

Rédaction d'un protocole de recherche

Lionel PIROTH

CHU Dijon, Université de Bourgogne

Session DES-C Pathologie infectieuse et tropicale

6 octobre 2021

Première question

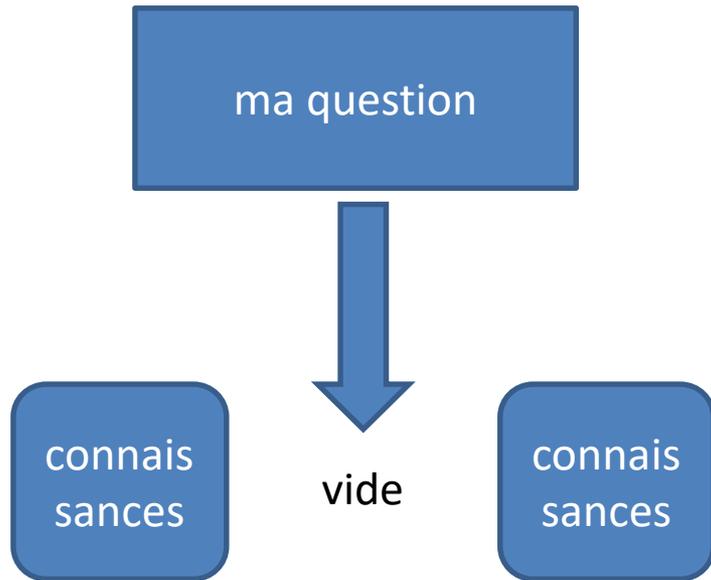
- = quelle est la question?

- 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**

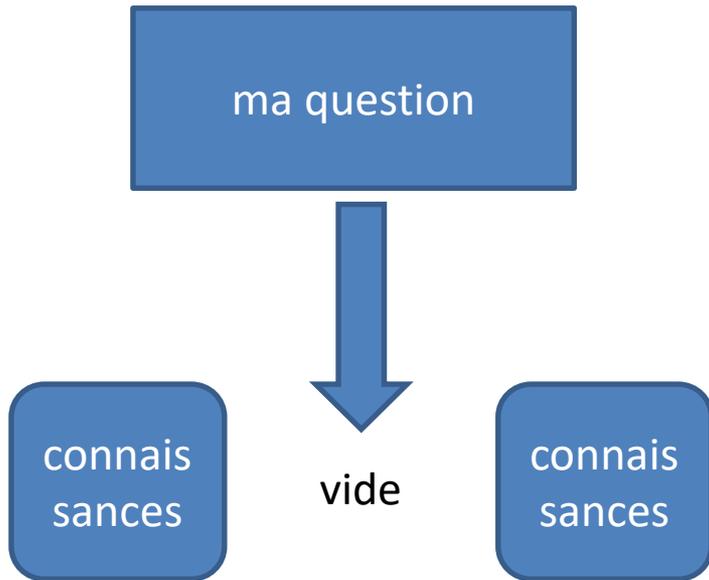
- **Recommandations**... qui doivent être de qualité:

- 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 anglais et en français

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

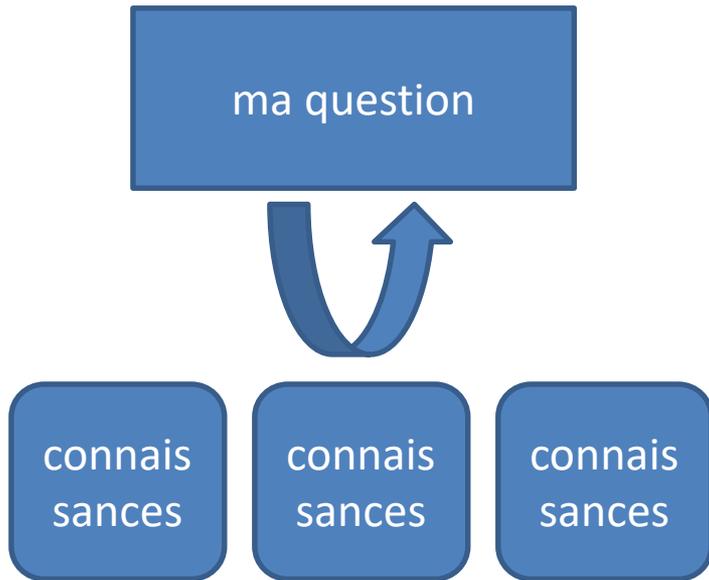
- Bonne identification des termes dans chacune des bases

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

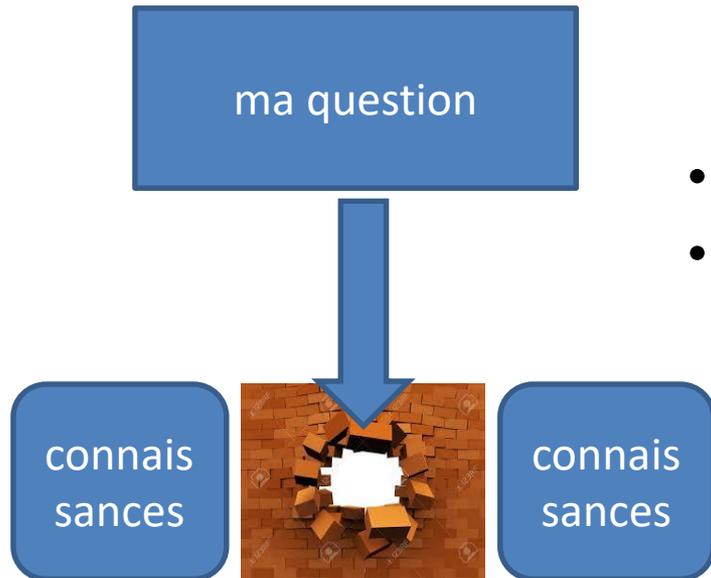
- Penser à documenter/tracer chacune des recherches effectuées

Première question

- Quand ça veut pas...



Première question



- **Quand ça veut pas?**
 - **! 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

- 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

Première question

Exemple Étude observationnelle

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

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

Première question

STROBE (suite)

METHODS

Study design 4 Present key elements of study design early in the paper

Setting

Participants

Variables

Data sources

measurements

Bias

Study size

Quantitative

variables

Statistical

methods



selection

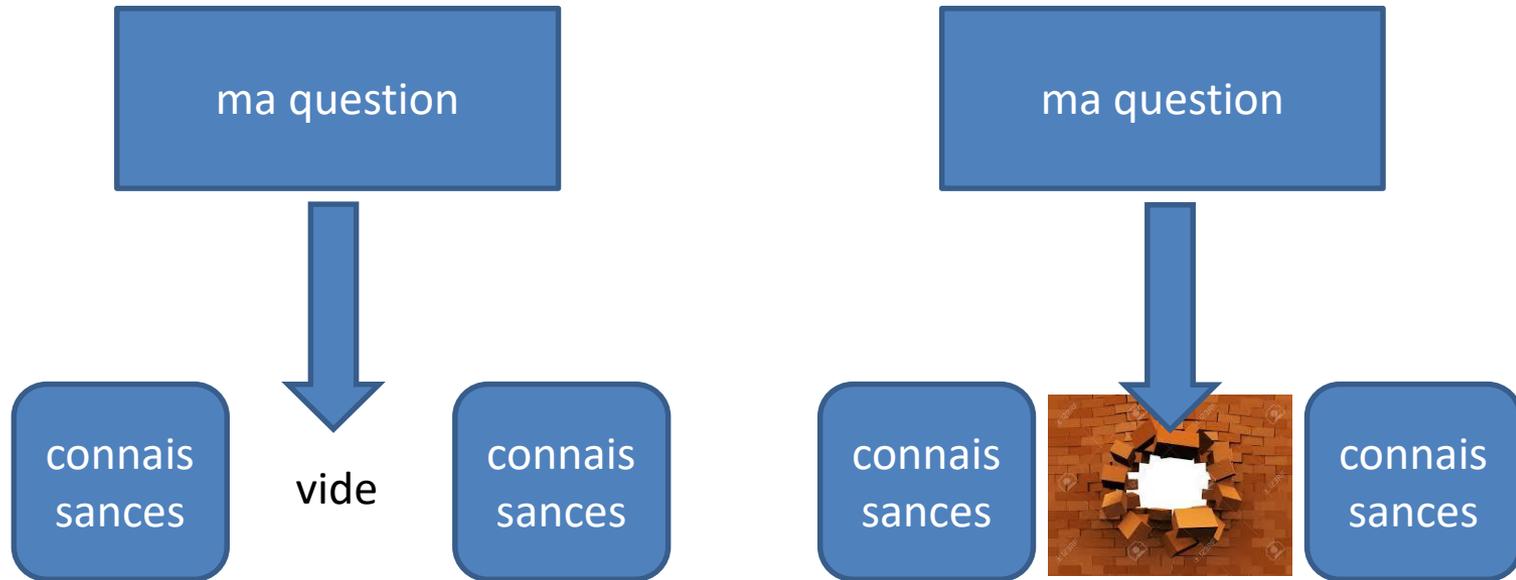
of

selection. Give

if applicable

and why

Première question



➔ **définition d'une question principale**
et 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
- ➔ 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

- 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*

Modèle
présentation ici
= recherche
clinique



Justification de l'étude



- **Présenter**

- Le problème scientifique = nature et importance du phénomène étudié
 - En termes 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 la revue complète de la littérature
- d'étayer ses arguments par les références bibliographiques *ad hoc*



Hypothèse(s) de recherche

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

Ne pas sacrifier les hypothèses à la faisabilité →
non scientifique, non éthique



Sinon se reposer la question de la pertinence de
l'étude

contraire



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 bonnes pratiques et la réglementation de la recherche
- 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 – 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

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

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

USA = [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)



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



Sans oublier...

- **La lettre d'intention**
- **La 1^{ère} page et le titre de l'étude (*acronyme?*)**
- **Le résumé du protocole (Synopsis)**
- **Les 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)





Sans oublier...

- **La lettre d'intention**
- **La 1^{ère} page et le titre de l'étude (*acronyme?*)**
- **Le résumé du protocole (Synopsis)**
- **Les 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)



Et donc....

2009

- Of 100 projects,
 - 50 would be published.
 - Of these 50 published studies, 25 would be sufficiently well reported to be usable and replicable.
 - And of those 25, about half (12.5) would have no serious, avoidable design flaws.
- ➔ Hence the percent of research that does NOT satisfy these stages is the remainder, or 87.5 out of 100.

Research Waste in Randomized Clinical Trials: a Cross-Sectional Analysis

Alexander R Zheutlin¹ , Joshua Niforatos², Eric Stulberg¹, and Jeremy Sussman³

¹Department of Internal Medicine, University of Utah, 571 E Sherman Ave, Salt Lake City, UT, USA; ²Department of Emergency Medicine, The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ³Department of Internal Medicine, Division of General Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

J Gen Intern Med 2019; 35(10):3105–7

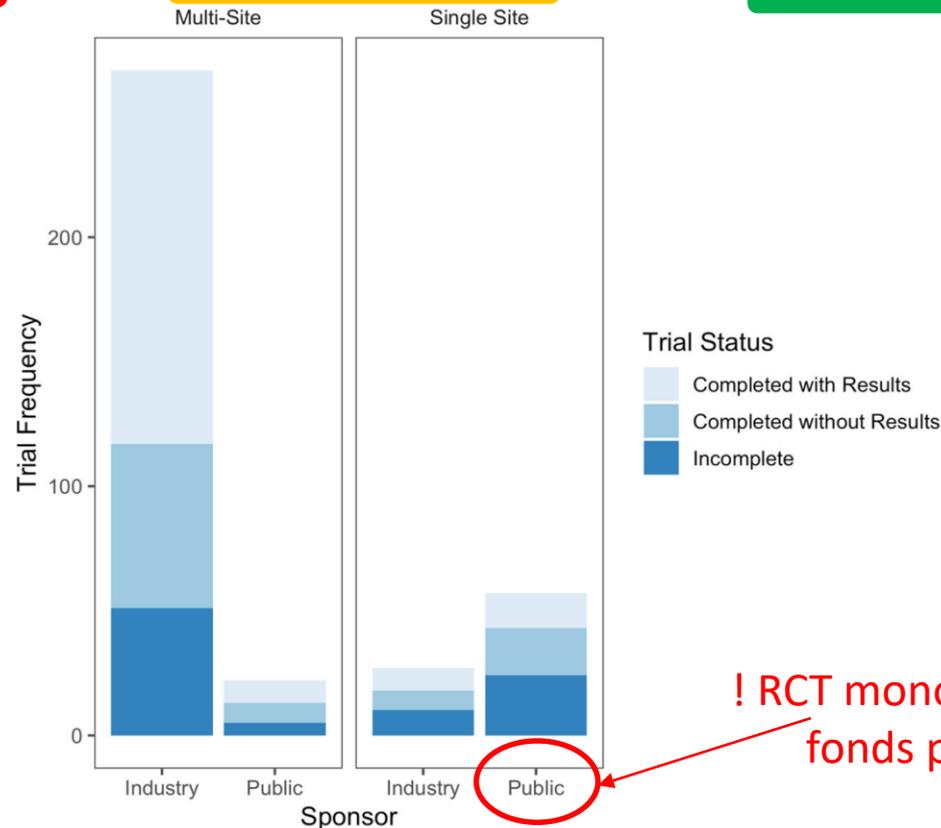


**373 essais
randomisés
phase 3 en 2013-
2014 sur
ClinicalTrials.g**

**Discontinued before
Completion
90 (24.13%)**

**Completed Trials
without Results
101 (27.08%)**

**Completed Trials
with Results
182 (48.79%)**



**! RCT monocentriques
fonds publics !**

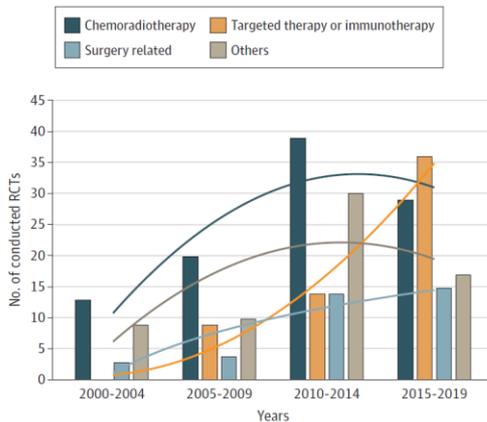


Characteristics and Research Waste Among Randomized Clinical Trials in Gastric Cancer

JAMA Network Open. 2021;4(9):e2124760.

Jun Lu, MD, PhD; Bin-bin Xu, MD; Li-li Shen, MD; Dong Wu, MD; Zhen Xue, MD; Hua-Long Zheng, MD; Jian-Wei Xie, MD, PhD; Jia-Bin Wang, MD, PhD; Jian-Xian Lin, MD, PhD; Qi-Yue Chen, MD, PhD; Long-Long Cao, MD; Mi Lin, MD; Ru-Hong Tu, MD; Ze-Ning Huang, MD; Ju-Li Lin, MD; Chang-Ming Huang, MD; Chao-Hui Zheng, MD, PhD; Ping Li, MD, PhD

262 essais randomisés analysés sur 20 ans (→ 2016)
 137 complétés (52,3%)
 81 publiés (59,1%) → 77,8% avec des limites évitables



Characteristic	Completed RCTs, No. (%) (N = 137)		
	Published (n= 81)	Not published (n = 56)	P value
Recruitment			
Monocentric	23 (28.4)	41 (73.2)	<.001
Multicenter	58 (71.6)	15 (26.8)	
Participants, No.			
<200	23 (28.4)	34 (60.7)	<.001
≥200	58 (71.6)	22 (39.3)	
Funding			
None or departmental	47 (58.0)	49 (87.5)	<.001
Industry or other external	34 (42.0)	7 (12.5)	

AU FINAL, 35 ESSAIS DANS RECOMMANDATIONS ET 18 SERVANT DE BASE



What are funders doing to minimise waste in research?

The Lancet

Increasing value and reducing waste in stroke research

*Eivind Berge, Rustam Al-Shahi Salman, H Bart van der Worp, Christian Stapf, Peter Sandercock, Nikola Sprigg, Malcolm R Macleod, Peter J Kelly, Paul J Nederkoorn, Gary A Ford, for the European Stroke Organisation Trials Network Committee**

ESSAY

Why Most Clinical Research Is Not Useful

John P. A. Ioannidis^{1,2*}



ESSAY

Research waste is still a scandal—an essay by Paul Glasziou and Iain Chalmers

Progress has been made towards reducing the 85% of wasted effort in medical research—and the huge amounts of money misspent and harm caused to patients—but there’s still a long way to go, say Paul Glasziou and Iain Chalmers

WASTE AND HARM IN COVID-19 RESEARCH

Too much information, too little evidence: is waste in research fuelling the covid-19 infodemic?

Virginia Casigliani,¹ Francesca De Nard,² Erica De Vita,¹ Guglielmo Arzilli,¹ Francesca Maria Grosso,² Filippo Quattrone,¹ Lara Tavoschi,¹ Pierluigi Lopalco¹

[BMJ 2020;370:m2672](#)

Waste in covid-19 research

A deluge of poor quality research is sabotaging an effective evidence based response

Paul P Glasziou *professor of evidence based medicine*, Sharon Sanders *assistant professor*, Tammy Hoffmann *professor of clinical epidemiology*

[BMJ 2020;369:m1847](#)



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