



Le protocole de recherche : de l'idée de recherche à sa conceptualisation

Pr Christine Katlama
Dr Karine Lacombe

UPMC, Paris VI

Plan de l'organisation d'un projet de recherche clinique

- 1- Formulation de l'idée de recherche**
- 2- Recherche bibliographique**
- 3- Constitution des partenariats**
- 4- Rédaction du protocole**
- 5- Démarches réglementaires**
- 6- Recherche de financement**
- 7- Élaboration de la base de données**
- 8- Mise en place pratique de l'étude**
- 9- Déroulement pratique de l'étude**
- 10- Valorisation scientifique**

Comment identifier la bonne idée de recherche ? (1)

1. Les sources d'idée :

- **L'expérience personnelle**
- **La littérature existante**
- **L'expérience réelle**
- **Les « croyances populaires »**

Comment identifier la bonne idée de recherche ? (2)

2. Les critères de sélection :

- L'intérêt personnel du chercheur
- La disponibilité de l'information sur le sujet
- La pertinence du sujet
- Le traitement antérieur du sujet

Comment circonscrire la problématique de recherche ? (1)

1. Contexte scientifique

- Il rapporte ce qui est connu du sujet ;
- Il identifie les aspects méconnus ou peu exploités du sujet ;
- Il explique quelles connaissances nouvelles seront apportées par le projet de recherche

ESSAI ANRS 140 DREAM

**ESSAI CLINIQUE COMPARANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE DEUX
STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE MAINTENANCE :
MONOTHERAPIE PAR LOPINAVIR/RITONAVIR OU TRITHERAPIE EN COMPRIME
UNIQUE QUOTIDIEN PAR EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR CHEZ DES
PATIENTS INFECTES PAR LE VIH-1 AYANT UNE MESURE DE L'ARN VIH-1
PLASMATIQUE INFERIEURE A 50 COPIES/ML**

PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE DE PHASE II/III

Version n° 2.0 du 17 juillet 2009
ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France V le 2 juin 2009

Numéro EudraCT : 2009-009776-13

Numéro d'enregistrement dans <http://clinicaltrials.gov/> : NCT00946595

2. JUSTIFICATION.....	14
2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....	14
2.2 HYPOTHESES DE L'ESSAI.....	17
2.3 TRAITEMENTS DE L'ESSAI	17
2.4 JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	18
2.5 BENEFICES, RISQUES ET CONTRAINTES POUR LA PERSONNE PARTICIPANT A L'ESSAI.....	20

2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

2.1.1 LE CONTEXTE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION PAR LE VIH

L'infection par le VIH s'inscrit désormais dans la gestion d'une infection rétrovirale chronique (1). L'objectif du traitement est donc d'assurer la durabilité du contrôle de la réplication virale, une restauration immunitaire suffisante pour prévenir la survenue d'événements dits « opportunistes », mais aussi d'événements dits « mineurs » et de complications liées aux co-morbidités fréquemment présentes chez les patients, tout en limitant la survenue de complications liées à l'administration au long cours d'une thérapeutique antirétrovirale.

Ces complications peuvent être des obstacles majeurs à l'observance des traitements (syndrome lipodystrophique notamment mais aussi cortège d'effets secondaires dits « mineurs », tels que troubles digestifs, asthénie, etc.) et des co-facteurs significatifs de la morbidité des patients infectés par le VIH (cytopathie mitochondriale, risque vasculaire accru responsable notamment de coronaropathies). De plus, même si la toxicité des molécules actuellement utilisées (en particulier les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, INTI) semble moindre que celle des analogues de la thymidine, il subsiste des interrogations et des inquiétudes sur le long terme vis-à-vis d'autres toxicités, en particulier néphrologique et osseuse.

La survie des patients infectés par le VIH est désormais très longue et peut atteindre celle de la population générale du même âge et même sexe lorsque le taux de lymphocytes CD4 reste $> 500/\text{mm}^3$ au long cours (2, 3). Il est aujourd'hui fondamental d'identifier des stratégies de traitement au long cours les plus faciles à prendre et les mieux tolérées. Les stratégies de traitement au long cours « allégées » doivent donc bien être évaluées.

Il est donc important de poursuivre une recherche sur les meilleures stratégies d'utilisation des traitements antirétroviraux et sur leur efficacité sur le long terme dans un contexte dynamique de mise à disposition de nouvelles molécules.

Comment circonscrire la problématique de recherche ? (2)

2. Revue de la littérature

- Définir une stratégie de recherche
- Identifier les sources d'information
- Extraire les informations et hiérarchiser la qualité des informations recueillies
- Synthétiser la littérature pour en déduire des hypothèses de recherche

→ Implique de savoir faire une lecture critique de la littérature

Comment définir la question de recherche ? (1)

La question de recherche a pour but de :

- circonscrire le territoire de recherche couvert ;**
- guider et orienter le projet de recherche**

→ La rigueur de la planification du protocole dépend de la qualité de la question posée :

- bien choisie**
- clairement définie**
- énoncée au préalable (donc avant la rédaction du protocole...)**

2.2 HYPOTHESES DE L'ESSAI

Nous faisons l'hypothèse qu'une stratégie de maintenance d'un traitement antirétroviral par lopinavir/r en monothérapie chez des patients ayant un ARN VIH-1 bien contrôlé, ne serait pas inférieure à l'association fixe éfavirenz/emtricitabine/ténofovir en termes d'efficacité virologique, tout en ayant une meilleure tolérance.

Comment définir la question de recherche ? (2)

- ↪ Elle se décompose souvent en une question principale et des questions spécifiques :
 - objectif principal
 - objectif(s) secondaire(s)
- ↪ Elle doit être réalisable : la question principale doit pouvoir avoir une réponse

Comment définir la question de recherche ? (3)

① l'objectif principal :

- il doit mentionner la question de recherche
- il doit mentionner la population de l'étude
- il doit aussi mentionner la variable qui sera analysée de façon principale
- il peut mentionner l'impact attendu

② Les objectifs secondaires :

- ils sont reliés à la question principale
- ils peuvent constituer une deuxième variable d'analyse
- ils peuvent constituer une variable d'analyse différente au sein de la même population d'étude.

• **Objectif principal** : Comparer l'efficacité propre de deux stratégies thérapeutiques de maintenance sur une durée de 2 ans : une monothérapie par lopinavir/ritonavir ou une trithérapie fixée par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir chez des patients dont la mesure d'ARN VIH-1 plasmatique est contrôlée

• **Objectifs secondaires** :

- Comparer les deux groupes de S00 à S96 sur :
 - la réponse virologique et sa durabilité à un seuil de 50 et de 400 cp/mL
 - l'évolution des lymphocytes T CD4+
 - la tolérance clinique et biologique
 - survenue d'un ARN VIH-1 plasmatique ≥ 400 cp/mL confirmé sur 2 mesures et de mutations de résistance du VIH-1 en cas d'ARN VIH-1 ≥ 400 cp/mL confirmé sur 2 mesures
 - la proportion de patients présentant un syndrome lipodystrophique ou un syndrome métabolique
 - l'observance mesurée par auto-questionnaire
 - l'évolution de la qualité de vie
 - la prévalence des déficits cognitifs légers et des troubles cognitifs modérés
 - le coût des traitements et de la surveillance
- Etudier les déterminants de la durabilité de la réponse virologique en fonction des principales caractéristiques immuno-virologiques avant l'instauration du premier traitement antirétroviral et au moment de l'instauration du traitement de l'essai
- Etudier les relations entre pharmacocinétique et pharmacodynamie et/ou pharmacogénétique en fonction des résultats de l'essai (fera l'objet de sous-études éventuelles)

Recherche bibliographique

→ **REVUE DE LA LITTERATURE** exhaustive pour :

- **préciser le contexte général et les objectifs de votre recherche ;**

- **définir la population d'étude, les critères d'éligibilité, les critères de jugemens ;**

- **anticiper les biais éventuels qu'il faudra prendre en compte dans le design de l'étude et lors de l'analyse statistique.**

- **Critères d'inclusion :**

- Âge \geq 18 ans ;
- Infection par le VIH-1 confirmée par western blot ou par une mesure d'ARN VIH-1 antérieure à la pré-inclusion, quel que soit le stade de la classification de l'infection par le VIH (annexe 8) ;
- Traitement antirétroviral stable depuis 6 mois ;
- ARN VIH-1 $<$ 50 cp/mL depuis au moins 12 mois (quelle que soit la technique de mesure) ;
- Lymphocytes CD4+ $>$ 200/mm³ ;
- Nadir des lymphocytes CD4+ $>$ 100 / mm³ ;
- Absence d'antécédent d'échec virologique (défini par deux charges virales successives supérieures ou égales à 50 cp/mL sous INNTI ou IP) ;
- Absence de documentation d'une mutation conférant une résistance aux INTI ou aux INNTI ou d'une mutation primaire sur la protéase ;
- Consentement éclairé signé ;
- Personne affiliée à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.



- **Critère de jugement principal :**

Le critère de jugement principal est la proportion de patients sans échec de la stratégie à S96.

L'échec de la stratégie à S96 est défini par :

- un ARN VIH ≥ 50 cp/mL à S96, confirmé à S98
- ou un arrêt de la stratégie de l'essai
- ou la survenue de décès ou d'un événement classant C dans la classification de l'infection à VIH (annexe 8).

Un patient est considéré en arrêt de la stratégie de l'essai si le traitement de l'essai est modifié (prescription de traitements antirétroviraux autres que ceux de l'essai) ou interrompu pendant plus de 4 semaines consécutives (cf. chapitre 9.12.1).



- **Principaux critères de jugement secondaires :**

- proportion de patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique < 50 cp/mL à tous les points de suivi
- proportion de patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique < 50 cp/mL à S96 (en intégrant les patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique ≥ 400 cp/mL confirmé sur 2 mesures sous monothérapie et dont la mesure de l'ARN VIH-1 est devenue < 50 cp/mL à S96 après une « ré-intensification » par ténofovir/emtricitabine)
- proportion de patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique < 400 cp/mL à tous les points de suivi
- évolution du nombre et du pourcentage des lymphocytes T CD4+ entre S00 et S96
- délai de survenue d'un ARN VIH-1 plasmatique ≥ 400 cp/mL confirmé sur 2 mesures
- nombre et type de mutations de résistance apparues en cas d'ARN VIH-1 plasmatique ≥ 400 cp/mL confirmé sur 2 mesures
- proportion de patients avec une perte d'options thérapeutiques
- tolérance clinique et biologique des traitements de l'essai
- observance au traitement
- évolution de la qualité de vie entre S00 et S96
- évolution des paramètres densitométriques entre S00 et S96 (sous-étude DEXA sur 80 patients)
- prévalence des déficits acquis dans au moins 2 champs cognitifs sans retentissement sur les activités quotidiennes ni plainte du patient entre S00 et S96
- prévalence des déficits acquis dans au moins 2 champs cognitifs avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne ou plainte du patient entre S00 et S96
- analyse des déterminants de la durabilité de la réponse virologique
- pharmacocinétique et pharmacodynamique dans les deux groupes si pertinents

- **Critères de non inclusion :**

- Femme en âge de procréer sans contraception ;
- Grossesse ou allaitement ;
- Infection par le virus de l'Hépatite B (Ag HBs+) ;
- Infection par le Virus de l'Hépatite C nécessitant un traitement spécifique pendant l'essai ;
- Cirrhose hépatique au stade Child-Pugh C
- Co-infection VIH-1/VIH-2 ou infection VIH-2 isolée ;
- Traitement par interleukine ou interféron en cours ;
- Co-administration de traitements ayant une contre-indication absolue (cf. chapitre 7.1) ;
- Intolérance connue à l'éfavirenz ou au lopinavir/r ;
- Paramètres biologiques : polynucléaires neutrophiles $< 750/\text{mm}^3$, hémoglobine $< 8 \text{ g/dL}$, plaquettes $< 60.000/\text{mm}^3$, clairance de la créatinine $< 50 \text{ mL/min}$, transaminases ALAT ou ASAT > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), phosphatases alcalines $> 3 \text{ LSN}$, bilirubine totale $> 3 \text{ LSN}$, lipase $> 3 \text{ LSN}$, nadir CD4 $\leq 100/\text{mm}^3$;
- Participation à toute autre étude qui ne serait pas conforme au groupe de traitement assigné par l'essai DREAM ou à une autre recherche évaluant d'autres traitements comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion ;
- Personnes placées sous sauvegarde de justice.

Constitution des partenariats

→ FONDAMENTAL, très tôt dans l'élaboration du projet de recherche

↳ pour aider la future équipe de recherche à s'approprier votre projet ;

↳ pour identifier très tôt les personnes ressources indispensables au bon déroulement de l'étude (ex: le biostatisticien...)

Rédaction du protocole

→ « BIBLE » de l'étude, il doit être précis, clair, exhaustif :

↳ c'est l'élément de référence de l'étude ;

↳ il représente le « contrat » avec l'idée de recherche, les collaborateurs, les instances réglementaires, les patients.

Démarches réglementaires

→ **INDISPENSABLE** pour garantir le caractère éthique de la recherche et le droit des personnes se soumettant à la recherche biomédicale

- ↪ Autorisation du Comité éthique
- ↪ Autorisation des autorités de santé compétentes (en France, AFSSAPS et DGS)
 - ↪ Déclaration de l'étude et des investigateurs à l'Ordre des Médecins
- ↪ Souscription d'une assurance par le promoteur
- ↪ Enregistrement du produit à l'essai si essai clinique
 - ↪ Enregistrement de l'essai dans la base internationale des essais cliniques
- ↪ Accord CNIL et CCTIRS si approprié



Recherche de financements

→ **LE NERF DE LA GUERRE !**

→ Cela nécessite un protocole finalisé et des partenariats établis

→ Démarche souvent longue, avec de multiples dossiers à remplir, mais remplissage facilité quand le protocole est complet.

→ Trouver les sources de financement peut prendre du temps...

Élaboration de la base de données

→ **ETAPE FONDAMENTALE** du déroulement de l'étude

↪ **garant d'une collecte harmonieuse des données**

↪ **sa fonctionnalité est le gage d'un traitement statistique optimal des données à terme.**

↪ **doit être identique au Case Report File (cahier de suivi) pour faciliter la saisie des données**

↪ **de plus en plus souvent, le CRF est dit eCRF, donc remplissage de la base en temps réel.**



Mise en place pratique de l'étude (1)

- 1- mise en place du comité de pilotage**
- 2- Elaboration des procédures standardisées opérationnelles encadrant la logistique de l'étude (du ressort du chef de projet sous la direction de l'investigateur principal)**
- 3- Constitution du Comité indépendant (DMSB)**
- 4- Constitution du Comité de suivi des effets indésirables ou de validation des cas**



Mise en place pratique de l'étude

4- Ouverture d'un TMF (Trial Monitoring File), mémoire centrale de l'étude.

5- Préparation d'un classeur investigateur par centre participant (mémoire locale de l'étude).

6- Planification des audits (internes et externes)

Déroulement pratique de l'étude

- 1- Ouverture des centres**
- 2- Inclusion et suivi des patients**
- 3- Monitoring régulier des données papier et/ou informatiques avec rapports de monitoring**
- 4- Monitoring des bibliothèques si approprié**
- 5- Réunions régulières de l'équipe projet**
- 6- réunions régulières des différents comités de suivi**
- 7- Fermeture des centres en fin d'étude**

Valorisation scientifique (1)

→ OBJECTIF ULTIME de la recherche clinique, afin de faire profiter au plus grand nombre des connaissances acquises, pour au final améliorer la prise en charge des patients.

↳ après une analyse soignée des données (cela peut prendre plusieurs mois...)

↳ éventuellement sous forme d'abstracts en congrès dans un premier temps, MAIS....

↳ c'est la publication papier ou en ligne qu'il faut viser : les seules communications en abstract sont à proscrire.

Valorisation scientifique (2)

- **L'ANGLAIS est la langue de prédilection de la diffusion des connaissances scientifiques.**
- **la rédaction des résultats d'études obéit à des règles strictes, ce n'est pas de la littérature !!**
- **ex. STROBE pour les études de cohorte, CONSORT pour les essais cliniques, STADE pour les études diagnostiques.**