

# 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

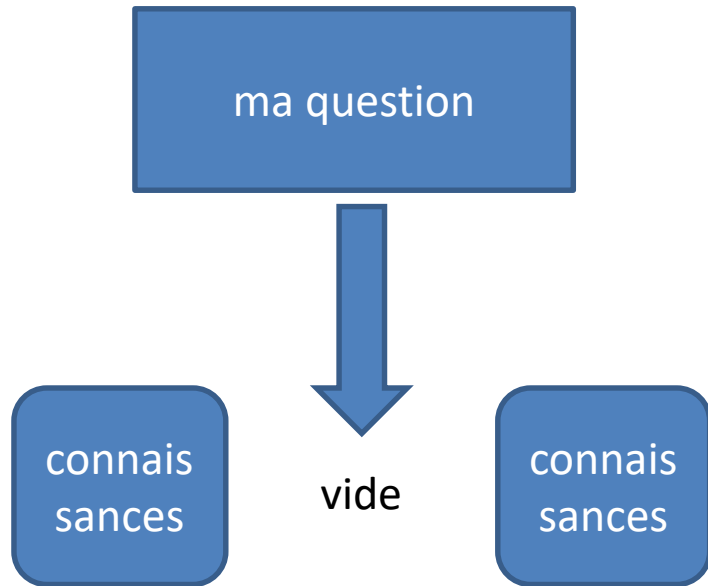
- = quelle est la question?

- 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**

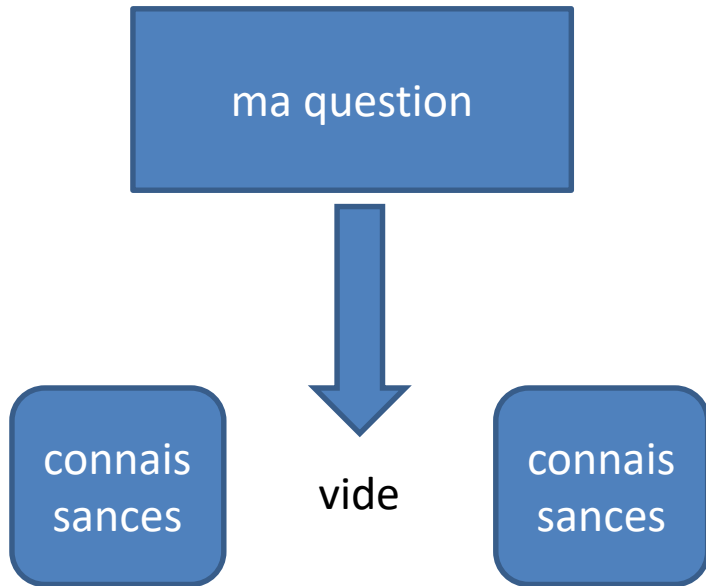
- **Recommandations**... qui doivent être de qualité:

- 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

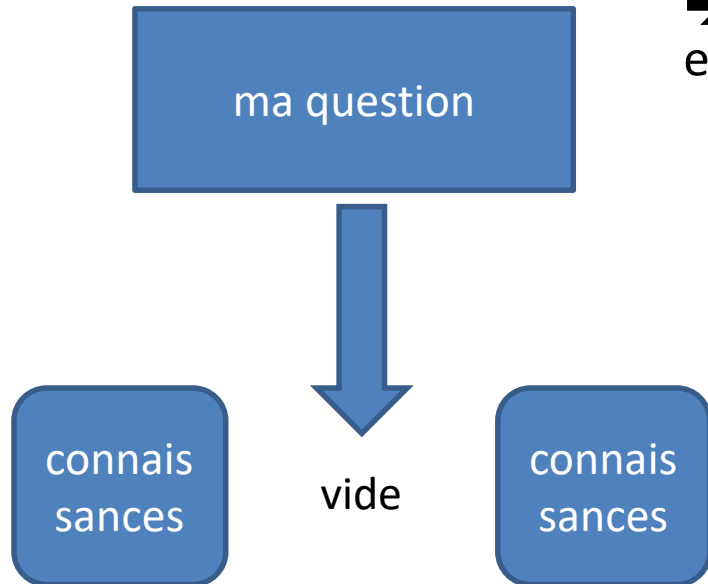
- Critères de recherche à définir d'emblée /  
algorithme précis et reproductible

- 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

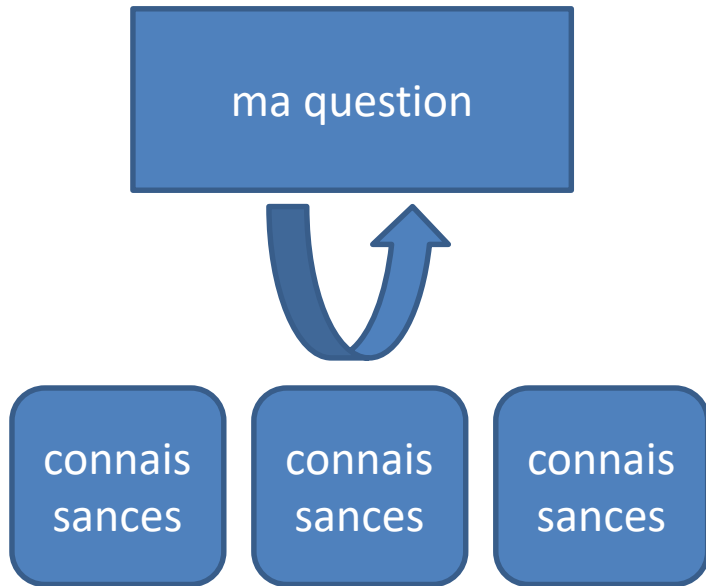
# Première question



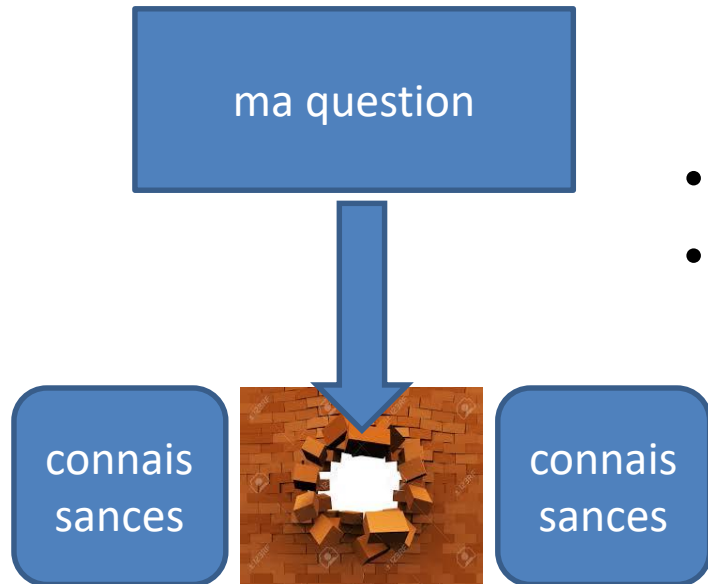
- **Bilan des connaissances existantes**
  - ➔ Résumé des connaissances ➔ mise en évidence des lacunes
    - ***Sur la pathologie / phénomène***
      - Si connue : définition, fréquence, gravité, charge pour la société / perception
      - Si inconnue ➔ question possible
    - ***Sur les facteurs de 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?**
  - **! 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<sup>1\*</sup>, Douglas G. Altman<sup>2</sup>, Matthias Egger<sup>1,3</sup>, Stuart J. Pocock<sup>4</sup>, Peter C. Gøtzsche<sup>5</sup>,  
Jan P. Vandenbroucke<sup>6</sup> 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>
<b>TITLE and ABSTRACT</b>	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
<b>INTRODUCTION</b>		
<b>Background/ rationale</b>	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
<b>Objectives</b>	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**

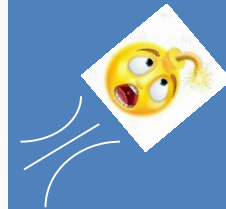
**Data sources  
measurement**

**Bias**

**Study size**

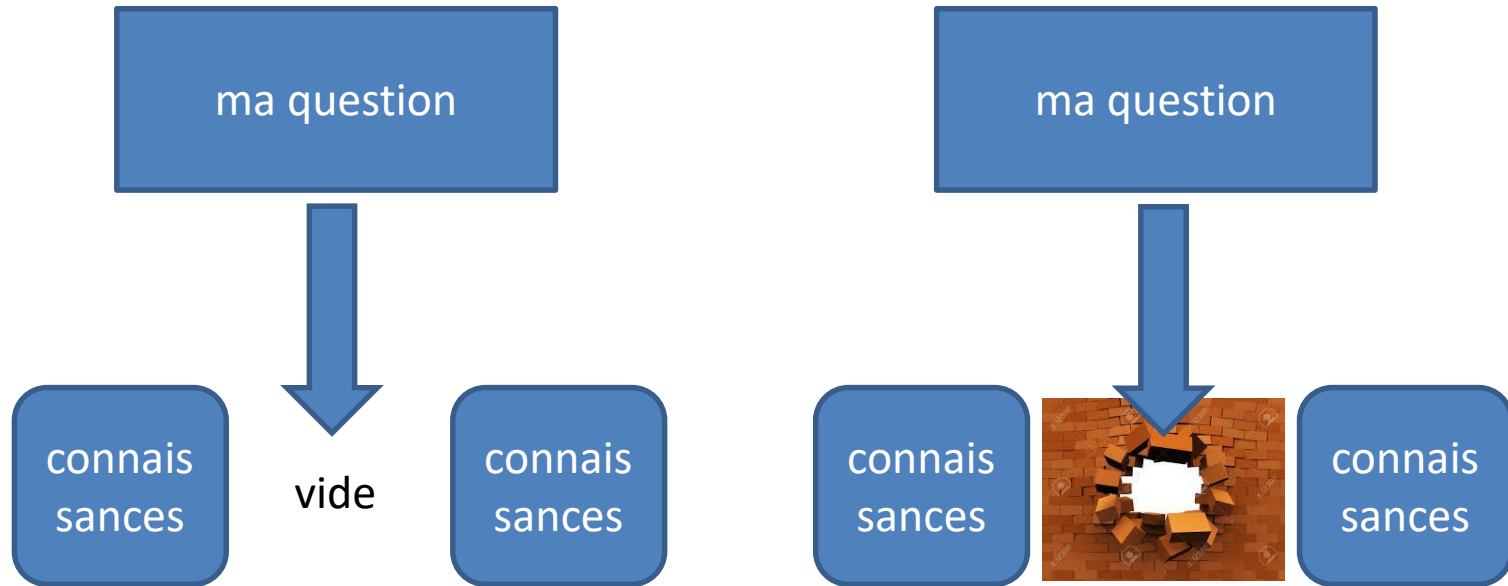
**Quantitative  
variables**

**Statistical  
methods**



ection  
ds of  
election. Give  
f 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)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Clinical Research Information Service (CRIS), Republic of Korea	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Clinical Trials Registry - India (CTRI)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
German Clinical Trials Register (DRKS)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
ISRCTN	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Japan Primary Registries Network (JPRN)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>

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

Thai Clinical Trials Registry (TCTR)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
The Netherlands National Trial Register (NTR)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)	<a href="#">Profile</a>	<a href="#">Website</a>

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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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 Zheutlin<sup>1</sup> , Joshua Niforatos<sup>2</sup>, Eric Stulberg<sup>1</sup>, and Jeremy Sussman<sup>3</sup>

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



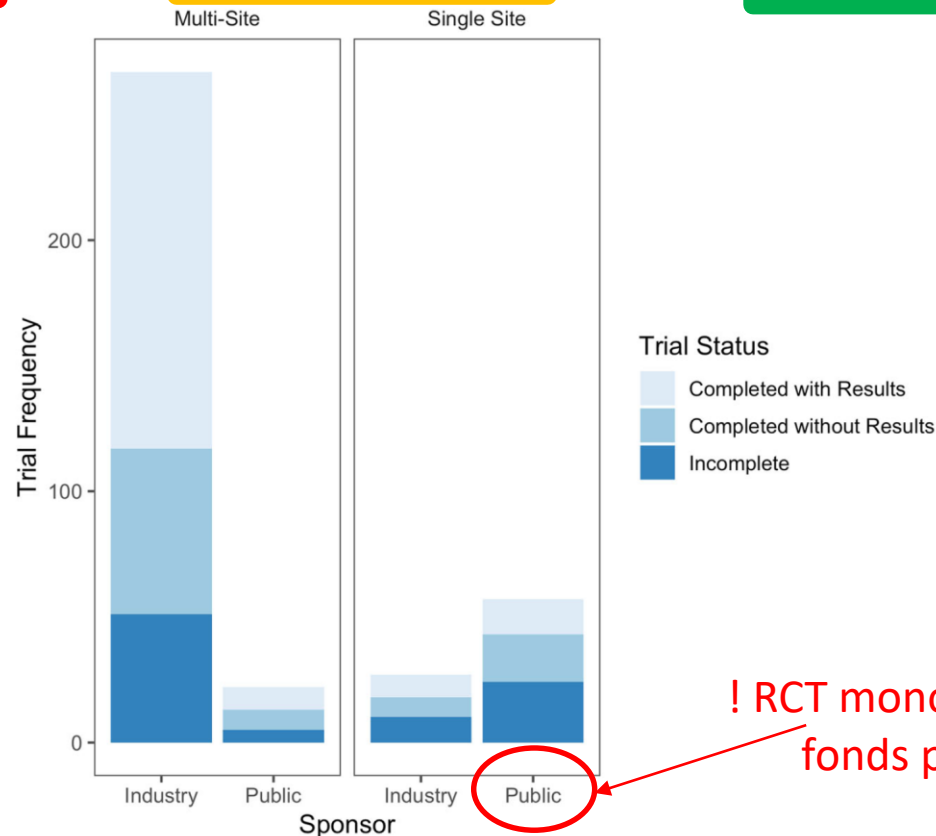
**373 essais  
randomisés  
phase 3 en 2013-  
2014 sur  
ClinicalTrials.g**

J Gen Intern Med 2019; 35(10):3105–7

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

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

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



**! RCT monocentriques  
fonds publics !**

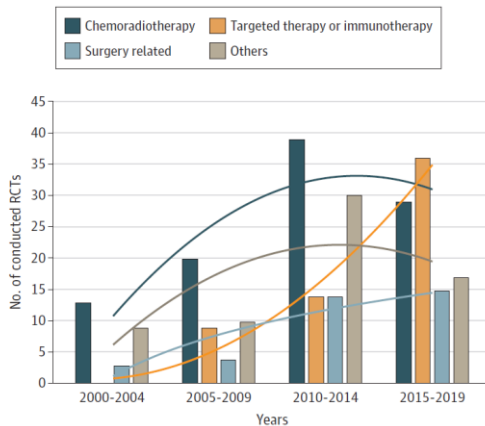


# Characteristics and Research Waste Among Randomized Clinical Trials in Gastric Cancer

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
<b>Recruitment</b>			
Monocentric	23 (28.4)	41 (73.2)	<.001
Multicenter	58 (71.6)	15 (26.8)	
<b>Participants, No.</b>			
<200	23 (28.4)	34 (60.7)	<.001
≥200	58 (71.6)	22 (39.3)	
<b>Funding</b>			
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<sup>1,2\*</sup>



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,<sup>1</sup> Francesca De Nard,<sup>2</sup> Erica De Vita,<sup>1</sup> Guglielmo Arzilli,<sup>1</sup> Francesca Maria Grosso,<sup>2</sup> Filippo Quattrone,<sup>1</sup> Lara Tavoschi,<sup>1</sup> Pierluigi Lopalco<sup>1</sup>

[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