

Protocole : principes et rédaction

Tiré et adapté de G. LANDRIVON, F. DELAHAYE, IN « La Recherche Clinique - De l'idée à la publication

» Masson, Paris, 1995

Nantes - 2025

Bernard BRANGER

Epi-Sûre (Association de conseil en épidémiologie et statistiques)

11 bis, rue Gabriel Luneau - 44000 NANTES

Mail : branger44@gmail.com - Tél 06 32 70 33 80

NB : Utilisation libre; merci de citer la référence sur le Web (<https://www.episure.fr/>)

« Penser, c'est se retenir d'agir »

Le protocole est le document qui décrit la méthode de l'étude proposée, de la justification aux objectifs, de l'hypothèse aux contraintes méthodologiques, et qui définit ses conditions de réalisation et son déroulement.

Il est essentiel d'écrire le protocole à un stade précoce du processus de conception de l'étude, pour l'Investigateur et ceux qui participent à l'étude, comme pour les comités d'éthique ou les organismes susceptibles de fournir le financement. Il faut rappeler à ce sujet que son caractère innovant et pertinent en termes d'importance du problème traité et de l'impact sur la population est un facteur favorisant l'intérêt des commanditaires et l'attribution du budget.

Le plan proposé dans ce chapitre est un plan général qui peut être utilisé dans toutes les situations que l'on peut rencontrer en recherche clinique. Pour une étude de conception plus simple qu'une étude analytique, toutes les étapes qui sont décrites ici ne sont pas forcément utiles ou pertinentes. Chacune de ces dix-neuf étapes ne se présente pas dans un ordre figé. Si pour les cinq premières et les neuf dernières l'ordre proposé est relativement logique, il en va différemment de la sixième à la dixième étape où on a beaucoup plus de liberté pour envisager et ordonner selon la séquence qui paraît la plus naturelle dans le contexte où l'on se trouve. Ces étapes sont les suivantes :

1	- Le titre	10	- L'analyse des données
2	- Le(s) objectif(s)	11	- La récolte et la gestion des données
3	- La justification de l'étude	12	- L'analyse des données
4	- La (les) hypothèse(s)	13	- Une éventuelle étude pilote
5	- Le type d'étude	14	- Les implications éthiques
6	- Le(s) facteur(s) étudié(s)	15	- Le personnel
7	- Le(s) critère(s) de jugement	16	- Le budget
8	- Les causes d'erreur: biais et facteurs de confusion	17	- Le calendrier
9	- Les sujets (ou l'échantillon)	18	- Les annexes éventuelles
		19	- Les références

Abréviations - AFFSAPS : Agence française ... produits de santé - ARC : Attaché de recherche clinique - CIC : Centre d'investigation clinique - CIE : Centre d'investigation épidémiologique - CPP : Comité de protection des personnes - CNIL : Comité National « Informatique et Libertés » - CRF (case report form) ou cahier d'observation	- DRC : Délégations régionales à la Recherche Clinique dans les CHU - CNE : Comité national d'éthique - DGS : Direction générale de la Santé - FR : facteurs de risques - NSN : nombre de sujets nécessaires (taille échantillon) - ITT : Intention de traiter - PDV : Perdus de vue
---	---

Les phases des essais thérapeutiques - Phase 1 : Etude de la sûreté et de la tolérance (quelques sujets, animaux) - Phase 2 : Efficacité du traitement – Doses efficaces (une dizaine de sujets)	- Phase 3 : Essai thérapeutique sur des sujets malades avec comparaison avec des sujets non traités ou traités par un traitement plus ancien (quelques centaines de sujets) - Phase 4 : Suivi des effets à long terme pour un médicament utilisé en situation réelle
---	---

1. Le titre

Il résume le problème qu'on se propose d'étudier. Il doit être clair, précis, suffisamment court et en même temps suffisamment informatif. Il peut contenir une information sur le type d'étude proposé. Après le titre doivent être mentionnés le nom du ou des investigateurs et celui de leur institution, ainsi que la date de mise au point et le numéro de la version du protocole.

2. Le(s) objectifs)

Il existe quatre grands types d'objectifs, qui doivent être formulés très clairement et très précisément

- *Le premier concerne le pronostic, ou l'évolution d'un état pathologique.* L'objectif est de connaître et de comprendre les événements qui vont survenir chez un patient entre le moment où la maladie s'est déclarée et le moment où l'histoire clinique se termine (par la guérison, la mort ou l'installation du patient dans un autre état physique, mental ou social).
- *Le deuxième concerne l'étiologie, ou la causalité.* La compréhension d'une relation de causalité est fondamentale pour le clinicien qui sera guidé dans son travail de diagnostic, de traitement ou de prévention. L'objectif est de mettre en évidence une relation de causalité entre deux événements ou de calculer la force de l'association entre deux facteurs.
- *Le troisième concerne la performance des tests diagnostiques.* L'objectif est d'évaluer une stratégie diagnostique, ou d'améliorer l'interprétation des résultats d'un test.
- *Le quatrième concerne l'impact d'une intervention.* L'objectif est d'évaluer une intervention de thérapeutique, de dépistage, de prévention ou d'éducation : fait-elle plus de bien que de mal, quel est son rapport coût-utilité ? S'il peut y avoir des objectifs secondaires, il ne doit y avoir qu'un seul objectif principal. Celui-ci doit être formulé en termes clairs, et les résultats de l'étude s'y référeront.

3. La justification de l'étude

La recherche coûte cher et prend du temps. Elle peut en outre mettre des patients dans des situations d'inconfort ou de risque. Il faut donc mettre l'accent sur les retombées directes de ses résultats. Le processus de justification commence par une recherche bibliographique très complète sur le sujet, afin d'identifier les faiblesses de l'information disponible sur la question qu'on se propose d'étudier.

Il convient de définir l'importance du problème / incidence, prévalence, morbidité, mortalité, ainsi que son cadre, dans le temps, en termes de répartition géographique et de population. Le cœur de la justification est constitué par :

- la description de l'inadéquation entre ce qui est observé et ce qui devrait être,
- l'explication (ou la tentative d'explication) de ce décalage,
- une proposition de solution pour supprimer ce décalage.

Il faut insister sur ;

- le caractère actuel de la question posée, et le caractère nouveau, inédit, de l'information qui sera fournie;
- le niveau de morbidité ou de gravité de l'événement considéré;
- l'importance de la population affectée par le problème (sous-groupe très spécifique versus très large population);
- la possible insertion du projet de recherche dans des programmes actuellement en cours, ou ses répercussions sur ce programme;
- le caractère multidisciplinaire du projet : médical, paramédical, économique, psychosocial ou politique.

En somme un protocole de recherche est bon et justifié, lorsqu'il est nouveau, pertinent, faisable et éthique.

4. La (les) hypothèse(s)

Tout protocole de recherche, s'il s'agit d'une étude analytique, doit explicitement formuler une hypothèse. Il n'y a pas d'hypothèse dans une étude descriptive, qui vise essentiellement à décrire la distribution des caractéristiques d'une population.

Une hypothèse est une affirmation (et non pas une question), sur une possible relation entre le ou les facteurs étudiés et le ou les critères de jugement. Cette affirmation doit découler logiquement de l'argumentation contenue dans la justification.

En général, l'hypothèse est proposée sous la forme de l'hypothèse nulle . « il n'y a pas d'association entre le facteur étudié et le critère de jugement » afin que le test statistique, construit à partir des données collectées, permette de calculer la probabilité pour que l'association observée survienne par chance seule. La proposition : « il y a une association entre le facteur étudié et le critère de jugement » constitue l'hypothèse alternative.

La formulation de l'hypothèse doit s'accompagner de la description des conditions dans lesquelles l'hypothèse est supposée être vraie.

Il peut y avoir plusieurs hypothèses à tester dans une même étude, mais le plus petit nombre est le mieux. Le chercheur doit opter pour un type d'étude. Le choix du type d'étude le plus approprié dépend des objectifs et de la question posée, mais aussi des ressources.

Il existe deux grandes catégories d'étude :

- études descriptives, essentiellement études transversales ou études de prévalence;
- études analytiques : les études d'observation, avec les études cas-témoins et les études de cohorte, et les études expérimentales, avec les essais libres et les essais comparatifs. Certains types d'étude conviennent mieux à certaines questions (tableau 1). Le niveau de preuve des conclusions de l'étude est d'autant meilleur que le type d'étude est mieux adapté à la question posée.

Tableau 1. - Type d'étude le plus adapté selon la nature de la question posée

Nature de la question	Type d'étude le mieux adapté
Prévalence	Étude transversale
Incidence	Étude de cohorte
Risque	Étude de cohorte, étude cas-témoins
Pronostic	Étude de cohorte
Étiologie, causalité	Étude de cohorte, étude cas-témoins
Intervention	Essai
Diagnostic	Étude transversale, essai clinique

5. Le type d'étude

Des précisions doivent être apportées sur la façon de mesurer ces variables

- questionnaire;
- s'il s'agit d'une mesure instrumentale, description de l'instrument, et des conditions dans lesquelles sont effectuées les mesures (à jeun, assis, après repos, ...).

Ces modes de mesure dont dépendent la qualité des données et la validité des résultats doivent également tenir compte du coût financier et humain.

6. Le(s) facteur(s) étudié(s)

Le facteur étudié se définit comme un événement, un état, une exposition ou une intervention susceptible, d'après l'hypothèse, d'être associé à un problème de santé, une maladie ou tout autre critère de jugement digne d'intérêt.

Il s'agit donc d'une variable à mesurer. Il peut y en avoir plusieurs pour une étude. Le chercheur doit en fournir la liste dans le protocole. Il peut s'agir :

- de détails descriptifs d'un individu;
- de données, obtenues par questionnaire, sur les antécédents, les habitudes ou les symptômes d'un individu;
- de données obtenues par mesure;
- de données descriptives sur une exposition, une intervention diagnostique, thérapeutique, de prévention, de dépistage, d'éducation ou d'information.

7. Le(s) critère(s) de jugement

Le critère de jugement, ou facteur résultant, se définit comme la situation ou l'événement supposé être le résultat de l'influence du facteur étudié. Ces événements dignes d'intérêt pour le patient comme pour le clinicien ou l'épidémiologiste se répartissent en cinq catégories :

- la mort (les décès) - la maladie
- le handicap - l'inconfort - l'insatisfaction.

auxquels on peut ajouter un sixième élément, la destitution, qui a une dimension plus sociale. Il peut aussi s'agir de leur inverse : survie, guérison, absence de handicap, ... La définition de ces critères de jugement doit être aussi précise que possible.

Un critère de jugement est lui aussi une variable. C'est la variable dite dépendante, par rapport au facteur étudié qui est la variable indépendante. Le même soin doit être apporté à la méthode de mesure que pour les facteurs étudiés.

8. Le questionnaire

Voir cour sur études descriptives

- Ecrire - Valider
- Reproduire - Acheminer

9. Les causes d'erreur biais et facteurs de confusion

Un biais est une erreur systématique qui contribue à produire des estimations systématiquement plus élevées ou plus basses que la valeur réelle des paramètres à estimer. Il intervient par exemple au niveau de la sélection des patients qui participeront à l'étude, ou sur la mesure des paramètres à étudier. Tous les biais potentiels sont bien entendu à identifier, anticiper et éviter lors de la conception de l'étude. Un facteur de confusion est un facteur qui modifie les effets du facteur étudié sur le critère de jugement, du fait de son lien à la fois avec le facteur étudié et le critère de jugement. Au stade de la rédaction du protocole, le chercheur doit établir la liste de toutes les variables connues susceptibles de se comporter comme des facteurs de confusion, et choisir un type d'étude, ainsi qu'une stratégie d'analyse, pour contrôler leur éventuelle influence. C'est la contrainte des études d'observation. Celle-ci n'existe pas dans les essais randomisés qui offrent la possibilité de contrôler ces facteurs de confusion, même non mesurés, ou inconnus, du fait de la randomisation.

10. Les « sujets » (ou choix de l'échantillon)

La population étudiée et les sujets impliqués dans l'étude doivent être décrits dans le protocole, en prenant en compte plusieurs points

- Est-on sûr de pouvoir généraliser les résultats à partir de la population étudiée? En d'autres termes, les sujets étudiés sont-ils représentatifs de la population à laquelle on veut rapporter les résultats?
- Y aura-t-il suffisamment de sujets à étudier?
- Le taux de réponse des sujets sollicités pour l'étude sera-t-il correct?

- La population est-elle stable (caractéristique particulièrement importante pour une étude longitudinale) ?
- Si l'étude nécessite des sujets témoins, leur mode de sélection garantit-il qu'ils soient semblables aux cas ?

Ainsi le protocole doit présenter

- les critères d'inclusion, ou critères d'éligibilité, qui définissent les principales caractéristiques de la population impliquée dans l'étude;
- les critères d'exclusion, qui définissent un sous-groupe de sujets qui ne satisfont pas aux critères d'inclusion, ou qui pourraient y satisfaire, mais qui présentent certaines caractéristiques qui pourraient interférer avec la qualité des données ou l'interprétation des résultats (forte probabilité d'être perdu de vue, inaptitude à fournir des données correctes, ...).

Les populations souvent utilisées sont

- des populations de patients hospitalisés; - des groupes professionnels;
- des catégories particulières de fonctionnaires (militaires, ...) ; - des clientèles de médecins généralistes ;
- ou de véritables échantillons de la population générale.

11. La taille de l'échantillon

L'échantillon doit être représentatif de la population à laquelle vont s'appliquer les conclusions de l'étude. La technique d'échantillonnage doit être décrite au stade du protocole. La détermination de la taille de l'échantillon est un élément essentiel du protocole. D'elle dépend en partie la validité des résultats. Elle a une influence fondamentale sur le budget. Elle dépend :

- de l'amplitude de l'effet qu'on espère mettre en évidence;
- de la puissance du test utilisé pour détecter une telle différence, si elle existe; - du seuil de significativité choisi pour mettre en évidence une telle différence; - des ressources budgétaires disponibles.

Méthodes séquentielles pour décider de l'arrêt de l'étude (si résultat significatif avant la fin des inclusions, ou résultat non significatif). Logiciels : nQuery® pour la taille d'échantillon.

12. Le recueil et la gestion des données

Des précisions ont déjà été données sur les informations à collecter concernant le(s) facteur(s) étudié(s) et le(s) critère(s) de jugement. Des informations supplémentaires doivent aussi être fournies sur :

- le mode de collecte et le calendrier;
- les instruments de mesure utilisés;
- les techniques de laboratoire;
- les méthodes de travail sur le terrain;
- le contrôle de qualité des mesures et des données ;
- le matériel informatique utilisé ainsi que la technique : type d'ordinateur et de logiciel, mode de codage et de saisie,

13. L'analyse des données

Le protocole doit comporter une description des analyses statistiques programmées dans l'étude et leur justification (pour la prise en compte, par exemple, des facteurs de confusion). Analyse intermédiaires prévues et conduites à tenir selon les résultats.

Le choix du matériel informatique est lié à celui des analyses statistiques. Les analyses statistiques sont de deux ordres :

- statistiques descriptives, qui analysent la distribution des variables;
- statistiques analytiques, pour tester la ou les hypothèses originales et fournir des informations sur le caractère significatif de l'association mise en évidence entre les variables étudiées.

14. Une éventuelle étude pilote

Elle n'est pas toujours nécessaire. Elle doit être réalisée sur un échantillon représentatif. Elle est utile pour :

- entraîner et tester le personnel impliqué dans l'étude;
- évaluer l'acceptabilité des procédures,
- évaluer le taux de réponse;
- estimer l'amplitude de la différence à observer (ce qui est utile pour la détermination de la taille de l'échantillon).

L'étude pilote doit donc être prévue assez tôt pour permettre d'adapter des modifications au déroulement de l'étude si cela est nécessaire. Il faut estimer son propre coût et sa durée.

15. Présentation prévue des résultats

- Revues - Congrès - Auteurs
- Forme des résultats principaux : tableaux, figures...

16. Les implications éthiques et réglementaires +++

Au stade de la réalisation du protocole, les considérations éthiques mettent l'accent sur le respect de la personne, à travers les problèmes de confidentialité et le principe de la minimisation du risque.

Plusieurs structures sont concernées :

- ✓ Le comité de protection des personnes (CPP)
- ✓ La Direction Générale de la Santé (DGS)
- ✓ La CNIL en cas de fichiers informatiques avec des noms de personnes
- ✓ Le comité d'éthique : local ou national
- ✓ Autres selon le sujet : les agences spécialisées → AFFSAPS pour les études sur les

médicaments, Agence de biomédecine (ADB) en cas d'utilisation de tissus vivants..... Les mesures de sécurité concernant les données doivent être décrites : anonymat, accès limité, destruction des données après la fin de l'étude, identification des sujets impossible lors de la publication des résultats (la CNIL et la CADA). Les mesures prises pour garantir l'absence d'exposition du patient à un risque supérieur à un risque encouru en routine sont également précisées.

L'obtention d'un consentement éclairé de la part d'un patient impliqué dans l'étude doit être également garantie. Enfin, une liste des noms et fonctions des membres de l'équipe de recherche doit être fournie avec le protocole.

17. Le personnel

Qui fait quoi et quand ? Tout le personnel participant à l'étude doit être identifié (cette étape est importante pour l'estimation du budget) :

- investigateur principal;
- coordinateur;
- promoteur et assurances ;
- assistant de recherche clinique,
- technicien (de laboratoire, électroradiologiste, ...); responsable des interrogatoires, - secrétaire; - opérateur de saisie; programmeur informaticien; - statisticien.

Pour certains, notamment ceux qui sont responsables des questionnaires, des informations doivent être fournies sur leur formation et leur compréhension des objectifs spécifiques de l'étude.

18. Le budget

Ce paragraphe réalise la synthèse de toutes les étapes de l'étude du point de vue du coût. La qualité de sa présentation, sa pertinence et sa justification sont essentielles pour l'acceptation du projet par un organisme de financement.

Il peut être présenté en deux rubriques le matériel, et la gestion et le personnel.

19. Le calendrier

Il doit préciser la durée et le moment de chaque étape. Longueur des étapes : exemple avec le dépôt d'un PNRC Exemple de diagramme de Grant

	2007			2008							
	Sept	Oct	Nov	Jan	Fev	Mars	Avr	Mai	Juin	Juil	Aout
Premières réunions	x										
Etude pilote	x	x									
Dépôt demande Comité des Personnes	x	x									
Inclusions			x	x	x						
Vérification, saisie							x				
Analyse								x	x		
Rédaction article										x	x
Premiers résultats											x

	2008				2009						
	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev	Mai	Juin	Juil	Se	Déc
Présentation en Congrès	x										
Soumission Revue		x									
Réception avis Revue						x					
Acceptation											
Publications											x

20. Les annexes éventuelles

Elles réunissent un certain nombre de documents :

- la lettre d'information au patient;
- le formulaire de consentement éclairé;
- les documents d'approbation des différents décideurs ou institutions impliqués dans l'étude (hôpitaux, ministères, employeurs, syndicats, ...);
- le manuel d'opération (questionnaires, feuilles de saisie, lettres de relance, ...); - la description des méthodes de mesure;
- l'approbation du comité d'éthique, lorsque celle-ci est acquise.

21. Les références

Dans cette section sont données les références des divers documents cités dans les différentes parties du protocole. Logiciel EndNote® ou Zotero.

Conclusion

- 1- Bien différencier les études descriptives ou d'observation sans intervention supplémentaire auprès des usagers ou des malades (études de dossiers par exemple), des études avec intervention qui rentrent dans des protocoles complexes et onéreux. Pour ces dernières, toujours se faire aider par des professionnels des organisations d'enquêtes : équipes désormais en place dans les hôpitaux.
- 2- Le statisticien intervient au début : NNS, méthodes.. et à la fin : analyse des données.
L'attaché de recherche clinique (ARC) intervient à tous les stades, en particulier pour la saisie des données et le contrôle des données +++
- 3- Le protocole est écrit dans un CRF ou cahier d'observation : tout y est prévu
- 4- Bien différencier l'investigateur (celui qui organise l'enquête) du promoteur (Centre hospitalier, laboratoire pharmaceutique...) qui finance l'étude et l'assurance