

Mise en place d'une étude Dr Christine DANEL

18 mars 2009

Abidjan

Atelier de formation à la recherche clinique

Plan

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question
5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type
6. Ecriture du protocole
7. Soumission « scientifique » du protocole / financement
8. Soumission du protocole aux instances éthiques
9. Mise en place
10. Valorisation scientifique

Mot clé

Equipe/partenaires

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question
5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type
6. Ecriture du protocole
7. Soumission « scientifique » du protocole / financement
8. Soumission du protocole aux instances éthiques
9. Mise en place
10. Valorisation

1- « Idée » de question

- Il n'y a pas de question idiote
- Le questionnement/la recherche sont inséparables de la clinique
- les questions sont d'autant mieux posées que l'on décrit bien ce qu'on fait
- Dans la prise en charge du VIH, un bon monitoring est une source de bonnes questions
- À partir d'une observation clinique ou d'une situation de terrain particulière (PTME en Afrique sub saharienne)
- Pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un nouveau médicament ou de nouvelles stratégies de traitement (ITP (Trivacan), traitement ARV précoces et /ou prévention TB Temprano)
- Pour aider à la prise de décision, (exp : IMC pour prédire le succès virologique)

2- Validation de la pertinence de l'idée

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
 - Discussion - expérience
 - Bibliographie

The half of knowledge is to know where to find
knowledge

Library of the Florida State University



2- Les outils: Bibliographie

- Base de données en Santé Publique

www.bdsp.ehesp.fr

- Pub med (MEDLINE) depuis 1950

www.pubmed.org ou pubmed central

www.pubmedcentral.gov

Mode d'emploi : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>

Rubriques : Documentation, [Aide à la documentation](#)

- HINARI (OMS) inscription gratuite

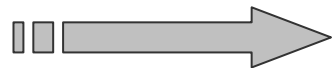
<http://www.who.int/hinari/fr/index.html>

2- Les outils: Bibliographie

- Réponse déjà publiée ?
- L'état des lieux sur la question
- Equipes qui travaillent déjà sur le sujet et quelles méthodes elles emploient
- Préciser le contexte général et les objectifs de la recherche
- Définir la population d'étude, les critères d'éligibilité, anticiper les biais
- Aider à choisir quel design d'étude est le plus adapté à la question

3 et 4 - Choix du type d'étude adapté à la question

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question



- Etape capitale
- Précision des termes

5 - Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question
- 5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type**
 - Rapport « coût/intérêt »
 - Crédibilité de la pertinence de la question
 - Incidence de la pathologie dans le contexte ?
 - Problème de santé publique ?
 - Recrutement possible ?

6-7 Ecriture du protocole

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question
5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type
6. Ecriture du protocole
7. Soumission « scientifique » du protocole / financement

- Deux étapes très liées
- Un protocole doit avoir :

- des parties standardisées « incontournables »
- des mots clés spécifiques aux traditions du comité d'appel d'offre



6-Protocole

- « Référence » de votre étude
- Représente votre contrat avec vos bailleurs de fonds, le promoteur, les collaborateurs, et les patients
- Amendements possibles au cours de l'étude

6-Plan de Rédaction du protocole (2) ... incontournables

- Titre,
- Equipes investigatrices, partenaires
- Contexte/justification ----> question
- Objectif
- Méthodes
 - Lieu (centres d'étude)
 - Critères d'inclusion /d'exclusion
 - Déroulement (préinclusion, inclusion, suivi)
 - Analyse (méthodologie, schéma d'étude, calcul du nombre de patients, variables, analyses intermédiaires et finales prévues)
- Aspects éthiques
- Suivi de l'étude: conseil scientifique, comité indépendant
- Calendrier (période de préparation, d'inclusion, suivi)
- Bibliographie

7-Financements

- La demande de budget accompagne la soumission du protocole.
- Différentes rubriques, selon des bailleurs.
 - Equipement
 - Fonctionnement (Personnel, laboratoire, médicaments...)
- Le financement peut mettre du temps à être effectivement disponible.

Présentation générale du projet de recherche

FICHE DE PRESENTATION



I - Laboratoire ou service du responsable du projet de recherche (LABORATOIRE A)

NOM, Prénom du responsable scientifique : Mme M Dr Pr

Laboratoire, Unité, Service, Équipe (*intitulé exact*):

..... Précisez (*Ex : Inserm U 340*):

Département :

Centre, Institut, Hôpital, Université, Autre :

Bât : N°: Rue, av., bd :

..... Code postal : Ville :

Tél. : Fax : E-mail :

NOM, Prénom du directeur : Mme M Dr Pr

Laboratoire, Unité... (*si différent*):

.....

Centre, Institut, Hôpital, Université, Autre :

Bât : N°: Rue, av., bd :

..... Code postal : Ville :

Tél. : Fax : E-mail :

Organisme gestionnaire (*les associations loi 1901 ne seront pas acceptées en qualité de gestionnaire*)

INSERM CNRS (*précisez la délégation régionale*) INSTITUT PASTEUR

HOPITAUX (*hors AP-HP*)

AP-HP UNIVERSITÉS

AUTRE (*précisez*)

Adresse :

.....

Code postal, Ville : Tél. : Fax :

Titre du projet (*250 signes, lettres, chiffres et espaces compris, soit une vingtaine de mots*)

Subvention demandée à l'ANRS pour l'ensemble du projet de recherche (en euros HT)

Durée prévue du programme	Équipement (E) <i>total page 15</i>	Fonctionnement (F) <i>total page 15</i>	Soutien Global <i>total de E+F</i>	Personnel (P) <i>total page 15</i>
12 mois <input type="checkbox"/> 1 ^o année :				
24 mois <input type="checkbox"/> 2 ^o année :				
Cadre réservé à l'ANRS	Total (€HT):			
TOTAL GENERAL (€ HT) <i>Soutien global (E+F) + Personnel (P) →</i>				

■ Une demande de bourse est-elle associée à ce projet dans le cadre de cet appel d'offres ? oui non

Nom et prénom du candidat :

■ Une bourse est-elle associée à ce projet dans le cadre d'un précédent appel d'offres ? oui non

Nom et prénom du candidat, année d'AO, CSS :

■ Ce projet de recherche est-il mené en partenariat avec un ou plusieurs autres laboratoires ? oui non

Si oui, renseigner les items des pages 2 et suivantes

■ Ce projet relève-t-il de la loi dite " Huriet-Sérusclat ", telle que modifiée et intégrée dans le Code de la santé publique ? oui non

8 - Soumission du protocole aux instances éthiques

1. « Idée » de question
 2. Validation de la pertinence de l'idée
 3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
 4. Choix du type d'étude adapté à la question
 5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type
 6. Ecriture du protocole
 7. Soumission « scientifique » du protocole / financement
 - 8. Soumission du protocole aux instances éthiques**
- ⇒ Comité d'éthique national

8- Aspects Ethiques et réglementaires (1)

1- Soumission au comité d'éthique :

- Vérifie que les droits et informations des patients sont respectés
 - ⇒ notice d'information, claire, compréhensible ++
- Confidentialité des données
- Devenir des patients après l'étude
- « Avantages » pour le pays en termes
 - ⇒ équipements,
 - ⇒ transfert de compétence,
 - ⇒ formations du personnel

8- Aspects Ethiques et réglementaires (2)

2- Autres aspects réglementaires:

- Souscription d'une assurance par le promoteur
- Enregistrement du produit à l'essai dans le pays si essai clinique
- Accord CNIL (réglementation française)
- Enregistrement de l'essai dans la base internationale des essais cliniques

9 - Mise en place

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question
5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type
6. Ecriture du protocole
7. Soumission « scientifique » du protocole / financement
8. Soumission du protocole aux instances éthiques

9. Mise en place

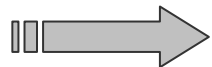
- Equipe du projet, personnel des centres
- CRF, Bases de données
- Procédures standardisées
- Monitoring

9 - a Constitutions des autres comités

- Conseil Scientifique (Stering comittee)
 - Composition : Investigateurs de l'étude, personnalités scientifiques
 - Rôle: Caution scientifique de l'étude, accepte ou non les recommandations du DSMB
- Comité Indépendant de l'étude (Data Safety Monitoring Board)
 - Très important dans les études randomisées
 - Composition: Statisticien indépendant, personnalités scientifiques
 - Rôle de protection des personnes et de validation scientifique
 - Examine les analyses intermédiaires (levée de l'aveugle) et peut recommander l'arrêt d'un bras de l'essai

9 - a Constitution de l'équipe projet

- Investigateur(s) principal(aux)
- Chef de projet
- Moniteur(s) d'étude clinique
- Technicien(s) d'étude clinique / biologique
- Gestionnaire en Pharmacie
- Opératrice de saisie
- Gestionnaire de bases de données
- Statisticien



- Recrutements éventuels
- Formation ++
 - à la recherche clinique
 - aux procédures standardisées

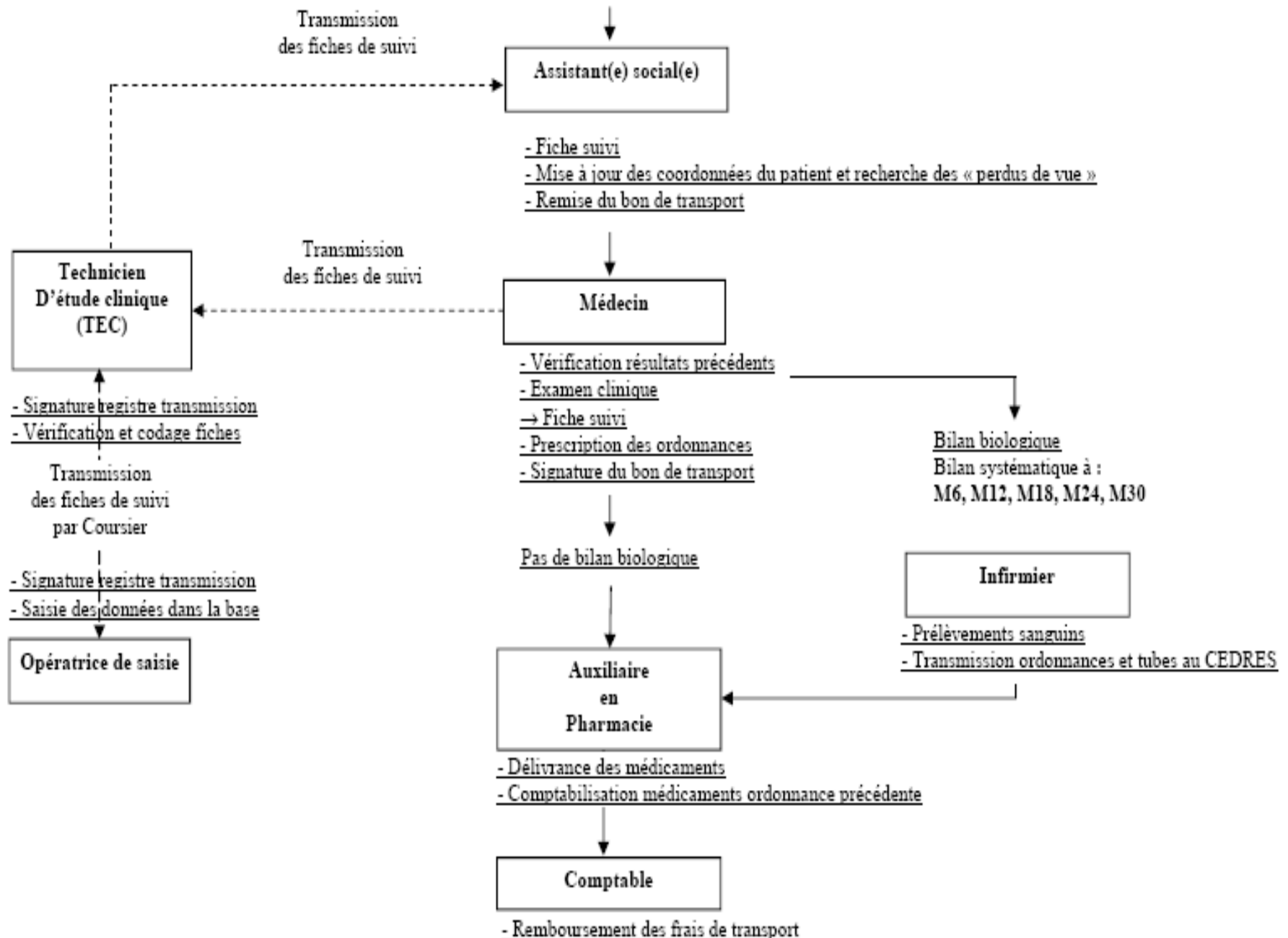
9-b CRF, base de données, TMF

- CRF : case report form = cahier d'observation
- Base de données :
 - la correspondance avec les données recueillies facilite la saisie
 - « nettoyage » des bases = Circuit de corrections à mettre en place, à partir de requêtes de cohérence des données
- TMF: trial master file
 - Mémoire centrale de l'étude
 - Comporte tous les documents officiels de l'étude mis à jour
- Classeur investigateur :
 - situé dans chaque centre,
 - comporte les procédures et les documents officiels (protocole, amendements, acceptation CE...)

9-c Procédures standardisées

- Chaque personne doit savoir ce qu'elle doit faire dans chaque situation (Médecins, Assistant sociaux, TEC, MEC, Gestionnaire de base...)
- Important à toutes les étapes et dans tous les domaines:
 - Clinique (procédures de traitement en cas d'échec, d'effets indésirables, d'infections opportunistes...)
 - Pharmacie (procédures de suivi des stocks commandes, gestion des médicaments)
 - Logistique (circuit des prélèvements, des fiches, des résultats d'examens)
 - Biologie (procédures techniques, contrôle qualité)
 - Administratif (gestion financière, conventions, procédures comptables)

Procédure de suivi Temprano



Validation des événements morbides

- Importance de définitions
 - Précises
 - Non ambiguës
 - Adaptées aux moyens diagnostics locaux même si le fait de faire une étude met souvent en œuvre des moyens supplémentaires
- Etablissement d'un comité de validation avec vérification des diagnostics
 - étapes clé; surtout si c'est le critère de jugement principal de l'étude
 - Le faire après un temps de suivi permet d'avoir les résultats des examens complémentaires et de valider

9-d Monitoring (1)

- Vérification du bon suivi des procédures
 - cliniques, biologiques
 - EIG,
 - visites protocolaires, et bilans protocolaires
- Aidé par :
 - Réunions sur sites fréquentes (1/15 jours ou 1/semaine)
 - Liens étroits avec les équipes des sites, le laboratoire
 - Saisies « en ligne »
 - Des événements importants (hospitalisations de jour ou classiques)
 - Des examens radiologiques effectués
 - Des résultats biologiques (protocolaire ou non)
 - Des ordonnances
 - Requêtes sur des bases de données à jour++

Réunion hebdomadaire



9-d Monitoring (2) exemple

- Saisie des ordonnances
 - permet de vérifier la concordance avec les procédures
 - bonne prescription initiale d'ARV selon le type de VIH
 - Vérification des raisons de changements de traitement
 - Prévion des stocks en fonction des hypothèses de départ
- Recherche active de perdus de vue
 - Etablissement d'un calendrier de visites journalier.
 - Adresse des patients précise, numéro de tel, et éventuellement visite à domicile en moyens « banalisés » pour éviter la stigmatisation. (registre des AS)

Saisie des ordonnances



9-d **Monitorage (2) exemple**

- Saisie des ordonnances
 - permet de vérifier la concordance avec les procédures
 - exp : bonne prescription initiale d'ARV selon le type de VIH
 - Vérification des raisons de changements de traitement
 - Gestion des stocks
- Recherche active de perdus de vue
 - Etablissement d'un calendrier de visites journalier.
 - Adresse des patients précise, numéro de tel, (registre mis à jour) et éventuellement visite à domicile en moyens « banalisés » pour éviter la stigmatisation.

visite à domicile



10- Valorisation scientifique

1. « Idée » de question
2. Validation de la pertinence de l'idée
3. Formulation scientifique de la question (donc de l'objectif)
4. Choix du type d'étude adapté à la question
5. Vérification de la faisabilité d'une étude de ce type
6. Ecriture du protocole
7. Soumission « scientifique » du protocole / financement
8. Soumission du protocole aux instances éthiques
9. Mise en place

10. Valorisation scientifique

- Analyses statistiques
- Ecriture d'articles

10 – Valorisation scientifique

- Objectif de faire connaître les résultats (positifs ou négatifs) et faire avancer la connaissance pour une meilleure prise en charge des patients
- En anglais...
- Après une analyse soignée des données
- Eventuellement 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 ne suffisent pas.

Conclusion

- La mise en place d'une étude prend du temps, des moyens humains, moyens financiers
- Pertinence de l'idée à bien peser... avant d'entreprendre des « grands » projets.
- Particularité de la recherche clinique en PED:
 - Très liée à la prise en charge clinique (moyens supplémentaires)
 - Demande une logistique et organisation dans des lieux où cela manque parfois.
 - La rigueur nécessaire pour la recherche clinique peut aider à la rigueur dans la prise en charge clinique

MERCI!