

NHS : National Health Service

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PV : Procès Verbal

RBM : Recherche Bio Médicale

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SF36 : Short Form health Survey

SFMG : Société Française de Médecine Générale

SHAM : Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles

UT : Unité Thérapeutique

WONCA : World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION | 6 |
| 1.1. HYPOVITAMINOSE D | 8 |
| 1.1.1 PREVALENCE | 8 |
| 1.1.2 FACTEURS DE RISQUE | 9 |
| 1.1.3 SYMPTOMATOLOGIE | 12 |
| 1.2. SURDOSAGE ET TOXICITE | 14 |
| 1.3. DOULEURS CHRONIQUES MUSCULO-SQUELETTIQUES | 15 |
| 1.3.1. DEFINITION | 15 |
| 1.3.2. EPIDEMIOLOGIE | 15 |
| 1.3.3. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE | 16 |
| II. PROTOCOLE | 17 |
| 2.1. OBJECTIFS | 17 |
| 2.1.1 OBJECTIF PRINCIPAL | 17 |
| 2.1.2 OBJECTIF SECONDAIRE | 17 |
| 2.2. MATERIEL ET METHODE | 17 |
| 2.2.1. POPULATION ETUDIEE | 18 |
| 2.2.2. DEROULEMENT DE L'ETUDE | 19 |
| III. DEMARCHES REGLEMENTAIRES | 21 |
| 3.1. FINANCEMENT | 21 |
| 3.2. ASSURANCE | 22 |
| 3.3. PROMOTEUR | 22 |
| 3.4 COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP) | 23 |
| 3.5 COMITE CONSULTATIF SUR LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION EN MATIERE DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE (CCTIRS) | 25 |
| 3.6 COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES (CNIL) | 26 |
| 3.7 L'AGENCE NATIONALE POUR LA SECURITE DU MEDICAMENT (ANSM) : AUTORITE COMPETENTE (AC) | 27 |
| IV. MISE EN PLACE DE L'ETUDE | 29 |
| 4.1 CIRCUIT DE GESTION DU MEDICAMENT | 29 |
| 4.1.1 FABRICATION | 29 |
| 4.1.2 CONDITIONNEMENT POUR ESSAI CLINIQUE | 29 |
| 4.1.3 DISTRIBUTION | 31 |
| 4.1.4 TRAÇABILITE | 31 |
| 4.1.5 DESTRUCTION | 32 |
| 4.2 CIRCUIT DE GESTION DES DONNEES | 32 |
| 4.2.1 CAHIER D'OBSERVATION : CASE REPORT FORM (CRF) | 32 |
| 4.2.2. PLATEFORME DE RANDOMISATION (ANNEXE 5) | 34 |
| 4.2.3. EXPLOITATION DES DONNEES (DATABASE) | 34 |
| 4.2.4. DOSSIER MEDICAL DU PATIENT INCLUS | 35 |
| 4.3 CIRCUIT DE GESTION DE PHARMACOVIGILANCE | 35 |
| 4.3.1 EVENEMENTS INDESIRABLES (EI) | 35 |
| 4.3.2 CENTRE ANTI-POISON | 36 |
| 4.4 CHOIX DES MEDECINS INVESTIGATEURS | 37 |
| 4.5 VISITES DE MISE EN PLACE SUR SITES | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 4.5.1 DEROULEMENT | 38 |
| 4.5.2 DOCUMENTS DE COMMUNICATION | 38 |
| 4.6 NEWSLETTERS | 39 |
| 4.7 MONITORING OU SUIVI DE LA RECHERCHE | 39 |
| V. RESULTATS PARTIELS ET INTERMEDIAIRES | 40 |
| 5.1 EFFECTIFS DE POPULATION | 40 |
| 5.1.1 PARTICIPATION DES MEDECINS INVESTIGATEURS | 40 |
| 5.1.2 TAUX D'INCLUSION | 41 |
| 5.1.3 PERDUS DE VUE | 42 |
| 5.2 CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON | 42 |
| 5.2.1. FACTEURS CONSTITUTIONNELS | 42 |
| 5.2.2. HABITUDES DE VIE | 44 |
| 5.3 DONNEES A L'INCLUSION | 46 |
| 5.3.1. VITAMINEMIE D | 46 |
| 5.3.2. REPARTITION ET CARACTERISTIQUES DES DOULEURS | 46 |
| 5.4 DONNEES A J90 | 47 |
| 5.4.1 VITAMINEMIE D | 47 |
| 5.4.2 EVOLUTION DES SIGNES ASSOCIES | 47 |
| 5.4.3 EVOLUTION DES DOULEURS | 47 |
| VI. DISCUSSION: LES LIMITES DE L'ETUDE | 49 |
| 6.1 RESULTATS DES QUESTIONNAIRES AUX MEDECINS | 49 |
| 6.1.1 LIEES AU PROTOCOLE | 49 |
| 6.1.2 LIEES AUX MEDECINS | 51 |
| 6.1.3 LIEES AUX PATIENTS | 51 |
| 6.2 DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES DIFFICULTES D'INCLUSION DE PATIENTS DANS DES ETUDES CLINIQUES EN MEDECINE GENERALE | 52 |
| VII. PROPOSITIONS D'AMELIORATION | 54 |
| 7.1 POUR DoVID | 54 |
| 7.2 POUR LA RECHERCHE EN MEDECINE GENERALE | 56 |
| VIII. CONCLUSIONS | 58 |
| IX. BIBLIOGRAPHIE | 60 |
| X. ANNEXES | 64 |

I. Introduction

De nombreux travaux concernant la vitamine D (25OH)D₃ ont été publiés ces dernières années. Il s'agit principalement de travaux épidémiologiques d'observation. Le Collège Universitaire de Médecine Générale de Lyon en a diligenté plusieurs dans le cadre de travaux de thèse (1–5). Ces travaux montrent non seulement une prévalence élevée de l'hypovitaminose D dans notre région mais aussi une association statistiquement significative à des douleurs musculo-squelettiques non systématisées (3–5).

En France, Chapuy et Al. ont réalisé l'enquête SUVIMAX en 1997. Elle recrutait 1569 volontaires sains, hommes et femmes de 35 à 65 ans venant de 9 régions différentes. Elle montrait que 54,8% d'individus avaient un taux de vitamine D inférieur à 60 nmol/L (24 ng/mL) (6). Plus récemment, l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) réalisée en 2006-2007 recrutait 1587 adultes. Elle montrait que la concentration moyenne en vitamine D dans l'échantillon était de 23 ng/ml ; 42,5% présentaient un déficit modéré à sévère (<20 ng/ml) et 4,8% un déficit sévère (<10ng/ml) (7).

Les douleurs musculo-squelettiques représentent une cause fréquente de consultation en médecine générale. Elles sont associées à une dépense de santé élevée. Elles sont souvent associées à une hypovitaminose D. Leur prise en charge par une supplémentation importante et prolongée diminue les dépenses de soins associées (8). De Torrente de la Jara et Al montraient une diminution statistiquement significative de la consommation d'antalgiques et des consultations aux urgences chez les patientes traitées (9).

Plusieurs autres études ont suggéré une amélioration de la symptomatologie douloureuse lors de la correction du déficit en vitamine D. Arvold et Al. en 2009 ont montré dans leur essai clinique randomisé en double aveugle, une amélioration des douleurs mais sans pouvoir retrouver de valeur statistiquement significative à l'exception du Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (10).

La vitamine D est un « médicament » peu onéreux qui a une très bonne tolérance clinique.

Les douleurs musculo-squelettiques chroniques (selon les critères de la SFMG) dans les populations de soins primaires ont une prévalence importante. Le retard diagnostique est souvent élevé, les demandes d'examens (biologiques, imagerie...) sont en inflation. Or une supplémentation est supposée apporter fréquemment, rapidement et à moindre coût une amélioration clinique des douleurs et de la qualité de vie des patients avec une réduction de l'engagement médico-économique.

Nous avons pour hypothèse que la correction de la carence en vitamine D améliore les douleurs musculo-squelettiques des patients en hypovitaminose D. Les recherches bibliographiques montrent qu'à ce jour aucun essai méthodologique rigoureux n'a pu le démontrer.

La Collaboration Cochrane de 2012 confirmait la nécessité d'essais cliniques randomisés en double aveugle dans ce domaine (11).

L'objectif principal de l'étude **D**ouleurs et **V**itamine **D** (DoViD) était d'évaluer, par le biais d'une étude pilote randomisée en double aveugle contre placebo sur cent patients, la faisabilité d'un essai de plus grande ampleur, multicentrique. L'objectif secondaire était l'analyse statistique intermédiaire des données concernant l'amélioration des douleurs musculo-squelettiques après traitement.

Le démarrage de l'étude pilote ayant été long, il est à ce jour impossible d'interpréter des données en nombre suffisant pour obtenir des résultats significatifs.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la faisabilité d'une étude en double insu en médecine de ville en décrivant les grandes étapes de sa mise en place.

L'objectif secondaire était de reporter des résultats partiels et intermédiaires.

1.1. Hypovitaminose D

L'hypovitaminose D a été définie comme un taux inférieur à 75 nmol/L.

Cependant, différents degrés ont été décrits dans l'hypovitaminose D se répartissant comme suit :

| | | |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Suffisance en vitamine D | 30 à 100 ng/mL | 75 à 250 nmol/L |
| Hypovitaminose D | < 30 ng/mL | <75 nmol/L |
| - <i>insuffisance en vitamine D</i> | 20,8 à 30 ng/mL | 52 à 75 nmol/L |
| - <i>déficit en vitamine D</i> | 12 à 20,8 ng/mL | 30 à 52 nmol/L |
| - <i>déficit sévère en vitamine D</i> | < 12 ng/mL | <30 nmol/L |

Tableau 1 : Définitions des degrés de l'hypovitaminose D (12).

1.1.1 Prévalence

En 2009, dans une revue de la littérature concernant la population mondiale, l'International Osteoporosis Foundation (IOF) montrait une véritable pandémie puisque les taux de vitamine D inférieurs à 75 nmol/L étaient répartis dans toutes les zones géographiques étudiées (Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Sud et Océanie). Cependant, les taux les plus bas, inférieurs à 25 nmol/L, étaient plus répandus dans les populations à risque notamment les personnes âgées ainsi qu'en Asie du Sud et au Moyen-Orient (13).

En France, Chapuy et Al. avec l'étude SUVIMAX ont retrouvé en 1997 chez 1569 sujets de 20 villes différentes que 75% des sujets avaient des taux inférieurs à 78 nmol/L (la valeur retenue dans l'étude étant la limite de l'apparition de l'hyperparathyroïdie) dont 14 % présentaient un déficit sévère (vitaminémie D inférieure à 30 nmol/L ou 12 ng/mL) (6).

Plus récemment, l'étude ENNS, retrouvait une concentration inférieure à 75 nmol/L chez 79% des hommes et 81% des femmes. Un déficit modéré (< 50 nmol/L) était retrouvé chez 36% des hommes et 49% des femmes alors qu'un déficit sévère (<25 nmol/L) était retrouvé chez 4% des hommes et 6 % des femmes (7).

En région Rhône-Alpes, le Dr Contardo-Bouvard retrouvait dans l'étude VESTAL, réalisée chez 196 femmes âgées de 19 à 49 ans, que 85,2% de femmes portant des vêtements couvrants avaient un taux inférieur à 30 nmol/L et que 39,3 % des femmes présentaient un taux inférieur à 30 nmol/L dans la population non couverte (5). Le Dr Belaïd, dans son travail de thèse sur les femmes portant des vêtements couvrants retrouvait également 82,5% de femmes présentant un taux inférieur à 30 nmol/L et 45,5% présentant un taux inférieur à 15 nmol/L (4).

Les études réalisées ces dernières années mettent en évidence l'existence d'une prévalence élevée de déficits sévères en vitamine D au niveau mondial mais également au niveau de la France et à plus petite échelle dans la région Rhône-Alpes. Bien que les raisons exactes du déficit en vitamine D ne soient pas établies, certains facteurs de risque ont déjà été mis en évidence (1).

1.1.2 Facteurs de risque

Trois types de facteurs de risques de déficit ont été identifiés au cours des études : les facteurs non modifiables tels que l'âge ou le lieu de naissance, les facteurs liés aux habitudes de vie et ceux liés à l'environnement (7).

- L'âge

L'âge est le premier facteur de risque à prendre en compte. Les extrêmes de la vie sont plus exposés au risque de carence. Les enfants ont été les premiers chez lesquels la carence en vitamine D a été mise en évidence avec le lien entre rachitisme et hypovitaminose D. Pratiquement disparu aujourd'hui en France grâce à la supplémentation systématique des nourrissons et à l'enrichissement du lait artificiel, il est encore présent dans de nombreux pays. Les personnes âgées sont également plus à risque d'hypovitaminose D du fait d'une diminution de la production endogène liée à l'âge.

- Le sexe

L'hypovitaminose D touche aussi bien les hommes que les femmes, cependant, il semble que les femmes présentent des taux plus bas (6,7,14). Le port de vêtements couvrants comme l'ont montré les Dr Contardo-Bouvard et Belaïd est un facteur majorant ce risque, de manière indépendante (4,5).

La grossesse et l'allaitement sont également considérés comme favorisant la carence en vitamine D et peuvent donc expliquer cette différence de répartition (15).

- L'IMC

L'obésité est un facteur de risque retrouvé de carence en vitamine D (16,17). La vitamine D est stockée au niveau des tissus adipeux ; l'obésité entraîne une séquestration diminuant sa biodisponibilité.

- Les phototypes

La mélanine présente dans la peau joue un rôle de barrière naturelle vis-à-vis du soleil en absorbant les UVB. Elle diminue la synthèse de vitamine D chez les sujets à peau foncée exposés à des latitudes insuffisantes. Chen et Al. ont démontré que les sujets de phototype II présentent une synthèse cutanée de vitamine D 5 à 10 fois plus abondante que les sujets de phototype IV (à peau très pigmentée) (18).

- Pathologies chroniques

L'insuffisance hépatique, lorsqu'elle est supérieure à 90% du fonctionnement, entraîne une incapacité à produire des taux suffisants de 25(OH) D₃. L'insuffisance rénale aux stades 4 et 5 (clairance inférieure à 30 mL/min) entraîne également une impossibilité de production de 1,25(OH)₂D associée à une hyperparathyroïdie secondaire responsable d'une atteinte osseuse (19). Les malabsorptions liées à des maladies inflammatoires (maladie de Crohn ou maladie cœliaque) ou secondaires à des chirurgies bariatriques, entraînent une diminution de l'absorption des apports alimentaires. Certaines maladies chroniques du fait des traitements associés, peuvent également favoriser le déficit. Les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs, les tri-thérapies anti VIH et les anticonvulsivants sont notamment impliqués (11,19).

- Le statut socio-économique

Dans les pays en voie de développement, un haut niveau socio-économique est associé dans la plupart des études à une diminution de la prévalence d'hypovitaminose D.

Dans les pays industrialisés, les études à ce sujet sont plus rares. On peut cependant souligner que quelques thèses lyonnaises retrouvent le fait de bénéficier de la CMU (Couverture Mutuelle Universelle), témoin indirect des revenus financiers d'un foyer, comme facteur de risque significatif d'hypovitaminose D (14).

- L'exposition solaire

Elle modifie la production de vitamine D qu'elle soit liée au lieu de vie c'est à dire à la latitude ou bien aux habitudes d'exposition. La production cutanée de vitamine D est effective uniquement pour des longueurs d'ondes d'UVB allant de 290 à 315 nm. En France ces caractéristiques d'ensoleillement ne sont présentes que de juin à octobre et uniquement lorsque le soleil est au zénith (7,18). Ceci explique que l'étude ENNS retrouvait des déficiences plus fréquentes de février à mai et dans les zones de résidence de moindre ensoleillement (7). Chapuy et Al. dans l'étude SUVIMAX trouvaient également une différence significative selon les latitudes, les taux les plus bas étant retrouvés pour les régions du Nord et du Centre (6).

Indépendamment de la latitude, certaines recommandations d'exposition solaire liées à la prévention des cancers cutanés : utilisation de crème solaire et éviction des heures chaudes (10 à 15h), expliquent partiellement l'augmentation des carences en vitamine D (19). Le port de vêtements couvrant entraînant une forte diminution voire une absence d'exposition solaire a aussi été identifié comme facteur de risque (4,5).

1.1.3 Symptomatologie

- Musculo-squelettique

La symptomatologie la plus anciennement connue de la carence en vitamine D est le rachitisme. Découvert par Sniadecki en 1822, il a ensuite fallu plus de 100 ans pour mettre en évidence sa guérison et sa prévention par la supplémentation systématique et par l'exposition solaire.

L'ostéomalacie est décrite comme l'équivalent chez l'adulte du rachitisme chez l'enfant. Elle entraîne des douleurs osseuses touchant plutôt les os long et non les articulations. Elle est associée à une faiblesse musculaire notamment au niveau proximal (16).

La carence en vitamine D chronique induit une hyperparathyroïdie secondaire responsable à long terme d'une ostéoporose.

Plusieurs études récentes ont montré l'association entre carence en vitamine D (en dehors de l'ostéomalacie) et douleurs musculo-squelettiques diffuses. Plotnikoff et Al. en étudiant 150 patients présentant des douleurs musculo-squelettiques non spécifiques retrouvaient que 93% des patients présentaient une vitaminémie D inférieure à 20 ng/mL (20).

Une des explications évoquée à ces douleurs semble être que l'hyperparathyroïdie secondaire au déficit en vitamine D entraîne un défaut de minéralisation de la matrice osseuse. Celle-ci devient spongieuse absorbant les liquides et crée une augmentation de pression sous le périoste. Cela entraîne une douleur du fait de sa forte innervation sensitive.

La découverte du récepteur de la vitamine D (VDR) au niveau musculaire est cohérente avec l'hypothèse des douleurs musculaires secondaires à la carence en vitamine D (17).

La carence en vitamine D est associée à une faiblesse musculaire possiblement responsable d'une augmentation du nombre de chutes, notamment chez le sujet âgé. Bischoff Ferrari et Al. ont réalisé une méta-analyse en 2010 qui incluait 8 essais randomisés en double aveugle soit 2426 patients. Celle-ci objectivait une amélioration statistiquement significative du risque de chute pour des doses de supplémentation d'au moins 700 UI/ jour permettant d'obtenir des taux de vitamine D entre 75 et 100 nmol/L (21).

- Extra-osseuse

Ses effets sont moins bien documentés mais les récepteurs de la vitamine D sont présents dans de nombreux tissus tels que le sein, la prostate, le cerveau et le colon ainsi que sur certaines cellules du système immunitaire. La 1,25(OH)₂D contrôlerait de nombreux gènes régulant l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose notamment au niveau de cellules tumorales (15). Une association entre le déficit en vitamine D et la survenue de certains cancers a été évoquée. En 1941, Apperly avait déjà mis en évidence une mortalité par cancer augmentée dans le nord des Etats-Unis par rapport au Sud. Plus récemment, en 2006, Kricker et Armstrong ont confirmé dans leur revue de la littérature l'existence d'un lien entre exposition solaire et prévalence des cancers du colon, du sein et de la prostate. Certaines études plus récentes ont même suggéré une diminution de la fréquence des lymphomes non Hodgkinien ainsi qu'une amélioration de la survie suite au diagnostic de mélanome chez les patients plus souvent exposés au soleil (22).

Sur le plan cardiovasculaire, la 1,25(OH)₂D inhibe la synthèse de rénine, augmente la production d'insuline et la contractilité myocardique (15). Les études observationnelles suggèrent que le déficit en vitamine D favoriserait l'hypertension et les maladies cardiovasculaires.

Enfin, le récepteur de la vitamine D ainsi que la 1- alpha hydroxylase ont été retrouvés au niveau des cellules du système immunitaire, ce qui a amené les chercheurs à étudier un éventuel effet de la vitamine D sur les maladies auto-immune et les infections (23).

Les études National Health Service (NHS) et NHS II, ont respectivement suivi sur 20 et 10 ans, 92 253 femmes infirmières américaines pour la première et 95 310 pour la seconde. Elles ont retrouvé une augmentation significative de l'incidence de sclérose en plaque chez les femmes non supplémentées par rapport aux femmes prenant au moins 400 UI/ jour de vitamine D (24). En Finlande, une étude d'observation menée sur 10 366 enfants, de leur naissance à leurs 31 ans, retrouvait un risque trois fois plus important de développer un diabète de type 1 pour les enfants ayant présentés un rachitisme. A l'inverse, les enfants ayant reçu une supplémentation de 2000 UI/jour présentaient 78% de diabète de type 1 en moins (25).

Ces études épidémiologiques sont avant tout observationnelles sans possible conclusion.

1.2. Surdosage et toxicité

La surexposition solaire n'entraîne aucun surdosage. En cas d'excès de prévitamine, les UVB transforment celle-ci en composé inactif (17).

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare et ne peut se faire que par voie exogène. Elle apparaît pour des doses de supplémentation très élevées, bien supérieures aux doses recommandées (15). Pour des concentrations sériques de 25(OH)D₃ jusqu'à 240 nmol/L il n'est pas constaté d'hypercalcémie secondaire. Ces concentrations ne sont atteintes que pour des posologies de 10 000 UI/ jour pendant plusieurs jours voire semaines. Elles sont bien inférieures aux posologies pour lesquelles sont attendus les premiers bénéfices.

Le surdosage en vitamine D entraîne des conséquences liées à l'hypercalcémie secondaire. L'hypercalcémie se manifeste par une anorexie, des nausées, une constipation, une polyurie, une asthénie, des céphalées, un amaigrissement et éventuellement une hypertension.

En 2007 Hathcock et Al. dans leur revue de la littérature, définissaient une nouvelle limite supérieure tolérable à 250 µg/jour (soit 10 000 UI/ jour) (26). La méta-analyse de Bischoff-Ferrari et Al. en 2011 montrait que les apports quotidiens pour obtenir une concentration sérique satisfaisante chez la plupart des adultes étaient plutôt aux alentours de 1800 à 4000 UI / jour de vitamine D (21). L'Académie nationale de médecine dans son rapport en 2012 rejoint ces recommandations (23). Elle précise cependant qu'aucune étude sur les effets secondaires au long cours n'a été réalisée à ce jour. Le GRIO reste sur des recommandations de 800 à 1200 UI/ jour (21,23,27). Toutes ces posologies demeurent supérieures aux apports nutritionnels conseillés en France qui datent de 2001 et recommandent un apport de 200 UI/ jour de vitamine D.

L'hypercalciurie secondaire peut quant à elle entraîner des lithiases. Cependant, parmi les nombreux essais ayant étudié les effets secondaires, peu ont retrouvé un problème de lithiase rénale. Bischoff-Ferrari et Al. dans leur méta-analyse en 2011 ne retrouvaient cet effet secondaire que dans le Women Health Initiative (WHI), étude observationnelle de très grande ampleur.

Mais dans cette étude était préconisée une supplémentation conjointe vitaminocalcique (400 UI quotidienne de vitamine D associée à 1000 mg de calcium) (21).

L'hypothèse est que le risque lithogène est lié à la supplémentation calcique associée. Le GRIO recommande cependant une surveillance de la calciurie en cas de supplémentation et plus particulièrement chez les patients connus lithiasiques, ou présentant une hypercalciurie ou une granulomatose (27).

1.3. Douleurs chroniques musculo-squelettiques

1.3.1. Définition

Les douleurs chroniques musculo-squelettiques non systématisées sont définies comme des douleurs touchant les os et/ou les muscles, diffuses, généralisées, quotidiennes évoluant depuis au moins 3 mois, et ne relevant pas d'une étiologie particulière.

1.3.2. Epidémiologie

Les douleurs musculo-squelettiques sont une des principales causes d'invalidité dans le monde (toutes causes confondues). Une étude téléphonique réalisée chez 46 000 patients dans 16 pays d'Europe a montré que 20% des adultes souffraient de douleurs chroniques. La localisation la plus fréquente étant le dos (24%) (28). Aux Etats-Unis, la douleur est la troisième cause d'absentéisme. Elle est à l'origine d'une dépense de 50 milliards de dollars (29). En France, en 2002 les problèmes ostéo-articulaires arrivent en troisième position dans la Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM). Cela représente 9% de la CSBM, déduction faite des dépenses de prévention, soit 9,7 milliards d'euros (30).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la douleur est la cause la plus fréquente de consultation médicale (29).

Selon l'observatoire de la Société Française de Médecine Générale, les consultations liées à ce type de douleurs représentent environ 5% des consultations de médecine générale.

1.3.3. Diagnostic et prise en charge

Devant des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées, un bilan étiologique est en général diligent. Très souvent l'ensemble des résultats est négatif : les douleurs sont alors étiquetées « fonctionnelles ». Cela génère un retard important de diagnostic et de prise en charge. De Torrenté de la Jara et Al. ont réalisé en 2006 une étude chez les femmes demandeuses d'asile souffrant de douleurs musculo-squelettiques et carencées en vitamine D. Ces patientes avaient en moyenne attendu 2,53 ans avant que le diagnostic de déficit en vitamine D soit posé. Chez 90,9% d'entre elles la somatisation avait été évoquée comme cause des douleurs (9).

Cette absence de diagnostic génère des examens complémentaires inutiles. Les traitements prescrits sont nombreux. Outre le risque iatrogène, les dépenses engendrées sont importantes.

Dans leur étude, De Torrenté de la Jara et Al. ont montré qu'une prise en charge par supplémentation des femmes douloureuses et carencées permettait une disparition des douleurs chez 66,7% (n=22) d'entre elles. Il existait également une diminution statistiquement significative du nombre de consultations en urgence ainsi que des prescriptions d'antalgiques (9).

Dans une autre étude réalisée en 2003 chez 360 hommes et femmes de 15 à 52 ans, Al Faraj et Al Mutairi ont montré que la supplémentation en vitamine D jusqu'à correction du déficit entraînait une disparition des lombalgies chez la totalité des patients (31).

Ces études demeurent des études d'intervention de faible valeur méthodologique. En 2009, Arvold et Al. ont réalisé un essai clinique randomisé en double aveugle chez 100 patients présentant un déficit en vitamine D. Cet essai a montré une amélioration du FIQ statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe placebo mais sans amélioration sur les douleurs. Le FIQ est utilisé pour évaluer l'impact des douleurs dans la vie quotidienne pour les patients atteints de fibromyalgie (10).

II. Protocole

2.1. Objectifs

2.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la faisabilité d'une étude en double insu en médecine générale, en listant les grandes étapes.

2.1.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire est de réaliser une analyse partielle des résultats à 9 mois du début du recrutement. Il s'agit de quantifier à 3 mois l'évolution de l'intensité des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et l'évolution de la vitaminémie D chez des patients de 18 à 55 ans présentant une hypovitaminose initiale.

2.2. Matériel et méthode

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé en double insu *versus* placebo. Les patients de notre population ont été randomisés via la plateforme *Medsharing*. Le groupe traité a reçu une supplémentation en vitamine D : 600 000 UI de *Cholécalciférol* (vitamine D3) *per os*: 200 000 UI à J1, J15 et J30. Le groupe contrôle : un placebo identique en présentation et dispensation au *Cholécalciférol*.

Nous avons étudié l'évolution du questionnaire sur la douleur Brief Pain Inventory (BPI), du questionnaire sur la qualité de vie Short Form Health Survey 36 (SF36), de la consommation de soins (consultations médicales et paramédicales, consommation d'antalgiques, nombre de jours d'arrêts de travail...).

Le critère de jugement principal était l'évolution de la question 5 du Brief Pain Inventory (BPI) portant sur la douleur en général. Une diminution de un point était considérée, par le comité scientifique de l'étude, comme cliniquement significative.

2.2.1. Population étudiée

- Critères d'inclusion
 - Age compris entre 18 et 55 ans
 - Douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées évoluant depuis au moins 3 mois
 - Vitamine D < 20.8 ng/ml (52 nmol/L)

- Critères de non inclusion
 - Traitement par vitamine D en cours ou dans les 3 mois précédents
 - Grossesse ou allaitement
 - Origine connue des douleurs (rhumatisme inflammatoire chronique, arthrose, algodystrophie, fibromyalgie, douleurs post-traumatiques)
 - Ostéoporose ou ostéopénie non traitée
 - Pathologies chroniques (insuffisance hépatique, insuffisance rénale)
 - Malabsorption (maladie cœliaque, maladie de Whipple, dérivation intestinale, syndrome de l'intestin court, maladie inflammatoire chronique de l'intestin...)
 - Dysthyroïdie ou dys-parathyroïdie non contrôlée
 - Pathologie paranéoplasique, cancer, lymphome
 - Maladie granulomateuse (sarcoïdose)
 - Hypercalcémie ou vulnérabilité à l'hypercalcémie
 - Hypercalciurie
 - Intolérance au produit testé ou à un excipient
 - Difficulté de compréhension
 - Incapacité légale ou capacité légale limitée
 - Non bénéficiaire de la sécurité sociale
 - Refus du patient

2.2.2. Déroulement de l'étude

Différents intervenants ont participé à l'inclusion et au suivi du patient depuis la phase de recrutement jusqu'à la fin d'étude. Les principales étapes et le rôle des différents acteurs sont résumés dans les figures suivantes.

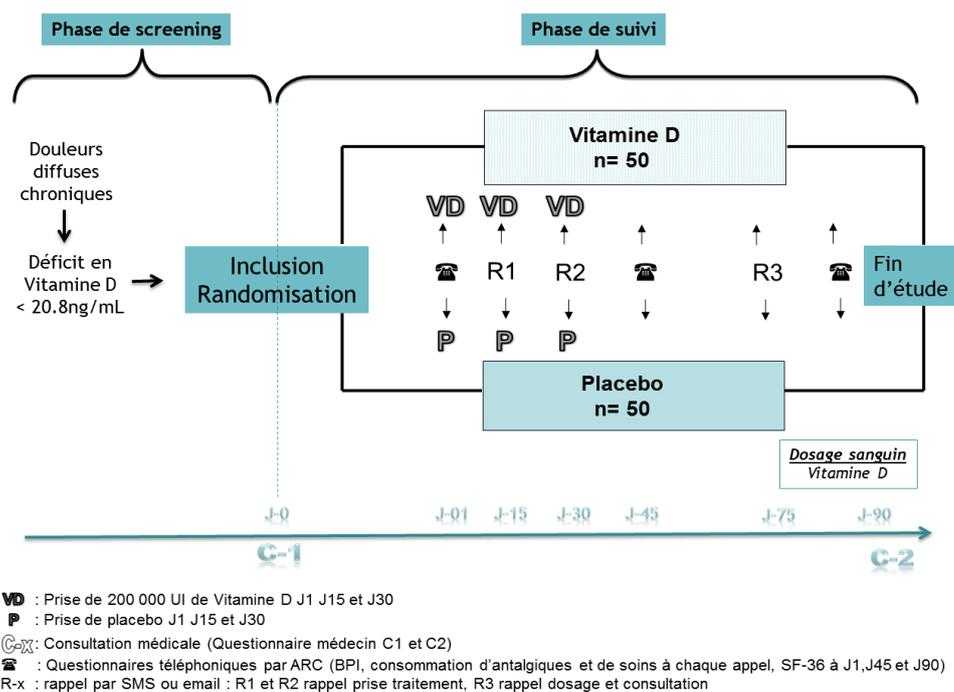


Figure 1 : Résumé des principales étapes de l'étude

| | | |
|--------|--------------------------------------|---|
| J0 | C-0 Pré-inclusion | - Repérage du patient - Notice d'information - Biologie habituelle + vitamine D et calcémie |
| J1 | C-1 Inclusion | - Signature consentement - Questionnaires médicaux - Remise du « carnet patient » - Remise des traitements |
| J80/90 | D-2 Dosage sanguin vitamine D | |
| J90 | C-2 Fin d'étude | - Questionnaires médicaux - Rendu du « carnet patient » - Mise en place d'un suivi si nécessaire - Déclaration évènement indésirable si besoin |

Tableau 2 : Rôle du médecin investigateur

| | | |
|--------------|--|--|
| J1, J45, J90 | Appels téléphoniques par l'ARC pour suivi de l'étude | - Questionnaires BPI, consommation d'antalgiques et de soins - Questionnaire SF36 à J1 et J90 |
| J1, J15, J30 | Envoi de SMS ou email pour prise de la vitamine D | - Rappel de la prise des ampoules de vitamine D à J15 et J30 |
| J75 | Envoi de SMS ou email pour rappel de la biologie | - Rappel de la réalisation de la biologie à J80/90 |

Tableau 3 : Rôle de l'Assistant de Recherche Clinique (ARC)

Exemple de SMS ou mail :

J 15/30 :

Bonjour, c'est aujourd'hui que vous devez prendre vos 2 ampoules de traitement. N'oubliez pas de le noter en page 4 de votre cahier bleu et de conserver les ampoules vides. Cordialement. L'équipe DoViD

J 45:

Bonjour, il faudrait que je vous appelle pour le questionnaire J45 de l'étude DoViD idéalement le --/--/---- Dites moi à quelle heure je peux vous joindre. L'idéal serait que vous le remplissiez déjà chez vous dans le cahier bleu, ça ira plus vite ! Cordialement. L'équipe DoViD

J 75 :

Bonjour, pour l'étude DoViD, il faudrait voir votre médecin avant le --/--/---- et faire la prise de sang quelques jours avant le rendez-vous. Il reste le dernier questionnaire à faire sur le cahier bleu, dites-moi quand je peux vous appeler pour recueillir les informations ?

NB : il est primordial de ne pas avoir le résultat de la prise de sang pour répondre aux questions.

*N'oubliez pas de rapporter votre cahier bleu et les ampoules vides lors de cette consultation
Cordialement, l'équipe DoViD*

III. Démarches réglementaires

Le Code français de santé publique définit la Recherche BioMédicale (RBM) comme une "recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales". Elle est autorisée en France, sous réserve du respect des dispositions des articles L.1121-1 et suivants du Code de la santé publique (Loi Huriet-Serusclat).(32)

Avant toute démarche il est indispensable de réaliser un synopsis de l'étude. Il s'agit de la carte d'identité et de visite de l'étude : la concision, la précision et l'exhaustivité sont ici requises.

Pour DoViD, nous avons réalisé ce synopsis en octobre 2012 (*annexe 1*)

3.1. Financement

La première étape de la recherche en médecine est d'en trouver le financement. La difficulté d'obtenir des financements publics ou privés pour la recherche en médecine générale nécessite de collaborer avec un pôle de recherche.

Pour DoViD, le projet a d'abord été soumis au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national en 2012. Il s'agissait d'une étude multicentrique (Paris, Reims, Poitiers, Lyon) avec un suivi des patients sur 12 mois. Le PHRC a été refusé. En 2013 une nouvelle lettre d'intention a été envoyée, en prenant en compte les remarques. Le retour a été une fois de plus négatif. Nous avons à nouveau soumis le projet au PHRC en 2014, à chaque fois en le modifiant pour mieux répondre aux remarques qui avaient été faites.

Parallèlement, deux appels d'offres ont été lancés : l'un à la fondation de France qui gère les projets de recherche, l'autre à une assurance privée, APICIL. Cette dernière demande a été faite courant 2012 et un financement de 39 000 euros approuvé en 2013. Le Collège Lyonnais des Généralistes Enseignants (CLGE) a complété ce financement à hauteur de 5000 euros.

3.2. Assurance

Une assurance est contractée par le promoteur pour indemniser les éventuelles conséquences dommageables dans la Recherche BioMédicale (RBM).

Pour DoViD, l'attestation SHAM (Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle) a été délivrée le 30.04.2013. Ce choix s'est imposé à nous car il s'agit de l'assurance habituellement contractée par notre promoteur.

3.3. Promoteur

Le promoteur est une personne physique ou morale qui a la charge de soumettre un protocole de recherche aux différentes instances :

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour les aspects réglementaires : Autorité Compétente (AC)
- Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les aspects éthiques
- Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) lorsque la recherche implique la constitution d'un fichier de données personnelles.

Il indique si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.

Il prend en charge les frais supplémentaires liés à la mise en œuvre du protocole de recherche (fournitures, examens...).

Il s'assure que la recherche clinique est enregistrée dans un répertoire international des recherches cliniques, étape indispensable pour toute publication dans les journaux à comité de lecture.

Il vérifie la conformité de la recherche avec les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) françaises ou internationales.

Il missionne un Attaché de Recherche Clinique (ARC) pour assurer le monitoring qui a pour but de vérifier que toutes les données recueillies sont exactes, complètes et en accord avec les documents sources.

Le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP de toute modification substantielle apportée au protocole de recherche (par un amendement) et de tout Evènement Indésirable Grave (EIG) se produisant au cours de la recherche.

Il autorise le début d'étude après avoir vérifié que toutes les étapes réglementaires sont validées.

Pour DoViD, nous avons choisi comme promoteur les Hospices Civils de Lyon (HCL). Ceci a facilité de nombreuses démarches, notamment au niveau de l'obtention d'une assurance pour l'étude. Par ailleurs, les HCL travaillent de manière régulière sur des essais cliniques ce qui nous a permis de bénéficier de l'expérience du pôle IMER pour toutes les démarches administratives et la constitution des dossiers.

La recherche clinique DoViD a été enregistrée à *Clinical Trials*.

L'ensemble des autorisations réglementaires a été obtenu le 13.12.2013 au cours d'une réunion avec la Direction de la Recherche Clinique (DRC) des HCL et le pôle IMER.

3.4 Comité de Protection des Personnes (CPP)

Tout promoteur est tenu de soumettre un protocole de recherche de qualité avant le début de l'étude à un CPP désigné de manière aléatoire par la commission nationale. Il ne peut solliciter qu'un avis par projet de recherche.

Chaque modification substantielle du protocole doit faire l'objet d'un amendement qui sera validé ou non au cours d'une commission mensuelle.

Le Comité de Protection des Personnes rend un avis décisionnel sur les projets de recherche biomédicale portant sur les médicaments et les dispositifs médicaux (33).

Son avis porte sur les conditions de validité de la recherche au regard de :

- La protection des personnes notamment des participants.
- L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé.
- La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion.

- La nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion.
- La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions.
- L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.
- La qualification du ou des investigateurs : chaque médecin investigateur doit rédiger un CV détaillé.
- Les montants et les modalités d'indemnisation des participants.
- Les modalités de recrutement des participants.

Il existe plusieurs CPP pour la région Rhône-Alpes.

Son délai de réponse est de 35 jours (ou 60 jours après modifications du protocole) suivant le dépôt du dossier.

L'absence de réponse au terme de ce délai vaut un avis défavorable.

Pour DoViD, la première soumission a été faite en avril 2012, au départ pour une étude pilote non randomisée du fait d'un manque de budget. En juin 2013, un financement complémentaire ayant été trouvé, nous avons finalement pu soumettre un projet d'étude en double aveugle contre placebo.

Du fait des délais de réponse, le démarrage de l'étude a été décalé à la fin du mois de mars 2013. Après concertation il a été décidé de reporter le début de l'étude à l'automne 2013 afin de ne pas être en période d'ensevelissement et d'optimiser les inclusions de patients en hypovitaminose D.

En septembre 2013 nous avons reçu un avis favorable pour le protocole.

Plusieurs amendements au protocole ont été soumis :

- Pour autoriser les médecins à appeler eux même les patients.
- Pour déclarer de nouveaux médecins investigateurs.
- Pour prolonger la période d'inclusion du 30.04.2014 au 31.07.2014.
- Pour abaisser le délai d'absence de prise de vitamine D à 3 mois au lieu de 6 mois (critère majeur d'éligibilité).
- Pour augmenter l'âge des patients inclus de 50 à 55 ans (critère majeur d'éligibilité).

3.5 Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS)

Son rôle est d'éclairer la CNIL.

Pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel, un CCTIRS rend des avis sur la méthodologie de la recherche et la nécessité du recours à des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche (34).

Il est composé de 15 membres (médecins ou scientifiques) compétents, qui se réunissent toutes les 4 semaines (sauf au mois d'Août).

Depuis 2006, il existe une procédure de déclaration simplifiée afin de simplifier les formalités. Il s'agit de la « méthodologie de référence » pour laquelle l'identification de la personne doit se limiter à un numéro d'ordre ou un code alphanumérique.

Son délai de réponse est de 1 mois suivant le dépôt du dossier.

Il rend un avis favorable ou défavorable souvent associé à des recommandations qui doivent aider le demandeur à améliorer son protocole avant de l'adresser à la CNIL.

Pour DoViD, nous avons envoyé une demande en parallèle de celle envoyée au CPP le 23.01.2013. Le dossier de soumission a été finalisé le 22.05.2013. Nous avons reçu un avis favorable et une réponse écrite le 26.09.2013.

Nous n'avons pas pu profiter de la procédure simplifiée de déclaration dite « méthodologie de référence » car nous avons contacté les patients par téléphone, SMS ou mail, il y a donc intervention de données nominatives complètes et pas seulement de leurs initiales.

3.6 Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Elle est chargée de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'Homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques. Elle exerce ses missions conformément à [la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978](#) qui la qualifie d'autorité administrative indépendante.

En fonction de l'avis du CCTIRS, la CNIL pourra ou non se prononcer sur la nécessité de déroger au secret professionnel qui protège les données de santé à caractère personnel et autoriser le traitement de données proposé. Elle donne une autorisation et non plus un avis.

Son délai de réponse est de 2 mois.

L'absence de réponse passé ce délai vaut une réponse positive.

Pour DoViD, le dossier a été soumis mi octobre 2013 par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) pour autoriser le recueil de l'identifiant des patients et ses coordonnées téléphoniques. Une autorisation a été réceptionnée le 21.01.2014 donnant son accord pour que les données concernant les patients soient collectées par téléphone sous condition que la conservation des données nominatives se fasse séparément des données de santé pour garantir la confidentialité.

3.7 L'Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament (ANSM) : Autorité Compétente (AC)

Elle s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS) dont elle a repris les missions, droits et obligations.

Elle a deux missions centrales :

- Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients.
- Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'ANSM s'assure que le médicament employé au cours de la recherche bénéficie d'une AMM, vérifie que l'on n'en sort pas ou le cas échéant que le rapport bénéfique/risque est acceptable pour le patient (35).

Elle s'assure également que la méthode employée est fiable.

Elle vérifie l'étiquetage des médicaments employés pour la recherche clinique biomédicale.

Elle a un pouvoir de suspension ou d'interdiction de l'essai clinique.

L'ANSM peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.

Son délai de réponse est de 60 jours.

L'absence de réponse passé le délai vaut une réponse négative sauf autorisation expresse de l'ANSM.

Pour DoViD, une demande a été envoyée en parallèle de celle du CPP et du CCTIRS le 23.01.2013. L'autorisation de recherche a été délivrée le 16.07.2013. L'accord courait à partir du 09.08.2013.

Nous avons également bénéficié d'une autorisation de modification substantielle concernant l'amendement n°3 le 24.02.2014 (abaissement du délai d'absence de prise de vitamine D à 3 mois au lieu de 6 mois).

Concernant le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), en juin 2012, l'ANSM nous a demandé de justifier l'absence de bilan phosphocalcique initial et de

surveillance de la calciurie. Nos arguments étaient : l'âge jeune des patients, leur absence d'antécédent, l'insuffisance ou carence en vit D et la répartition de la supplémentation en 3 prises espacées.

| ORGANISME | DELAI DE REPONSE | REPONSE | OU LE TROUVER ? |
|-----------|------------------|--|---|
| CPP | 35 jours | Absence = défavorable | http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/comites/coordonnees.htm |
| CCTIRS | 30 jours | Favorable ou Défavorable + recommandations | http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/84/2/20842.pdf |
| CNIL | 60 jours | Absence = favorable | http://www.cnil.fr/les-themes/sante/ |
| ANSM | 60 jours | Absence = défavorable | http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/(offset)/5 |

Tableau 4 : Résumé des organismes à contacter

IV. Mise en place de l'étude

Pour la mise en place de toute étude, il existe un référentiel à respecter appelé les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

4.1 Circuit de gestion du médicament

Notre étude a eu lieu en cabinets de médecine générale, ce qui a posé plusieurs problèmes n'existant pas dans les études menées en structure hospitalière. En effet, nous ne disposions pas de « pharmacie centrale » et les unités de traitements (UT) ont été conservées séparément dans chaque centre, c'est à dire dans chaque cabinet médical. Le problème de la gestion des UT et de leur traçabilité n'en a été que plus important.

4.1.1 Fabrication

Les UT (verum et placebo) ont été fabriquées par un laboratoire pharmaceutique.

Avant l'utilisation dans le cadre de l'étude, il faut obtenir :

- Un certificat de conformité
- Un certificat d'analyses qui certifie la nature du traitement

Pour DoViD, nous avons choisi le laboratoire *CRINEX* pour la fabrication des UT. Le certificat de conformité a été obtenu le 20.02.2013 et le certificat d'analyses le 04.04.2013.

4.1.2 Conditionnement pour essai clinique

L'arrêté du 24 mai 2006 fixe le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux. Celui ci doit garantir la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permettre l'identification du produit et de la recherche biomédicale, et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental (Article R. 5121-16 du CSP). Il est vérifié par l'ANSM.

Si le conditionnement primaire se présente sous la forme de conditionnement de petite taille (ex : ampoules), sur lesquelles tous les éléments obligatoires ne peuvent pas figurer, le conditionnement extérieur (boîte) comporte une étiquette avec ces éléments d'information et le conditionnement primaire (ampoule) doit néanmoins comporter les éléments suivants :

- Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur.
- Voie d'administration, identification du produit et son dosage.
- Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement.
- Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherche, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs.
- Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou numéro de traitement et, le cas échéant, numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.

Le conditionnement extérieur comportera en plus :

- Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit).
- Mention " Pour recherche biomédicale uniquement " ou une mention similaire.
- Conditions de stockage.
- Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année.
- Mention " Ne pas laisser à la portée des enfants ", sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

Pour DoViD, le conditionnement a été assuré par la société *D2M santé*. Il a été décidé que les ampoules seraient présentées sous forme de boîte ou « unité thérapeutique » contenant chacune un chevalet de 6 ampoules.

Initialement, 130 chevalets de 6 ampoules (65 verum et 65 placebo) ont été fabriqués par le laboratoire. En octobre 2013, suite à l'avis des équipes de statisticiens, pour pouvoir stratifier en deux groupes (carence ou déficit) et conserver l'imprévisibilité de la randomisation, il a fallu livrer 8 boîtes aux médecins investigateurs et donc augmenter le nombre d'UT conditionnées.

4.1.3 Distribution

Il convient de réaliser des appels d'offres auprès de prestataires de services afin de négocier des devis. Un contrat est ensuite signé entre le commanditaire de l'étude et le transporteur. Il doit être convenu avec le transporteur du circuit de livraison.

Pour DoViD, nous avons choisi le transporteur *D2M santé*. Le contrat a été signé le 18.11.2013. Nous avons dû lui transmettre les coordonnées des différents cabinets médicaux.

La multiplicité des sites a nécessité une organisation particulière et les UT n'ont été distribuées qu'à partir du 17.12.2013. Ceci a retardé le début des inclusions.

4.1.4 Traçabilité

Pour confirmer la bonne réception des UT, le médecin investigateur a dû compléter un accusé de réception et le renvoyer par fax ou mail au transporteur.

Afin de suivre les UT et leur répartition entre les patients, les étiquettes des boîtes des UT, précisant le numéro de lot, étaient détachables. Ceci a permis lors de l'inclusion du patient et après attribution du numéro de lot par randomisation de les coller dans les cahiers d'observations des médecins.

4.1.5 Destruction

En fin d'étude, les ampoules vides et pleines doivent être détruites. Un certificat de destruction est alors délivré.

Pour DoViD, le transporteur *D2M santé* se déplacera en fin d'étude dans tous les centres afin de récupérer les ampoules rapportées au médecin investigateur par le patient lors de la deuxième consultation et les détruira.

Les UT qui n'auront pas été distribuées seront également détruites.

4.2 Circuit de gestion des données

Les documents et données essentiels aux recherches biomédicales doivent être conservés 15 ans (arrêté du 11/08/2008).

4.2.1 Cahier d'observation : Case Report Form (CRF)

Il s'agit d'un document, quel que soit son support (informatique ou papier), destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. C'est également une sorte de « check list » pour que chaque acteur de l'étude puisse vérifier à chaque étape que rien n'a été oublié.

Une fois la version finale adoptée, il est nécessaire de réaliser des devis auprès d'imprimeurs afin de signer un contrat.

Pour DoViD, le format papier a été choisi pour les CRF. Ils ont été imprimés en dyptiques conditionnés dans des classeurs ce qui a permis de conserver un exemplaire chez le médecin investigateur et de récupérer un exemplaire pour la saisie des données. Il y en a 3 versions différentes : un pour l'investigateur, un pour l'ARC et un pour le patient.

Les CRF ont été revus à plusieurs reprises afin de simplifier les tâches incombant à l'ARC. En septembre 2012, lors des premiers essais, l'ARC devait téléphoner au patient à 7 reprises tous les 15 jours soit 700 appels sur 40 jours (18 par jour) ce qui paraissait difficile voire impossible. Les CRF ont été à nouveau améliorés en 2013.

4.2.1.1 CRF MEDECIN (ANNEXE 2)

Il comprend des documents :

- Réglementaires : consentement du patient, notice d'information du patient, bordereau de déclaration d'évènements indésirables.
- Pour le recueil d'informations : description des douleurs, facteurs de risque d'hypovitaminose D.
- Pour le déroulement pratique de l'étude : formulaire de sortie d'étude, formulaire de levée d'insu.

4.2.1.2 CRF PATIENT (ANNEXE 4)

Il permet au patient de suivre les étapes importantes de l'étude (date des appels, des prises de traitement et des consultations) et d'avoir des exemplaires des questionnaires BPI et SF36 afin de les pré-remplir et/ou de les suivre lors des appels téléphoniques.

Il contient également une carte de participant à l'étude précisant l'identifiant du patient et le numéro de lot qui lui a été attribué ainsi que l'ordonnance pour la biologie de fin d'étude.

4.2.1.3 CRF DE L'ARC (ANNEXE 3)

Il contient les documents pour le recueil des données de l'étude : les différents questionnaires BPI, SF36, les tableaux de consommation de soin et un tableau récapitulatif des dates auxquelles contacter le patient.

L'ARC a recueilli par entretien téléphonique les informations que le patient avait éventuellement pré-remplies dans son CRF « patient » concernant la consommation de soins, le questionnaire BPI, le questionnaire SF36 à J1, J45, J90.

4.2.2. Plateforme de randomisation (annexe 5)

Le Procès Verbal (PV) de validation de la plateforme de randomisation a été donné le 12.11.2013 par le pôle IMER. Elle sert à répartir de manière aléatoire les traitements entre les branches placebo et verum.

Pour DoViD, nous avons travaillé avec la société *Medsharing*.

Le médecin investigateur devait se connecter sur internet à l'adresse <http://www.etude-dovid.com> à l'aide de ses codes personnels afin de randomiser son patient. Le logiciel lui donnait un numéro de lot à remettre au patient.

4.2.3. Exploitation des données (database)

C'est une base informatique qui permet d'encoder les données des CRF afin de les exploiter pour la réalisation d'analyses statistiques. Elle nécessite la présence d'une personne compétente pour la saisie des données à partir des CRF.

Dans toute étude une adaptation secondaire est nécessaire. Ceci permet notamment de repérer les données aberrantes, de corriger les modes de saisie pour pouvoir exploiter les données en termes statistiques. Enfin, parfois une revue des CRF est nécessaire pour permettre l'adéquation entre le recueil des informations et leur saisie sur la database.

Pour DoViD, elle a été revue à plusieurs reprises pour être opérationnelle en juillet 2014. Une fois les premières données saisies, certaines sont apparues aberrantes (IMC, vitaminémie, calcémie) ce qui a permis de les corriger. Pour d'autres données comme la consommation d'antalgiques, il a fallu revoir entièrement la manière de les saisir afin d'obtenir des données exploitables en termes statistiques. Enfin, certaines données étaient manquantes car leur mode de saisie n'était pas interprétable informatiquement (date de naissance non convertible en âge).

Un test préalable de l'utilisation des CRF et de la saisie des données aurait peut-être permis d'adapter la base de données de manière anticipée.

4.2.4. Dossier médical du patient inclus

Il doit contenir l'ensemble des documents réunissant les informations personnelles et médicales du patient. Il sert à la vérification de l'authenticité et de la cohérence des informations recueillies dans le CRF et si nécessaire à compléter ou à corriger ce cahier. La participation de la personne à la recherche ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans ce dossier.

Pour DoViD, chaque investigateur a complété ou créé le dossier médical de son patient en indiquant la participation à l'étude.

4.3 Circuit de gestion de pharmacovigilance

4.3.1 Evénements Indésirables (EI)

Il s'agit de toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche, qu'elle soit apparemment liée ou non à la recherche ou au produit utilisé. Un Evénement Indésirable Grave (EIG) est un événement ayant une nature négative pour le patient avec un caractère certain de gravité (hospitalisation en réanimation, intervention chirurgicale, risque vital, décès).

Dans tous les cas les EI sont à déclarer au promoteur afin de déterminer le lien ou non avec la participation à l'étude et la prise du traitement.

Pour DoViD, ils sont à déclarer par fax aux HCL à l'aide du formulaire présent dans le CRF médecin (annexe 2).

4.3.2 Centre anti-poison

Son rôle est indispensable dans le cadre de la recherche biomédicale. Il est joignable à tout moment par les patients de l'étude et les investigateurs. Il dispose d'une liste permettant la levée d'insu en urgence. Ceci entraîne une sortie d'étude du patient pour levée d'insu prématurée.

Pour DoViD, un contrat a été signé entre le CLGE et le centre anti-poison de Lyon. Sa rémunération a été prévue dans le budget.

4.4 Choix des Médecins Investigateurs

Nous avons réalisé un démarchage de médecins généralistes sensibilisés à la problématique de la recherche en médecine générale. Une liste de médecins motivés nous avait été fournie par le DMG en septembre 2012.

Nous avons commencé à les contacter téléphoniquement dès octobre 2012. Cette tâche a été fastidieuse et chronophage. Nous nous sommes heurtées à des « barrages » au niveau du secrétariat de certains cabinets, à des accueils plus ou moins chaleureux et au manque de temps des médecins généralistes. Nous avons dû justifier l'étude, faire face aux remarques des médecins concernant la validité des dosages et les risques de surdosage en vitamine D.

De nombreuses relances téléphoniques par nos soins ont été nécessaires. Au départ nous avons dû expliquer l'étude pilote dans laquelle la notion de placebo n'intervenait pas car nous n'avions pas alors le financement. Il a ensuite fallu rappeler les médecins lorsque nous avons obtenu le financement suffisant pour une étude randomisée contre placebo.

103 médecins généralistes ont été contactés. Nous avons envoyé un courrier aux 60 médecins qui nous paraissaient intéressés contenant le synopsis de l'étude et un CV à nous renvoyer afin d'être inclus en tant que médecin investigateur (annexe 6). Lors de notre réunion d'équipe du 08.11.2012, nous avons récupéré 6 CV sur 60 médecins contactés.

Nous avons alors élargi le recrutement aux médecins que nous connaissions à titre personnel pour les avoir déjà remplacés.

Nous avons tenu à jour un tableau *Excel* des coordonnées des médecins investigateurs.

Grace aux relances par téléphone, mails, ou courriers, nous avons réussi à obtenir un panel satisfaisant d'investigateurs.

Au final, 35 médecins investigateurs réunis en 22 centres ont accepté de participer à l'étude DoVID.

4.5 Visites de mise en place sur sites

4.5.1 Déroulement

Nous nous sommes rendues personnellement dans chaque centre investigateur (après avoir pris rendez-vous téléphoniquement) afin de présenter l'étude aux investigateurs à l'aide d'un support type *Powerpoint* (annexe 7) préalablement validée par l'équipe de DoViD ainsi que la DRCI des HCL lors de la réunion de mise en place du 14.11.2013.

Nous leur avons présenté les CRF et le classeur investigateur qui reprend toutes les informations et les documents de l'étude (protocole, CRF, documents réglementaires). Nous leur avons remis des notices d'information pour les patients (annexe 8), une affiche à coller en salle d'attente (annexe 9), un triptyque à poser sur leur bureau (annexe 10).

Lors de ces visites de mise en place, des documents obligatoires devaient être signés par le médecin investigateur : accusé de réception du classeur investigateur, liste de présence, page de signature du protocole, engagement de l'investigateur, formulaire de visite, délégation de tâche, CV si nouvel investigateur (associé, remplaçant...).

Des comptes rendu de visites ont été rédigés pour chaque ouverture de centre, ils font également partie de la procédure obligatoire lors des études cliniques.

4.5.2 Documents de communication

Le logo DoViD (annexe 11)

Nous avons décidé du logo de notre étude DoViD lors d'une réunion d'équipe en décembre 2012. Celui ci représente la molécule de Vitamine D associée au nom de l'étude.

L’affiche de salle d’attente (annexe 9)

Elle résume de manière claire la population ciblée par l’étude. Elle était destinée à être placée en salle d’attente des cabinets des médecins investigateurs pour augmenter le recrutement. En effet, les patients se sentant concernés pouvaient aborder d’eux-mêmes l’étude avec leur médecin traitant.

Le triptyque (annexe 10)

C’est un mémo de l’étude qui résume les critères d’inclusion et les principales étapes de celle-ci. Il contient également toutes les coordonnées utiles en cas de difficultés d’inclusion ou de questions relatives à l’étude. Il est destiné à être posé sur le bureau du médecin investigateur pour fonctionner comme un rappel de l’étude.

4.6 Newsletters

Une Newsletter est un compte rendu sur l’avancement de l’étude. Elle contient le nombre d’inclusions, des comparatifs des performances de chaque centre et rappelle les objectifs à atteindre à l’aide de schémas. Elle précise également les modifications substantielles au protocole et la participation de nouveaux centres.

Pour DoViD, 4 Newsletters ont été envoyées de façon mensuelle (annexe 12).

4.7 Monitoring ou suivi de la recherche

C’est une assurance qualité voisine de l’audit. Il permet de vérifier l’implication du médecin investigateur par la tenue des dossiers, la signature des documents sources, sa disponibilité lors de la visite.

Un ARC est délégué sur site par le promoteur pour vérifier l’éligibilité des patients inclus et s’assurer que tous les Evènements Indésirables Graves ont bien été déclarés.

Pour DoViD, les médecins investigateurs ont été avertis téléphoniquement et un rendez-vous a été fixé.

V. Résultats partiels et intermédiaires

5.1 Effectifs de population

5.1.1 Participation des médecins investigateurs

Parmi les 60 médecins contactés par téléphone et e-mails, 35 médecins répartis dans 22 centres ont accepté de participer. Parmi les 35 médecins, 19 étaient des femmes, 16 étaient des hommes.

Ils exerçaient tous en Région Rhône-Alpes : 21 dans le Rhône, 8 dans la Drôme, 3 dans l'Isère, 1 dans la Loire, 1 dans l'Ain et 1 en Savoie.

Sur les 9 mois étudiés, 13 médecins ont inclus des patients soit un taux de participation d'environ 37%. Ils ont inclus entre 1 et 7 patients chacun.

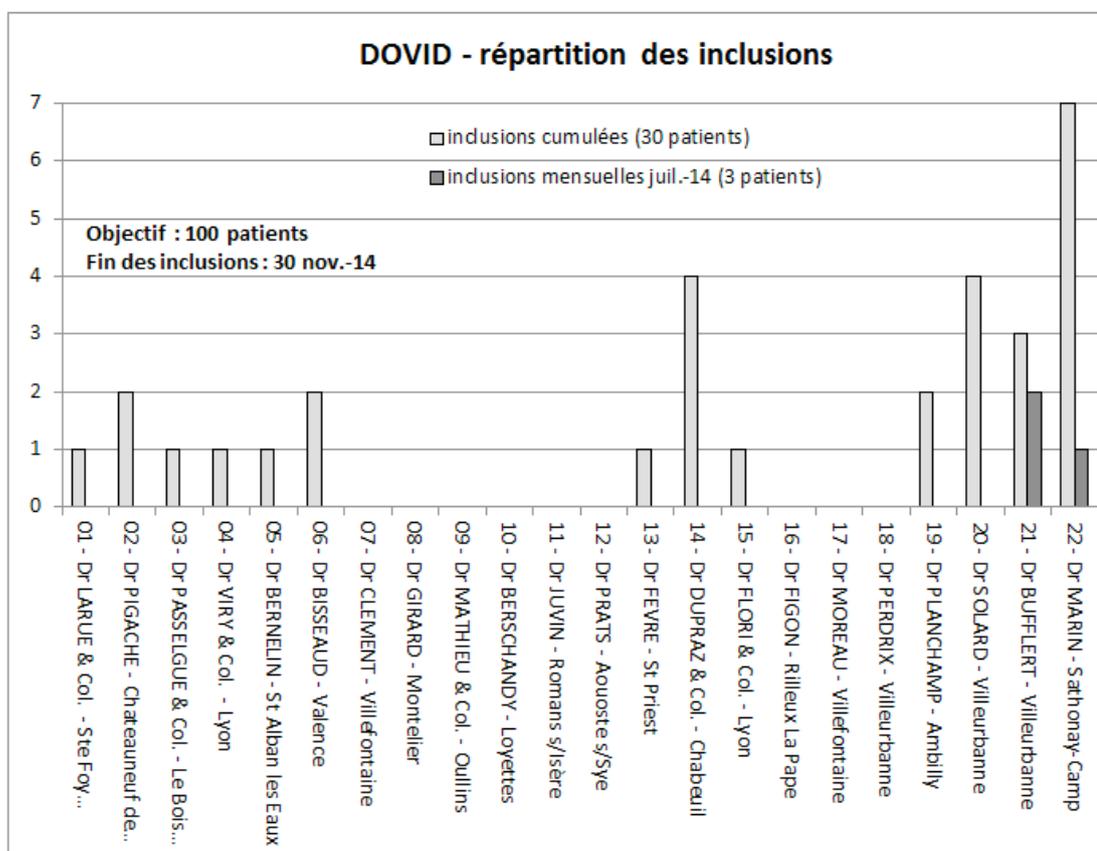


Figure 2 : Répartition des inclusions selon les centres

5.1.2 Taux d'inclusion

Initialement l'étude DoViD prévoyait l'inclusion de 100 patients entre le mois de novembre 2013 et le mois d'avril 2014. Du fait de la dynamique des inclusion (Figure 3), l'étude a finalement été prolongée dans un premier temps jusqu'en novembre 2014.

Les données que nous analysons s'arrêtent au 31 juillet 2014. 30 patients ont été inclus, soit un taux d'inclusion de 30 %. 18 dossiers à cette époque étaient totalement exploitables. Parmi les patients inclus, une patiente a été exclue car elle ne présentait qu'un seul des 2 critères d'inclusions (elle ne présentait en fait pas de douleurs diffuses), une autre à cause d'une déviance au protocole. Pour les 10 dossiers restant, au moment de l'analyse, les données n'avaient pas encore été enregistrées dans la base.

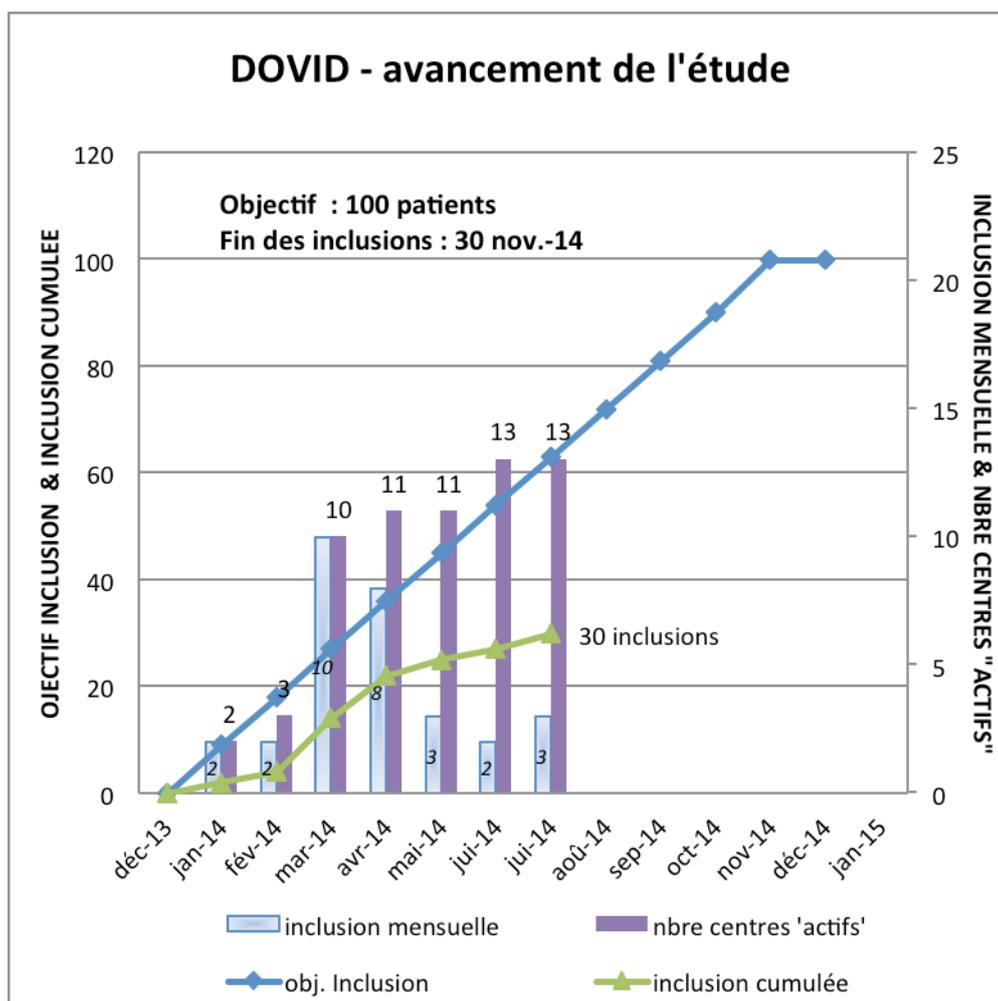


Figure 3: Comparaison des inclusions cumulées aux objectifs d'inclusions

5.1.3 Perdus de vue

Une patiente n'a pas pu être contactée à temps par l'ARC pour récupération des données de J90. Seules les données de J1 sont exploitables.

Au final, sur les 30 patients inclus, à la date décidée pour l'analyse des données, nous disposons de 17 questionnaires totalement exploitables de J1 à J90. Ils représentent donc l'effectif de notre population.

5.2 Caractéristiques de l'échantillon

Nous présentons les caractéristiques de notre population en fonction des facteurs de risque d'hypovitaminose D.

5.2.1. Facteurs constitutionnels

5.2.1.1. SEXE

L'échantillon se composait de 13 femmes (72,2%) et de 5 hommes (27,8%).

5.2.1.2. AGE

L'âge moyen des patients de l'échantillon à l'inclusion était de 37.08 +/- 9,11 ans.

5.2.1.3. PHOTOTYPE

17 patients (94,5%) avaient un phototype \geq III.

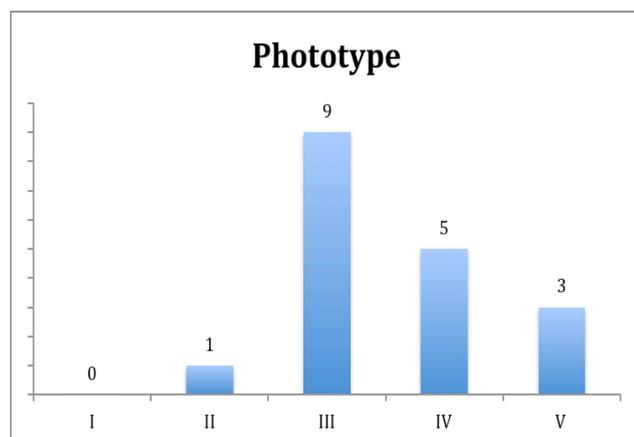


Figure 4: Répartition des phototypes

5.2.1.4. INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)

| Poids (kg) | Taille (cm) | IMC (kg/m ²) |
|-------------|---------------|--------------------------|
| 60 (43-115) | 165 (154-182) | 20,7 (17-35,5) |

Tableau 5 : Médiane et valeurs extrêmes des poids, taille, IMC.

4 patients (23,5%) étaient en surpoids (IMC >25) dont 3 (17,6 %) étaient en obésité (IMC >30).

5.2.1.5. COUVERTURE MALADIE UNIVERSELLE (CMU)

Un seul un patient en était bénéficiaire.

5.2.1.6. CATEGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE

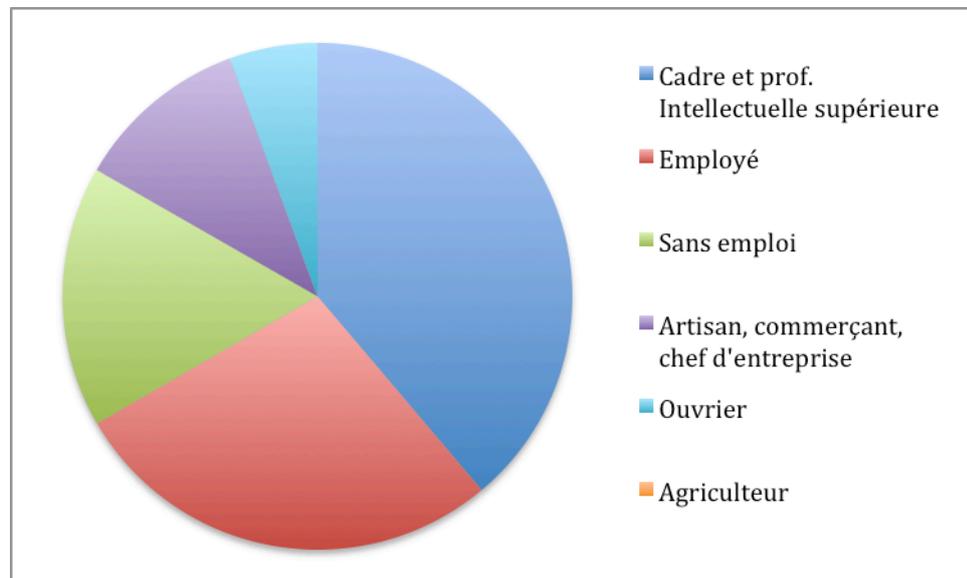


Figure 5: Catégories socio-professionnelles des patients

5.2.2. Habitudes de vie

5.2.2.1. VESTIMENTAIRE

5 patients (27,8%) portaient des vêtements couvrants au quotidien.

5.2.2.2. EXPOSITION SOLAIRE

•Logement

13 patients (72,2%) avaient un extérieur à leur logement.

•Travail

5 patients (31,2%) exerçaient leur activité professionnelle en extérieur dont 3 s'exposaient entre 10h et 15h et un portait un vêtement couvrant en permanence.

•Loisirs

12 patients (66,7%) pratiquaient une activité de loisir (sport, promenade, jardinage...)

6 patients (54,6%) s'exposaient entre 10h et 15h.

• Vacances

| | NOMBRE ABSOLU (N/18) | POURCENTAGE (%) |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|
| EXPOSITION < 1 SEMAINE | 6 | 33,3 |
| EXPOSITION > 1 SEMAINE | 12 | 66,7 |
| - Mer | 10 | 55,6 |
| - Montagne | 5 | 27,8 |
| - Campagne | 9 | 50 |
| - Ville | 7 | 38,9 |
| EXPOSITION CORPS ENTIER | 7 | 38,9 |
| ENTRE 10H ET 15H | 16 | 88,9 |
| BRONZAGE VOLONTAIRE | 9 | 50 |
| COUP DE SOLEIL | 7 | 38,9 |

Tableau 6 : Exposition solaire pendant les vacances

5.2.2.3. ALIMENTAIRE

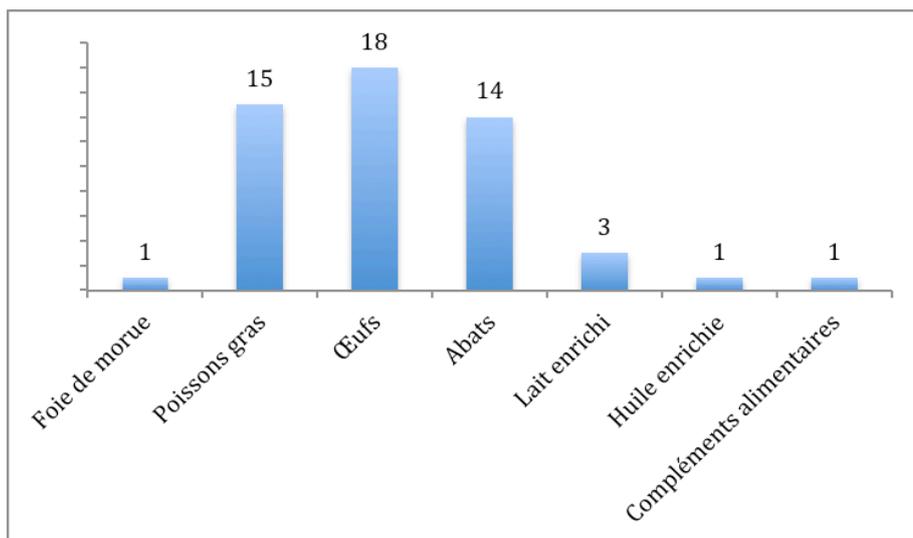


Figure 6: Nombre de patients consommant des aliments riches en vitamine D

5.3 Données à l'inclusion

5.3.1. Vitaminémie D

Le taux de vitamine D moyen était de 37,9 nmol/L +/- 9,4 nmol/L.

16 patients (88,9%) étaient en déficit.

2 patients (11,1%) étaient en carence.

5.3.2. Répartition et caractéristiques des douleurs

A J1, les douleurs étaient principalement localisées aux membres supérieurs, inférieurs et aux fosses lombaires.

Elles étaient majoritairement décrites comme une gêne.

| Localisation | M. sup | M.inf | Thorax | Fosses lombaires | Face | Squelette axial | Autres |
|--------------|--------|-------|--------|------------------|------|-----------------|--------|
| Nombre | 13 | 15 | 1 | 13 | 1 | 10 | 6 |
| Pourcentage | 72,2 | 83,3 | 5,6 | 72,2 | 5,6 | 55,6 | 33,3 |

Tableau 7: Localisation des douleurs à J1

| Caractéristique | Gêne | Brûlure | Pesanteur | Elancement | Autres |
|-----------------|------|---------|-----------|------------|--------|
| Nombre | 14 | 5 | 7 | 9 | 8 |
| Pourcentage | 77,8 | 27,8 | 38,9 | 50 | 44,4 |

Tableau 8: Caractéristiques des douleurs à J1

Les autres caractéristiques mentionnées étaient : dysesthésies, contractures, arrachements, coups de couteau, décharges électriques.

5.4 Données à J90

Il a été décidé que la levée d'insu aurait lieu pour tous les patients en fin d'étude. En effet, une levée d'insu en cours d'étude aurait faussé l'évaluation statistique finale.

5.4.1 Vitaminémie D

La vitaminémie D était en moyenne de 84 nmol/L +/- 34,7 nmol/L soit une amélioration de 46,2 nmol/L en moyenne.

A J90, 13 patients (72,2%) ne présentaient plus d'hypovitaminose D ni de carence.

5.4.2 Evolution des signes associés

A l'inclusion, 9 patients (50%) présentaient des céphalées non migraineuses, à J90 ils étaient 5 (27,8%).

A l'inclusion, 15 patients (83,3%) présentaient une fatigue, à J90 ils étaient 13 (72,2%).

5.4.3 Evolution des douleurs

A J1 tous les patients présentaient au moins une localisation douloureuse. A J90 3 patients (16,7%) ne présentaient plus aucune localisation douloureuse.

| | Spontanée | Irradiation | Crises paroxystiques | Régulière | Permanente | Nocturne | Diurne |
|-----|------------|-------------|-------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| J1 | 15 (83,3%) | 6 (33,3%) | 12 (66,7%) | 6 (33,3%) | 11(61,1%) | 2 (11,1%) | 4 (22,2%) |
| J90 | 11(61,1%) | 7 (38,9%) | 9 (50%) | 5 (27,8%) | 6 (33,3%) | 3 (16,7%) | 8 (44,4%) |

Tableau 9: Evolution de la fréquence des douleurs entre J1 et J90

Pour DoViD, il a été décidé que le critère principal de jugement de l'évolution des douleurs serait la question 5 du BPI : évaluation de la douleur en général.

A J1, elle était cotée selon l'EVA en moyenne à 5 +/- 1,8, à J90 elle était de 2,9 +/- 2,2 soit une diminution de 2,2.

A J1 22,2% (n=4/18) des patients avaient une EVA > 6, à J90 aucun patient n'avait de douleur à l'EVA > 6.

A J1 la douleur la plus intense était cotée à 6,1 +/- 1,9, à J90 elle était cotée à 4,8 +/- 3,6 soit une diminution de 1,3 point.

A J1 la douleur la plus faible était cotée à 1,9 +/- 1,6, à J90 elle était cotée à 0,8 +/- 0,9 soit une diminution de 1,1 point.

L'amélioration des douleurs par la consommation d'antalgiques passe de à 65% à J1 à 66% à J90.

| | J1 moy (+/-ET) | J90 moy (+/-ET) | Delta |
|----------------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| Activité générale | 5,4 (+/-2,9) | 3,7 (+/-3 ,3) | 1,7 |
| Humeur | 4 (+/-3,4) | 2 (+/-2,6) | 2 |
| Capacité à marcher | 2,7 (+/-2,9) | 1,3 (+/-1,6) | 1,4 |
| Travail habituel | 6,1 (+/-7,1) | 2,8 (+/-3,1) | 3,3 |
| Relation avec autres | 3,2 (+/-3,2) | 1,8 (+/-2,6) | 1,4 |
| Sommeil | 4,9 (+/-4,2) | 2,9 (+/-3,3) | 2 |
| Goût de vivre | 2,7 (+/-3,7) | 1,6 (+/-2,7) | 1,4 |

Tableau 10: Evolution de la gêne sur les activités quotidiennes cotée sur 10 entre J1 et J90

VI. Discussion: les limites de l'étude

6.1 Résultats des questionnaires aux médecins

Afin de connaître les raisons du petit nombre d'inclusions, nous avons rédigé un questionnaire sous *Google Docs* pour recueillir les difficultés mises en évidence par les médecins investigateurs.

17 médecins investigateurs ont répondu de façon anonyme à ce questionnaire.

Les principales raisons de difficultés d'inclusion se résument en 3 catégories : liées au protocole, liées aux médecins investigateurs, liées aux patients.

Les réponses des investigateurs sont listées ci dessous telles qu'elles ont été rapportées.

6.1.1 Liées au protocole

En lui même :

-« Protocole chronophage. »

-« Protocole trop compliqué. »

-« Lourdeur du protocole à remplir (le temps nécessaire pour une inclusion et le J90), difficile à caser dans des journées de travail pleines et débordantes d'activité.

La première inclusion est toujours difficile, longue avec hésitation. Cela s'améliore avec l'expérience et en répétant les inclusions. »

-« Lourdeur du protocole (l'épaisseur du classeur fait peur rien qu'à le voir). »

-« Même si je n'ai pas pu inclure de patient et même si je sais que c'est ce qui en fait la qualité et la validité, le protocole semble un peu lourd que ce soit pour le médecin ou le patient. »

Liées aux critères d'inclusion/exclusion :

Age

- « Tranche d'âge. »
- « Il y en avait une grande partie qui avait finalement plus de 50 ans. »
- « Age trop élevé. »
- « Je n'ai pensé à aucun patient de moins de 50 ans qui pourrait être éligible. »
- « Les patients étaient toujours trop vieux pour pouvoir les inclure. »
- « L'âge qui est très restrictif. »
- « Pas de patient de moins de 50 ans répondant aux critères. »

Seuil de vitamine D

- « Pas de dosage de vit D < 20, <30 oui le seuil est trop bas désolé. »
- « Le taux de vitamine D était trop élevé. »

Non-assurés sociaux

- « Inclusions limitées aux assurés sociaux or beaucoup de mes patients ne sont pas à la sécurité sociale mais ont des assurances privées. »

Douleurs

- « Il y a finalement assez peu de patients qui ont des douleurs diffuses inexplicables. »
- « Souvent aussi, les douleurs étaient liées de façon flagrante à un syndrome dépressif, mais même ces patientes avaient eu une dose de vitamine D. »

Déjà supplémentés

- « Ceux qui avaient moins de 50 ans avaient souvent une supplémentation en vitamine D préalable puisque cette carence est souvent recherchée et traitée dans notre cabinet. »
- « Déjà pris une ampoule de vitamine D ! »
- « J'ai déjà une pratique de traitement vit D en fonction des plaintes somatiques imputables à un déficit de vit D (asthénie, TMS, douleurs chroniques...). »
- « Le fait que déjà beaucoup de mes patients soient supplémentés ou déjà expertisés sur la Vit D. »

- « Beaucoup de patients avaient reçu une dose de vitamine D dans l'hiver et ne pouvaient être inclus. »
- « Trouver des patientes vierges de tout apport de vitamine D. »
- « Beaucoup sont déjà supplémentés en vit D. »
- « Beaucoup de mes patients avaient déjà reçu de la Vit D récemment. »

Lié à l'ensemble des critères d'inclusion

- « Je n'ai pas eu l'occasion de rencontrer des patients ayant les critères d'inclusions dans le temps des inclusions. »
- « Contrairement à ce que j'attendais lors de la présentation de l'étude, très peu de mes patients ont répondu aux critères d'inclusion. »
- « Critères d'inclusion très stricts: aucun patient ne répondait à tous les critères (âge, durée des douleurs et taux de vitamine D). »

6.1.2 Liées aux médecins

- « J'arrête mon activité bientôt donc la période d'inclusion a été courte (pour pouvoir revoir les patients 3 mois après) et pendant une période très chargée. »
- « Il faut dire aussi que je suis pas mal débordé et impliqué aussi dans des travaux de recherche qui demandent du temps et de la disponibilité. »
- « Penser à inclure et ne pas l'oublier. »
- « Associer motif de consultation "douleurs" à « il faut inclure » en posant des questions pour savoir si rentre dans les clous de l'étude. »
- « Probablement, je n'y ai pas toujours pensé. »

6.1.3 Liées aux patients

- « Ceux qui avaient moins de 50 ans et non supplémentés avaient finalement une simple insuffisance en vit D ou alors une carence mais non motivés par leur intégration dans l'étude. »
- « Refus du patient (trop douloureux ne préfère pas attendre au cas où placebo). »

- « Une n'était pas volontaire (pas intéressée, voulait tout de suite un traitement "qui marche"). »
- « Un séjour à l'étranger de plusieurs semaines qui ne lui aurait pas permis de répondre aux questionnaires téléphoniques ni d'être présente à la consultation de J90. »
- « Une patiente avait vu ma remplaçante et aurait pu être incluse éventuellement mais elle n'a pas encore repris RDV depuis mon retour de vacances. »

6.2 Données bibliographiques sur les difficultés d'inclusion de patients dans des études cliniques en médecine générale

J.S Cadwallader et Al. ont réalisé en 2014 une étude qualitative menée sous forme de focus group interrogeant des patients, des médecins généralistes enseignants et des médecins généralistes non enseignants. Ils retrouvaient comme frein une méconnaissance de l'existence d'une recherche en médecine générale. Certains médecins généralistes non enseignants n'avaient même pas la connaissance de l'existence de revues de publication de recherche en médecine générale.

Cette étude retrouvait également comme frein à la recherche en médecine générale la rémunération, le temps et le manque de formation (36).

Pour DoViD, les médecins investigateurs étaient des médecins sensibilisés à ce sujet. La rémunération n'a pas été évoquée mais ce sujet reste peut être un tabou. Le manque de temps a par contre été cité à plusieurs reprises. L'absence de formation n'a pas été citée mais elle a peut être participé pour les médecins investigateurs recrutés secondairement qui n'étaient pas habitués à la recherche en médecine générale.

Dans l'étude DRIM (Disposition à la Recherche dans l'Interrégion Rhône-Alpes des Médecins généralistes) réalisée en 2010 par I.Supper et Al., les principaux facteurs limitant retrouvés étaient le manque de temps et les contraintes administratives, deux raisons citées par les médecins de DoViD.

L'incompatibilité avec la relation médecin-malade et la peur du contrôle des pratiques étaient également retrouvés.

Une étude Allemande sur 76 médecins généralistes enseignants retrouve les mêmes résultats (37).

L'étude DRIM relevait également des facteurs favorisant la participation à la recherche à savoir : la rémunération, le retour des résultats d'étude, un sujet d'étude relevant de la pratique courante. L'analyse multivariée des résultats de DRIM montrait que la participation antérieure à la recherche (OR: 3,4), l'entraînement à la recherche (OR: 2,3), la participation à un réseau de chercheurs (OR: 2,1) et un âge plus jeune (OR: 1,9 tous les 10 ans) étaient des facteurs positifs de participation à la recherche (38).

Malheureusement nous ne disposons pas de l'âge des médecins investigateurs de DoViD, mais la liste initiale comportait bien des médecins sensibilisés à la recherche en médecine générale.

Nous pouvons également nous poser la question de la responsabilité des médecins investigateurs vis-à-vis de la conservation des données. Les CRF devant être conservés 15 ans, ceci peut poser un problème de place dans des centres investigateurs ambulatoires représentés par des cabinets médicaux indépendants. Ils ne disposent pas de locaux destinés aux archives comme cela existe à l'hôpital.

VII. Propositions d'amélioration

7.1 Pour DoViD

Afin d'améliorer la suite des inclusions de l'étude DoViD et d'atteindre les 100 patients nécessaires à l'analyse des premiers résultats, nous proposons dans ce paragraphe quelques solutions aux problèmes évoqués par les médecins investigateurs.

D'abord, le problème lié à la lourdeur du protocole cité à plusieurs reprises et qui peut finalement être relié au manque de temps également évoqué. Il semble important pour optimiser les inclusions de limiter au maximum le temps que le médecin passe lors de la consultation d'inclusion. Nous proposons donc que toutes les informations concernant le patient qui ne nécessitent pas un avis médical soient collectées par l'ARC lors du premier appel entre J1 et J3. Ceci permettra un gain de temps pour le médecin investigateur. Il faudra donc lors de la prochaine relance des médecins investigateurs insister sur le fait que l'inclusion a été simplifiée pour eux.

Les limites évoquées concernant l'âge des patients ont déjà été améliorées par la demande d'amendement au protocole permettant d'inclure des patients jusqu'à 55 ans. Une communication via une newsletter a déjà été effectuée auprès des médecins investigateurs dans ce sens.

D'autres médecins ont évoqué l'absence de patients correspondant aux critères douloureux. Il nous semble important de communiquer à nouveau sur la démarche de recherche de ces patients. Les douleurs constituent 5% des motifs de consultation en médecine générale mais de nombreux patients présentent des douleurs sans que ce soit leur motif de consultation. Il faut les rechercher de manière systématique et ce d'autant plus s'ils sont à risque d'hypovitaminose D. Une nouvelle communication auprès des médecins investigateurs à ce sujet nous paraît importante, notamment en leur précisant bien les facteurs de risque pour qu'ils ciblent mieux la population possiblement incluable.

La supplémentation antérieure des patients par vitamine D est une limite qui va en partie être améliorée par l'amendement au protocole rapportant le délai de non supplémentation à 3 mois (durée de présence de la vitamine D dans l'organisme après apport exogène) au lieu de 6 mois. Cependant, il paraît fondamental de communiquer

dès à présent avec les médecins investigateurs en leur demandant de reporter leurs habitudes de supplémentation systématique de début d'hiver afin de pouvoir inclure les patients en hypovitaminose D.

Cette supplémentation fréquente est en partie liée au fait que les médecins investigateurs sont nombreux à être sensibilisés à la recherche en médecine générale. Il aurait pu être envisagé de recruter de nouveaux médecins « vierges » de toute recherche. Mais selon les résultats des études de J.S Cadwallader et Al. et de I.Supper et Al. il paraît important de recruter des médecins déjà formés qui semblent plus motivés pour la recherche (36,38).

Quoi qu'il en soit, un nouveau recrutement de médecins investigateurs afin d'élargir les possibilités d'inclusion paraît fondamental. Selon les résultats de l'étude de I. Supper et Al., le démarchage de médecins récemment installés qui semblent plus motivés pour la recherche, est à étudier (38).

Dans deux études différentes, il est montré que la relation particulière médecin traitant-patient pourrait limiter les inclusions (38,39). Pour DoViD, cet argument n'a pas été cité. Cependant, une patiente est sortie prématurément d'étude pour disparition des douleurs dès J1. On peut se poser la question d'une participation afin de faire plaisir au médecin. Il pourrait être proposé pour DoViD que le médecin investigateur ne soit pas le médecin traitant du patient. Par exemple par une communication plus large sur l'étude (réseaux sociaux, affichage...) associée à une liste de médecins investigateurs à contacter.

Enfin, il faudrait insister auprès des médecins investigateurs (anciennement comme nouvellement recrutés) sur l'importance de l'existence d'une recherche en médecine générale, condition nécessaire à l'existence d'une médecine de qualité. Ce d'autant que l'étude DRIM retrouvait comme facteur favorisant la participation à la recherche, l'existence de sujets de la pratique quotidienne (38). Ceci est bien évidemment le cas des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées.

7.2 Pour la recherche en médecine générale

La recherche est une condition nécessaire à l'existence d'une médecine de haute qualité quelque soit la spécialité. Dans ce paragraphe, nous proposons quelques idées pour l'amélioration de la recherche en médecine générale en France. De nombreux rapports ont déjà été publiés en ce sens notamment par de Pourvoirville en 2006 (40).

La médecine générale occupe une place particulière au centre du dispositif de soin. Cette idée, bien exprimée déjà en 1961 par White et Al. montre que le recrutement de patientèle du médecin généraliste est bien différent de celui des autres spécialistes de ville d'une part, et de celui des services hospitaliers d'autre part (41). En France la recherche se fait essentiellement dans les structures hospitalières et le questionnement scientifique spécifique à la médecine générale n'est pas pris en charge, à l'exception partielle de travaux réalisés en santé publique (40).

En 2003, la conférence WONCA (World Organization of Family Doctors) a soulevé la nécessité de la recherche en soins de santé primaires pour améliorer les soins de santé dans le monde (42,43).

Une revue de la littérature publiée en 2009 comparait le volume et la qualité des travaux de recherche originaux dans les soins primaires entre le Royaume Uni et 5 autres pays leaders en recherche (44). La France n'en faisait pas partie. La France est en retard en terme de recherche en soins primaires par rapport à ces pays leaders notamment le Royaume Uni. Ceci s'explique notamment par le fait que Le *Royal College of General Practitioners*, qui existe depuis 1952, est à l'origine d'un investissement en recherche en médecine générale et en soins primaire. Un comité de la recherche a été crée en 1953 et les premiers postes universitaires de médecine générale existent depuis 1963. En France, les premiers chefs de clinique en médecine générale ont été nommés à partir de 2007 et les premiers titulaires universitaires de la discipline ont été intégrés dès 2009 (45).

Pour améliorer la recherche en médecine générale en France, développer la filière universitaire est un impératif. Il est important de sensibiliser les jeunes médecins dès le début de leurs études à la recherche (46). En raison de leur nombre, les internes de médecine générale sont un vivier pour la recherche en soins primaires,

notamment dans le cadre de leur thèse d'exercice. La création de réseaux de recherche associant des médecins généralistes chercheurs aux structures de recherche préexistante (telles que l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), les Centres d'Investigation Cliniques (CIC)), à l'instar des pôles de recherche hospitaliers, est nécessaire. De même la sensibilisation des personnels (ARC) aux spécificités de la recherche en médecine générale devrait être instituée.

L'indemnisation des investigateurs est également à réfléchir. Ce facteur limitant est retrouvé dans de nombreuses études. En effet, pour les médecins de premier recours exerçant selon le mode libéral, s'impliquer comme investigateur dans un protocole de recherche chronophage n'est pas attractif.

Pour augmenter la participation des médecins généralistes à la recherche, les différentes études montrent qu'elle doit concerner des sujets de la pratique courante notamment les domaines cardiovasculaire, ostéo-articulaire, gynéco-obstétrical (38).

Enfin, un argument majeur pour motiver les médecins généralistes à la participation à la recherche consiste à leur rappeler que le manque de publication entraîne un manque de visibilité de la MG, ce qui majore son déficit de légitimité.

VIII. Conclusions

Ces dernières années, de nombreuses études sur l'hypovitaminose D ont été publiées. Elles ont montré une possible association entre des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et l'hypovitaminose D. Ces études sont épidémiologiques et descriptives, mais pour la plupart non interventionnelles.

L'étude DoViD a été conçue pour pallier ces manques. Son objectif principal était de mesurer et d'évaluer à 3 mois, l'effet d'une intervention randomisée en double insu par une supplémentation en vitamine D versus placebo, sur les douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées de patient(e)s âgé(e)s de 18 à 55 ans présentant une vitaminémie D inférieure à 52 nmol/L. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de l'intervention (lié aux modifications des douleurs) sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et la consommation de soins.

Une étude pilote de faisabilité a été lancée fin 2013. Son objectif principal était d'étudier la faisabilité d'une étude en double insu en médecine générale, en listant les grandes étapes. Son objectif secondaire était de réaliser une analyse partielle des résultats après 9 mois d'inclusion des patients en décrivant les caractéristiques de la population étudiée et en quantifiant, à 3 mois, l'évolution de l'intensité des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées.

Cette étude a nécessité une collaboration avec un pôle de recherche institutionnel pour faire face aux difficultés à mettre en œuvre un essai clinique en médecine ambulatoire.

Le travail de préparation et de rédaction du protocole a été long, étalé ici sur 3 ans. Trouver un financement a été difficile. La partie réglementaire est astreinte à la soumission des dossiers aux différentes instances entraînant des délais de réponse incompressibles. Le circuit de gestion du médicament est complexe et coûteux (fabrication, conditionnement, distribution, traçabilité...). L'absence d'une pharmacie centrale en médecine ambulatoire complexifie ce circuit notamment du fait de la multiplicité des centres investigateurs. La création d'une plateforme de randomisation a été nécessaire. La gestion des données et leur exploitation a nécessité notre collaboration avec des ARC. Le recrutement de médecins investigateurs a été long. Il a fallu ensuite les motiver régulièrement. L'ouverture de chaque centre investigateur, a

nécessité une visite de mise en place pour remettre les différents documents de l'étude et expliquer le principe du monitoring.

L'ensemble de ces facteurs incontournables représente un frein considérable à la mise en place d'une recherche clinique de qualité en soins primaires.

Pour DoViD, 22 centres investigateurs ont été ouverts soit 35 médecins investigateurs. 13 médecins investigateurs (37%) ont recruté au moins un patient. Plusieurs raisons ont été évoquées par ces derniers pour expliquer le faible taux d'inclusion. Celles liées aux patients (présence de critère d'exclusion, âge ou valeurs limites, absence de douleurs) mais également aux médecins (manque de temps, difficultés d'utilisation de la plateforme de randomisation, oubli du protocole). Ces remarques sont à prendre en compte pour améliorer les inclusions par la suite. Il faudra notamment augmenter le nombre d'investigateurs, simplifier le recueil des données par le médecin.

Au moment de l'analyse partielle, pour les 17 patients dont les données étaient exploitables, le critère principal de jugement (évaluation de la douleur en général par EVA) a diminué de 2,1 point. La vitaminiémie D a évolué en moyenne entre J1 et J90 de 37,9 +/- 9,4 nmol/L à 84 +/- 34,7 nmol/L.

Pour une évolution favorable de DoViD en tant qu'essai randomisé ayant la puissance statistique satisfaisante, nous avons émis des propositions d'amélioration dans la faisabilité du protocole (augmentation des investigateurs, simplification du protocole...).

Cette étude de faisabilité a montré qu'il est urgent de mettre en place en médecine générale en France les moyens nécessaires pour que la recherche en médecine générale évolue. Ceci nécessitera clairement une intervention des instances politiques supérieures afin d'optimiser la qualité des soins basés sur la médecine factuelle en soins primaires.

Nom, prénom du candidat : BELLOUERE Charlotte

CONCLUSIONS

Ces dernières années, de nombreuses études sur l'hypovitaminose D ont été publiées. Elles ont montré une possible association entre des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et l'hypovitaminose D. Ces études sont épidémiologiques et descriptives, mais pour la plupart non interventionnelles.

L'étude DoViD a été conçue pour pallier ces manques. Son objectif principal était de mesurer et d'évaluer à 3 mois, l'effet d'une intervention randomisée en double insu par une supplémentation en vitamine D versus placebo, sur les douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées de patient(e)s âgé(e)s de 18 à 55 ans présentant une vitaminémie D inférieure à 52 nmol/L. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de l'intervention (lié aux modifications des douleurs) sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et la consommation de soins.

Une étude pilote de faisabilité a été lancée fin 2013. Son objectif principal était d'étudier la faisabilité d'une étude en double insu en médecine générale, en listant les grandes étapes. Son objectif secondaire était de réaliser une analyse partielle des résultats après 9 mois d'inclusion des patients en décrivant les caractéristiques de la population étudiée et en quantifiant, à 3 mois, l'évolution de l'intensité des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées.

Cette étude a nécessité une collaboration avec un pôle de recherche institutionnel pour faire face aux difficultés à mettre en œuvre un essai clinique en médecine ambulatoire.

Le travail de préparation et de rédaction du protocole a été long, étalé ici sur 3 ans. Trouver un financement a été difficile. La partie réglementaire est astreinte à la soumission des dossiers aux différentes instances entraînant des délais de réponse incompressibles. Le circuit de gestion du médicament est complexe et coûteux (fabrication, conditionnement, distribution, traçabilité...). L'absence d'une pharmacie centrale en médecine ambulatoire complexifie ce circuit notamment du fait de la multiplicité des centres investigateurs. La création d'une plateforme de randomisation a été nécessaire. La gestion des données et leur exploitation a nécessité notre collaboration avec des ARC. Le recrutement de médecins investigateurs a été long. Il a fallu ensuite les motiver régulièrement. L'ouverture de chaque centre investigateur, a nécessité une visite de mise en place pour remettre les différents documents de l'étude et expliquer le principe du monitoring.

L'ensemble de ces facteurs incontournables représente un frein considérable à la mise en place d'une

recherche clinique de qualité en soins primaires.

Pour DoViD, 22 centres investigateurs ont été ouverts soit 35 médecins investigateurs. 13 médecins investigateurs (37%) ont recruté au moins un patient. Plusieurs raisons ont été évoquées par ces derniers pour expliquer le faible taux d'inclusion. Celles liées aux patients (présence de critère d'exclusion, âge ou valeurs limites, absence de douleurs) mais également aux médecins (manque de temps, difficultés d'utilisation de la plateforme de randomisation, oubli du protocole). Ces remarques sont à prendre en compte pour améliorer les inclusions par la suite. Il faudra notamment augmenter le nombre d'investigateurs, simplifier le recueil des données par le médecin.

Au moment de l'analyse partielle, pour les 17 patients dont les données étaient exploitables, le critère principal de jugement (évaluation de la douleur en général par EVA) a diminué de 2,1 point. La vitaminiémie D a évolué en moyenne entre J1 et J90 de 37,9 +/- 9,4 nmol/L à 84 +/- 34,7 nmol/L.

Pour une évolution favorable de DoViD en temps qu'essai randomisé ayant la puissance statistique satisfaisante, nous avons émis des propositions d'amélioration dans la faisabilité du protocole (augmentation des investigateurs, simplification du protocole...).

Cette étude de faisabilité a montré qu'il est urgent de mettre en place en médecine générale en France les moyens nécessaires pour que la recherche évolue. Ceci nécessitera clairement une intervention des instances politiques supérieures afin d'optimiser la qualité des soins basés sur la médecine factuelle en soins primaires.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président

Signature *Horacio Alan*

Journe

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **17 SEP. 2014**

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :

Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

CONCLUSIONS

Ces dernières années, de nombreuses études sur l'hypovitaminose D ont été publiées. Elles ont montré une possible association entre des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et l'hypovitaminose D. Ces études sont épidémiologiques et descriptives, mais pour la plupart non interventionnelles.

L'étude DoViD a été conçue pour pallier ces manques. Son objectif principal était de mesurer et d'évaluer à 3 mois, l'effet d'une intervention randomisée en double insu par une supplémentation en vitamine D versus placebo, sur les douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées de patient(e)s âgé(e)s de 18 à 55 ans présentant une vitaminémie D inférieure à 52 nmol/L. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de l'intervention (lié aux modifications des douleurs) sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et la consommation de soins.

Une étude pilote de faisabilité a été lancée fin 2013. Son objectif principal était d'étudier la faisabilité d'une étude en double insu en médecine générale, en listant les grandes étapes. Son objectif secondaire était de réaliser une analyse partielle des résultats après 9 mois d'inclusion des patients en décrivant les caractéristiques de la population étudiée et en quantifiant, à 3 mois, l'évolution de l'intensité des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées.

Cette étude a nécessité une collaboration avec un pôle de recherche institutionnel pour faire face aux difficultés à mettre en œuvre un essai clinique en médecine ambulatoire.

Le travail de préparation et de rédaction du protocole a été long, étalé ici sur 3 ans. Trouver un financement a été difficile. La partie réglementaire est astreinte à la soumission des dossiers aux différentes instances entraînant des délais de réponse incompressibles. Le circuit de gestion du médicament est complexe et coûteux (fabrication, conditionnement, distribution, traçabilité...). L'absence d'une pharmacie centrale en médecine ambulatoire complexifie ce circuit notamment du fait de la multiplicité des centres investigateurs. La création d'une plateforme de randomisation a été nécessaire. La gestion des données et leur exploitation a nécessité notre collaboration avec des ARC. Le recrutement de médecins investigateurs a été long. Il a fallu ensuite les motiver régulièrement. L'ouverture de chaque centre investigateur, a nécessité une visite de mise en place pour remettre les différents documents de l'étude et expliquer le principe du monitoring.

L'ensemble de ces facteurs incontournables représente un frein considérable à la mise en place d'une recherche clinique de qualité en soins primaires.

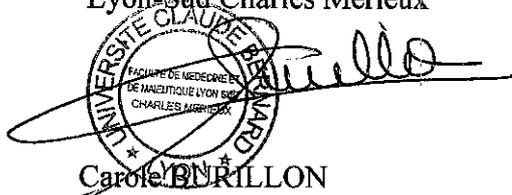
Pour DoViD, 22 centres investigateurs ont été ouverts soit 35 médecins investigateurs. 13 médecins investigateurs (37%) ont recruté au moins un patient. Plusieurs raisons ont été évoquées par ces derniers pour expliquer le faible taux d'inclusion. Celles liées aux patients (présence de critère d'exclusion, âge ou valeurs limites, absence de douleurs) mais également aux médecins (manque de temps, difficultés d'utilisation de la plateforme de randomisation, oubli du protocole). Ces remarques sont à prendre en compte pour améliorer les inclusions par la suite. Il faudra notamment augmenter le nombre d'investigateurs, simplifier le recueil des données par le médecin.

Au moment de l'analyse partielle, pour les 17 patients dont les données étaient exploitables, le critère principal de jugement (évaluation de la douleur en général par EVA) a diminué de 2,1 point. La vitaminémie D a évolué en moyenne entre J1 et J90 de 37,9 +/- 9,4 nmol/L à 84 +/- 34,7 nmol/L.

Pour une évolution favorable de DoViD en temps qu'essai randomisé ayant la puissance statistique satisfaisante, nous avons émis des propositions d'amélioration dans la faisabilité du protocole (augmentation des investigateurs, simplification du protocole...).

Cette étude de faisabilité a montré qu'il est urgent de mettre en place en médecine générale en France les moyens nécessaires pour que la recherche évolue. Ceci nécessitera clairement une intervention des instances politiques supérieures afin d'optimiser la qualité des soins basés sur la médecine factuelle en soins primaires.

vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Maïeutique
Lyon-Sud Charles Mérieux



Carole BURILLON

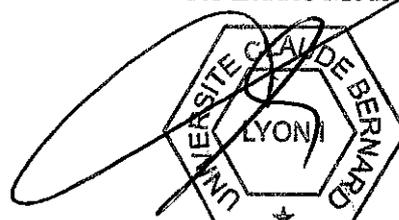
Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

MOREAU # C



Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 19/09/2014

Vu, le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

IX. Bibliographie

1. Le Goaziou M-F. L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le médecin généraliste. Lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques. Claude-Bernard Lyon 1; 2012.
2. Bodier E. Effets de la correction d'un déficit en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettiques de patients de 18 à 50 ans. Claude-Bernard Lyon 1; 2011.
3. Morel E. Les facteurs de risque d'ostéoporose, notamment, l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées: Etude à partir de 457 patientes consultant en médecine générale. Claude-Bernard Lyon 1; 2009.
4. Belaïd S. Prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes portant des vêtements couvrants: Etude pilote auprès de 96 femmes âgées de 18 à 49 ans de la région lyonnaise. Claude-Bernard Lyon 1; 2006.
5. Contardo-Bouvard G. Etude VESTAL: L'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans durant l'hiver: Prévalence et facteurs de risque. Claude-Bernard Lyon 1; 2008.
6. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Herberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1997;7(5):439-43.
7. Castetbon. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS). 2006.
8. Martinand N. Supplémentation de la carence en vitamine D chez la jeune femme: une étude médico-économique en région lyonnaise. Claude-Bernard Lyon 1; 2008.
9. De Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Fam Pr*. 2006;7:4.
10. Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pr Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009 Apr;15(3):203-12.
11. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007771.
12. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Jul;16(7):713-6.

13. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009 Nov;20(11):1807–20.
14. Gérard A. Prévalence et facteurs de risque de l'hypovitaminose chez les hommes entre 19 et 59 ans qui consultent en médecine générale. 2009.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
16. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2011 Jan;86(1):50–60.
17. Stewart B. Vitamin D : a neglected “analgesic” for chronic musculoskeletal pain. *Pain Treat Top*. 2008 juin;
18. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Apr 15;460(2):213–7.
19. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S–6S.
20. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003 Dec;78(12):1463–70.
21. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2010 Jul;21(7):1121–32.
22. Krickler A, Armstrong B. Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):132–9.
23. Salle B. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. 2012 mai.
24. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60–5.
25. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1500–3.
26. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):6–18.
27. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: Recommandations du GRIO.

28. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease--a global perspective. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov;25(6):778–81.
29. Katz WA. Musculoskeletal pain and its socioeconomic implications. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb;21 Suppl 1:S2–4.
30. Fenina A, Geoffroy Y, Minc C, Renaud T, Sarlon E. Les dépenses de prévention et les dépenses de soins par pathologie en France.
31. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine*. 2003 Jan 15;28(2):177–9.
32. Legifrance.gouv. Code de santé publique.
33. A.R.S.Rhône-Alpes. C.P.P.
<http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/comites/coordonnees.htm>
34. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. C.C.T.I.R.S.
<http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/84/2/20842.pdf>
35. A.N.S.M.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/(offset)/5)
36. Cadwallader J-S, Lebeau J-P, Lasserre E, Letrilliart L. Patient and professional attitudes towards research in general practice: the RepR qualitative study. *BMC Fam Pr*. 2014;15:136.
37. Rosemann T, Szecsenyi J. General practitioners' attitudes towards research in primary care: qualitative results of a cross sectional study. *BMC Fam Pr*. 2004 Dec 21;5(1):31.
38. Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. *Fam Pract*. 2011 Apr;28(2):226–32.
39. Mason VL, Shaw A, Wiles NJ, Mulligan J, Peters TJ, Sharp D, et al. GPs' experiences of primary care mental health research: a qualitative study of the barriers to recruitment. *Fam Pract*. 2007 Oct;24(5):518–25.
40. De Pouvourville G. Développer la recherche en médecine générale et en soins primaires en France : Propositions. 2006 mai.
41. White KL. The ecology of medical care: origins and implications for population-based healthcare research. *Health Serv Res*. 1997 Apr;32(1):11–21.
42. Del Mar C. Is primary care research a lost cause? *BMJ*. 2009;339:b4810.

43. Van Weel C, Rosser WW. Improving health care globally: a critical review of the necessity of family medicine research and recommendations to build research capacity. *Ann Fam Med*. 2004 May 26;2 Suppl 2:S5–16.
44. Glanville J, Kendrick T, McNally R, Campbell J, Hobbs FDR. Research output on primary care in Australia, Canada, Germany, the Netherlands, the United Kingdom, and the United States: bibliometric analysis. *BMJ*. 2011;342:d1028.
45. Cazard, Renard S, Vincent. *Etat des lieux de la médecine générale universitaire au premier janvier 2011*. Paris Est Créteil;
46. Kljakovic M. Developing a teaching research culture for general practice registrars in Australia: a literature review. *Asia Pac Fam Med*. 2009;8(1):6.

X. Annexes

ANNEXE 1 : SYNOPSIS DE L'ETUDE

ANNEXE 2 : ELEMENTS DU CRF DU MEDECIN INVESTIGATEUR

ANNEXE 3 : ELEMENTS DU CRF DE L'ARC

ANNEXE 4 : ELEMENTS DU CRF DU PATIENT

ANNEXE 5 : PLATEFORME DE RANDOMISATION MEDSHARING

ANNEXE 6 : CV DU MEDECIN INVESTIGATEUR

ANNEXE 7 : PRESENTATION DE L'ETUDE AUX MEDECINS INVESTIGATEURS

ANNEXE 8 : NOTICE D'INFORMATION POUR LE PATIENT

ANNEXE 9 : AFFICHE POUR LA SALLE D'ATTENTE

ANNEXE 10 : TRIPTYQUE

ANNEXE 11 : RAPPORT DE VISITE DE MISE EN PLACE

ANNEXE 12 : LOGO DOVID

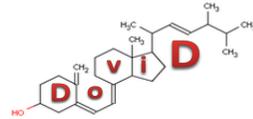
ANNEXE 13 : EXEMPLE DE NEWSLETTER

ANNEXE 1 : SYNOPSIS DE L'ETUDE

| | |
|--|--|
| Numéro EudraCT | |
| | (complété par le promoteur) |
| Titre complet de la recherche | |
| | DOuleurs chroniques et Vitamine D : Essai randomisé en médecine de ville (DOVID) |
| Promoteur | |
| | Hospices Civils de Lyon |
| Investigateur principal | |
| | Pr Anne-Marie SCHOTT, Pôle IMER, HCL |
| Justification de la pertinence de la recherche | |
| | <p>Les douleurs chroniques musculo-squelettiques non-systématisées représentent 5% des motifs de consultation en médecine générale. Les étiologies possibles sont nombreuses et parfois aspécifiques. Dans certains cas, le bilan étiologique de patients atteints de douleurs musculo-squelettiques non-systématisées et chroniques peut ne mettre en évidence aucune cause organique hormis un déficit en vitamine D. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre ces symptômes et un déficit en vitamine D (taux sanguin de 25(OH) vitamine D <20ng/mL).</p> <p>Ce déficit est donc facilement identifiable et surtout curable, grâce à une supplémentation adaptée qui présente peu d'effets indésirables. Néanmoins, il reste méconnu et l'hypovitaminose D est peu envisagée comme étiologie chez des patients présentant des douleurs chroniques, surtout chez les patients jeunes. Nous émettons donc l'hypothèse qu'une supplémentation en vitamine D chez des patients souffrant de douleurs musculo-squelettiques non-systématisées et présentant un déficit en vitamine D pourrait permettre une amélioration de la symptomatologie douloureuse. Nous proposons de réaliser un essai contrôlé randomisé versus placebo, afin de mettre en évidence l'amélioration des symptômes douloureux après supplémentation en vitamine D et correction du déficit.</p> |
| Objectif principal et objectifs secondaires éventuels | |
| | <p>Objectif Principal:</p> <ul style="list-style-type: none">- Quantifier, à 3 mois, la diminution de l'intensité de la douleur musculo-squelettique évaluée par le questionnaire « <i>Brief Pain Inventory</i> » (BPI, item 5, « <i>douleur en général</i> ») après supplémentation orale en vitamine D (600 000 UI en 3 prises) chez des patients de 18 à 50 ans présentant un déficit en vitamine D, <i>versus</i> placebo. <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none">- Quantifier, à 3 mois, l'évolution de l'intensité maximale ressentie (item 3 du BPI), de l'intensité minimale ressentie (item 4 du BPI) et de l'intensité ressentie au moment du remplissage du su (item 6 du BPI) des douleurs musculo-squelettiques.- Quantifier, à 3 mois, les modifications du retentissement de la douleur sur la vie quotidienne (item 9 du BPI, gêne entraînée par la douleur)- Estimer la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients présentant des douleurs chroniques musculo-squelettiques diffuses en cabinet de médecine générale.- Mesurer la diminution du nombre de consultations, de la durée d'arrêts de travail et de la consommation de médicaments à visée antalgiques liée au traitement par vitamine D. |
| Méthodologie retenue | |
| | Essai multicentrique comparatif randomisé contre placebo en double insu, analysé en intention de traiter chez des patients recrutés en consultation de médecine générale et suivis pendant 3 mois. Les patients randomisés dans le groupe traité recevront une supplémentation en vitamine D à raison de 600 000 UI per os, en 3 prises de 200 000 UI réparties sur 1 mois (200 000 UI à J1, J15 et J30), les patients randomisés dans le groupe contrôle recevront un placebo selon les mêmes modalités. |

| Critères de jugement | |
|--|---|
| | <p>- Critère de jugement principal : Diminution à 3 mois de la douleur évaluée par l’item 5 du questionnaire validé BPI. Le BPI sera recueilli lors d’entretiens téléphoniques à J1, J15, J30, J45, J60, J75 et J90 au cours desquels l’ARC aidera le patient à remplir le questionnaire.</p> <p>- Critères de jugement secondaires : diminution de la douleur évaluée par les autres items du BPI (recueilli lors d’entretiens téléphoniques à J1, J15, J30, J45, J60, J75 et J90), amélioration de la qualité de vie évaluée par le SF-12 (recueilli lors d’entretiens téléphoniques à J1 et J90), diminution de la consommation d’antalgiques, du nombre de consultations et de la durée d’arrêts de travail (données recueillies lors d’entretiens téléphoniques à J1, J15, J30, J45, J60, J75 et J90),</p> |
| Evaluation des bénéfices attendus pour les participants | |
| | <p>Le déficit en vitamine D est peu recherché chez des patients jeunes présentant des douleurs chroniques. Cette étude devrait donc permettre d’identifier le déficit et de le corriger. Les résultats devraient permettre de montrer l’intérêt de doser la vitamine D chez ces patients car le déficit peut être traité de manière simple, peu coûteuse et avec peu de risques d’effets indésirables. Après supplémentation en vitamine D, nous pouvons attendre chez ces patients une diminution de l’intensité des douleurs. La diminution d’intensité des douleurs devrait permettre de diminuer le nombre de consultations pour douleurs, la consommation d’antalgiques et d’améliorer la qualité de vie de ces patients. De plus, le déficit en vitamine D augmentant le risque cardiovasculaire et de certains cancers, nous pouvons attendre une normalisation de ces risques chez les patients supplémentés.</p> |
| Evaluation des risques attendus pour les participants | |
| | <p>1/ Groupe traité : Les risques décrits sont les suivants : intolérance au produit, intoxication à la vitamine D dont hypercalcémie. Néanmoins, la vitamine D étant un composant naturel du corps humain et non un médicament, les risques sont exceptionnels aux doses proposées dans le cadre de cette étude. Plusieurs études ont utilisé une posologie de 600 000 UI en une dose et n’ont pas retrouvé d’effets indésirables chez des patients présentant un déficit <20ng/mL.</p> <p>2/ Groupe Placebo : En l’absence de supplémentation en vitamine D, il existe un risque de persistance voire aggravation des douleurs, de stabilité voire aggravation de l’état de carence en vitamine D pour la durée de l’étude. Néanmoins, le déficit en vitamine D pour ces patients sera mis en évidence, alors qu’il aurait pu ne pas être recherché en dehors de l’étude, et sera en tous cas pris en charge à l’issue des 3 mois de l’étude. Nous n’attendons pas d’aggravation massive dans ce groupe car le déficit en vitamine D se constitue de manière chronique et la durée d’étude à la suite de laquelle ils seront traités est courte (3 mois). Dans la pratique courante, le déficit en vitamine D est peu recherché dans ces populations et le délai de prise en charge est souvent long.</p> |
| Effectifs et caractéristiques des participants | |
| | <p>Dans le cadre de cette étude, 500 participants seront recrutés en cabinet de médecine générale.</p> <p>- Critères d’inclusion : Femmes et hommes, âgés de 18 à 50 ans, consultant leur médecin traitant pour des douleurs musculaires ou osseuses diffuses non-systématisées évoluant depuis 3 mois. Le bilan étiologique réalisé en pratique courante doit avoir été préalablement réalisé par le médecin traitant et doit permettre d’éliminer toute anomalie ou origine identifiable des douleurs, en dehors d’un déficit en vitamine D. Nous retiendrons comme seuil de déficit un taux <0.20ng/mL, correspondant au seuil habituellement employé dans la littérature internationale et correspondant au seuil auquel ont été décrites les douleurs.</p> <p>- Critères de non inclusion : Patient ostéoporotique ; Étiologie identifiable des douleurs comprenant pathologies néoplasiques ou paranéoplasiques, douleurs post-traumatiques, rhumatisme inflammatoire chronique, arthrose, syndrome algodystrophique, fibromyalgie ; pathologie intercurrente connue en cours à l’inclusion pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D (Insuffisance hépatique ou rénale, Malabsorption, Hypo/hyper thyroïdie ou hypo/hyper parathyroïdie non contrôlée, Cancer et lymphomes connus, Maladies granulomateuses, Hypercalcémie actuelle ou passée, vulnérabilité accrue à l’hypercalcémie (par exemple : arythmie ou maladie cardiaque connue, traitement par digitalique et sujets souffrant de lithiase rénale) ;</p> |

| | |
|--|--|
| | Traitement actuel au long cours par vitamine D ; Traitement par glucocorticoïdes au long cours, anticonvulsivants, diurétiques thiazidiques, rifampicine, isoniazide et kétoconazole ; Grossesse ou allaitement en cours ; Femmes ménopausées ; refus de participer ou incapacité à donner un consentement recevable. |
| Description des modalités de recrutement des personnes | |
| | Le recrutement des patients aura lieu en consultation de médecine de ville. Les médecins généralistes seront les investigateurs recruteurs, chaque cabinet constituera un centre. Les capacités de recrutement ont été estimées à au moins un patient par médecin et par mois. Nous prévoyons d'impliquer 50 médecins généralistes au niveau national. Les médecins généralistes recruteurs seront sollicités par les médecins investigateurs associés qui constitueront les coordonnateurs au niveau de chaque Département de Médecine Générale impliqué : Lyon, Rennes, Poitiers. En considérant une période d'inclusion de 24 mois, il sera donc possible de recruter l'effectif nécessaire de 500 patients avec un suivi complet. |
| Mise en place d'un comité de surveillance | |
| | Le comité de surveillance sera sollicité en cas de survenue d'effets indésirables, il statuera de la nécessité de levée d'insu et de sortie d'étude dans chaque cas. |
| Justification de la durée d'interdiction de participation à une autre recherche | |
| | Durant la durée de l'étude (3 mois), il est demandé, dans la mesure du possible, d'éviter les traitements pouvant interférer avec le métabolisme de la Vitamine D : Gluco-Corticoïdes pour une durée de plus de 8 jours, Diurétiques thiazidiques, Antiépileptique, Rifampicine, isoniazide, Ketoconazole (per os) et, tout médicament autre que celui donné, contenant de la vitamine D. |
| Modalités et montant de l'indemnisation des personnes se prêtant à la recherche, le cas échéant | |
| | Aucune rémunération n'est envisagée pour les patients participant à l'étude. Néanmoins, la supplémentation en vitamine D leur sera dispensée gracieusement et les consultations ou bilans biologiques nécessaires à l'étude ne seront pas facturés au patient. La participation à l'étude n'engendrera donc aucun frais pour les patients inclus. |
| Modalités d'indemnisation des médecins investigateurs | |
| | Un forfait de 100 euros par inclusion avec dossier complet est prévu pour indemniser les médecins généralistes recruteurs du temps passé dans le cadre de l'étude (2 consultations et remplissage des CRF). |
| Calendrier prévisionnel | |
| | Soumissions réglementaires et mise en place : Juillet - Décembre 2012 Début des inclusions de l'étude : Janvier 2013 Période d'inclusion : 24 mois, Durée de suivi : 3 mois Fin des inclusions : Janvier 2015 Fin du suivi des patients : Avril 2015 Saisie et contrôle des données : Avril - Mai 2015 Analyse des données : Juin - Septembre 2015 Rapport publication : Septembre 2015 - Décembre 2015 |



Consentement patient Etude DOVID

La loi 88.1138 du 20 Décembre 1988 modifiée par la loi du 9 août 2004 rend obligatoire le recueil de l'accord écrit des patients sollicités pour participer à toute recherche biomédicale.

C'est un tel accord qui vous est demandé ci-dessous, pour participer à l'étude intitulée:

DOuleurs chroniques et Vitamine D : une étude randomisée en médecine de ville(DOVID)

Promoteur : Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur principal: Professeur Anne-Marie SCHOTT
Pôle Information Médicale Evaluation Recherche des Hospices Civils de Lyon
162, avenue Lacassagne
69424 LYON Cedex 03
Tél. : 04-72-11-53-71
Fax : 04-72-11-57-20
E Mail : anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr

Je soussigné, (NOM, Prénom), déclare que:

Le Docteur, médecin investigateur, m'a proposé de participer à une recherche clinique portant sur la supplémentation en vitamine D pour les douleurs musculo-squelettiques non systématisées.

Le Docteur, médecin investigateur, m'a clairement informé sur le déroulement et l'objectif de cette recherche biomédicale à laquelle il m'a été proposé(e) de prendre part librement. Cette recherche biomédicale est conforme au titre du Code de la Santé Publique, titre II du premier livre relatif aux recherches biomédicales.

- Des informations orales et écrites m'ont été données. Le but de cette étude, ses conditions, sa durée et les moyens mis en œuvre ainsi que ses contraintes et risques prévisibles m'ont été clairement présentés par le médecin investigateur.
- J'ai bien lu et compris les informations qui m'ont été fournies. Il m'a été donné suffisamment de temps pour lire la notice d'information et prendre ma décision. J'ai pu poser toutes les questions au sujet de l'étude et de la procédure et des réponses claires m'ont été données.
- Ma participation à cette étude est volontaire. Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je comprends qu'en signant ce consentement, je conserve tous mes droits garantis par la loi et que je peux décider à tout moment d'arrêter la poursuite de l'étude sans perdre aucun de mes droits et sans que cela ne compromette la qualité des soins que je recevrai. J'en informerai alors mon médecin le Docteur
- Je déclare sur l'honneur être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

- J'ai été informé que conformément à la réglementation en vigueur, ce protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est II Bât 12, 5 Place d'Arsonval, 69003 Lyon(11/09/2013) et l'autorisation de L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (16/07/2013).
- J'ai été informé que le Promoteur de cette recherche biomédicale a contracté une assurance auprès de la Compagnie SHAM.
- Mon anonymat sera respecté tout au long de l'étude, aucune publication des résultats ne faisant apparaître mon identité. J'ai pris connaissance de mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition des informations médicales me concernant. Les informations recueillies seront utilisées de manière strictement confidentielle. Elles ne pourront être consultées que par les organisateurs de l'étude et éventuellement par les représentants des Autorités de santé.
- J'accepte d'être contacté(e) téléphoniquement par le Docteur et de recevoir des rappels par SMS au N° Tél : / / / /
- J'accepte de recevoir des rappels par e-mail à l'adresse suivante :@.....
- J'accepte également que des personnes mandatées par le Promoteur (Attachées de Recherche Clinique) puissent avoir accès à mes données personnelles et notamment à mes données médicales, à des fins de contrôle du déroulement de l'essai.
- J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée. En particulier, j'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès (article 38 et 39) et de rectification (article 40) en m'adressant auprès de mon médecin, le Docteur
- Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Professeur Anne-Marie SCHOTT dont le numéro de téléphone est le suivant : 04-72-11-53-71.

Fait à le _____ / _____ / _____

Nom et signature de l'intéressé(e)

L'investigateur confirme avoir expliqué à l'intéressé(e) ci-dessus nommé(e) la nature, les buts, les, les bénéfices et les désagréments potentiels de l'étude en question.

Date : _____ / _____ / _____

Nom et signature du médecin investigateur :

- En deux exemplaires, l'un destiné au participant, l'autre à l'investigateur -

Consultation 1 - Questionnaire à remplir

I. Critères de douleurs musculo-squelettiques non systématisées chroniques selon la Société Française de Médecine Générale et le College of Rheumatology

| | Oui | Non |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Manifestations douloureuses à localisations multiples diffuses | | |
| 1.1. membres supérieurs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.2. membres inférieurs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.3. thorax | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.4. fosses lombaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.5. face | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.6. squelette axial | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.7. autre : précisez : _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Caractérisation de la sensation douloureuse | | |
| 2.1. Gêne | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.2. Brûlure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.3. Pesanteur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.4. Elancement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.5. autre : précisez : _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Manifestation de la douleur | | |
| 3.1. Spontanée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.2. à la palpation | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.3. à la mobilisation | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.4. à l'effort | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Caractéristiques | | |
| 4.1. présence d'une ou de plusieurs irradiations : | | |
| 4.2. précisez : _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.3. évolution par crises paroxystiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.4. avec périodicité régulière | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.5. manifestation uniquement nocturne | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.6. manifestation uniquement diurne | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.7. manifestation permanente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Signes associés | | |
| 5.1. Céphalées non migraineuses | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5.2. Fatigue, asthénie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

II. Données du patient

1. Phototype

1.1. Cheveux roux, blond pâle, taches de rousseur (prend facilement des coups de soleil sans bronzer)..... I

1.2. Cheveux blonds, yeux clairs, peau claire, présente souvent des tâches de rousseur (prend des coups de soleil et bronze très peu)..... II

1.3. Cheveux châtain (prend des coups de soleil et bronze légèrement)..... III

1.4. Cheveux bruns, yeux foncés, peau mate (prend rarement de coups de soleil et bronze)..... IV

1.5. Cheveux et yeux foncés, asiatique, métisse (prend rarement de coups de soleil et bronze beaucoup)..... V

1.6. Peau noire (ne prend pas de coup de soleil)..... VI

2. Catégorie socio-professionnelle

2.1. Agriculteur exploitant.....

2.2. Artisan, commerçant et chef d'entreprise.....

2.3. Cadre et profession intellectuelle supérieure.....

2.4. Profession Intermédiaire.....

2.5. Employé.....

2.6. Ouvrier.....

2.7. Retraité.....

2.8. Sans emploi.....

3. Poids (kg)..... |_|_|_|_|

4. Taille (cm)..... |_|_|_|_|

5. Port de vêtements couvrants (voile, vêtements de travail) Oui Non

5.1. Si oui : Visage couvert..... Oui Non

6. Nombre d'enfants..... |_|_|_|_|

7. CMU..... Oui Non

III. Exposition solaire

8. Avez-vous un extérieur à votre logement ? Oui Non

☞ Si oui :

8.1. Balcon, terrasse..... Oui Non

8.2. Jardin..... Oui Non

9. Exposition solaire pendant votre temps de travail

9.1. Travaillez-vous en extérieur ?..... Oui Non

↳ Si oui :

9.2. Temps passé en extérieur (h/j)..... |__|__| h |__|__| min

9.3. Exposition entre 10h et 15h Oui Non

9.4. Vêtement couvrant porté en permanence.....
..... Oui Non

10. Exposition solaire habituelle en dehors du temps de travail et des vacances

10.1. Pratiquez-vous des activités de loisir (promenades, jardinage) ou un sport en extérieur ?..... Oui Non

↳ Si oui :

10.2. Nombre d'heures par semaine..... |__|__| h |__|__| min

10.3. Exposition entre 10h et 15h Oui Non

11. Exposition solaire lors du dernier été (de juin à septembre) et comportement vis-à-vis du bronzage

11.1. Nombre de semaines d'exposition au soleil.....
..... < 1sem > 1sem

11.2. Lieu(x) d'exposition :

11.2.1. Mer/Lac..... Oui Non

11.2.2. Montagne..... Oui Non

11.2.3. Campagne..... Oui Non

11.2.4. Ville..... Oui Non

11.3. Zone exposée :

11.3.1. Tête..... Oui Non

11.3.2. Tête/Bras/Jambes..... Oui Non

11.3.3. Corps entier..... Oui Non

11.4. Vous êtes-vous exposé entre 10h et 15 h ?
..... Oui Non

11.5. Vous êtes-vous exposé volontairement pour bronzer ?
..... Oui Non

11.6. Avez-vous bronzé ?

Beaucoup.....

Modérément.....

Peu.....

Pas du tout.....

11.7. Avez-vous eu des coups de soleil ?..... Oui Non

11.8. Vous êtes-vous protégé lors de vos expositions solaires avec :

11.8.1. Crème d'indices de protection solaire > 15.....
..... Oui Non

11.8.2. Casquette/chapeau..... Oui Non

11.9. Avez-vous effectué des UV en cabine depuis 3 mois ?
..... Oui Non

IV. Alimentation – Evaluation des apports alimentaires en vitamine D

(Source CIRQUAL ANSES 2012)

12. Consommez-vous ?

| Consommez-vous | Combien de fois/semaine | Combien de fois/mois |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 12.1. <u>Huile de foie de morue</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ si oui | _____ __ __ | _____ __ __ |
| 12.2. <u>Poissons : Sardines, saumon, hareng truite, anguille, thon,</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ si oui | _____ __ __ | _____ __ __ |
| 12.3. <u>Œufs</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ si oui | _____ __ __ | _____ __ __ |
| 12.4. <u>Abats et charcuterie (lardons)</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ si oui | _____ __ __ | _____ __ __ |
| 12.5. <u>Produits laitiers enrichis en vitamine D</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ si oui | _____ (250 mL de lait ou 1 yaourt) | _____ (250 mL de lait ou 1 yaourt) |
| 12.6. <u>Huile enrichie en vitamine D</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ si oui | _____ (cuillère à soupe) | _____ (cuillère à soupe) |
| 12.7. <u>Prise de complément alimentaire dans les 3 mois</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ☞ Si oui : Lesquels _____ | | |

Consultation 1 - Etapes à valider

- Remise de la lettre d'information Oui Non
- Signature du consentement Oui Non
- Contact téléphonique ou e-mail du patient précisé Oui Non
- Si possible, plage horaires de contact précisées Oui Non
- Remise des ampoules de traitement Oui Non
- Remise du carnet patient Oui Non
- Remise de l'enveloppe pour la biologie Oui Non
- RDV de consultation de fin d'étude fixé Oui Non
 - Date prévue |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|
 - Heure prévue |__|__| h |__|__| min

Important : Informations à préciser au patient

- Il lui est demandé de noter sur le carnet patient les dates de prise des traitements, les consommations d'antalgiques et les consultations/arrêts de travail
- Nous le contacterons dans 15 jours et 1 mois pour les 2^{ème} et 3^{ème} prises de 2 ampoules du traitement (par SMS, Email ou téléphone selon ce qui a été décidé en début d'entretien)
- Nous le rappellerons dans 45 jours pour le 2^{ème} questionnaire téléphonique

Commentaires :

.....

Date : |__|/|__|/|__|__|__|

Signature du médecin :

Consultation 2 = Fin d'étude

Ne pas regarder en début de consultation les résultats du dosage

1. Date de la consultation _____

Important :

2. Récupérer les boîtes et emballages vides Oui Non
(doivent être stockés jusqu'au passage de l'ARC moniteur – la société D2M procédera ensuite leur l'enlèvement et destruction)

2.1. Nombre d'ampoule vides _____

2.2. Nombres d'ampoules pleines restantes _____

3. Le patient a-t-il pris de la vitamine D depuis la dernière consultation en dehors de celle de l'étude ? Oui Non

⇒ Si oui

6.1 A quelle date ? _____

6.2 Quel traitement ? _____

6.3 Quelle posologie ? _____

Puis au cours de C2, on répète les questionnaires de C1

V. Résultats du dosage de vitamine D

1. Dosage de vitamine D

1.1. Date du dosage de vitamine D _____ (jj/mm/aaaa)

1.2. Taux de 25(OH)vitamine D _____ (ng/mL) ou _____ (nmol/L)

2. Laboratoire de réalisation du dosage de vitamine D (nom, ville)

Selon le résultat de la 2ème prise de sang, vous êtes libre de décider de l'opportunité de prescrire du cholecalciferol

3. Avez-vous prescrit une nouvelle supplémentation en vitamine D
..... Oui Non

4. Si oui précisez :

4.1. Traitement :

4.2. Posologie :

4.3. Durée :

Pochette vide pour insérer les résultats biologiques

Fin d'étude

Date de la visite: _____

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

Oui Non

Si oui, remplir la page correspondante en annexe
ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Sortie d'étude :

Fin normale du protocole
 Prématurée

Motif de sortie prématurée :

- Patient perdu de vue
- Patient non compliant
- Violation ou déviation du protocole
- Décès
- Evènement indésirable grave
- Retrait du consentement
- Autres, détailler :

Je soussigné, _____ (prénom, NOM de l'investigateur) certifie que les données recueillies dans ce cahier d'observation sont exactes et que les corrections ont été faites conformément aux données du dossier médical.

Fait à : _____

Le : _____

Signature de l'investigateur

Envoyer par fax ou mail ce formulaire de fin d'étude au centre de coordination de l'étude DoVID – Dominique Foesser:
Fax : 04.72.11.01.75 – dominique.foesser@inserm.fr

Consultation 2 - Etapes à valider

- Récupérer les boîtes vides et les ampoules inutilisées Oui Non
- Compter le nombre d'ampoules vides et restantes Oui Non
- Dates de prise des traitements remplies Oui Non
- Carnet patient rendu Oui Non
- Compléter la page Evènement Indésirable si besoin Oui Non
- Compléter la page Evènement Indésirable Grave si besoin
..... Oui Non
- Compléter la page fin d'étude Oui Non

Date : _____

Signature du médecin :

Levée d'insu

Date de la levée d'insu: _____

Levée d'insu :

- Levée d'insu de fin d'étude
- Levée d'insu prématurée

Motif de levée d'insu prématurée :

- Décès
- Evènement indésirable grave
- Retrait du consentement
- Autres, détailler :

ATTENTION : En cas d'Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

| |
|--|
| <u>A compléter après la levée de l'insu</u> |
| Vitamine D <input type="checkbox"/> |
| Placebo <input type="checkbox"/> |

Après la levée d'insu, envoyer par fax ou mail ce formulaire au centre de coordination de l'étude DoviD – Dominique Foesser:
 Fax : 04.72.11.01.75 – dominique.foesser@inserm.fr

Signature de l'investigateur

Evènements indésirables
FICHE EVENEMENTS INDESIRABLES

| N° | Description | Date début (jj/mm/aaaa) | Date fin (jj/mm/aaaa) | Grave ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Si grave, déclaré au promoteur? Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
|----|-------------|----------------------------|--------------------------|---|--|
| 01 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 02 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 03 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 04 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 05 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 06 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 07 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 08 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 09 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 10 | | __/__/__ | __/__/__ | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |

Signature de l'investigateur :



**FORMULAIRE DE RECUEIL
EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES
Médicament ou produit assimilé
N° FAX : 04 72 11 51 90**

Cadre réservé à la Délégation à la Recherche Clinique
N° HCL : 2013-802
EIG n° FR-HCL: _____

ETUDE : DOVID - Douleurs chroniques et vitamine D : une étude randomisée en médecine de ville.

EudraCT : 2013-002057-29

Date du rapport : / / Type de rapport : Initial Suivi N°

INFORMATION INVESTIGATEUR

Investigateur : Centre N° :
Téléphone : Adresse :
Fax : Email : @

INFORMATION PATIENT

Monogramme : _____
(1^{ère} lettre NOM - Tiret - 1^{ère} lettre PRENOM)
Sexe : M F
Date de naissance : / / Poids : kg Taille : cm
N° inclusion : Date d'inclusion : / /

Antécédent(s) : douleurs chroniques musculo-squelettiques

EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S)

Date de début : / / Date de fin : / /

Diagnostic médical de l'EIG :

.....
.....
.....
.....

(Joindre les comptes-rendus d'hospitalisation anonymisés et/ou les résultats de laboratoire)

CRITERES DE GRAVITE :

- (1) Décès Date : / /
- (2) Mise en jeu du pronostic vital
- (3) Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation Date de début : / / Date de fin : / /
- (4) Invalidité / incapacité
- (5) Anomalie congénitale
- (6) Autre événement clinique considéré comme GRAVE par l'investigateur

EVOLUTION DE L'EIG

- Fatal Résolu avec séquelles -Séquelles :
- En cours / non résolu Résolu sans séquelles

Remplir le tableau ci-dessous si d'autres EIG sont associés

| Evènement indésirable grave | Critère de gravité (voir N° ci-dessus) | Date de début | Date de fin | Evolution de l'EIG | Causalité avec les médicaments de l'essai |
|-----------------------------|--|---------------|-------------|--|--|
| EIG 2 | | | | <input type="checkbox"/> Résolu <input type="checkbox"/> Non résolu <input type="checkbox"/> Décès | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |
| EIG 3 | | | | <input type="checkbox"/> Résolu <input type="checkbox"/> Non résolu <input type="checkbox"/> Décès | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |



**FORMULAIRE DE RECUEIL
EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES
Médicament ou produit assimilé
N° FAX : 04 72 11 51 90**

Cadre réservé à la Délégation à la Recherche Clinique
N° HCL : 2013-802
EIG n° FR-HCL: _____

Monogramme : _____ N° inclusion :
(1^{ère} lettre NOM - Tiret - 1^{ère} lettre PRENOM)

Centre N° :

INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

| Médicament à l'essai | Voie | Posologie | Dates de prises du traitement | Changement apporté | Causalité |
|----------------------|------|------------|------------------------------------|---|--|
| Vitamine D / Placebo | VO | 200 000 UI | J1 : / / J15 : / / J30 : / / | <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose diminuée <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du : / / au : / / <input type="checkbox"/> Arrêt définitif le : / / | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |

- Amélioration après interruption du traitement suspecté
- Aggravation lors de la réexposition avec :

Si l'évènement est non relié au médicament, considérez-vous qu'il soit lié :

- A la recherche
- A une maladie intercurrente / un traitement concomitant :
- A la progression de la maladie :

Levée d'insu : NON OUI Date : / / Résultat :

INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS CONCOMITANT(S)

| Médicaments concomitants | Voie | Posologie | Dates de traitement | | Changement apporté | Causalité |
|--------------------------|------|-----------|---------------------|---|---|--|
| | | | Début | Fin (dernière administration avant EIG) | | |
| | | | | | <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose diminuée <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du : / / au : / / <input type="checkbox"/> Arrêt définitif le : / / | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |
| | | | | | <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose diminuée <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du : / / au : / / <input type="checkbox"/> Arrêt définitif le : / / | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |
| | | | | | <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose diminuée <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du : / / au : / / <input type="checkbox"/> Arrêt définitif le : / / | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |
| | | | | | <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose diminuée <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du : / / au : / / <input type="checkbox"/> Arrêt définitif le : / / | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |
| | | | | | <input type="checkbox"/> Dose inchangée <input type="checkbox"/> Dose diminuée <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du : / / au : / / <input type="checkbox"/> Arrêt définitif le : / / | <input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié |

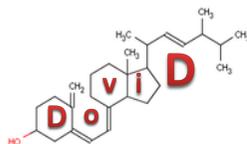
INVESTIGATEUR

Nom de l'investigateur : DATE ET SIGNATURE Tampon du service

ANNEXE 3 : ELEMENTS DU CRF DE L'ARC

Cahier d'observation – Etude DOVID

Patient :
N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom



Etude DOVID

Dossier ARC

Douleurs chroniques et Vitamine D :
Un essai randomisé en médecine de ville

Identification du patient

N° de centre : Nom du médecin :

N° d'inclusion :

Monogramme du patient : -

Date d'inclusion : / / (1^{ère} lettre du nom – 1^{ère} lettre du prénom)

Cahier d'observation – Etude DOVID

Patient :
N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom

Sommaire

| | |
|---|------|
| Instructions pour remplir le cahier d'observation | p.2 |
| Déroulement pratique de l'étude | p.3 |
| Tableau récapitulatif des dates | p.4 |
| J1 : Premier appel | p.5 |
| J 15 : SMS ou email pour 2 ^{ème} prise du traitement | p.13 |
| J 30 : SMS ou email pour 3 ^{ème} prise du traitement | p.13 |
| J 45 : Deuxième appel | p.14 |
| J 75 : SMS ou email pour rappel biologie | p.19 |
| J 90 : Troisième appel | p.20 |

Instructions pour remplir le cahier d'observation

- Remplissez les feuilles au **stylo à bille noire**
- Complétez l'**entête** sur chaque page en particulier le n° d'inclusion composé du N° de centre / N° du patient / Initiale du patient
- Indiquez les dates sous forme jj/mm/aaaa
- Chaque erreur doit être barrée d'un trait, corrigée, paraphée et datée
- N'utilisez pas de correcteur
- Répondre à toutes les questions et compléter toutes les cases, mettre un 0 si besoin (ex : poids _0_ _8_ _3_ kg).
- Quand une donnée est manquante, mettez :
 - NF pour Non Fait
 - NA pour Non Applicable
 - DM pour Donnée non disponible
 - NC pour Non Connu

Déroulement pratique de l'étude

Médecin

| | | |
|--------|--------------------------------------|--|
| J1 | C-1 Inclusion | - Signature consentement - Questionnaires médical - Remise du « carnet patient » - Remise des traitements |
| J80/90 | D-2 Dosage sanguin vitamine D | |
| J90 | C-2 Fin d'étude | - Questionnaires médical - Rendu du « carnet patient » - Mise en place d'un suivi si nécessaire |

Tableau récapitulatif des dates d'appel de l'ARC

ARC

| | | |
|--------------|--|---|
| J1 | A l'inclusion | Récupérer les coordonnées patients |
| J1, J45, J90 | Appels téléphoniques par l'ARC pour suivi de l'étude | - Rappel de la prise de 2 ampoules de vitamine D après l'appel de J1 - Questionnaires BPI, consommation d'antalgiques et de soin à chaque appel, - Questionnaire SF36 à J1 et J90 |
| J15, J30 | Envoi de SMS ou email pour prise de la vitamine D | - Rappel de la prise des ampoules de vitamine D à J15 et J30 |
| J75 | Envoi de SMS ou email pour rappel de la biologie | - Rappel de la réalisation de la biologie (D-2) à J80/90 |

Calendrier des évaluations de l'étude DOVID

ARC : Assistant de recherche clinique, C : Consultation, D : dosage de Vitamine D,
 J : nombre de jours après l'inclusion

| Visite | A faire lors de l'appel téléphonique | Date d'appel théorique | Date d'appel fixée | Date réelle | Commentaire |
|--------|---|------------------------|---|----------------------|---|
| J1 | - BPI et SF 36 - Consommation antalgiques - Consultations et arrêt de travail - Rappel 1° prisetraitement | <input type="text"/> | | <input type="text"/> | |
| J15 | - Rappel 2° prisetraitement | <input type="text"/> | | <input type="text"/> | A faire par : <input type="checkbox"/> SMS ou <input type="checkbox"/> Email ou <input type="checkbox"/> Tél |
| J30 | - Rappel 3° prisetraitement | <input type="text"/> | | <input type="text"/> | A faire par : <input type="checkbox"/> SMS ou <input type="checkbox"/> Email ou <input type="checkbox"/> Tél |
| J45 | - BPI - Consommation antalgiques, - Consultations et arrêt de travail | <input type="text"/> | <input type="text"/> Heure <input type="text"/> h <input type="text"/> min | <input type="text"/> | |
| J75 | - Rappel bilan biologique à J80/90 | <input type="text"/> | | <input type="text"/> | A faire par : <input type="checkbox"/> SMS ou <input type="checkbox"/> Email ou <input type="checkbox"/> Tél |
| J90 | - BPI et SF 36 - Consommation antalgiques, - Consultations et arrêt de travail | <input type="text"/> | <input type="text"/> Heure <input type="text"/> h <input type="text"/> min | <input type="text"/> | |

II Questionnaire de qualité de vie SF36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- Excellente 1
- Très bonne 2
- Bonne..... 3
- Médiocre..... 4
- Mauvaise 5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

- Bien meilleur que l'an dernier 1
- Plutôt meilleur 2
- A peu près pareil 3
- Plutôt moins bon 4
- Beaucoup moins bon 5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

| <i>(entourez une seule réponse par ligne)</i> | Oui, beaucoup limité(e) | Oui, un peu limité(e) | Non, pas du tout limité(e) |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------------|
| a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport | 1 | 2 | 3 |
| b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules | 1 | 2 | 3 |
| c. Soulever et porter les courses | 1 | 2 | 3 |
| d. Monter plusieurs étages par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| e. Monter un étage par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir | 1 | 2 | 3 |
| g. Marcher plus d'un km à pied | 1 | 2 | 3 |
| h. Marcher plusieurs centaines de mètres | 1 | 2 | 3 |
| i. Marcher une centaine de mètres | 1 | 2 | 3 |
| j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller | 1 | 2 | 3 |

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

| <i>(entourez une seule réponse par ligne)</i> | Oui | Non |
|--|-----|-----|
| a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ? | 1 | 2 |
| b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | 1 | 2 |
| c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ? | 1 | 2 |
| d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) ? | 1 | 2 |

9.5. Relations avec les autres

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------------|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ne gêne pas | | | | | | | | | Gêne complètement | |

9.6. Sommeil

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------------|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ne gêne pas | | | | | | | | | Gêne complètement | |

9.7. Goût de vivre

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------------|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ne gêne pas | | | | | | | | | Gêne complètement | |

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveuse ou déprimée),

| <i>(entourez une seule réponse par ligne)</i> | Oui | Non |
|--|-----|-----|
| a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ? | 1 | 2 |
| b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | 1 | 2 |
| c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? | 1 | 2 |

6. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement 3
- Beaucoup 4
- Enormément 5

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

- Nulle 1
- Très faible 2
- Faible 3
- Moyenne 4
- Grande 5
- Très grande 6

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement 3
- Beaucoup 4
- Enormément 5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes sentie au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

| <i>(entourez une seule réponse par ligne)</i> | en permanence | très souvent | souvent | quelque fois | rarement | jamais |
|--|---------------|--------------|---------|--------------|----------|--------|
| a. Vous vous êtes senti dynamique ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b. Vous vous êtes senti très nerveuse ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c. Vous vous êtes senti si découragée que rien ne pouvait vous remonter le moral ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d. Vous vous êtes senti calme et détendu ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e. Vous vous êtes senti débordant d'énergie ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f. Vous vous êtes senti triste et abattu ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| g. Vous vous êtes senti épuisé ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h. Vous vous êtes senti heureux ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i. Vous vous êtes senti fatigué ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

10. Au cours de ces 4 dernières semaines y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- En permanence 1
- Une bonne partie du temps 2
- De temps en temps 3
- Rarement 4
- Jamais 5

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

| <i>(entourez une seule réponse par ligne)</i> | totalement vraie | plutôt vraie | je ne sais pas | plutôt fausse | totalement fausse |
|---|------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------|
| a. Je tombe malade plus facilement que les autres | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b. Je me porte aussi bien que n'importe qui | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d. Je suis en excellente santé | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

III. Questionnaire antalgiques et consommation de soins

1. **Antalgiques consommés** : Oui Non
 ↳ **si oui lesquels (dose et fréquence)**

| Nom | dose | Quantité | Date début | Date arrêt |
|-------------------------------------|------|--|----------------------|----------------------|
| 1.1. Paracétamol : lequel | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.2. AINS : lequel | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.3. Tramadol : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.4. Codéine : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.5. Morphine : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.6. Corticoïdes : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.7. Méthodes non médicamenteuses : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.8. Autres : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.9. Autres : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.10. Autres : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.11. Autres : | | <input type="checkbox"/> ≤ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> > 3fois/sem à Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

2. Combien de fois êtes vous allé consulter depuis 3 mois ?

| Spécialités | Nombre de visites | Motif | Précisez |
|---------------------------------|----------------------|--|----------|
| 2.1. Médecin généraliste | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.2. Spécialiste Précisez | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.3. Spécialiste Précisez | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.4. Spécialiste Précisez | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.5. Kinésithérapeute | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.6. Ostéopathe | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.7. Acupuncteur | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |
| 2.8. Autre : Précisez | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Douleurs étudiées <input type="checkbox"/> Autre motif | |

3. Combien de journées d'arrêt de travail avez-vous eu depuis 3 mois à cause de vos douleurs musculaires ? | | |

4. Rappel de prise de la 1ère prise de 2 ampoules de traitement fait Oui Non

Important :

- Préciser aux patients de noter sur leur carnet patient les dates de prise des traitements (dernière page du carnet)
- Nous vous contacterons dans 15 jours pour la 2^{ème} prise de 2 ampoules de traitement. Puis dans 1 mois pour la 3^{ème} prise de 2 ampoules de traitement (par SMS ou Email ou téléphone selon ce qui a été décidé en début d'entretien)
- Nous vous rappellerons dans 45 jours pour le 2^{ème} questionnaire téléphonique (reprécisez les dates qui ont été décidées en début d'entretien et noter un RDV téléphonique voir page 4)

Commentaire :

.....

Date de prise du médicament de l'étude

1. 1^{ère} prise **J1** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : 0 1 2

1.1. Si oui Date / /

1.2. Si non Motif :

2. 2^{ème} prise **J15** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : 0 1 2

2.1. Si oui Date / /

2.2. Si non Motif :

3. 3^{ème} prise **J30** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : 0 1 2

3.1. Si oui Date / /

3.2. Si non Motif :

Rappeler au patient de rapporter les ampoules vides et pleines lors de la dernière consultation

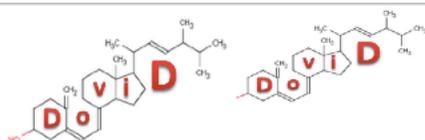
Date prévue pour dosage vitamine D : / /

Dernière visite médicale prévue le : / /

ANNEXE 4 : ELEMENTS DU CRF DU PATIENT

Cahier patient - Etude DOVID

Patient :
N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom



Etude DOVID

Douleurs chroniques et **Vi**tamine **D** :
Un essai en médecine de ville

Cahier patient

N° d'inclusion :

Monogramme du patient :

Date d'inclusion : / / (jj/mm/aa)

Contact :

Médecin : Dr Tél :

Cahier patient - Etude DOVID

Patient :
N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom

Introduction

Madame, Monsieur,

Vous avez décidé de participer à l'étude DOVID et nous vous en remercions.

Ce cahier va vous aider tout au long de l'étude. Il vous permettra de retenir les dates des différentes étapes :

- Rendez vous chez le médecin,
- Prise des ampoules de traitement,
- Prise de sang dans un laboratoire
- Appel téléphonique

Il vous permettra également de noter les différents médicaments **contre la douleur** que vous seriez amenés à prendre ainsi que les consultations médicales ou autres que vous auriez eues **aujourd'hui pour la douleur**.

Enfin vous y trouverez les questionnaires à remplir qui vous permettront de répondre plus facilement lors des appels téléphoniques.

Merci de bien vouloir garder et rapporter la boîte contenant les ampoules vides ou pleines lors de la dernière consultation.

Attention : Merci de bien apporter ce carnet lors de votre dernière consultation avec le médecin généraliste qui vous a inclus dans l'étude.

Date de prise du médicament de l'étude

1. 1^{ère} prise **J1** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : 0 1 2

1.1. Si oui Date _____

1.2. Si non Motif :

2. 2^{ème} prise **J15** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : 0 1 2

2.1. Si oui Date _____

2.2. Si non Motif :

3. 3^{ème} prise **J30** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : 0 1 2

3.1. Si oui Date _____

3.2. Si non Motif :

Penser à rapporter les ampoules vides et pleines lors de la dernière consultation

Commentaire :

.....

Déroulement pratique de l'étude

Tableau récapitulatif des visites

| Visite | | Action |
|---------------|--|--|
| J1 | -Consultation médicale -Signature du consentement -Randomisation = tirage au sort -Distribution des médicaments -Questionnaires BPI et SF36 -Consommation antalgiques -Consultations et arrêt de travail -Rappel 1 ^o prise du traitement | Inclusion par le médecin dans l'étude |
| J80/90 | -Laboratoire médical | Dosage sanguin de vitamine D |
| J90 | -Consultation médicale -Questionnaire BPI et SF36 -Consommation antalgiques -Consultations et arrêt de travail | Sortie de l'étude Mise en place d'un suivi par le médecin si nécessaire |

Tableau récapitulatif des contacts téléphoniques

| Visite | Questions posées lors de l'appel téléphonique | Date d'appel fixée | Commentaire |
|------------|---|--------------------|------------------|
| J15 | - Rappel 2 ^o prise du traitement | _____ | |
| J30 | - Rappel 3 ^o prise du traitement | _____ | |
| J45 | -Questionnaire BPI -Consommation antalgiques -Consultations et arrêt de travail | _____ | |
| J75 | - Rappel bilan biologique à J80/90 | _____ | Date du RV _____ |

RV avec le médecin fixé à J90

| | | |
|------------|--|------------------------------------|
| J90 | - Consultation médicale - Rapporter les boîtes de médicaments | Date du RV avec le médecin : _____ |
|------------|--|------------------------------------|

Apporter ce carnet pour la visite médicale avec votre médecin

J: nombre de jours après l'inclusion

ANNEXE 5 : PLATEFORME DE RANDOMISATION MEDSHARING



| Menu | | Dr Paul MARTIN - Centre n°10 | |
|--|--|---|--|
| Inclure un nouveau patient | | Investigateur | |
| Administration | | Évaluation de l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettique de patients carencés en vitamine D. | |
| Changer de signature | | Essai contrôlé randomisé en double insu comparant 2 groupes parallèles vitamine D versus placebo. | |
| Informations | | Centre de coordination de l'étude : | |
| Informations générales | | Dominique FOESSER Tél : 04.72.11.74.65 Fax : 04.72.11.01.75 E-mail : dominique.foesser@inserm.fr | |
| Suivi des inclusions | | Investigateur principal : | |
| | | Pr Anne-Marie SCHOTT Pôle IMER – 162 avenue Lacassagne 69003 Lyon E-mail : anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr | |
| | | Promoteur : | |
| | | Hospices Civils de Lyon Quai des Célestins - 69002 Lyon Tel : 04.72.11.52.13 Fax : 04.72.11.51.90 E-mail : valerie.plattner@chu-lyon.fr | |
| | | Support | |
| | | Téléphone : 04 72 11 74 65 | |
| | | Fax : 04 72 11 01 75 | |
| | | Adresse mail : dominique.foesser@inserm.fr | |
| | | MODULE INVESTIGATEUR | |
| | | Dernière connexion le 31/10/2013 09:09:37 | |
| | | | |
| | | | |

DOVID

Procédure d'inclusion d'un nouveau patient dans l'étude

| LES CRITÈRES D'INCLUSION | | |
|--|-----------------------|-----------------------|
| CRITÈRES D'INCLUSION | OUI | NON |
| Age compris entre 18 s'âge ≤ 50 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Manifestations douloureuses musculo-squelettiques : - Au moins 2 localisations situées dans des quadrants controlatéraux (hémicorps gauche/droit ou supérieur/inférieur) - Evolution depuis au moins 3 mois | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Déficit en vitamine D < 20.8ng/mL (52 nmol/L) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| CRITÈRES DE NON INCLUSION | OUI | NON |
| Grossesse ou allaitement | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Douleurs d'origine connue | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Ostéoporose ou ostéopénie non traitée | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Pathologies chroniques | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Malabsorption | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hypo/hyper thyroïdie ou hypo/hyper parathyroïdie non contrôlé | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Pathologie (para) néoplasique ou Cancer, lymphome | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Maladie granulomateuse | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hypercalcémie ou Vulnérabilité à l'hypercalcémie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Traitement par vitamine D en cours ou dans les 6 mois précédents | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Intolérance au produit testé ou à un excipient | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Difficulté de compréhension | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Incapacité légale ou capacité légale limitée | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Non bénéficiaire de la Sécurité Sociale | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Refus du patient | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

[ETAPE SUIVANTE»](#)

»ANNULER LA PROCEDURE«

4

DOVID

Procédure d'inclusion d'un nouveau patient dans l'étude

 **Attention un dosage de 25(OH)vitamine D > 20.8ng.mL (52 nmol.L) ou une hypercalcémie engendre la non – inclusion du patient**

| CHOIX DE LA STRATE | |
|---|-----------------------|
| Strate A : Insuffisance en vitamine D <ul style="list-style-type: none"> Dosage 25(OH)vitamine D entre 20.8 et 10 ng/ml | <input type="radio"/> |
| Strate B : Carence en vitamine D <ul style="list-style-type: none"> Dosage 25(OH)vitamine D strictement inférieur à 10 ng/ml | <input type="radio"/> |

[ETAPE SUIVANTE»](#)

»ANNULER LA PROCEDURE«

5

DOVID

Procédure d'inclusion d'un nouveau patient dans l'étude

| IDENTITE DU PATIENT | |
|--------------------------------|--|
| N° de centre : | 10 |
| Investigateur responsable : | Dr Paul MARTIN |
| Sexe du patient : | <input type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin |
| Date de naissance du patient : | <input type="text"/> / <input type="text"/> (mm/aaaa) [18;50] ans |
| Date d'inclusion du patient : | <input type="text"/>  Aujourd'hui |

ETAPE SUIVANTE»
»ANNULER LA PROCÉDURE«

6

DOVID

Procédure d'inclusion d'un nouveau patient dans l'étude

| VALIDATION DE L'INCLUSION | |
|-------------------------------------|---|
| Identification de l'investigateur : | Dr Paul MARTIN - Centre n°10 |
| Identification du patient : | Sexe : Féminin mois/année de naissance : 03/1985 |
| Les critères d'inclusion : | OK |
| Stratification : | A : Insuffisance en vitamine D |
| Date d'inclusion : | 01/11/2013 |
| Date de randomisation : | 01/11/2013 |

ATTENTION

Après validation de ces informations :

- 1 - Le patient sera inclus dans l'étude.
- 2 - Un numéro de dossier lui sera attribué
- 3 - Le tirage au sort sera effectué

**VEUILLEZ VALIDER L'INCLUSION DE CE PATIENT
DANS CETTE ETUDE**

Signature :

Valider

»ANNULER LA PROCÉDURE«

7

DOVID

Dr Paul MARTIN - Centre n°10
Nom du centre
Investigateur

INFORMATIONS GENERALES SUR L'ETUDE

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Date de lancement de l'étude : | 01/10/2013 |
| Durée prévue de l'étude : | 7 mois |
| Durée d'inclusion : | 4 mois |
| Durée de suivi : | 3 mois |
| Nombre d'inclusions prévues : | 100 |
| Nombre de bras : | 2 |
| Nombre de patients par bras attendu : | 50 |

[»RETOUR](#)

DOVID

FIN DE LA PROCEDURE D'INCLUSION

INCLUSION N° 004

| | |
|--|--|
| Investigateur responsable : Dr Paul MARTIN N° de centre : 10 | Date d'inclusion : 01/11/2013 Date de randomisation : 01/11/2013 08:43:10 |
| ID patient : 10-004 Sexe : Féminin mois/année de naissance : 03/1985 | |
| Strate : A : Insuffisance en vitamine D | |

BRAS TIRE AU SORT

Code de randomisation : 238
Une notification de randomisation a été envoyée par email

[»IMPRIMER LA FICHE D'INCLUSION«](#)

[»RETOUR AU MENU PRINCIPAL«](#)

8

DOVID
Dr Paul MAILLET - Centre n°10
 Nom du centre

LISTE DES DOSSIERS PATIENTS DU :

| Inclusion n° | ID patient | Patient (insalubre de naissance) (Sexe) | Site | Date d'inclusion | Date de randomisation | Date de randomisation |
|--------------|------------|--|------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 891 | 15-891 | 03/1991 (M) | A. Insuffisance artérielle D | 28/10/13 | 28/10/13 | 125 |
| 892 | 15-892 | 08/1991 (M) | A. Insuffisance artérielle D | 28/10/13 | 28/10/13 | 843 |
| 893 | 15-893 | 01/1993 (M) | A. Insuffisance artérielle D | 30/10/13 | 30/10/13 | 927 |
| 894 | 15-894 | 02/1993 (F) | A. Insuffisance artérielle D | 01/11/13 | 01/11/13 | 238 |

[«RETOUR](#)

DOVID

Situation de l'étude

| | |
|-----------------------------|-----|
| Nombre d'inclusions prévu : | 100 |
| Nombre d'inclusions réel : | 4 |
| Reste à inclure : | 96 |

VITESSE D'INCLUSION

| Nombre d'inclusions : | Constaté | Souhaité |
|-----------------------|----------|----------|
| Par jour : | 0,1 | 1 |
| Par mois : | 3,9 | 31,7 |

Date de fin des inclusions initialement prévue : **01/02/2014**
 Date de fin des inclusions estimée au regard de la vitesse d'inclusion moyenne actuelle : **15/11/2015**

Courbe d'inclusion :

[«RETOUR](#)

ANNEXE 6 : CV DU MEDECIN INVESTIGATEUR

CPP SUD-EST III

CURRICULUM VITAE

| | |
|---|---|
| NOM : Prénom : Adresse d'exercice : | Mentionner obligatoirement Le N° d'inscription au Conseil de l'Ordre des Médecins (Sauf Sce Santé Armées) |
| Titres et Diplômes : Date de thèse : Spécialité : | |
| Fonction(s) actuelle(s) : | |
| Expériences (dans le domaine de la recherche biomédicale) : | |
| Divers | |

Date :

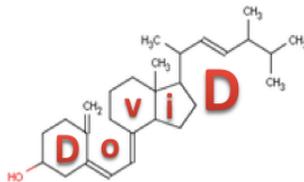
Signature :

ANNEXE 7 : PRESENTATION DE L'ETUDE AUX MEDECINS INVESTIGATEURS

Objectifs

Douleurs musculo-squelettiques et carence en vitamine D

Etude pilote d'un ECR en médecine générale



- 5 patients par médecin investigateur au moins
- 4 mois d'inclusion théorique
- 3 mois de suivi
- Une visite à J0 et une visite à J 90
- Début en **novembre 2013**

1

2

Vous voyez un patient douloureux

- Il correspond aux critères d'inclusion
- Vous lui délivrez une pré information rapide sur l'étude et prise en charge des visites et dosages
- S'il accepte, vous l'inscrivez éventuellement dans votre classeur en pré-inclusion
- Vous prescrivez le bilan habituel et un dosage de vitamine D totale 25(OH)D2/D3 et une calcémie

Si Carence en vitamine D <20,8 ng ou 52 nmol Si le patient accepte de participer



- Visite à J0: inclusion, randomisation, et remplissage questionnaires « consultation 1 » du CRF
- J3, J45 et J90: patient contacté par tél par l'ARC pour les questionnaires (BPI et SF36)
- J15, J30 et J75: patient contacté par mail/SMS/tél pour rappels de traitement, biologie et rdv à J90
- Visite à J90+/-5: remplissage questionnaires « consultation 2 » du CRF, levée d'insu, fin d'étude

3

4

Visite à J0: randomisation du patient

- Donner la note d'information au patient
- Il accepte et signe le consentement
- Vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion
- Remplir les questionnaires
- Randomiser sur la plateforme medsharing:
 - ➔Création de votre identifiant personnel
 - ➔ Création du patient
 - ➔ Attribution d'un numéro d'identification du patient
 - numéro de traitement à reporter dans CRF

5

Visite à J0: Communication des informations

Transmettre au centre de coordination par fax ou mail:

- déclaration d'inclusion et randomisation + critères d'inclusion et de non inclusion (p7 et 8 du CRF)
- coordonnées du patient, s'il préfère être contacté par tél/mail et quels jours et heures. A communiquer par tél également.
- Date prévue de la visite à J90

7

Visite à J0: remettre au patient

- Le traitement selon le numéro attribué
- Le cahier patient et la carte étude DoViD
- L'enveloppe pour le 2ème dosage vitamine D en lui précisant les modalités de prise en charge

Prévoyez le deuxième rdv (de fin d'étude) à J90+/-5 avec le patient

6

Visite à J90: fin d'étude (1)

il est impératif que vous ne connaissiez pas le résultat du 2° dosage avant de remplir les questionnaires afin de préserver le double insu

- Récupérer boîtes et ampoules vides et pleines
- Récupérer carnet patient
- Remplir les questionnaires
- Compléter pages EI éventuellement

8

Visite à J90: fin d'étude (2)

- **Levée d'insu:** appel de Mme Foesser (En cas d'impossibilité de la joindre et **EXCEPTIONNELLEMENT** appel au centre anti poison)
- Remplir questionnaire fin d'étude et le faxer ou mailer au centre de coordination
- Décider si une supplémentation en vitamine D doit être prescrite selon le dosage

9

En cas d'évènement indésirable grave → Levée d'insu

- Appel au centre anti-poison possible **24h/24 7j/7**
- Faxer ou mailer la déclaration de levée d'insu au centre anti-poison
- Remplir le formulaire de recueil des EIG (dans le CRF) et faxez le aux HCL
- Déclarer la sortie d'étude à Mme Foesser par fax ou mail

10

Gestion des unités thérapeutiques

- 5 UT livrées à votre cabinet par D2M
- Quand il ne vous en reste plus que 2 vous pouvez demander à être réapprovisionné
- A la consultation de fin d'étude récupérez les ampoules du patient (vides ou pleines)
- D2M récupère les ampoules restantes et les ampoules vides à votre cabinet

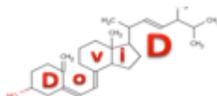
11

Indemnisation

- En fin d'étude
- 70 euros par dossier complet
- Envoyez votre RIB au CLGE qui se chargera de décompter les dossiers que vous avez complété et de vous régler votre indemnisation
- *Adresse CLGE*

12

ANNEXE 8 : NOTICE D'INFORMATION POUR LE PATIENT



Notice d'information patient

Documentation constituée en application de la loi n°88.1138 du 20 décembre 1988 (art. L209-7) modifiée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant, relative à la protection des personnes participant à la recherche insituée :

Douleurs chroniques et Vitamine D : une étude randomisée en médecine de ville (DOVID)

Promoteur :
Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3^{quai} des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur principal :
Professeur Anne-Marie SCHOTT
Pôle Information Médicale Evaluation Recherche des Hospices Civils de Lyon
162, avenue Lacassagne
69424 LYON Cedex 03
Tél. : 04-72-11-53-71
Fax : 04-72-11-57-20
E Mail : anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr

Madame, Monsieur,

Vous présentez des douleurs diffuses pour lesquelles un bilan biologique a été pratiqué. Ce bilan révèle que vous présentez un **taux plus bas** que les normes reconnues de vitamine D. Ce déficit nécessite une **supplémentation**.

La vitamine D est formée au niveau de la peau sous l'influence des rayons du soleil. Elle provient aussi en partie de certains aliments (poissons gras, lait enrichi en vitamine D, jaune d'œuf, margarine). Ainsi, votre réserve en vitamine D est fonction de votre exposition au soleil et de votre alimentation. La vitamine D joue un rôle important en participant à la prévention de certains cancers, de l'hypertension artérielle et des maladies cardio-vasculaires, de l'ostéoporose et des douleurs musculo-squelettiques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si une supplémentation en vitamine D améliore à 3 mois les douleurs musculo-squelettiques non-systématisées, c'est-à-dire ne touchant pas un site en particulier.

Afin de déterminer au mieux l'efficacité de la supplémentation en vitamine D en plus du traitement antalgique conventionnel sur les douleurs, il est nécessaire de la comparer à l'efficacité du traitement conventionnel seul. Deux groupes de patients seront formés par tirage au sort :

- Un groupe recevant une supplémentation en vitamine D en plus de son traitement habituel (50 patients)
- Un groupe recevant son traitement habituel sans supplémentation en vitamine D. Afin de limiter l'influence d'autres facteurs sur l'évolution des douleurs, ce groupe recevra, à la place de la vitamine D, un placebo, traitement sans principe actif, se présentant de manière totalement identique à la vitamine D (50 patients).

Ni vous ni votre médecin ne connaîtrez le groupe auquel vous appartiendrez après tirage au sort. Si vous êtes dans le groupe placebo, le fait de ne pas être traité par vitamine D pendant 3 mois n'entraîne pas de risque. A la fin des 3 mois de l'étude, lors de la deuxième consultation,

votre médecin saura dans quel groupe vous étiez et en fonction des résultats du dosage de vitamine D, il pourra vous prescrire une supplémentation en vitamine D.

Nous vous proposons de participer à une étude qui consiste, si vous acceptez d'y participer, à

- > **Recevoir sous forme d'ampoule la vitamine D ou un placebo:** 6 ampoules au total, à prendre à 3 dates différentes : dès aujourd'hui, dans 15 jours puis dans un mois. **Contrôler votre taux de vitamine D par une autre prise de sang d'ici 80 à 90 jours** (vous recevrez un rappel par SMS ou email) ; le résultat sera directement envoyé à votre médecin traitant
- > **Répondre à plusieurs questionnaires avec l'aide de votre médecin qui vous contactera au milieu d'étude (J45).** Les questionnaires portent sur votre mode de vie (alimentation, ensoleillement), votre qualité de vie et vos douleurs.
- > **Revenir en consultation** auprès de votre médecin généraliste dans 3 mois (vous recevrez un rappel par SMS ou email) qui réévaluera la suite de votre prise en charge.

Le contrôle sanguin du taux de vitamine D est à réaliser dans le même laboratoire que celui où a été réalisé votre premier bilan :

Entre le : (J80) et le : (J90)

Lors de la 2^{ème} consultation de fin d'étude auprès de votre médecin traitant celui-ci vous dévoilera les résultats de vos analyses et le traitement que vous avez reçu. Selon les résultats, il décidera ou non de vous prescrire un traitement par vitamine D.

L'examen (dosage de la vitamine D) et la consultation nécessaires à cette étude seront entièrement pris en charge par l'étude. Toutes les données recueillies dans le cadre de cette étude seront rendues anonymes avant leur exploitation et vous pourrez consulter les résultats si vous le souhaitez.

Les risques et les contraintes liés à cette étude sont :

- ❖ Intolérance au produit (allergie)
- ❖ Le placebo ne comporte aucun risque pour la santé. De plus, le fait de le recevoir à la place de la vitamine D durant l'étude ne représente pas une perte de chance pour vous puisque votre médecin traitant réévaluera le besoin de vous supplémenter à la fin de l'étude dans tous les cas.
- ❖ Hypercalcémie par intoxication à la vitamine D en cas d'apport calcique associé

Cependant, ces risques sont exceptionnels, la vitamine D n'étant pas un médicament mais un constituant naturel du corps humain.

De plus, plusieurs études ont utilisé une dose de 800 000 UI sans effet indésirable. Néanmoins, en cas de survenue d'évènement indésirable, n'hésitez pas à consulter votre médecin ou à appeler le 15 si nécessaire.

La carence en vitamine D est très fréquente en France mais son rôle dans les douleurs chroniques est encore mal connu. Votre participation à cette étude est importante et contribuera à améliorer les connaissances et les pratiques en médecine quotidienne pour vous et pour les patients qui souffrent de la même problématique que vous.

Vous pouvez refuser de participer à cette étude, cela ne modifiera en rien la qualité des soins que vous recevrez. Si vous acceptez de participer à cette étude vous pourrez à tout moment décider d'arrêter sans justification, cela ne modifiera en rien la qualité des soins qui vous seront délivrés par la suite par votre médecin.

Une copie de cette notice d'information vous sera remise pour que vous puissiez bénéficier de l'ensemble des informations.

Les informations vous concernant, recueillies pour l'étude, feront l'objet d'un traitement informatisé. Toutes les données vous concernant seront traitées de façon confidentielle et ne seront identifiées que par un numéro. Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité de votre médecin. Les données personnelles se rapportant à cette étude pourront être accessibles aux personnes mandatées par le Promoteur ainsi qu'aux Autorités de santé. Toutes les personnes participant à la réalisation de l'étude ou à l'analyse de ses résultats sont tenues au plus strict secret professionnel. Les données vous concernant resteront confidentielles. Vos coordonnées téléphonique et adresse mail seront employées dans le cadre strict de l'étude et ne pourront pas faire l'objet d'utilisations commerciales.

Le fichier informatique utilisé pour enregistrer ces données a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, www.cnil.fr) en application de la loi « Informatique et Libertés » n°2004-801 du 6 août 2004.

Vous pourrez également, à tout moment, exercer votre droit d'accès, de vérification et de correction des données vous concernant en en faisant la demande auprès du médecin de votre choix ou auprès d'un investigateur de l'étude. Si les résultats de cette étude devaient être présentés dans des communications et/ou des publications scientifiques médicales, l'identité des participants n'apparaîtra d'aucune façon.

A l'issue de l'étude, les résultats globaux de la recherche pourront vous être communiqués sur simple demande auprès du médecin coordonnateur de l'étude, le Pr Anne-Marie SCHOTT.

L'étude sera conduite conformément aux lignes directrices des Bonnes Pratiques Cliniques françaises et européennes, à la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Seoul 2008) aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les modalités de ce protocole d'étude ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes Sud-Est II Bât 12, 5 Place d'Arsonval 69003 Lyon qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect des droits ont été tenues. Ce Comité a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 11/09/2013.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a également donné son autorisation à la mise en œuvre de l'étude le 16/07/2013.

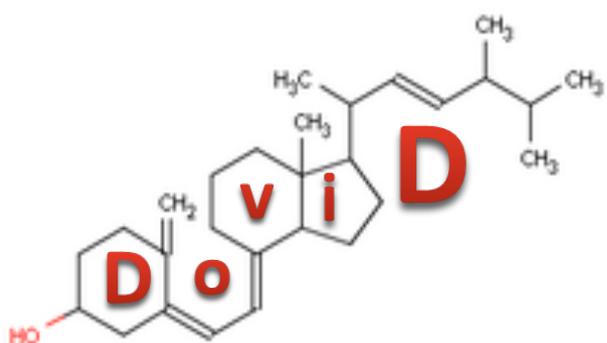
Vous serez couvert par une assurance contractée par le Promoteur, les Hospices Civils de Lyon, sous le numéro de police 134823, auprès de la SHAM – Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles – domiciliée 18 rue Edouard Rochet 69372 Lyon cedex 08.

Merci de votre participation. Votre médecin

Vous souffrez de
douleurs diffuses depuis
plus de 3 mois ?

Vous avez entre 18 et 50 ans ?

Parlez en à votre médecin,
il participe à un projet de recherche
sur la relation entre les **douleurs** et le
manque de **vitamine D**



Vous pourriez participer à l'étude
DOVID qui cherche à montrer si
une supplémentation en vitamine
D peut améliorer les douleurs
chroniques chez les patients
carencés en vitamine D

ANNEXE 10 : TRIPTYQUE

Pensez-y !!!!!

Coordonnées



Douleurs

- chroniques (> 3 mois)
- diffuses
- musculosquelettiques

Age 18-55 ans

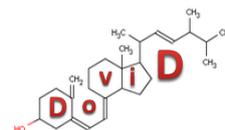
Centre coordination
Dominique FOESSER
dominique.foesser@inserm.fr
T: 04.72.11.74.65/80

Julie COMTAT
T: 06.23.96.87.03

Charlotte BELLOUERE
T: 06.10.47.44.40

Evènements indésirables graves
Fax : 04.72.11.51.90

Centre anti-poison (levée d'insu en urgence)
T: 04.72.11.69.11



DoViD

Douleurset Vitamine D

...MERCI.....MERCI.....MERCI.....MERCI.....MERCI.....MERCI.....

C0: Pré-inclusion

• **Non éligibilité si:**

- Traitement par Vitamine D dans les 6 derniers mois
- Grossesse/allaitement
- Impossibilité à consentir
- Douleurs < 3 mois
- Etiologie connue
- Ostéoporose ou ostéopénie non traitée
- Insuffisance hépatique / rénale
- Maladies granulomateuses
- Cancer, lymphome
- Malabsorption
- Dys-(para)thyroïdie non contrôlée
- Hypercalcémie/hypercalciurie
- Intolérance vitamine D ou excipient
- Non affiliation à la sécurité sociale

• **Si éligibilité:**

- Prescrire bilan habituel + Vitamine OH D3 + calcémie
- Expliquer l'étude au patient
- Remettre lettre d'information

C1: Inclusion (J1)

Si Vitamine D < 20.8ng.L (52nmol.L)

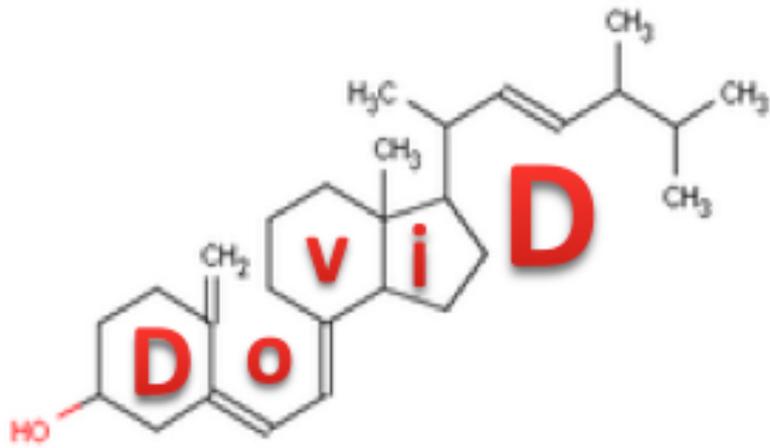
- Ré-expliquer l'étude
- Signer consentement éclairé
- Inclusion et randomisation: plateforme informatique <http://www.etude-dovid.com>
- Remplir C1 dans le CRF
- Noter coordonnées patient et la façon dont il veut être contacté
- Donner au patient
 - o les ampoules traitements
 - o le cahier - patient
 - o l'enveloppe pour la biologie" à J80/90
- Prendre le RDV pour C2 (J90+/-5j)

C2 : Fin Etude (J90+/-5)

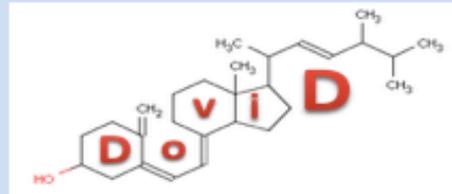
- Remplir C2 dans le CRF
- Noter évènements indésirables éventuels
- Récupérer boîtes de traitement vides
- Récupérer cahier patient
- Remplir questionnaire fin d'étude et le faxer au 04.72.11.01.75 ou mailer à dominique.foesser@inserm.fr
- Ouvrir les résultats biologiques, les mettre dans le classeur et selon résultat +/- supplémenter

...MERCI.....MERCI.....MERCI.....MERCI.....MERCI.....MERCI.....

ANNEXE 11 : LOGO DOVID



ANNEXE 12 : EXEMPLE DE NEWSLETTER



NEWSLETTER N°2 -DoViD-

Cher Médecin investigateur du projet de recherche DoViD,

2 patients sont inclus dans DoViD, il n'en manque plus que....98 !!

Il y a URGENCE !

nous comptons sur votre aide précieuse et votre implication !!

Plusieurs d'entre vous ont vu des patients semblant correspondre aux critères de notre étude, si des freins existent pour l'inclusion n'hésitez pas à nous en faire part.

La clôture des inclusions aura lieu **fin mars**, il ne reste donc que 2 mois pour inclure **98 patients**.

Merci encore pour votre participation à cette recherche en Médecine Générale.

L'Equipe DoViD

Pour tout renseignement ou problème, n'hésitez pas à nous contacter :

Julie Comtat



06.23.96.87.03 ou julie.comtat@hotmail.fr

Charlotte Bellouere



06.10.47.44.40 ou c.bellouere@hotmail.fr

BELLOUERE Charlotte
COMTAT Julie

Mise en place d'un projet de recherche en médecine générale: à partir de l'étude DoViD
Nbr f.102, fig. 6, tabl. 10

RESUME :

De nombreuses études réalisées ces dernières années ont évoqué un lien possible entre hypovitaminose D et douleurs musculo-squelettiques. La plupart ne sont pas interventionnelles.

L'objectif principal de notre travail était d'étudier la faisabilité d'une étude randomisée en double insu en médecine générale, en listant les grandes étapes.

Son objectif secondaire était de réaliser une analyse partielle des résultats après 9 mois d'inclusion de patients présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et une carence ou un déficit en vitamine D. Pour cela, nous avons décrit les caractéristiques de la population étudiée et quantifié, à 3 mois, l'évolution de l'intensité des leurs douleurs. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur en général par EVA.

La mise en place de l'étude DoViD (**D**ouleurs et **V**itamine **D**) a permis de mettre en évidence les difficultés de la recherche en médecine, spécifiques ou non à la médecine générale, notamment liées à des étapes obligatoires, longues et fastidieuses. La collaboration avec un pôle de recherche a été indispensable.

Après 9 mois d'inclusion, 30 patients ont été inclus, 17 dossiers étaient exploitables. Entre J1 et J90, le critère de jugement principal a diminué de 2,1 point. La vitaminémie D a évolué en moyenne de 37,9 +/- 9,4 nmol/L à 84 +/- 34,7 nmol/L.

Cette étude de faisabilité a montré la nécessité d'attribution de moyens pour la recherche en médecine générale en France afin de permettre une médecine factuelle de qualité en soins primaires.

MOTS CLES : recherche ; soins primaires ; hypovitaminose D ; douleurs

JURY : Président : Monsieur le Professeur Alain MOREAU
 Membres : Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ
 Madame le Professeur Sylvie ERPELDINGER
 Monsieur le Docteur Christian DUPRAZ
 Madame le Docteur Julie HAESEBAERT

DATE DE SOUTENANCE : Mardi 14 octobre 2014

ADRESSE DES AUTEURS :

| | | |
|---------------------|------------------------|-------------------------|
| Charlotte BELLOUERE | 19 cours d'Herbouville | 69004 LYON |
| Julie COMTAT | 17 impasse du But | 69230 SAINT GENIS LAVAL |

MAILS : c.bellouere@hotmail.fr
 julie.comtat@hotmail.fr