

Rédaction d'un protocole de recherche

Lionel PIROTH

CHU Dijon, Université de Bourgogne

Session DESC Infectiologie

4 avril 2018

Objectifs pédagogiques

- Rappeler le contexte d'un protocole de recherche
- Voir les grands principes de la rédaction d'un tel protocole
- En partant de l'angle de la recherche clinique / de l'œil d'un non méthodologiste
- Sans trop détailler (car autant de modèles que de type de recherche et que d'organismes de recherche)
- En parlant un peu de littérature dans ce monde de brutes scientifiques

Contexte/préambule =
première question ?

Première question

- = quelle est la question?

- Protocole de recherche → formuler une bonne question de recherche (et une seule)
 - Question innovante → faire avancer les connaissances
 - faisabilité d'une publication

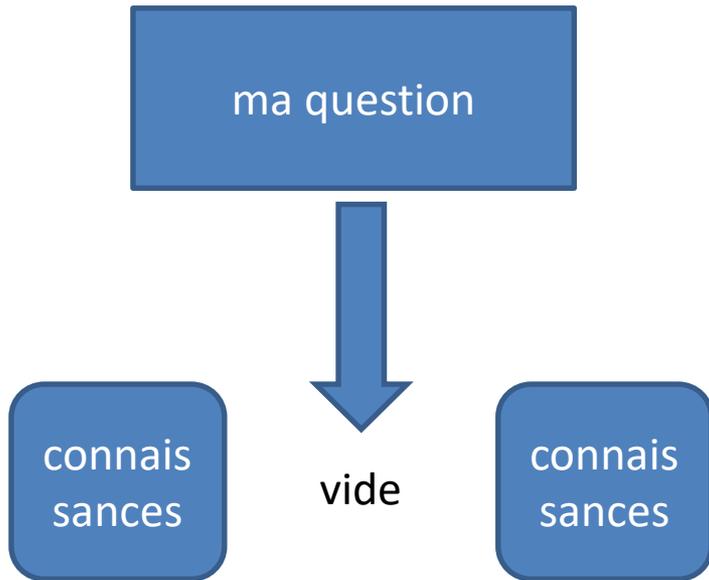
→ Inutile de refaire une étude qui a déjà été réalisée par une multitude d'autres chercheurs

→ **Nécessite une bonne connaissance des études déjà réalisées dans le domaine**

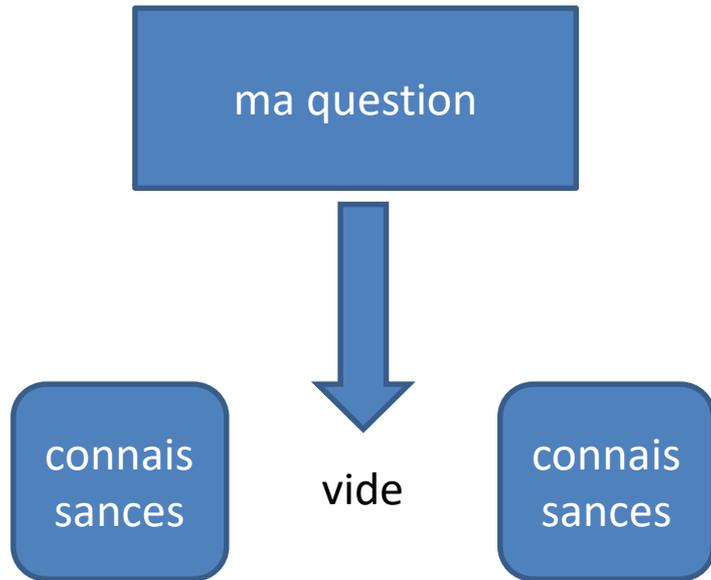
Première question

- Bilan des connaissances existantes
 - **Recommandations...**

Tranquille



Première question



- **Bilan des connaissances existantes**

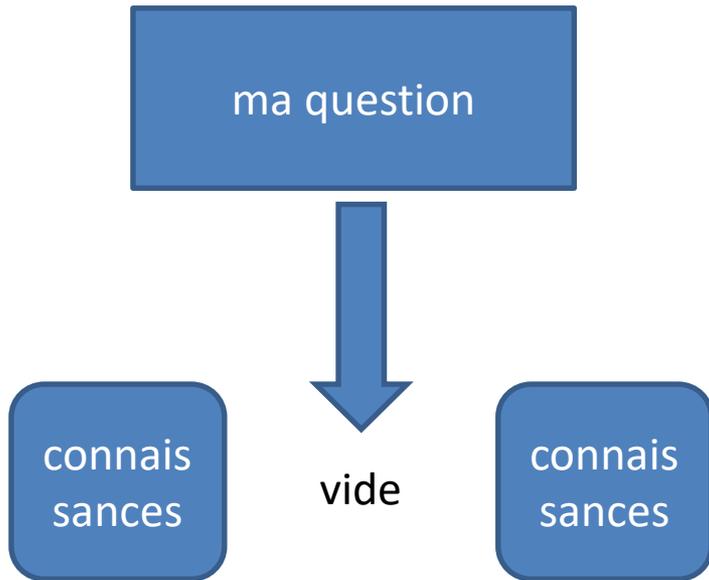
- **Recommandations**... qui doivent être de qualité:

- développées par ou en collaboration avec des groupes **pluridisciplinaires** (inclusion de tous les points de vue)
- **valides** : fondées sur la totalité des informations disponibles (littérature, opinions d'experts, enquête de pratiques)
- documentées selon une **méthodologie explicite** (y compris le financement ayant permis l'élaboration de la recommandation)
- **détaillées**
 - Situations cliniques couvertes
 - Contexte (hôpital, médecine ambulatoire)
 - Types de patients concernés
 - Moyens en personnels qualifiés, équipements...
- **internationales / nationales / locales?**

Tranquille



Première question



- **Bilan des connaissances existantes**



- = **littérature**

- Recherche documentaire aussi exhaustive que possible

- Multibase (Pubmed, BDSP, Embase...)

- Au moins en français et en anglais

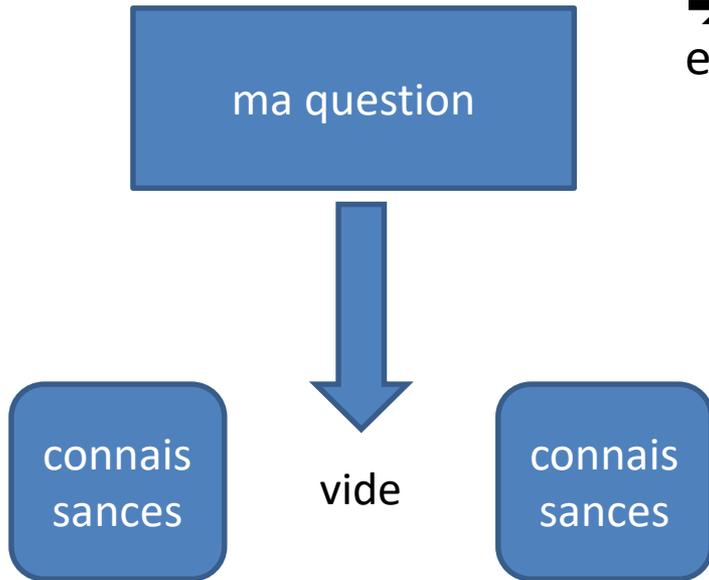
- Critères de recherche à définir d'emblée /
algorithme précis et reproductible

- Bonne identification des termes dans chacune des bases

- Ne pas hésiter à demander de l'aide à des documentalistes

- Penser à documenter/tracer chacune des recherches effectuées

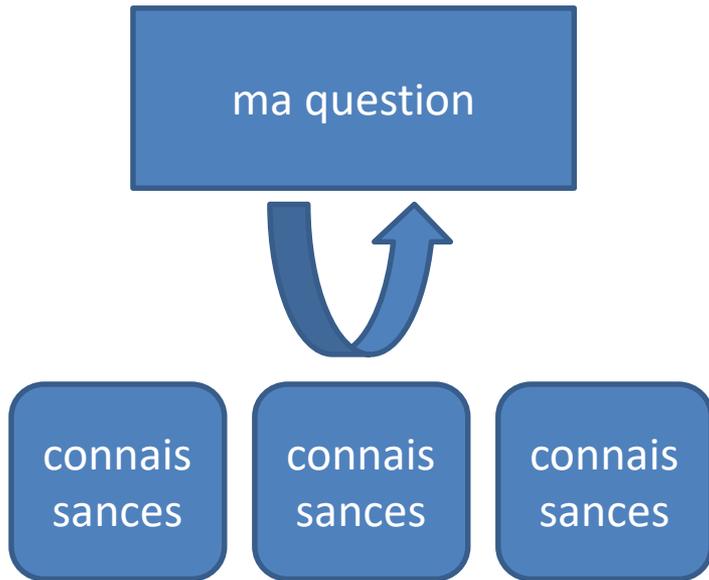
Première question



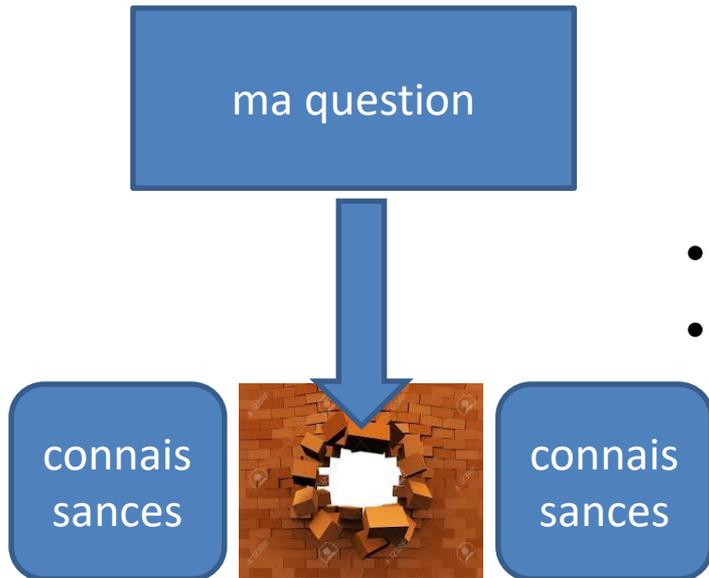
- **Bilan des connaissances existantes**
 - ➔ Résumé des connaissances ➔ mise en évidence des lacunes
 - ***Sur la pathologie / phénomène***
 - Si connue : définition, fréquence, gravité, charge pour la société / perception
 - Si inconnue ➔ question possible
 - ***Sur les facteurs de risque / facteurs pronostiques*** (biologiques, environnementaux, comportementaux,...)
 - Connus ➔ bilan
 - Inconnus ➔ question possible
 - ***Sur la prise en charge***
 - Preuves d'efficacité mais sans recommandations ➔ niveau de preuve / évaluation médico-économique (efficacité)
 - Possible question restante sur profils spécifiques ou utilisation des pratiques
 - Absence de consensus...

Première question

- Quand ça veut pas...

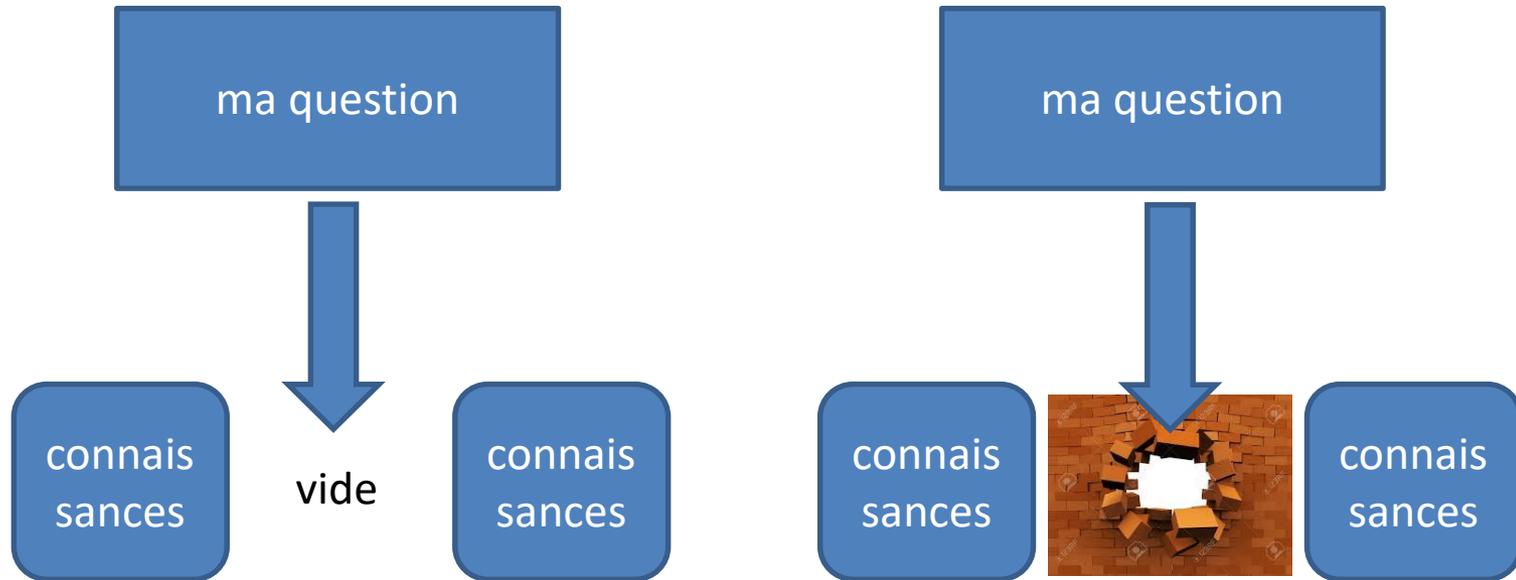


Première question



- **Quand ça veut pas?**
 - **! Préférer les études originales**
 - **! Regard critique sur les études**
- Grilles d'aide à la lecture critique
- En regardant notamment les critères essentiels:
 - Adéquation du protocole d'étude à la question posée
 - Puissance de l'étude → taille de l'échantillon (quanti /quali)
 - Existence ou non de biais importants
 - Dans la réalisation de l'étude (sélection/ mesure/ exécution)
 - Dans l'analyse de l'étude (confusion)

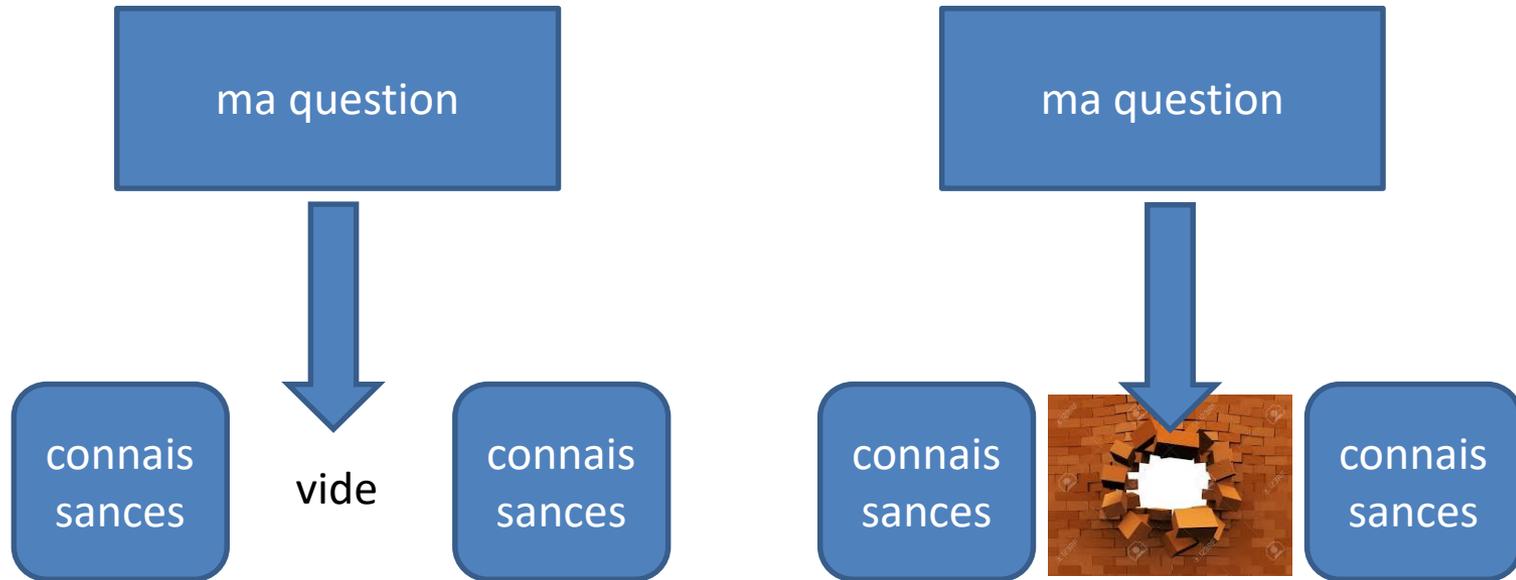
Première question



Jne étude qui n'est pas scientifique n'est pas éthique



Première question



Compte-tenu des lacunes → **définition**

1) d'une **question principale**

et 2) éventuellement de questions secondaires (à limiter)

→ **Réflexion sur le schéma d'étude**

Première question...

Questions

Protocole

Epidémiologie

- Incidence
- Prévalence

Suivi de population (registre)
Transversal (représentatif)

Thérapeutique

- Efficacité
- Sécurité

Etude contrôlée randomisée
idem ou suivi de cohorte

Diagnostic

- Reproductibilité
- Validité (Se/Sp)
- Efficacité/utilité
- Stratégie

Transversal comparatif avec répétition de mesure
Transversal comparatif avec gold-standard
Etude contrôlée randomisée
Idem ou analyse de décision

Causalité

- Phénomène contrôlable
fréquent
- Phénomène non contrôlable
fréquent
- Phénomène rare

étude contrôlée randomisée
suivi de cohorte (exposé/non exposé)
étude cas-témoin

Pronostic

- Maladie fréquente
- Maladie rare

suivi de cohorte (exposé/non exposé)
étude cas-témoin



La rédaction

- Principes de la rédaction:
 - établir un document écrit
 - définissant de manière précise
 - avant la mise en place de l'étude
 - toutes les étapes prévues de la recherche
 - de l'identification du problème de recherche
 - à la valorisation des résultats
 - et qui devra être respecté scrupuleusement



La rédaction

- Document écrit
 - Absolue nécessité → document clé
 - Permet de mettre à plat l'étude envisagée
 - De mieux cerner les difficultés
 - Convaincre les intervenants et les financeurs
 - Document de référence
 - Bonnes pratiques
 - +++ lorsque plusieurs investigateurs
- → Protocole = à la fois engagement, cahier des charges, convention, et guide



La rédaction

Éviter toute
ambiguïté
d'interprétation et
toute improvisation
ultérieure

Garantir la
faisabilité et la
qualité scientifique
de l'étude



Sans complexifier
inutilement le
document et/ou
les procédures
(inclusion, prise
en charge dans le
cadre du
protocole)



La rédaction

- **Précision = clarté et concision**
- **Élaboration et rédaction en commun**
 - Groupe d'investigateurs
 - Aide d'un méthodologiste /d'une personne expérimentée
 - Mais le chef reste le chef parce qu'il est chef chef → garder la ligne directrice
- Rédaction type adaptée à chaque problématique
 - prédéfinie par nombre d'organismes de recherche/promoteurs (modèles types)
 - mais quelques grands principes/lignes commun(e)s

Modèle
présentation ici
= recherche
clinique



La rédaction

- Plan habituel:
 - Titre de l'étude
 - Justification de l'étude (*incl problématique et hypothèses de travail*)
 - Objectif(s)
 - Matériel/Population et Méthode (*incl calendrier et intervention*)
 - Retombées attendues
 - *Budget*



Justification de l'étude



- **Présenter**
 - Le problème scientifique = nature et importance du phénomène étudié
 - En terme de santé publique (fréquence, gravité...)
 - Pour la pratique clinique ou scientifique
 - La situation de l'étude par rapport aux recherches déjà réalisées sur le sujet
 - Justifier son intérêt compte tenu de l'état des connaissances actuelles, notamment
 - Prise en charge habituelle et traitement(s) de référence
 - Lacunes dans les connaissances qui amènent à faire l'étude
- **→ Nécessité**
 - de s'appuyer sur une revue complète de la littérature
 - d'étayer ses arguments par les références bibliographiques *ad hoc*



Justification de l'étude

- **Pour gagner en efficience:**
- Lors de la revue de la littérature:
 - Sélection des articles sur leur titre
 - Si titre dans le domaine → lecture du résumé
 - Si résultats semblent intéressants
→ récupération de l'article
 - Lecture de la méthode
 - si non valide, marque raisons du rejet sur fiche
 - si valide,
 - lecture du reste de l'article
 - enregistrement de la référence dans un logiciel bibliographique (Bibus, Zotero, Endnote, Procite...)
 - Noter les principaux résultats utiles





Justification de l'étude

- Grilles d'aide à la lecture critique (**Grilles internationales : Equator Network** (<http://www.equator-network.org/>)
 - **Essais thérapeutiques = CONSORT** (*CONsolidated Standards of Reporting Trials*)
 - **Etudes observationnelles- cohortes= STROBE** (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)
 - **Revue systématique et méta-analyse = PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)
 - Case report : CARE
 - Etude diagnostique : STARD
 - Modèles de prédiction (pronostic et diagnostic) : TRIPOD
 - Médico-économique : CHEERS
 - Recherche qualitative (entretien individuel et focus group) : COREQ ou SRQR
 - Recherche en pédagogie : GREET
 - Synthèse de recherche qualitative : ENTREQ
 - Qualité et sécurité des soins : SQUIRE
 - Etudes précliniques animales = ARRIVE





Justification de l'étude

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

exemple

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies

Erik von Elm^{1*}, Douglas G. Altman², Matthias Egger^{1,3}, Stuart J. Pocock⁴, Peter C. Gøtzsche⁵, Jan P. Vandenbroucke⁶ for the STROBE Initiative

1 Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland, 2 Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, 3 Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, United Kingdom, 4 London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, United Kingdom, 5 Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark, 6 Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Hospital, Leiden, The Netherlands



Table 1. The STROBE Statement—Checklist of Items That Should Be Addressed in Reports of Observational Studies

| | <i>Item number</i> | <i>Recommendation</i> |
|----------------------------------|--------------------|---|
| TITLE and ABSTRACT | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found |
| INTRODUCTION | | |
| Background/ rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses |



Justification de l'étude

STROBE (suite)



METHODS

| | | |
|--------------------------------------|----|--|
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection |
| Participants | 6 | (a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses |



Justification de l'étude

STROBE (suite)



METHODS

Study design
Setting
Participants

4

Present key elements of study design early in the paper

Variables
*Data sources/
measurement*
Bias
Study size
*Quantitative
variables*
*Statistical
methods*

5

Et extensions... exemples

- STROBE-NI: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Newborn Infection
- STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship
- STROME-ID: Strengthening the reporting of molecular epidemiology for infectious diseases



Justification de l'étude



STROBE (suite)



METHODS

Study design
Setting
Participants

4 Present key elements of study design early in the paper

Variables
*Data sources/
measurement*
Bias
Study size
*Quantitative
variables*
*Statistical
methods*



of
of
ction. Give
applicable
d why



Justification de l'étude

- **Hypothèses testées dans l'étude**

- Question de recherche = ce que l'on veut savoir au moyen d'une question claire et précise
- Hypothèse de recherche = réponse présumée à la question qui oriente la recherche

- Doit avoir un/du sens « scientifique »

- Ex non infériorité ou supériorité?

- Ne doit pas être « délirante » (notamment pour de mauvaises raisons / aspect quantitatif+)

- Ex intervalle attendu très important pour réduire nombre de sujets nécessaires

- Ne doit pas être « complexée » ou « étriquée » (aspect qualitatif+)

- Garder la possibilité que l'on peut aussi démontrer le contraire





Justification de l'étude

- **Hypothèses testées dans l'étude**

- Conditionnent aussi la faisabilité



- Ne pas sacrifier les hypothèses à la faisabilité → non scientifique, non éthique
- Travailler plutôt à rendre l'étude faisable si possible – sinon se reposer la question de la pertinence de l'étude

- **Justification des choix méthodologiques**

- du schéma d'étude retenu

- discussion des difficultés inhérentes au plan expérimental choisi



Objectif (s)

- Présentation
 - de l'objectif principal de l'étude
 - des éventuels objectifs secondaires
 - en les séparant bien
- Doit découler du paragraphe précédent!



Méthode

- Partie servant de référence pour la mise en œuvre de la recherche
- Doit respecter les règles de bonne pratique et la réglementation de la recherche



Méthode

- Sert à décrire
 - Le **schéma** d'étude
 - La **population** d'étude
 - Les **critères de jugement**
 - Le **déroulement pratique** de l'étude
 - Les structures de supervision de l'étude
 - Les aspects statistiques
 - Les considérations éthiques et réglementaires



Méthode – schéma de l'étude

- Dépend directement de la question posée/ de l'hypothèse de recherche
- Synthétique à ce stade – justification déjà abordée auparavant



Méthode – population d'étude

- Caractéristiques des sujets pouvant être inclus / des groupes comparés
 - Conditionne la population à laquelle les résultats pourront être appliqués

- Doit contenir les critères d'**inclusion** et de **non-inclusion**

→ **trop larges** = mélange de torchons et de serviettes avec risque de ne rien démontrer et/ou de ne pas savoir pourquoi

→ **trop restrictifs** = difficultés d'inclusion + étude de niche.... souvent de portée limitée





Méthode – critères de jugements

- **UN critère principal correspondant à l'objectif principal**
± critères secondaires
- **Etre au plus près de la réalité/ de la pertinence / de l'usage**
 - Eviter si possible les critères intermédiaires/ de substitution
- **Toujours détailler la procédure de mesure de ce(s) critère(s)**
 - Moment et méthodes de la mesure (instrumentation, contrôles de qualité, formation des acteurs)
 - Méthode de calcul du critère si multi-composite (👉😄👉)
 - Procédure d'évaluation : traitement des cas douteux, rôle du comité de validation des événements
 - Insu → évaluation par un examinateur ne connaissant pas le statut du patient



Méthode – déroulement de l'étude

- Pour tous les acteurs (investigateurs, intervenants, patients) avec définition de leur rôle
- Consentement écrit du patient le plus souvent – loi Jardé
 - **CATEGORIE 1** : Les recherches interventionnelles qui comportent une **intervention** sur la personne **non justifiée par sa prise en charge habituelle** → **information et consentement écrit**
 - **CATEGORIE 2** : Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des **risques et des contraintes minimales** → **information et consentement exprès**
 - **CATEGORIE 3** : Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance → **information et droit d'opposition**



Méthode – schéma de l'étude

- **Doit comprendre**
 - **Calendrier**
 - Des examens et/ou des interventions
 - **Consentement**
 - Modalités et moment exact du recueil du consentement des patients
 - Destinataires du formulaire de consentement
 - Conditions d'archivage
 - **Recrutement des patients : qui fait quoi et comment ?**
 - Visite de pré-inclusion → vérification des critères d'éligibilité
 - Information des patients
 - Déroulement (et timing) des examens, des prélèvements préalables
 - Visite d'inclusion → remise des ordonnances, réalisation des prélèvements, examen administration du questionnaire prévus à T0...
 - Doit préciser ce que deviennent les patients non inclus



Méthode – déroulement de l'étude

- **Doit comprendre**
 - **Suivi : qui fait quoi et quand?**
 - Survenue d'un critère de jugement
 - Modalités de validation
 - ± Modalités de notification au centre de gestion de l'étude
 - Arrêt définitif ou non de l'étude → suite pour le patient
 - Arrêt de l'étude en cours de route (abandon du patient ou arrêt simple du traitement)
 - Lister les raisons possibles de cet arrêt
 - Préciser le suivi/ prise en charge malgré cet arrêt
 - ± Modalités de notification au centre de gestion de l'étude
 - Attitude à adopter en cas
 - D'absence d'inclusion
 - Violations majeures / mineures du protocole par un centre ou un investigateur
 - Perdus de vue
 - = déviations par rapport aux protocoles



Méthode – les structures de supervision

- Objectif :
 - Garantir le bon déroulement de l'étude
 - Garantir le respect du protocole et de l'éthique
- Généralement
 - Comité de pilotage/ scientifique
 - Comité indépendant de surveillance
 - ➔ **missions spécifiques et rythmes de réunion à définir précisément**
 - + comité de validation des événements
 - + centre de gestion





Méthode – aspects statistiques

- Présentation des méthodes statistiques permettant de répondre aux objectifs de l'étude
- Comprend:
 - Justification et calcul du nombre de sujets nécessaire (si pas présenté auparavant)
 - Méthodes statistiques prévues pour l'analyse principale et seuil de signification
 - Analyses intermédiaires
- **Plan d'analyse précis établi *a priori* → garantie sur l'impartialité de l'analyse et des résultats**



Méthode – considérations éthiques et réglementaires

- **Enregistrement de l'étude**

- **Déclaration de Helsinki:** « toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche »
- **L'Organisation mondiale de la santé** a identifié plusieurs bénéfices à l'enregistrement des essais cliniques dont notamment :
 - prévention contre les publications biaisées et les rapports sélectifs
 - prévention contre la duplication inutile des essais cliniques
 - amélioration de la qualité générale des essais cliniques

Primary Registries in the WHO Registry Network

Primary Registries in the WHO Registry Network meet [specific criteria](#) for content, quality and validity, accessibility, unique identification, technical capacity and administration. Primary Registries meet the requirements of the [ICMJE](#).

The registries that currently meet these criteria are:

| | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) | Profile | Website |
| Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) | Profile | Website |
| Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) | Profile | Website |
| Clinical Research Information Service (CRIS), Republic of Korea | Profile | Website |
| Clinical Trials Registry - India (CTRI) | Profile | Website |
| Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC) | Profile | Website |
| EU Clinical Trials Register (EU-CTR) | Profile | Website |
| German Clinical Trials Register (DRKS) | Profile | Website |
| Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) | Profile | Website |
| ISRCTN | Profile | Website |
| Japan Primary Registries Network (JPRN) | Profile | Website |

| | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Thai Clinical Trials Registry (TCTR) | Profile | Website |
| The Netherlands National Trial Register (NTR) | Profile | Website |
| Pan African Clinical Trial Registry (PACTR) | Profile | Website |
| Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC) | Profile | Website |
| Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR) | Profile | Website |

Network members:
[JapicCTI](#)
[JMACCT CTR](#)
[JRCT](#)
[UMIN CTR](#)



Méthode – considérations éthiques et réglementaires

- enregistrement de l'étude sur registres primaires de l'OMS ou sur registre américain [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
- Registres qui satisfont aussi aux critères du Comité international des rédacteurs en chef de revues médicales ([ICMJE](#))
- qui exigent comme condition à la publication que l'essai clinique soit enregistré au sein d'un registre accessible au public avant, ou au moment de, l'inscription du premier participant.



Retombées attendues - publications

- Retombées attendues:
 - permet de resituer le problème et les avancées qui pourraient découler du projet
 - Plan scientifique
 - Plan pratique
 - Plan économique



élément clé pour convaincre les décideurs et les financeurs

- Publications à prévoir d'emblée avec Conseil scientifique, Promoteur, Industriels impliqués, Investigateurs
- Plan de diffusion (grand public, ...)



Budget

- = Identifier les ressources requises pour réaliser l'étude
 - Matériel (papier enveloppes tablettes appareils de mesures ...)
 - Main d'œuvre (assistants de recherche, technicien, intervenants « extérieurs »,...)
 - Traitements / intervention
 - Prélèvements
 - Tests biologiques
 - Stationnements, repas
 - etc

Stress test

THE STRESS TEST



How Pressure Can Make
You Stronger and Sharper





Complément en pratique...

- **La lettre d'intention**
 - Souvent demandée lors des appels d'offre
 - = protocole rédigé en condensé
 - = impose de respecter tout ce qui a été dit avant! Au risque d'être en soi un stress test



Complément en pratique...

- **ET ON FINIT PAR LE DEBUT!**

- **1^{ère} page**

- Titre de l'étude



- Explicite, informatif et concis mais intégrant la pathologie concernée, la population d'étude, l'objectif ou le schéma d'étude, les traitements comparés...
- ➔ **acronymes**
- (doit aussi apparaître dans le formulaire de consentement)

- Version (provisoire / définitive) + date

- Coordonnées du promoteur et de l'investigateur principal

- Liste des principaux responsables pour le protocole



Complément en pratique...

- **Sommaire**
- **Résumé du protocole (Synopsis)**
 - Titre
 - Introduction
 - Objectif
 - Méthodes (critères d'inclusion et de non inclusion, [intervention], critères de jugement, plan d'analyse, nombre de sujets nécessaire)
 - [Etudes complémentaires]
 - Déroulement de l'étude (/calendrier de suivi)
 - Calendrier prévisionnel (temps d'inclusion, durée de suivi)



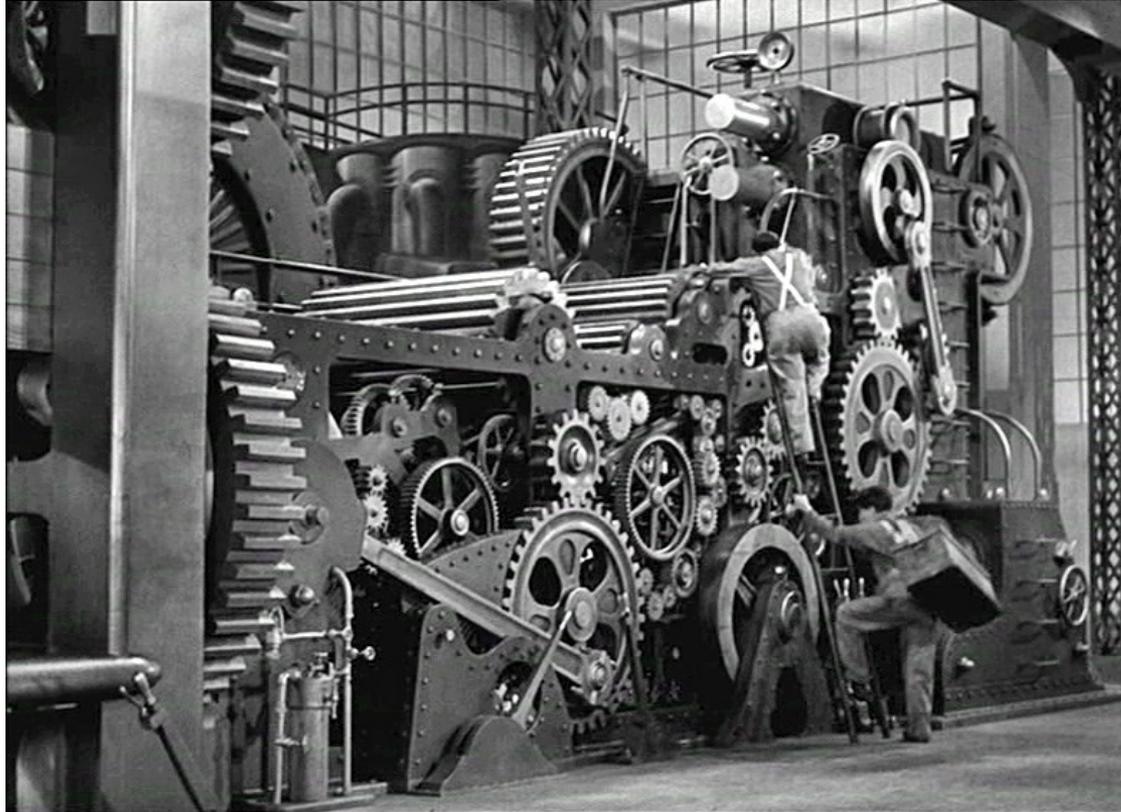
Complément en pratique...

- **Annexes**

- Page de signature du protocole et de ses amendements éventuels
- Liste complète des investigateurs
- Descriptions des méthodes de mesure, d'évaluation qui sont trop longues à mettre dans le corps du protocole
- Cahier d'observation vierge
- Formulaire de consentement et d'information
- Avis du CPP
- Attestation d'assurance
- Thesaurus utilisés si nécessaire (classification OMS des effets secondaires par exemple)



Conclusions



➔ **précision, cohérence, utilité, accessibilité ...**

et projection dans le futur +++



Conclusions



- Il est certains esprits dont les sombres pensées
Sont d'un nuage épais toujours embarrassées ;
Le jour de la raison ne le saurait percer.
Avant donc que d'écrire apprenez à penser.
Selon que notre idée est plus ou moins obscure,
L'expression la suit, ou moins nette, ou plus pure.
Ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement,
Et les mots pour le dire arrivent aisément.



Conclusions



- **Un sage ami, toujours rigoureux, inflexible,
Sur vos fautes jamais ne vous laisse paisible :**
Il ne pardonne point les endroits négligés,
Il renvoie en leur lieu les vers mal arrangés,
Il réprime des mots l'ambitieuse emphase ;
Ici le sens le choque, et plus loin c'est la phrase.
Votre construction semble un peu s'obscurcir ;
Ce terme est équivoque, il le faut éclaircir.
C'est ainsi que vous parle un ami véritable.

Merci de votre attention