Année 2017/2018 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Clémence BOURGEOIS

Née le 8 mars 1991 à MONTARGIS (45)

COMPARAISON DE LA QUALITE DES PROTOCOLES D'ESSAIS THERAPEUTIQUES PUBLIES AVANT ET APRES PARUTION DES RECOMMANDATIONS SPIRIT : étude pilote réalisée sur le site du journal NEJM

Présentée et soutenue publiquement le lundi 25 juin 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Clarisse DIBAO-DINA, Médecine Générale, Faculté de Médecine– Tours

Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Jean-Michel HALIMI, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT – Pharmacologie – Faculté de médecine – Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE
Mme Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Pr. Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - *1966-1972*
Pr. André GOUAZE - *1972-1994*
Pr. Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Pr. Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES
Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis ..... Cardiologie
ARBEILLE Philippe ..... Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique ..... Cardiologie
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe ..... Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique
BERNARD Anne ..... Cardiologie
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles ..... Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian ..... Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent ..... Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck ..... Urologie
BUCHLER Matthias ..... Néphrologie
CALAIS Gilles ..... Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent ..... Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques ..... Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain ..... Pédiatrie
COLOMBAT Philippe ..... Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe ..... Neurologie
COTTIER Jean-Philippe..... Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand ..... Neurologie
DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe ..... Anatomie
DIOT Patrice ..... Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam..... Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan ..... Réanimation
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick..... Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe ..... Rhumatologie
GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier ..... Urologie
HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique
HANKARD Régis ..... Pédiatrie
HERAULT Olivier ..... Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire
LABARTHE François ..... Pédiatrie
LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile
LARIBI Saïd ..... Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique..... Bactériologie-virologie
LAURE Boris ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel..... Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude ..... Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie
MAILLOT François ..... Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie
MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie
ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe ..... Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique ..... Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie
PLANTIER Laurent ..... Physiologie
QUENTIN Roland ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire
ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria..... Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique ..... Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie
TOUTAIN Annick ..... Génétique
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane ..... Anatomie
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé ..... Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs
POTIER Alain ..... Médecine Générale
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David ..... Physiologie
BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive
BERHOUET Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ..... Biologie cellulaire
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAULT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe ..... Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie ..... Immunologie
GUILLON Antoine ..... Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille ..... Immunologie
IVANES Fabrice ..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille ..... Médecine légale
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
BOREL Stéphanie ..... Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse ..... Médecine Générale
LEMOINE Maël ..... Philosophie
MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire ..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie
LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TITRE : COMPARAISON DE LA QUALITE DES PROTOCOLES D'ESSAIS THERAPEUTIQUES PUBLIES AVANT ET APRES PARUTION DES RECOMMANDATIONS SPIRIT : étude pilote réalisée sur le site du journal NEJM

RESUME :
INTRODUCTION – Les recommandations SPIRIT de 2013 visent à standardiser la rédaction des protocoles des essais cliniques randomisés (ECR) grâce à une grille de 33 items à aborder au sein de chaque protocole afin d'en améliorer l'exhaustivité et la qualité. Nous avons réalisé une étude comparative sur 2 échantillons de protocoles rédigés avant et après la parution de cette grille en faisant l'hypothèse d'une amélioration de leur qualité.

METHODE - Nous avons extrait les protocoles publiés en annexe d'articles rapportant les résultats d'ECR dans le New England Journal of Medecine en 2011 et en 2017. Nous avons calculé la proportion de chaque item de la grille SPIRIT rapporté au sein des 2 échantillons de protocoles, et analysé leur évolution après publication de la grille SPIRIT.

RESULTATS – Nous avons étudié 20 protocoles d'ECR publiés en 2011 et 20 en 2017. Certains items s'améliorent de 2011 à 2017 : le numéro d'enregistrement au sein des registres, le choix du comparateur, le design, l'aveugle, les méthodes statistiques, la validation par les comités d'éthique, l'obtention des consentements. D'autres sont encore insuffisamment rapportés : les données administratives (Who Data Set, coordonnées du sponsor, mode de financement), les sites d'inclusion, les modalités de l'allocation, les droits d'accès aux bases de données, ou encore la déclaration des conflits d'intérêt.

DISCUSSION - On constate globalement une amélioration de la qualité des protocoles entre 2011 et 2017, mais de nombreux points restent à perfectionner. La réitération d'une étude du même type, avec davantage de recul et englobant plus d'essais, permettrait de confirmer cette tendance.

MOTS CLES : protocole - SPIRIT – recommandations – grille – qualité - NEJM

TITLE : COMPARISON OF THE QUALITY OF CLINICAL TRIAL PROTOCOLS BEFORE AND AFTER PUBLICATION OF SPIRIT GUIDELINES : pilot study conducted on the NEJM website

RESUME :

INTRODUCTION - The 2013 SPIRIT guidelines aim to standardize the writing of randomized clinical trial (RCT) protocols by means of a 33 items checklist, to be addressed within each protocol to improve comprehensiveness and quality. We carried out a comparative study on 2 samples of protocols written before and after the publication of this checklist, assuming an improvement in their quality.

METHOD - We extracted protocols published as appendices from articles reporting RCT results in the New England Journal of Medicine in 2011 and 2017. We calculated the proportion of each SPIRIT checklist item reported within the 2 protocols samples, and analyzed their evolution after publication of the SPIRIT guidelines.

RESULTS - We reviewed 20 RCT protocols published in 2011 and 20 in 2017. Some items improved from 2011 to 2017 such as: trial identifier and registry name, choice of comparator, design, blinding, statistical methods, research ethics approval and consent. Other items were still insufficiently reported: administrative data (Who Data Set, sponsor contact details, funding methods), description of study settings, allocation procedures, access rights to databases, and declaration of competing interests.

DISCUSSION - There is an overall improvement in the quality of the protocols between 2011 and 2017, but many areas remain to be improved. Repeating a study of the same type, with more hindsight and including more protocols, would confirm this trend.

KEYWORDS: protocol – SPIRIT – recommendations - guidelines – checklist – quality - NEJM

Table des matières

I. INTRODUCTION 10

II. METHODE 12

III. RESULTATS DANS LE CONTEXTE 15

Description des protocoles inclus 15

Description et évaluation de la publication des items de la grille SPIRIT 17

Informations administratives et WHO data set 17

Introduction: le rationnel et le design de l'essai 19

Méthode : participants, interventions et critères de jugement (« PICO ») 20

Méthode : randomisation et insu 22

Méthode : récupération, gestion et analyse des données de l'étude 24

Méthode : suivi des patients dans l'étude 25

Ethique et publication 27

Annexes 29

Comparaison post hoc entre les protocoles académiques et industriels de 2011 30

IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES 32

V. REFERENCES 36

VI. ANNEXES 37

ANNEXE 1 : Définition et résultats détaillés de chaque item de la grille SPIRIT 37

Informations administratives et WHO data set 37

Introduction : le rationnel et le design de l'essai 46

Méthode : participants, interventions et critères de jugement (« PICO ») 48

Méthode : randomisation et insu 54

Méthode : récupération, gestion et analyse des données de l'étude 56

Méthode : suivi des patients dans l'étude 59

Ethique et publication 61

Annexes 66

ANNEXE 2 : Résultats de l'échantillon des essais publiés en 2011 dans le NEJM 67

ANNEXE 3 : Résultats de l'échantillon des essais publiés en 2017 dans le NEJM 73

ANNEXE 4 : Résultats de l'échantillon des protocoles publiés en 2012 79

I. INTRODUCTION

La médecine actuelle est fondée sur les preuves : la prise de décision s'appuie désormais sur des recommandations, elles-mêmes basées sur une évaluation rigoureuse et systématique de la littérature (1). Cette notion est désormais globalement partagée par le corps médical, même si elle continue d'avoir des détracteurs (2). Le terme d' « *evidence-based medecine* » (EBM) n'est introduit qu'en 1991 par Gordon Guyat (3). Il est décrit par David Sackett comme "l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures preuves (données scientifiques) actuelles, dans la prise en charge personnalisée des patients" (4). Les recommandations d'experts pour l'enseignement de l'EBM proposent cinq étapes pour la mise en œuvre de cette approche (5) :

1. Traduire l'incertitude en questions auxquelles on peut apporter une réponse.
2. Identifier les meilleures preuves scientifiques pour répondre à ces questions.
3. Examiner les données scientifiques de façon critique, évaluer leur validité et utilité.
4. Appliquer les preuves scientifiques ainsi expertisées à la pratique clinique.
5. Evaluer notre performance.

La problématique de ce travail repose sur le troisième point : analyser les études cliniques sur lesquelles reposent les données scientifiques actuelles, et évaluer ainsi leur validité et utilité. Pour juger de la validité des essais cliniques, il est nécessaire d'évaluer le risque de biais et la qualité des données collectées. Et pour cela le relecteur n'a à sa disposition le plus souvent que l'article qui rapporte les résultats de l'essai clinique. Les recommandations CONSORT (*The Consolidated Standards of Reporting Trials Statement*), publiées en 1996 et révisées en 2001, fournissent une liste de 22 items à respecter pour publier les résultats d'un essai clinique randomisé (ECR) évaluant un traitement ou une stratégie thérapeutique (6,7). La retranscription de chacune de ces données lors de la rédaction d'un article favorise la transparence et l'exhaustivité des résultats et facilite leur relecture, interprétation et évaluation critique. En 2005 et 2010 ont été publiées deux études évaluant la qualité des articles indexés dans PubMed avant et après la publication de la grille CONSORT (8,9). Dans ces travaux, les auteurs ont analysé le pourcentage d'items de la grille CONSORT rapportés dans les articles portant sur des ECR. Ils ont conclu que la qualité de ces articles s'améliorait au cours du temps, notamment depuis la révision CONSORT. Mais il restait encore une marge d'amélioration, certaines données n'étant pas assez correctement rapportées, comme par exemple le calcul de la taille de l 'échantillon, les méthodes de génération des séquences d'allocation et d'attribution des interventions, ainsi que les détails concernant l'enregistrement de l'essai et l'accès au protocole original de l'étude.

Cependant la grille CONSORT ne s'applique qu'à la façon dont les résultats sont rapportés. S'il existe des défauts dans la réalisation de l'étude ceci peut aussi provenir d'un protocole de recherche mal écrit ou mal préparé. Un protocole doit détailler la raison d'être de l'étude, les méthodes proposées, son organisation et ses considérations éthiques. Il doit servir de plan

pour tous les stades de l'essai : du recrutement des participants, aux résultats finaux (en passant par les interventions, les résultats, les recueils de données et leur interprétation...). Il facilite alors la réalisation de l'essai et améliore sa qualité en limitant les imprévus et en anticipant les biais. Ce document est indispensable pour qu'une étude soit initiée. Les organismes de financement, les comités d'éthique, les institutions de commissions, les organismes de réglementation, ainsi que les revues médicales s'appuient exclusivement sur ce dossier pour évaluer la conduite de l'essai thérapeutique et donner leur feu vert.

Cependant l'exhaustivité de ces protocoles est souvent insuffisante. Jusqu'en 2013, de nombreuses recommandations avaient été était proposées, mais aucune ne semblait complète, et elles présentaient des limites. Elles avaient été développées avec un nombre limité d'intervenants, reposaient sur peu de référence empirique et n'avaient pas été élaborées de manière « systématique ». A l'image des recommandations CONSORT, de nouvelles normes de qualité ont été mises en place par un comité international d'experts, afin de standardiser la rédaction des protocoles d'étude. Un nouvel outil a été proposé afin de ne rien omettre lors de la réalisation d'un protocole. Il a été publié en 2013 sous le nom de SPIRIT (*Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials*). (10)

Afin de mettre au point ces recommandations, un groupe d'étude a été initié en 2007. Cent quinze contributeurs ont collaboré à la réalisation de SPIRIT : des enquêteurs expérimentaux, des professionnels de la santé, des méthodologistes, des statisticiens, des coordinateurs d'essais, des rédacteurs de revues, des représentants des comités d'éthique de la recherche, des bailleurs de fonds issus de l'industrie et non-industriels, et des organismes de réglementation. Son élaboration a reposé sur trois méthodes complémentaires prédéfinies : une recherche de consensus selon la méthode Delphi ; deux revues systématiques portant sur les recommandations préexistantes pour rédiger des protocoles, ainsi que sur les preuves empiriques concernant l'importance des différents items de la grille ; et deux réunions de consensus en face à face pour finaliser les recommandations SPIRIT 2013. Enfin la grille finale a été testée par des étudiants diplômés. Les résultats de cette étude se résument en 33 items récapitulant les points clé pour la réalisation d'un protocole. Ces recommandations n'indiquent pas comment un essai doit être mené et ne sont pas gage de sa qualité. Il s'agit avant tout d'un outil permettant d'élaborer un protocole complet et transparent.

A l'image du travail réalisé par Chan et Altman en 2005 (8) et Hopewell en 2010 (9), nous avons proposé d'évaluer l'impact de la grille SPIRIT sur la qualité des protocoles des ECR publiés. Une étude comparative sur deux échantillons de protocoles rédigés avant et après la parution de la grille SPIRIT 2013 permettrait de mettre en évidence le bénéfice apporté par ces nouvelles recommandations. Notre hypothèse était que la qualité des protocoles des essais thérapeutiques allait s'améliorer après la mise à disposition de ces nouvelles recommandations.

II. METHODE

Dans une première étude pilote, nous avons analysé 8 articles portant sur des protocoles d'ECR publiés avant les recommandations SPIRIT. Nous avons utilisé le moteur de recherche PubMed afin d'identifier les protocoles des essais randomisés indexés en décembre 2012, et nous avons analysé les 8 premiers protocoles d'ECR. Une double lecture par C. BOURGEOIS et Pr. T. BEJAN ANGOULVANT a permis de mettre à l'essai notre grille d'évaluation et de tirer les premiers résultats. Nous avons ainsi constaté qu'il existait de nombreuses données manquantes dans les articles rapportant des protocoles d'ECR, notamment en ce qui concerne la nomination des comités participants à l'étude, la gestion des données, la gestion des événements indésirables, la présentation des amendements au protocole et le plan de communication des résultats (cf. Annexe 4). Nous nous sommes alors demandé si lors de la transformation des protocoles originaux en articles, ces derniers n'avaient pas été reformatés, résumés et simplifiés ; ce qui pourrait expliquer la proportion importante de données manquantes. Nous avons donc décidé de ne pas étudier les protocoles publiés sous forme d'articles, mais d'analyser plutôt les protocoles originaux mis à disposition lors de la publication des résultats des ECR qui en découlent. Nous avons pris le parti de sélectionner les essais ayant potentiellement le plus d'impact sur la pratique clinique, notamment en médecine générale. Pour cela, nous avons décidé d'extraire les essais de la revue internationale généraliste la plus influente ces dernières années selon le critère du Facteur d'Impact (*IF ou impact factor*), le *New England Journal Of Medecine* (NEJM) (11). D'autre part, le facteur d'impact peut être un indicateur raisonnable de qualité pour les revues médicales générales. C'est ce qu'a conclu une étude menée en 2003 portant sur ce sujet. (12). Aux Etats Unis, 264 médecins, praticiens en médecine interne et chercheurs, avaient été tirés au hasard pour évaluer la qualité de 9 journaux de médecine générale. Il existait une forte corrélation entre la qualité des revues jugée par les médecins et leur facteur d'impact.

Critères d'éligibilité des protocoles d'ECR

Tous les protocoles d'essais cliniques randomisés (articles originaux) publiés dans le NEJM sur l'année 2011, avant publication des recommandations SPIRIT, ainsi que tous les protocoles publiés en 2017 et dont la première version (version originale non amendée) avait été rédigée après juillet 2013, soit 6 mois après publication des recommandations SPIRIT, étaient éligibles. Cet intervalle de 6 mois a été arbitrairement jugé comme suffisant pour intégrer les nouvelles recommandations lors de la création d'un protocole. Etaient exclus les essais non randomisés, de phase précoce (1, 2 ou mixte 2/3) ou rapportant un suivi au long cours des patients après publication des résultats principaux, les protocoles rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français, et les essais dont les protocoles n'étaient pas disponibles sur le site du NEJM.

Nous avons extrait tous les articles originaux concernant des ECR parus dans le NEJM sur l'année 2011 et 2017 et extrait les informations suivantes : l'existence d'un protocole disponible rédigé en anglais ou en français, la date de la version originale non amendée (avant le début de l'essai) et de la version finale (après amendements), et le domaine médical concerné. Lorsque la date de la version finale non amendée n'était pas précisée, nous avons considéré la date du premier enregistrement dans le registre d'essais cliniques avant le début de l'étude (*clinicaltrials.org* majoritairement). Nous avons ensuite exclu les articles/protocoles ne répondant pas aux critères d'éligibilité sus-notés. Il a été décidé a priori de procéder à l'inclusion des protocoles par ordre chronologique (mécanisme n'apportant pas de biais évident lors de la sélection des articles, publiés soit avant, soit après la parution de SPIRIT).

Critère de jugement et données recueillies

SPIRIT définit trente-trois données (ou items) devant paraitre nécessairement dans chaque protocole. Le critère de jugement principal correspond à la proportion de chaque item rapporté au sein des protocoles analysés, sur l'échantillon de 2011 et celui de 2017, et l'analyse de l'évolution avant/après la publication des recommandations SPIRIT. La grille SPIRIT a servi de base à la réalisation d'une grille de lecture permettant d'évaluer les protocoles des essais thérapeutiques. Après lecture de ces recommandations, nous (C. BOURGEOIS et Pr. T. BEJAN ANGOULVANT) avons discuté au sujet de chaque item, afin de définir quelles informations devaient être présentes au sein des protocoles, et les conditions pour que chaque item soit reconnu comme complet et valide. Par la suite, aux vues des premiers résultats obtenus, nous avons décidé de découper certains items en sous-items afin de préciser quelles données faisaient défaut. La description des critères ainsi définis pour chaque item et sous-item, d'après les recommandations de SPIRIT et au détour de notre discussion, est résumée dans l'annexe 1.

Les données générales concernant les protocoles de recherche clinique ont été recueillies : titre de l'article, identifiant DOI, date du protocole original ou à défaut la date du 1er protocole fourni en annexe des articles ou la date du premier enregistrement dans un registre officiel (*clinicaltrials.org, registre ISRCTN*, ou un autre registre national), ainsi que le mode de financement, académique ou industriel. Lorsque le promoteur (« *sponsor* ») de l'étude était une entreprise pharmaceutique, ou lorsque le promoteur n'était pas précisé mais que le nom d'une entreprise industrielle figurait en tête du document, en en-tête ou en pied de page, nous avons considéré qu'il s'agissait d'une étude industrielle. Lorsque le promoteur était une structure hospitalière ou une institution académique, nous avons déduit qu'il s'agissait d'une étude académique. Nous avons également vérifié cette qualification (étude industrielle / académique) en regardant l'article rapportant les résultats et le site d'enregistrement de l'étude. Enfin, nous avons recherché si les protocoles parus après juillet 2013 faisaient référence aux recommandations SPIRIT.

Tous les 51 items et sous-items définis par SPIRIT ont été recherchés et notés 1 si tous les paramètres de l'item étaient retrouvés de façon explicite dans le protocole de l'étude, 0 si toute ou partie des paramètres correspondant à l'item n'étaient pas retrouvés dans le protocole de l'étude, ou NA si nous avons considéré que l'item n'était pas adapté au design de l'étude et ne pouvait donc pas être noté. Initialement, 3 protocoles ont été étudiés en double lecture (par C. BOURGEOIS et Pr. T. BEJAN ANGOULVANT), afin d'affiner les méthodes de codage. Par la suite, les autres protocoles ont été lus et analysés par un seul lecteur (C. BOURGEOIS).

Taille de l'échantillon

Nous n'avons pas estimé un nombre d'articles à inclure a priori. Etant donné la parution récente des recommandations SPIRIT, le nombre d'articles dont les protocoles ont été rédigés après juillet 2013 était restreint. Nous avons donc décidé a posteriori de limiter le nombre de protocoles à inclure à 20 sur l'année 2011 et 20 sur l'année 2017. L'étude s'effectuant dans le cadre d'une thèse, par un simple lecteur, réduire le nombre de protocole permettait en plus d'effectuer une analyse plus approfondie de chacun des documents et de limiter ainsi les erreurs d'interprétation.

Analyses statistiques

La proportion des items et sous-items rapportées sur les échantillons de 2011 et de 2017 a été calculée en pourcentage. Les items côtés NA (non applicables) ont été exclus du calcul. La différence de proportion a été calculée selon la formule suivante :

$$d = P_{2017} - P_{2011}$$

P2017 et ***P2011*** : pourcentage d'items rapportés dans les protocoles de 2017 et 2011 respectivement.

Nous avons ensuite calculé l'intervalle de confiance de cette différence selon la différence ***d*** et le nombre d'études ***n*** ayant servi à la calculé, selon la formule :

$$d - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{\sqrt{d(1-d)}}{\sqrt{n}} \leq d \leq \ d + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{\sqrt{d(1-d)}}{\sqrt{n}}$$

Nous n'avons pas prévu, dans cette étude pilote, de réaliser des tests statistiques, sachant le grand nombre d'items analysés (33) et la petite taille de l'échantillon (40 études).

III. RESULTATS DANS LE CONTEXTE

Description des protocoles inclus

Nous avons retrouvé 120 ECR publiés dans le NEJM en 2011 dont 62% concernaient seulement 4 domaines de spécialité : 22 dans le domaine des maladies infectieuses (18%), 20 dans le domaine cardiovasculaire (17%), 18 dans le domaine oncologique (15%) et 14 dans le domaine des maladies respiratoires (12%). Seulement 5 ECR ne fournissaient pas le protocole en pièce annexe (4%). Les 20 protocoles analysés en 2011 étaient publiés entre le 06/01 et le 24/03.

Nous avons retrouvé 145 ECR publiés dans le NEJM en 2017 dont 62% concernait seulement 4 domaines de spécialité : 40 dans le domaine cardiovasculaire (27%), 30 dans le domaine oncologique (20%), 11 dans le domaine des maladies infectieuses (7%) et 9 dans le domaine de la pédiatrie (6%). Tous les ECR fournissaient le protocole en pièce annexe. Les 29 protocoles analysés en 2017 ont été publiés entre le 02/02 et le 31/08. A noter que deux articles d'ECR publiés en 2017 concernaient des études portant sur une même molécule et sponsorisées par une même firme pharmaceutique. Le premier article reposait sur 6 protocoles différents, le second sur 2 protocoles. Afin de favoriser la diversification des protocoles sélectionnés, il a été décidé de n'inclure qu'un seul de ces huit protocoles (le premier de ces articles fut exclu a posteriori et un seul des deux protocoles du deuxième article a été étudié).

Les principales caractéristiques des protocoles inclus et analysés sont présentées dans le Tableau 1 et leur liste complète est donnée dans les annexes 2 et 3. On observe une augmentation de la proportion des protocoles industriels entre 2011 et 2017, mais une répartition stable des ECR concernant le médicament ou les autres stratégies thérapeutiques. On constate une prédominance des études avec des promoteurs situés en Amérique du Nord (majoritairement l'USA, 86% en 2011 et 91% en 2017) et en Europe, mais une augmentation des essais ayant un promoteur dans d'autres continents en 2017. D'un point de vue méthodologique, on observe une diminution du pourcentage d'essais en double insu entre 2011 et 2017, et une augmentation du pourcentage d'essais de non infériorité. De façon importante on remarque une amélioration de la transparence concernant les conflits d'intérêt des investigateurs : aucun protocole publié en 2011 ne fait mention de la nécessité de déclaration des conflits d'intérêts potentiels, alors que 4 protocoles (20%) le précisent en 2017.

Tableau 1 : Caractéristiques des protocoles inclus

CARACTERISTIQUE	Protocoles antérieurs à janvier 2013 (n=20)	Protocoles postérieurs à juillet 2013 (n=20)
Initiative :		
Académique	50% (10)	25% (5)
Industriel	50% (10)	75% (15)
Type d'intervention :		
Médicament	90% (18)	80% (16)
Dispositif	5% (1)	5% (1)
Chirurgie	5% (1)	10% (2)
Autre	0% (0)	5% (1)
Spécialité :		
Cardiologie	20% (4)	30% (6)
Cancérologie	15% (3)	30% (6)
Dermatologie	0% (0)	5% (1)
Endocrinologie	10% (2)	0% (0)
Gynéco-obstétrique	0% (0)	5% (1)
Hépato-gastro-entérologie	5% (1)	0% (0)
Maladie infectieuse	10% (2)	15% (3)
Néphrologie	5% (1)	0% (0)
Pédiatrie	15% (3)	0% (0)
Pneumologie	10% (2)	5% (1)
Psychiatrie	5% (1)	0% (0)
Réanimation	5% (1)	10% (2)
Pays du sponsor		
Amérique du Nord	70% (14)	55% (11)
Europe	30% (6)	30% (6)
Asie (Chine)	0% (0)	5% (1)
Australie	0% (0)	5% (1)
Amérique du Sud (Brésil)	0% (0)	5% (1)
Nombre de centre		
Etude multicentrique	90% (18)	100% (20)
Continents des centres		
Afrique	15% (3)	5% (1)
Amérique du nord	75% (15)	80% (16)
Amérique du sud	20% (4)	15% (3)
Asie	30% (6)	5% (1)
Australie	20% (4)	45% (9)
Europe	60% (12)	85% (17)
Dates du premier enregistrement (range) :	2005 [2003 - 2008]	2014 [2013 - 2015]
Plan expérimental :		
groupes parallèles	65% (13)	85% (17)
crossover	0% (0)	10% (2)
factoriel	5% (1)	0% (0)
non précisé (parallèle ?)	30% (6)	5% (1)
Méthodologie :		
double insu	75% (15)	50% (10)
ouvert	15% (3)	50% (10)
non précisé	10% (2)	
Comparateur :		
contre placebo	55% (11)	40% (8)
contre traitement standard	45% (9)	60% (12)
Hypothèse :		
supériorité (différence)	90% (18)	80% (16)
non infériorité	10% (2)	20% (4)
Financement :		
académique	30% (6)	15% (3)
industriel	45% (9)	65% (13)
mixte	25% (5)	20% (4)

Description et évaluation de la publication des items de la grille SPIRIT

Informations administratives et WHO data set

Tableau 2 : Proportion des données administratives rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Titre	1	Titre informatif	**10%**	**15%**
Enregistrement de l'essai	2a	Identifiant de l'essai et nom du registre	**25%**	**65%**
	2b	Totalité des données fournies au *World Health Organization Trial Registration (WHO data set)*	0%	5%
Versions du protocole	3	Dates et numéros des versions	40%	45%
Financement	4	Sources et types de financement	0%	10%
Rôles et responsabilités	5a	Rôles et responsabilités des auteurs du protocole (noms, affiliations)	10%	10%
	5b	Nom et coordonnées du promoteur de l'essai	40%	50%
	5c	Rôles et responsabilités du promoteur de l'étude et des différentes institutions ayant participé au financement	15%	10%
	5d	Rôles et responsabilités des différents comités impliqués dans l'étude	25%	30%

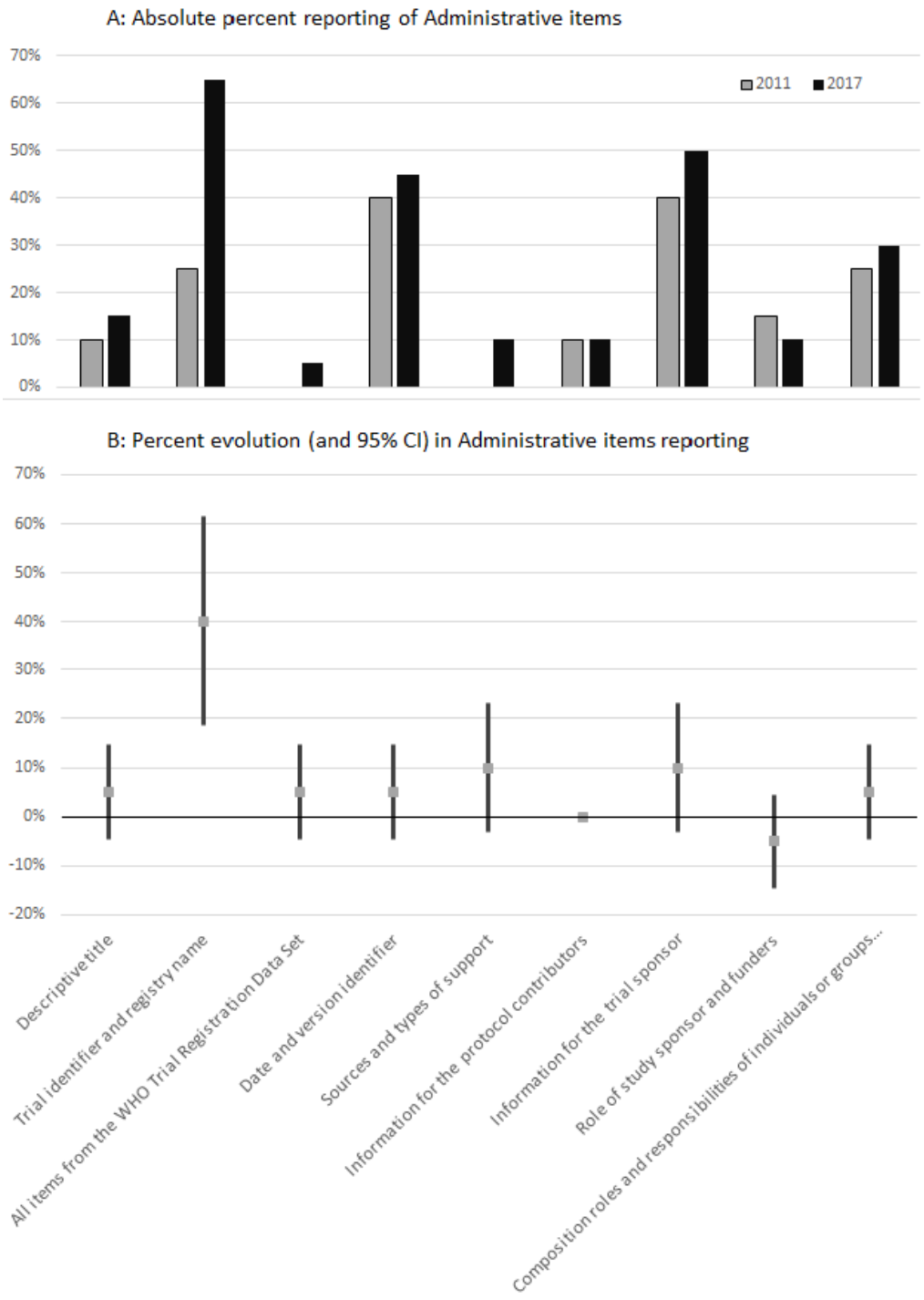
Nous avons observé que les informations administratives étaient peu rapportées et ne s'améliorent que très peu après publication des recommandations SPIRIT, à l'exception de l'enregistrement de l'essai dans un registre, présent dans les premières pages du protocole au sein des données administratives.

Le titre est rarement complet et informatif, alors qu'un titre informatif permet de retrouver rapidement une étude dans un moteur de recherche en utilisant des mots clés spécifiques. Cependant on constate que les composantes du titre (le design, la population étudiée, le traitement évalué) s'améliorent individuellement au cours du temps (cf. annexe 1).

Le résumé du protocole est présent en début du protocole dans 80% des protocoles en 2011 et 100% des protocoles en 2017. Néanmoins les items du WHO data set n'y sont qu'exceptionnellement rapportés en intégralité (5%) (cf. annexe 1, tableau 11, figure 9).

Les différents intervenants dans la mise au point, le financement et la réalisation de l'étude sont mal définis et leur rôle et responsabilités restent souvent vagues.

Figure 1 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données administratives rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

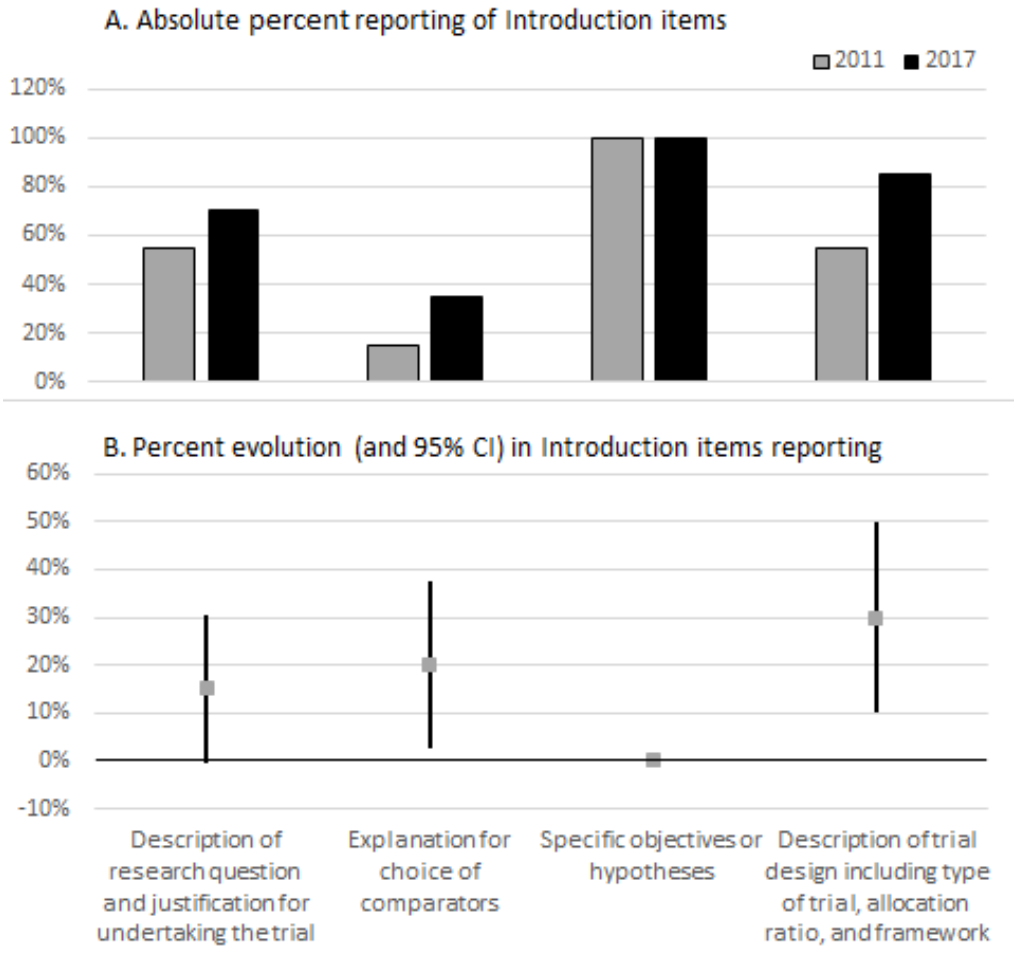


Introduction: le rationnel et le design de l'essai

Tableau 3 : Proportion des données concernant l'introduction, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Contexte et rationnel	6a	Description de la question de recherche et justification de la réalisation de l'essai, incluant un résumé des études (publiées et non publiées) examinant les bénéfices et inconvénients pour chaque intervention	**55%**	**70%**
	6b	Explication du choix du comparateur	**15%**	**35%**
Objectifs	7	Objectifs spécifiques et hypothèses	100%	100%
Design de l'essai	8	Description du design de l'essai, incluant le type d'essai (groupes parallèles, crossover, étude factorielle…), le ratio d'allocation et le type d'analyse (de supériorité, de non infériorité…)	**55%**	**85%**

Figure 2 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données concernant l'introduction rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



La justification du nouvel essai s'améliore au cours du temps, mais la réalisation préalable de revues systématiques ou méta-analyses concernant la thérapeutique étudiée (nouvelle et comparative) reste insuffisante. Le nombre de références apportées au sein des protocoles semble pourtant conséquent, mais leur exhaustivité reste à prouver.

La justification du choix du comparateur est toujours insuffisante (35% en 2017). La mise à jour des données scientifiques concernant les traitements de référence est rarement rapportée au sein des protocoles.

Les objectifs des études sont systématiquement rapportés au sein des protocoles.

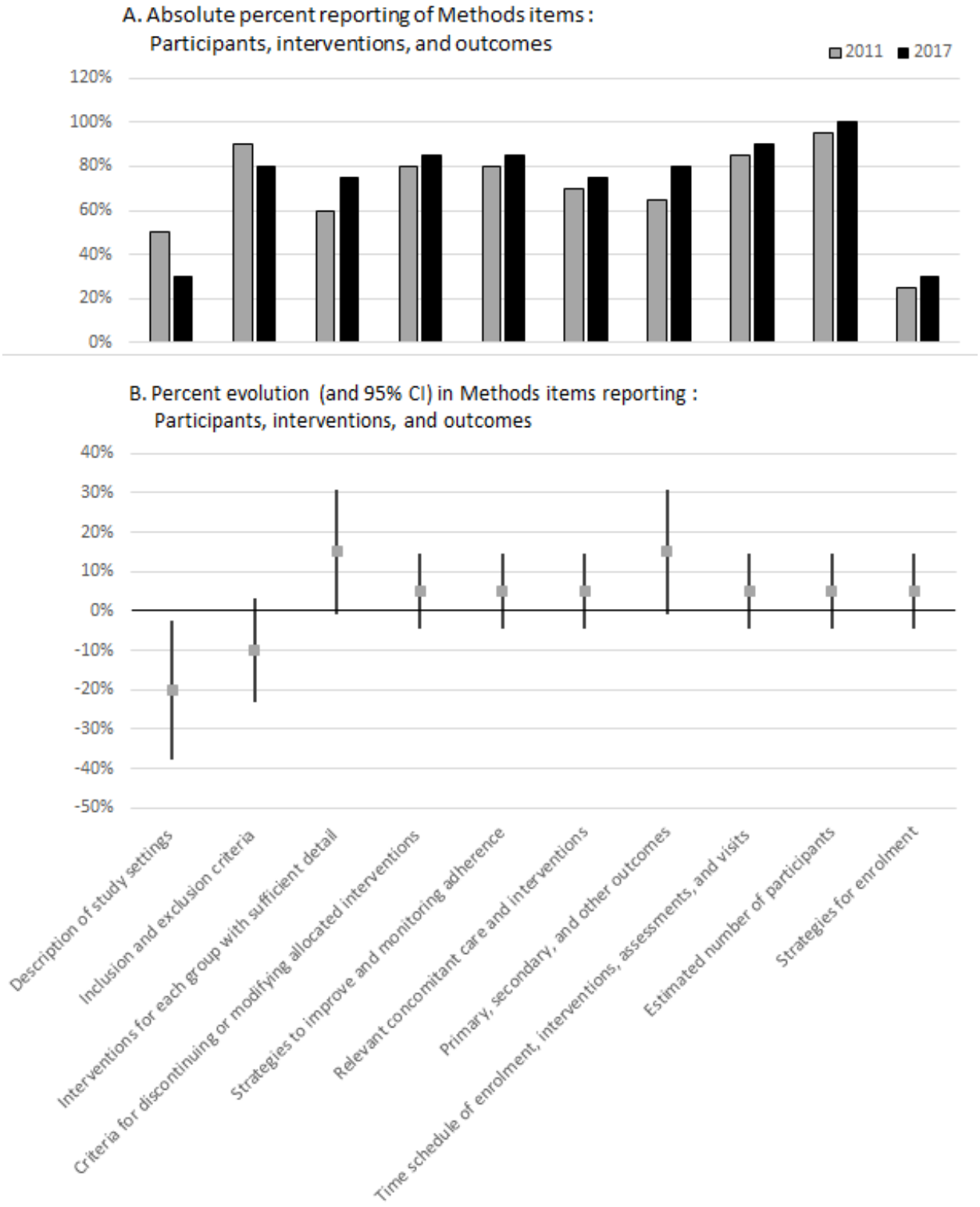
Enfin, on constate une amélioration de la description du design de l'étude, notamment du fait de l'intégration fréquente d'un schéma explicatif.

Méthode : participants, interventions et critères de jugement (« PICO »)

Tableau 4: Proportion des données méthodologiques, concernant les participants, les interventions et les résultats, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Lieu de l'étude	9	Description des lieux et liste des pays où se déroule l'étude.	**50%**	**30%**
Critères d'éligibilité	10	Critères d'inclusion et d'exclusion des participants. Si applicable, critères d'éligibilité des centres d'études et des opérateurs réalisant l'intervention (chirurgien, psychothérapeutes…)	**90%**	**80%**
Interventions	11a	Interventions au sein de chaque groupe avec suffisamment de détails	**60%**	**75%**
	11b	Critères pour interrompre ou modifier l'intervention allouée pour un participant donné	80%	85%
	11c	Stratégies pour augmenter l'observance à chaque intervention et évaluation de l'observance.	80%	85%
	11d	Soins et interventions concomitants permis ou prohibés durant l'essai	70%	75%
Critères de jugement	12	Description des critères de jugement principal et secondaire (variables de mesure, analyses métriques, méthode d'agrégation et moments où sont relevés les résultats). Explication sur le choix des critères de jugement.	**65%**	**80%**
Calendrier des participants	13	Périodes prévues pour l'inclusion, le déroulement de l'intervention, le recueil des données, les visites. Diagramme schématique résumant ces données.	85%	90%
Taille de l'échantillon	14	Estimation du nombre de participants nécessaire à l'étude, incluant les références et méthodes statistiques utilisées.	95%	100%
Recrutement	15	Stratégies pour obtenir un nombre suffisant de participants	25%	30%

Figure 3 : Evolution et intervalles de confiance, pour les données méthodologiques concernant les participants, les interventions et les résultats, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



La description des lieux de recrutement s'est détériorée entre 2011 et 2017. Cette évolution peut être liée à l'augmentation des essais multicentriques internationaux publiés. Néanmoins dans ces protocoles, les pays participant aux études ne sont que rarement listés et le type de centre pouvant participer à l'étude n'est pas défini.

Les critères d'éligibilité sont constamment retrouvés pour les participants aux études. Ils font défaut en ce qui concerne la description des intervenants lors d'études portant sur des thérapeutiques 'opérateur dépendantes'. Ce phénomène s'accentue sur l'échantillon de 2017 (cf. annexe 1).

Les items concernant la description de l'intervention dans chaque groupe de l'étude, le choix des critères de jugement, le déroulement de l'étude dans le temps et la taille de la population à étudier semblent s'améliorer entre 2011 et 2017.

Les stratégies mises en place afin d'obtenir suffisamment de participants restent trop peu décrites. Bien souvent, l'organisation et les personnes en charge du recrutement ne sont pas précisées.

Méthode : randomisation et insu

Tableau 5 : Proportion des données méthodologiques, concernant l'attribution aux interventions, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

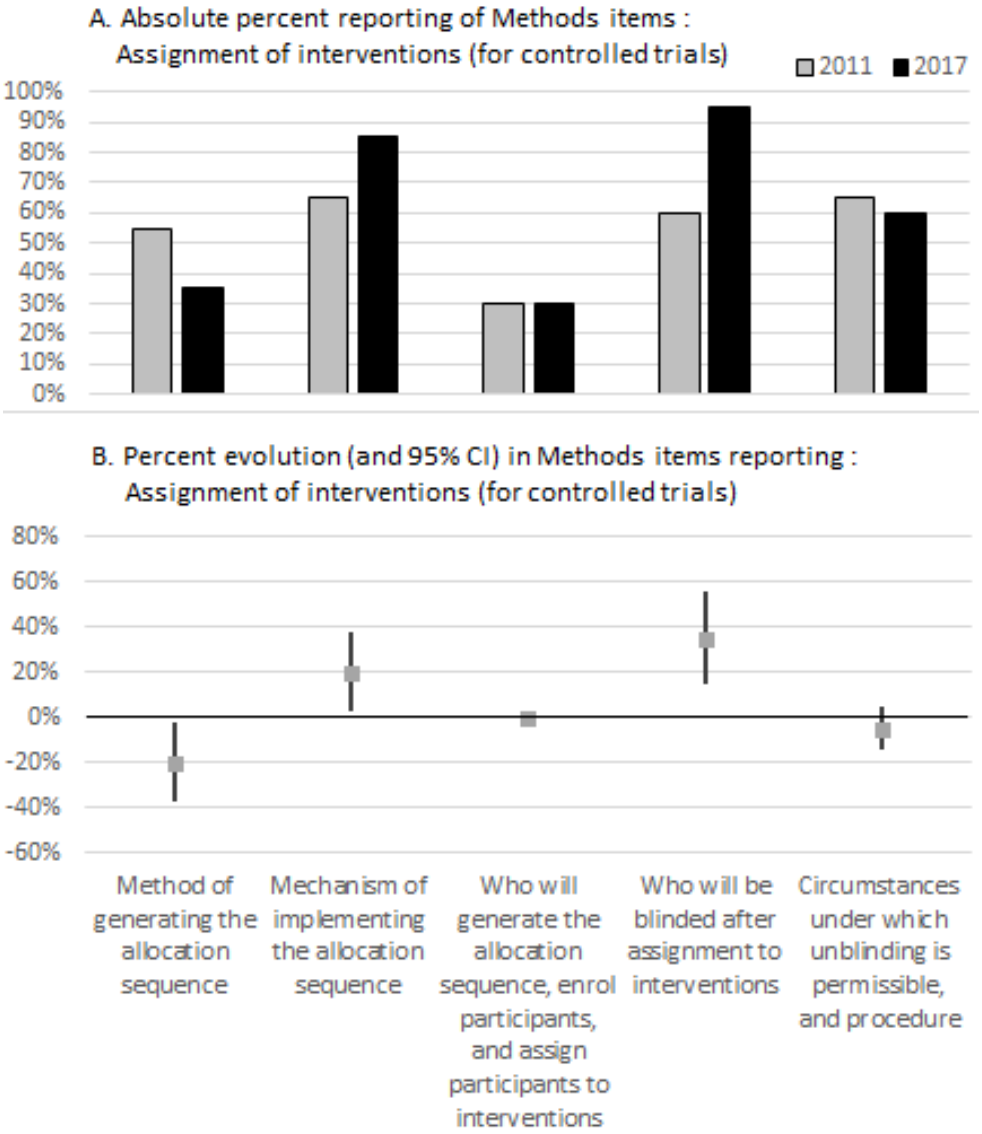
ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Séquence de randomisation	16a	Méthode pour générer les séquences d'allocation, et liste des facteurs de stratification	**55%**	**35%**
Allocation secrète	16b	Mécanismes pour attribuer chaque participant à une intervention, tout en maintenant l'allocation secrète	**65%**	**85%**
Mise en œuvre	16c	Qui génère la séquence d'allocation, qui inclue les participants, qui les affecte aux différentes interventions ?	**30%**	**30%**
Aveugle	17a	Qui est en aveugle ? (participants, soignants, évaluateurs, analystes) Comment ?	**60%**	**95%**
	17b	En cas d'aveugle, circonstances où la levée d'aveugle est permise et procédure pour révéler l'intervention allouée durant l'essai	65%	60%

Les méthodes utilisées pour générer les séquences d'allocation sont moins bien décrites en 2017. Cette évolution découle probablement de la généralisation de l'utilisation d'une IVSR/IWSR (souvent citée sans apporter davantage de précision sur les techniques utilisées pour créer les séquences). Il peut néanmoins s'agir d'une dissimulation volontaire vis-à-vis des investigateurs à qui sont dédiés ces protocoles. Le système de « réponse vocale interactive » simplifie l'affectation des participants aux interventions et la dissimulation de l'allocation, plus explicites en 2017.

Les données concernant le personnel responsable de la génération de l'allocation, le recrutement des participants et leur attribution aux différentes interventions sont insuffisantes et ne s'améliorent pas entre 2011 et 2017.

La description des personnes maintenues en aveugle s'améliore en 2017, avec notamment plus de précision concernant les personnes relevant et analysant les résultats. Les circonstances et les procédures pour la levée de l'aveugle sont encore insuffisamment décrites, notamment lorsqu'une seule partie des intervenants est masquée.

Figure 4 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données méthodologiques, concernant l'affectation aux interventions, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



Méthode : récupération, gestion et analyse des données de l'étude

Les précisions concernant la collecte des données ne sont pas toujours complètes. Leur report nécessiterait peut-être d'être plus standardisé afin de n'omettre aucune donnée (contributeur, méthode de mesure, contrôle de qualité). Ce phénomène est stable entre 2011 et 2017. Le suivi et les données recueillies auprès des patients sortant du protocole interventionnel sont plutôt bien rapportés et s'améliorent en 2017.

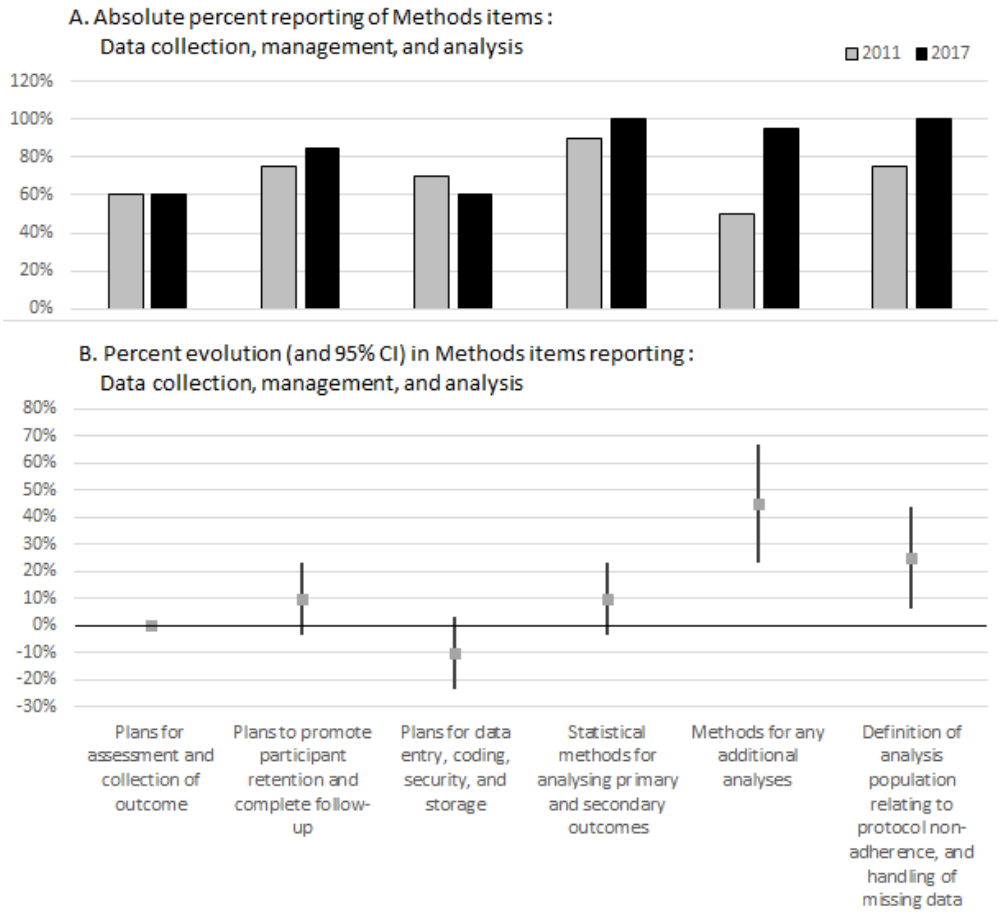
Cependant, la description des bases de données se détériore en 2017, notamment en ce qui concerne les modalités pour y accéder, y enregistrer les résultats et sécuriser les informations.

Les méthodes statistiques, déjà bien décrites au sein des protocoles issus de 2011, sont présentes dans la totalité des protocoles de 2017. La description des analyses complémentaires s'améliore franchement en 2017. La définition des populations étudiées et la gestion des données manquantes est désormais systématique. Cette progression s'explique notamment par la mise à disposition des plans statistiques à la suite de chaque protocole.

Tableau 6 : Proportion des données méthodologiques concernant la récupération, la gestion et l'analyse des données, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Collecte des données	18a	Plan pour collecter les résultats, incluant les procédures mises en œuvre pour améliorer la qualité des données et la description des outils de mesure.	60%	60%
	18b	Plan pour augmenter l'observance et le suivi des participants, incluant la liste des données à recueillir auprès de ceux qui abandonnent ou s'écartent du protocole.	**75%**	**85%**
Gestion des données	19	Plans pour entrer les données, les coder, les sécuriser et les stocker. Procédures visant à promouvoir leur qualité.	**70%**	**60%**
Méthodes statistiques	20a	Méthodes statistiques pour analyser les critères de jugement principaux et secondaires.	**90%**	**100%**
	20b	Méthodes pour les éventuelles analyses complémentaires (en sous-groupe, ajustées…)	**50%**	**95%**
	20c	Définition de la population analysée, relativement à la non-adhérence au protocole. Méthodes statistiques éventuelles pour traiter les données manquantes.	**75%**	**100%**

Figure 5 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données méthodologiques, concernant la récupération, la gestion et l'analyse des données, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



Méthode : suivi des patients dans l'étude

La nomination du comité de surveillance de l'étude s'améliore dans les protocoles issus de 2017 et la déclaration de leur indépendance se généralise (comité de surveillance indépendant).

La description des analyses intermédiaires prévues, lorsqu'elles ne sont pas réalisées par un comité indépendant, s'améliore également. D'autre part, les personnes à qui revient la décision finale d'interrompre ou d'arrêter l'essai sont mieux définies dans les protocoles rédigés après juillet 2013.

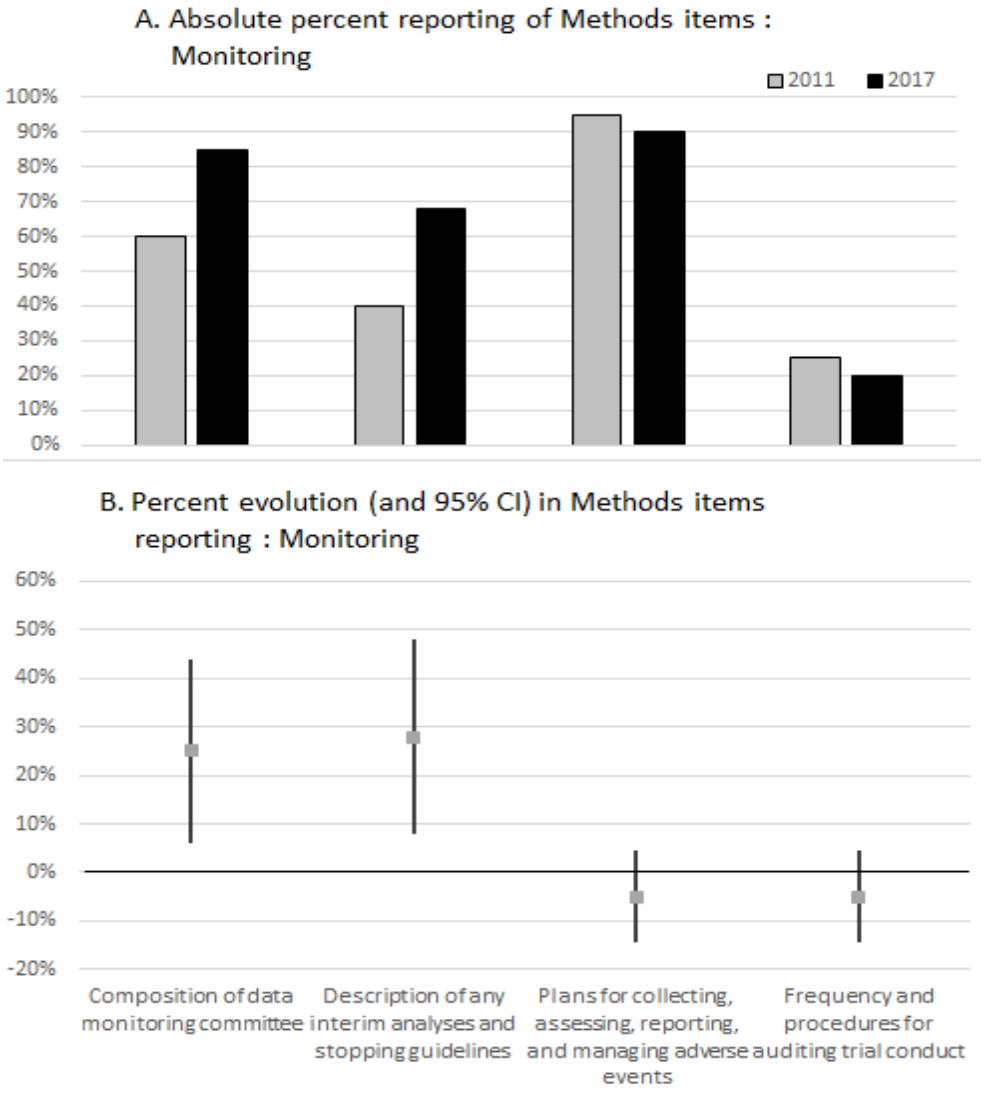
L'analyse des effets indésirables est très bien retranscrite, en 2011 comme en 2017.

L'organisation des audits, par des structures internes ou indépendantes à l'étude, est très peu décrite et aucune amélioration n'est constatée en 2017.

Tableau 7 : Proportion des données méthodologiques, concernant le suivi, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Suivi des données	21a	Composition du comité de surveillance de l'étude ; rôle et degré d'indépendance vis-à-vis du promoteur de l'étude	**60%**	**85%**
	21b	Description des éventuelles analyses intermédiaires et directives concernant l'arrêt de l'étude, notamment personnes ayant l'accès aux résultats et prenant la décision finale d'interrompre l'essai	**40%**	**68%**
Effets indésirables	22	Plans pour collecter, évaluer, rapporter et gérer la survenue d'effets indésirables	95%	90%
Audits	23	Fréquence et procédure des audits. Degré d'indépendance vis-à-vis des investigateurs et du promoteur de l'étude	**25%**	**20%**

Figure 6 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données méthodologiques concernant le suivi, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



Ethique et publication

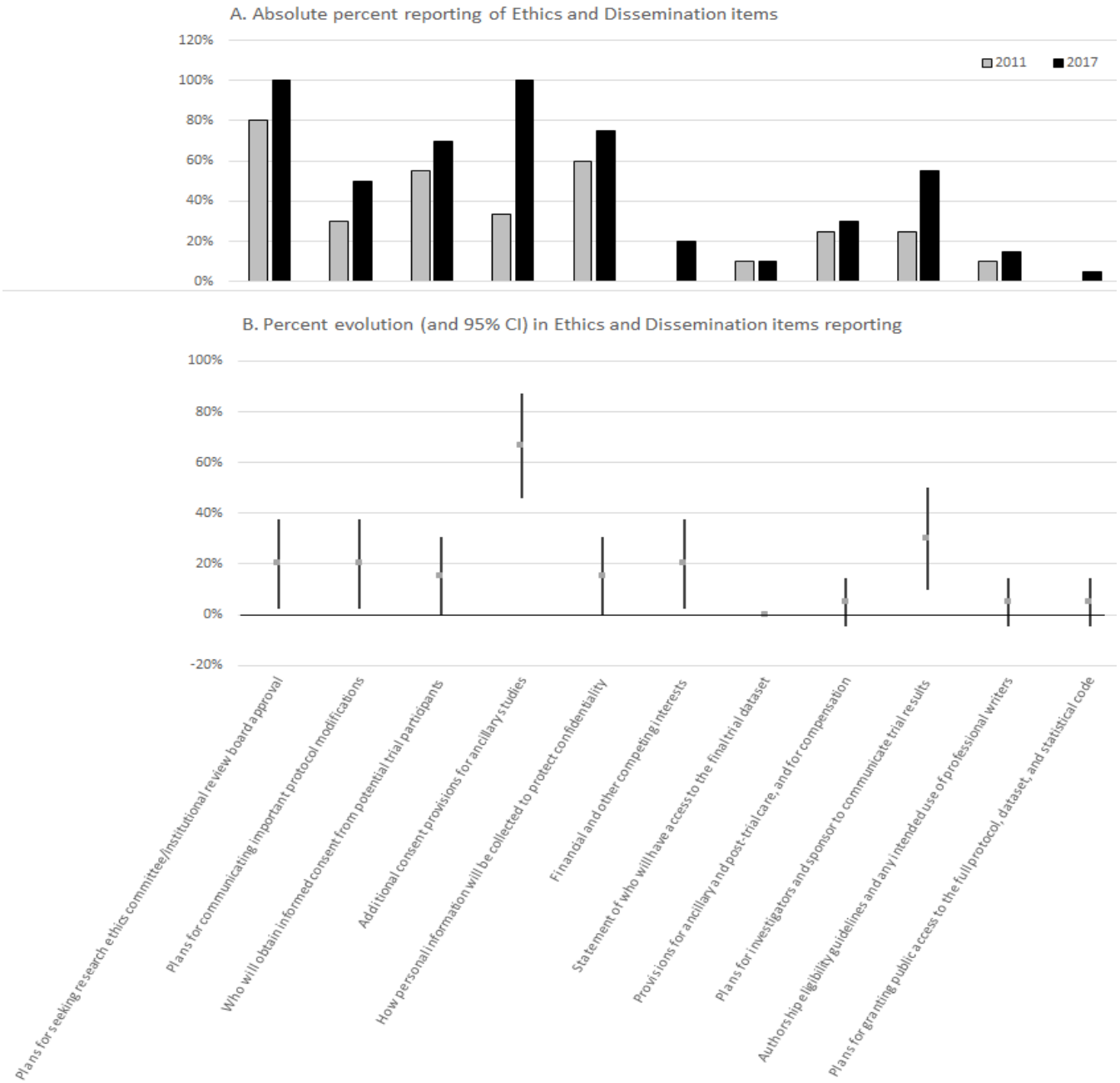
Tableau 8 : Proportion des données éthiques et de publication, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Avis du comité d'éthique	24	Plans pour soumettre le protocole d'essai et obtenir son approbation par un comité d'éthique *(ethics committee/institutional review board (REC/IRB))*	**80%**	**100%**
Amendements	25	Plans pour communiquer les modifications du protocole aux différents intervenants	**30%**	**50%**
Consentements	26a	Qui obtient les consentements éclairés auprès des potentiels participants ou de leurs représentants légaux ? Comment ?	**55%**	**70%**
	26b	Eventuel consentement additionnel prévu pour l'utilisation de données ou de matériels biologiques dans des études auxiliaires	**33%**	**100%**
Confidentialité	27	Quelles informations personnelles concernant les participants sont collectées, partagées ou maintenues confidentielles avant, durant et après l'essai ?	60%	75%
Gestion des conflits d'intérêt	28	Conflits d'intérêt financiers ou autres, déclarés par les investigateurs	**0%**	**20%**
Accès aux données	29	Qui aura accès à la base de données finale ? Restriction d'accès prévue pour les investigateurs	**10%**	**10%**
Soins complémentaires	30	Dispositions pour fournir d'éventuels soins complémentaires aux participants. Fond de dédommagement pour les participants ayant souffert d'effets indésirables dans le cadre de l'essai	**25%**	**30%**
Politique de dissémination	31a	Plans pour communiquer les résultats aux participants et au public. Restriction de publication éventuelle.	**25%**	**55%**
	31b	Lignes directives pour la rédaction des résultats, intervention éventuelle d'écrivain professionnel	**10%**	**15%**
	31c	Plans pour garantir l'accès à l'intégralité du protocole, à l'ensemble des données concernant les participants et aux codes statistiques	**0%**	**5%**

La validation des protocoles par un comité d'éthique s'est améliorée pour devenir systématique en 2017. La procédure pour communiquer les modifications de protocole aux différents intervenants s'est améliorée, mais reste incomplète dans la moitié des protocoles issus de 2017. Les modalités d'obtention des consentements s'améliorent, mais les intervenants ne sont pas encore systématiquement précisés. Cependant on constate une nette amélioration en ce qui concerne l'obtention des consentements additionnels en cas de réalisation d'études auxiliaires, systématique en 2017, possiblement liée à l'évolution des contraintes réglementaires sur le déroulement des recherches biomédicales.

La déclaration des conflits d'intérêt reste très insuffisante. Inexistante en 2011, elle ne s'améliore que légèrement en 2017. Les fonds de compensation prévus pour les patients ayant souffert d'effets indésirables au cours de l'essai sont peu décrits. L'amélioration constatée en 2017 est minime. Les données concernant la confidentialité s'améliorent en 2017. Les modalités d'accès à la base de données pour les intervenants de l'étude sont imprécises. On ne constate pas d'évolution sur ce point entre 2011 et 2017. Le plan de publication des résultats s'améliore en 2017. Les informations concernant leur rédaction et les procédures pour accéder à l'intégralité des documents et bases de données restent cependant très insuffisantes en 2017.

Figure 7 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données éthiques et de publication, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



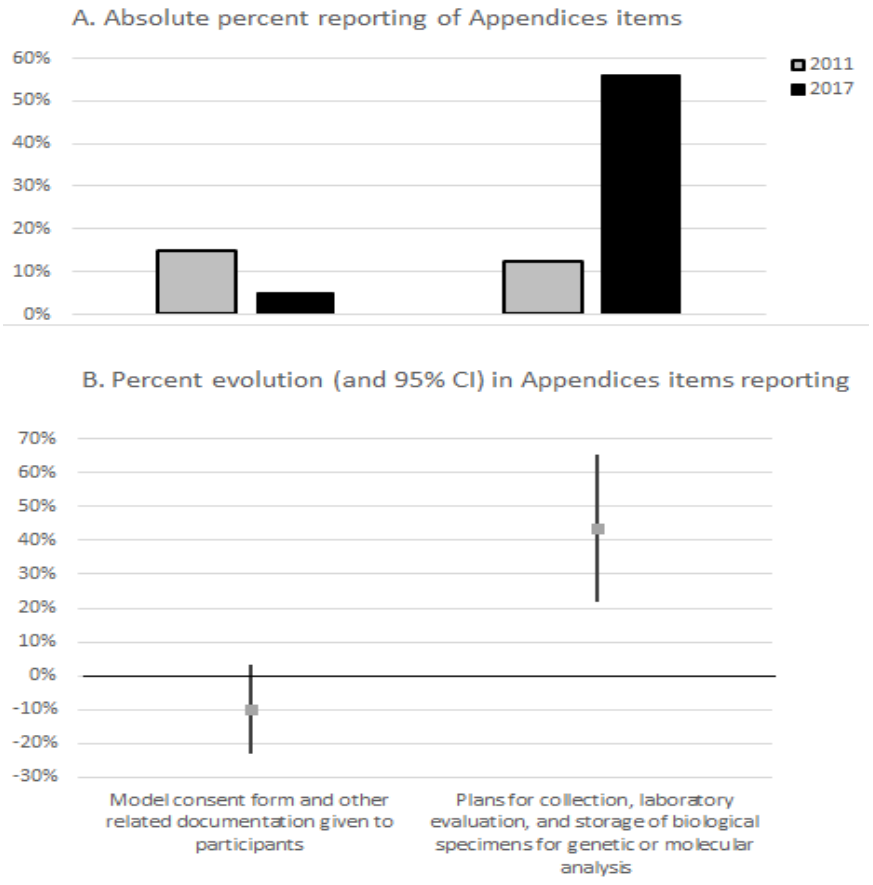
Annexes

Tableau 9 : Proportion des données annexes, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

ITEM	N°	DESCRIPTION	2011	2017
Documents du consentement éclairé	32	Modèle de consentement et autres documents à fournir aux participants	**15%**	**5%**
Matériel biologique	33	Plans pour le prélèvement, la technique et le stockage des matériels biologiques, notamment lors d'analyses moléculaires ou génétiques dans le cadre d'études auxiliaires	**13%**	**56%**

Les modèles de consentement sont rarement annexés aux protocoles et ce phénomène a tendance à s'aggraver en 2017. Les données concernant les gestions des matériels biologiques s'améliorent en 2017. A noter que même lorsque ces données ne sont pas fournies au sein des protocoles, ces derniers font souvent référence à un document annexe portant spécifiquement sur le sujet.

Figure 8 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données annexes, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



Comparaison post hoc entre les protocoles académiques et industriels de 2011

Concernant les informations administratives, on constate que le titre et le numéro d'enregistrement sont mieux rapportés dans les protocoles sponsorisés par des filiales industrielles. Qu'il s'agisse d'études académiques ou industriels, peu d'informations sont fournies concernant les rôles et responsabilités impartis aux promoteurs et aux financeurs au cours du développement de l'étude. Les protocoles industriels apportent plus de précision sur le design de l'étude.

Le lieu de l'étude est moins bien décrit dans les protocoles industriels. Il en va de même pour les critères de jugement utilisés. Les méthodes utilisées pour recruter suffisamment de participants manquent de précision. Cependant plus de détails sont apportés concernant les interventions effectuées dans chaque groupe.

La technique de randomisation (génération des séquences d'allocation et méthode d'attribution) est aussi bien décrite dans les protocoles académiques que dans les industriels.

Les analyses statistiques utilisées sont mieux rapportées dans les protocoles industriels, qu'il s'agisse des méthodes pour analyser les critères de jugement principaux et secondaires, des analyses complémentaires ou des populations étudiées et de la gestion des données manquantes.

Le suivi de la sécurité de l'essai par un comité indépendant et la réalisation d'études intermédiaires sont davantage rapportés au sein des protocoles industriels.

Concernant les questions éthiques, les informations sont également plus complètes dans les protocoles industriels. La soumission du protocole à un comité d'éthique, la mise en œuvre des amendements, l'obtention de consentements complémentaires pour les études auxiliaires sont mieux abordés. On note cependant que les techniques de protection des participants et la prévoyance de fond de compensation apparaissent davantage dans les protocoles académiques.

Aucun protocole industriel ne fournit de consentement type en annexe, mais les informations concernant la gestion des matériels biologiques y sont plus exhaustives.

Tableau 10 : Comparaison post hoc entre les protocoles académiques (A) et industriels (I) de 2011

Grille SPIRIT			**A**	**I**	**I-A**
Titre	1	Titre informatif	0%	20%	20%
Enregistrement	2a	Numéro d'enregistrement et nom du registre	10%	40%	**30%**
	2b	Intégralité des items du WHO data set	0%	0%	0%
Versions	3	Date and version	30%	50%	20%
Financement	4	Sources et type de financement	0%	0%	0%
Rôles et responsabilités	5a	Auteurs du protocole	20%	0%	-20%
	5b	Nom et coordonnées du promoteur	40%	40%	0%
	5c	Rôles du promoteur et des financeurs	10%	20%	10%
	5d	Autres comités participants à l'étude	30%	20%	-10%
Contexte et rationnel	6a	Questions de recherche et justification de l'essai	60%	50%	-10%
	6b	Choix du comparateur	20%	10%	-10%
Objectifs	7	Objectifs spécifiques et hypothèses	100%	100%	0%
Design de l'essai	8	Type d'essai, ratio d'allocation et analyse	30%	80%	**50%**
Lieu de l'étude	9	Type de sites accueillant l'étude et liste des pays	70%	30%	**-40%**
Critères d'éligibilité	10	Pour les participants et les opérateurs	80%	100%	20%
Interventions	11a	Détails des interventions pour chaque groupe	40%	80%	**40%**
	11b	Critères pour interrompre ou modifier l'allocation	70%	90%	20%
	11c	Stratégies pour augmenter l'observance	80%	80%	0%
	11d	Soins concomitants admis ou prohibés	70%	70%	0%
Critères de jugement	12	Description et justification des critères de jugement	80%	50%	**-30%**
Calendrier	13	Echéancier pour les différentes étapes de l'essai	70%	100%	**30%**
Taille d'échantillon	14	Estimation du nombre de participants nécessaire	90%	100%	10%
Recrutement	15	Stratégie pour obtenir suffisamment de participants	40%	10%	**-30%**
Séquence allocation	16a	Génération des séquences d'allocation	50%	60%	10%
Attribution	16b	Dissimulation de l'allocation lors de l'attribution	70%	60%	-10%
Mise en œuvre	16c	Responsables de l'allocation, l'enrôlement, l'affectation	30%	30%	0%
Insu	17a	Qui est en aveugle ?	60%	60%	0%
	17b	Circonstances de levée de l'aveugle	40%	90%	**50%**
Récupération des données	18a	Récupération des données	50%	70%	20%
	18b	Plans pour augmenter l'observance des participants	50%	100%	**50%**
Gestion	19	Stockage et sécurisation des données	70%	70%	0%
Méthodes statistiques	20a	Méthodes statistiques pour les critères de jugement	80%	100%	20%
	20b	Analyses complémentaires	40%	60%	20%
	20c	Population de l'étude, gestion des données manquantes	70%	80%	10%
Suivi des données	21a	Comité de surveillance des données	50%	70%	20%
	21b	Analyses intermédiaires et arrêt de l'étude	10%	70%	**60%**
Effets indésirables	22	Plans pour relever les effets indésirables	90%	100%	10%
Audits	23	Fréquence, procédure et responsables des audits	30%	20%	-10%
Approbation éthique	24	Plan pour soumettre le protocole aux comités d'éthique	70%	90%	20%
Amendement	25	Plans pour communiquer les modifications du protocole	10%	50%	**40%**
Consentement	26a	Obtention des consentements auprès des participants	60%	50%	-10%
	26b	Consentement additionnel pour les études auxiliaires	0%	50%	**50%**
Confidentialité	27	Protection des données personnelles des participants	80%	40%	**-40%**
Conflits d'intérêt	28	Déclaration des conflits d'intérêts des investigateurs	0%	0%	0%
Accès aux données	29	Restriction d'accès à l'intégralité des données	10%	10%	0%
Dédommagement	30	Fonds pour les soins complémentaires éventuels	30%	20%	-10%
Politique de dissémination des données	31a	Plans pour communiquer les résultats	30%	20%	-10%
	31b	Rédaction des résultats	10%	10%	0%
	31c	Accès à l'intégralité des documents de l'étude	0%	0%	0%
Consentement	32	Modèle de consentement et information des participants	30%	0%	**-30%**
Matériel biologique	33	Gestion des prélèvements biologiques	0%	20%	20%

IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les recommandations SPIRIT sont une aide pour l'investigateur afin de mieux rédiger, et donc possiblement, de tenir compte et d'écarter un certain nombre de biais.

Notre analyse des protocoles mis à disposition en annexe d'essais cliniques publiés dans le journal NEJM a montré que :

- les données administratives restaient insuffisamment rapportées (<40-50%), hormis l'enregistrement de l'essai dans un registre qui s'améliore nettement (65%),

- le rationnel de l'étude était bien rapporté (70-100%) et s'améliorait au cours du temps, hormis la justification du choix du comparateur qui restait très insuffisamment faite (35%),

- la description des critères PICO (« *participants, intervention, comparator, outcomes* ») était globalement bien rapportée (75-100%) et s'améliorait encore au cours du temps, à l'exception de la description des lieux de déroulement de l'étude, qui se détériorait dans le temps, et des stratégies pour avoir le nombre suffisant de participants (30%),

- 2 des 3 items de la randomisation étaient peu rapportés en 2017, dont la génération de la séquence (30-35%), alors que la description de l'insu était correcte (60%-95%),

- la description du recueil, gestion et analyse des données était globalement bonne et s'améliorait au cours du temps (60-100%),

- le suivi de la sécurité des patients s'améliorait au cours du temps (>65%), alors que la description des audits et de leur indépendance par rapport au promoteur restait très faible (20%),

- les aspects concernant le consentement, la confidentialité, les amendements étaient globalement bien rapportés et s'amélioraient au cours du temps (50-100%), mais les aspects liés à la gestion des conflits d'intérêt, des problématiques d'accès aux données, de publication, d'extension du traitement chez les patients étaient et restaient très mal rapportés (<30%) sauf le point concernant la communication des résultats aux patients qui s'améliorait (55%).

- enfin, seulement 5% des protocoles fournissait un exemplaire de formulaire de consentement en annexe du protocole en 2017.

On constate donc globalement une amélioration de la qualité des protocoles entre 2011 et 2017, mais de nombreux points restent à perfectionner. Dix items s'améliorent de plus de 20%, 29 items s'améliorent de moins de 20 %, 11 restent stables ou se détériorent, 1 item reste stable à 100%.

Concernant les données administratives, le numéro d'enregistrement au sein de registres officiels est fourni dans 65% des protocoles en 2017 (soit une amélioration absolue de 40% par rapport à 2011). Il s'agit d'une réelle avancée. Cependant d'autres données administratives restent insuffisamment retranscrites. On regrette que les données du WHO data set ne paraissent toujours pas de façon systématisée au début des protocoles. Seuls 10% des protocoles de 2017 y font référence. Les coordonnées du *« sponsor »* ne sont clairement fournies que dans la moitié des protocoles. Le financement des études est complètement opaque. Non seulement le nom du bailleur de fond n'est indiqué que dans 20% des cas (bien qu'on puisse supputer qu'il s'agisse du promoteur lors d'études industrielles) ; mais les montants monétaires, les mécanismes de financement et les bénéficiaires ne sont jamais détaillés. Les sites où se déroulent les études manquent de précision. Les procédures pour réaliser les amendements et celles pour accéder aux données sont encore insuffisamment décrites.

La pertinence des essais cliniques est sous-tendue par les méta-analyses et revues de la littérature préalablement réalisées sur les sujets d'étude. Les protocoles rédigés après juillet 2013 y font davantage référence (amélioration de 15% pour atteindre 70% des protocoles). Les motivations concernant le choix du comparateur s'améliorent considérablement (précisées dans 85% des protocoles), mais ne sont appuyées par des revues systématiques que dans un tiers des cas. Les objectifs des études sont systématiquement déterminés. Les critères d'éligibilité concernant les populations étudiées sont toujours fournis. Néanmoins, lors d'essais cliniques opérateur-dépendants (chirurgie, psychothérapie...), la sélection des intervenants est encore mal décrite (présente dans seulement 20% des protocoles concernés en 2017). On peut citer ici l'initiative de la revue anglaise The Lancet, qui depuis aout 2015 demande aux auteurs de mettre leur recherche « en perspectives » en précisant la preuve scientifique avant la recherche (*« evidence before the study »*), l'apport de la nouvelle recherche (*« added value of this study »*) et donc les implications de la nouvelle preuve cumulée (*« implications of all the available evidence »*). Ce type de paragraphe ne pourrait exister, ou serait beaucoup plus difficile à produire, si les auteurs n'avaient déjà pris cela en compte dans leur protocole.

La validité interne des études s'est améliorée : meilleure description du design (85%), des critères de jugement (80%), de la mise en place des aveugles (95%) et des méthodes statistiques (100%). Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour avoir un niveau de preuve suffisant est systématiquement rapporté. Cependant les méthodes utilisées pour générer la randomisation restent floues (clairement précisées dans seulement un tiers des protocoles en 2017). Sur ce point néanmoins, la discrétion peut être volontaire, dans le but de maintenir l'aveugle auprès des investigateurs se référant au protocole. Mais ceci peut être également délétère quand on veut réaliser une revue systématique de la littérature, car on sera très vite limité pour juger de l'existence d'un biais de sélection. La mise en œuvre et la fréquence des audits ne sont précisées que dans 20% des protocoles de 2017. Les responsables de ces procédures, internes ou indépendants à l'étude, sont mal décrits. Les

modalités et restrictions d'accès aux bases de données ne sont fournies que dans 10% des protocoles. Or, la qualité et fiabilité des données recueillies font partie de la validité interne d'une étude, fait qui est souvent occulté car non pris en compte dans la grille Cochrane pour juger du risque de biais de l'étude.

La validation des protocoles par un comité d'éthique est désormais systématiquement rapportée. La procédure pour obtenir les consentements est mieux décrite (détaillée dans 70% des protocoles), et précisée pour toutes études auxiliaires. Cependant seuls 5% des protocoles de 2017 joignent le modèle du consentement et d'information en annexe. Une recherche sur les modalités d'information du patient (notice d'information) existe et semble avoir montré une influence sur le recrutement des patients avec ou sans effet sur leur compréhension (13); la non publication des notices d'information et formulaire de consentement réduit donc *de facto* les possibilités d'une telle recherche au niveau méta-analytique. Cela empêche également de vérifier si l'information donnée au patient était bien complète et honnête, permettant un consentement éclairé.

Les données concernant la confidentialité s'améliorent, atteignant 75%. En ce qui concerne la sécurité des participants, l'étude des effets indésirables est bien décrite (90%), l'intervention d'un comité de surveillance indépendant se généralise (85%) et les analyses intermédiaires sont mieux détaillées (88%). Néanmoins seul un tiers des protocoles décrit les assurances et dédommagements prévus pour les participants victimes d'effets indésirables. On constate une amélioration de 30% en ce qui concerne la politique de dissémination des données. Cependant, ces informations restent incomplètes dans près de la moitié des cas, les auteurs sont rarement définis (15%), les modalités pour accéder aux documents complémentaires et aux bases de données ne sont fournies que dans 5% des protocoles. Pour finir, les conflits d'intérêts restent trop peu rapportés (amélioration tout de même de 0 à 20% entre 2011 et 2017). La moitié des protocoles les mentionnant ne les détaillent cependant pas, mais renvoient aux déclarations officielles des investigateurs.

Limites de cette étude

On peut regretter le manque de puissance de cette étude. L'échantillon d'articles était limité. Les raisons en sont plurielles. La mise à disposition des recommandations SPIRIT étant relativement récente, peu de protocoles rédigés après sa parution ont déjà abouti à une publication d'article. D'autre part, dans le cadre d'une thèse, l'étude a été réalisée par un simple lecteur. Même si la grille a été revue par deux relecteurs sur les 3 premiers protocoles, une double lecture indépendante réduit le risque d'erreur dans la cotation et permet d'augmenter la confiance dans les résultats. Cependant, une méthodologie similaire a été utilisée par Hopewell et al. pour juger de la qualité des essais cliniques publiés (9).

En ce qui concerne cet échantillon de protocoles, il découle exclusivement des articles du NEJM. Journal de haute réputation, ayant un fort facteur d'impact, les ECR publiées seraient

plus susceptibles de découler de protocoles particulièrement bien construits, se référant aux dernières recommandations telles que SPIRIT. En conséquent, il est possible que cette étude pilote surestime la qualité des protocoles pris dans leur ensemble.

Beaucoup de spécialités sont représentées dans cet essai. On ne peut distinguer de sous-groupe, du fait du nombre restreint de protocoles étudiés. Dans le cadre d'une thèse de médecine générale, cette pluralité et cette vision étendue sur tous les domaines de la médecine nous a paru enrichissante. Nous avons donc pris parti de ne pas effectuer de sélection particulière ou de stratification en fonction des spécialités de chaque article, mais de réaliser une évaluation globale de toutes les parutions réalisées en médecine au sens large.

Nous avons constaté une augmentation de la proportion d'études industrielles dans l'échantillon issu de 2017. Une analyse comparative a été réalisée post hoc, entre les protocoles d'origine industriels et académiques des ECT publiés de 2011. Elle laisse à penser que les études industrielles fournissent davantage les numéros d'enregistrement de leurs protocoles et décrivent mieux le design des ECR, le suivi des essais, les analyses intermédiaires, ainsi que les méthodes statistiques utilisées. D'autre part, elles ne donnent que peu de précision concernant les sites où se déroulent leurs études, souvent multiples, internationaux et probablement hétéroclites. La proportion plus importante de protocoles de ce type au sein de l'échantillon de 2017 peut donc être en partie à l'origine des améliorations et détériorations observées sur ces différents items. Une étude comparant les protocoles industriels et académiques serait intéressante puisqu'il a été démontré que les essais industriels sont plus souvent positifs que les essais académiques et que cela est souvent dû à des biais de design, à savoir un choix de groupe contrôle sciemment inférieur malgré l'existence d'un traitement standard efficace (14).

Les données de la présente étude confirment la nécessité de la mise en place de la grille SPIRIT. Les résultats sont encourageants puisqu'on constate déjà une amélioration de la qualité des protocoles entre 2011 et 2017, bien qu'un seul protocole cite ces nouvelles recommandations. La réitération d'une analyse du même type, avec davantage de recul et englobant une plus grande quantité d'essais, permettrait de confirmer cette tendance. Une stratification par spécialité et une analyse en sous-groupe différenciant les protocoles industriels des académiques seraient également à envisager.

V. REFERENCES

1. Assié G, Bahrami S, Bernard E, Debette S, Eder V, Naggara O, et al. Médecine Basée sur les Preuves. mémoire de DIU de Pédagogie Médicale. Universités Paris 5 et Paris 6. 12 oct 2012;

2. Charlton BG, Miles A. The rise and fall of EBM. QJM Mon J Assoc Physicians. mai 1998;91(5):371-4.

3. Guyatt G. Evidence-based medicine. ACP J Club. (114-2-A16).

4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 13 janv 1996;312(7023):71-2.

5. Dawes M, Summerskill W, Glasziou P, Cartabellotta A, Martin J, Hopayian K, et al. Sicily statement on evidence-based practice. BMC Med Educ. 5 janv 2005;5.

6. Ross SD. The CONSORT Statement. JAMA J Am Med Assoc. 18 déc 1996;276(23):1877.

7. Altman DG. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. Ann Intern Med. 17 avr 2001;134(8):663.

8. Chan A-W, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. The Lancet. mars 2005;365(9465):1159-62.

9. Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. BMJ. 23 mars 2010;340(mar23 1):c723-c723.

10. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. BMJ. 9 janv 2013;346(jan08 15):e7586-e7586.

11. Brody S. Impact factor as the best operational measure of medical journals. Lancet Lond Engl. 11 nov 1995;346(8985):1300-1.

12. Saha S, Saint S, Christakis DA. Impact factor: a valid measure of journal quality? J Med Libr Assoc JMLA. janv 2003;91(1):42-6.

13. Paris A, Deygas B, Cornu C, Thalamas C, Maison P, Duale C, et al. Improved informed consent documents for biomedical research do not increase patients' understanding but reduce enrolment: a study in real settings. Br J Clin Pharmacol. nov 2015;80(5):1010-20.

14. Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet Lond Engl. 19 août 2000;356(9230):635-8.

VI. ANNEXES

ANNEXE 1 : DEFINITIONS ET RESULTATS DETAILLES DE CHAQUE ITEM DE LA GRILLE SPIRIT

Informations administratives et WHO data set

Item 1 : TITRE

« Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym »

Afin de ne pas porter à confusion et d'être identifié facilement dans les bases de données, le titre doit être complet et univoque.

Nous avons décidé de séparer cet item en trois sous-items :

1. Le type d'étude réalisé : au minimum le design (groupes parallèles, cross-over…) et la méthode d'allocation (essai randomisé ou non), et éventuellement s'il s'agit d'une étude de supériorité ou de non-infériorité, l'objectif ou le critère de jugement principal et la phase de l'étude ;
2. La population étudiée ;
3. Le type d'intervention (nouvelle molécule versus placebo ? versus autre traitement ?...).

Résultats dans le contexte :

***Design de l'étude* :**

Présent et complet dans 10% des protocoles en 2011, 15% des protocoles en 2017.

Le design de l'étude est très fréquemment incomplet voire absent. La notion d'« essai randomisé » est souvent utilisée, mais sans précision sur la façon dont est menée l'étude (en groupe parallèle, simple ou crossover…).

***Population étudiée** :*

Présent et complet dans 75% des protocoles en 2011, 95% des protocoles en 2017.

Sans donner énormément de précision, la population, ou plutôt la pathologie étudiée est assez bien retranscrite au sein du titre et s'améliore encore en 2017.

Intervention :

Présent et complet dans 50% des protocoles en 2011, 85% des protocoles en 2017.

L'intervention étudiée et son comparateur ne sont précisés que dans la moitié des protocoles en 2011. On constate une nette amélioration pour les articles publiés en 2017.

Les autres critères "éventuellement recommandés", tels que le *framework* ou le critère de jugement principal, sont la plupart du temps absents. Ils n'ont cependant pas fait l'objet d'un sous-item; leur précision au sein du titre étant décrite comme facultative par SPIRIT.

Item 2a : N° D'ENREGISTREMENT

« Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry »

Pour des raisons éthiques et scientifiques, le protocole de l'étude doit être validé par les comités adéquats et inscrit dans un registre, et ce avant l'inclusion du premier patient.

Ce numéro d'enregistrement doit apparaitre dès le début du protocole associé au nom du registre en question. A défaut doit être noté le n° d'enregistrement prévu.

Résultats dans le contexte :
Le numéro d'enregistrement et le registre correspondant ne sont présents que dans un quart des protocoles des articles publiés en 2011. Néanmoins on retrouve quasi-constamment un numéro de protocole (sans nom de registre), correspondant probablement à une base de données interne à l'académie ou à l'industrie qui met en place l'étude.
Deux tiers des protocoles rédigés après juillet 2013 fournissent un numéro d'enregistrement au sein d'un registre national.
Lorsqu'il est présent, ce numéro d'enregistrement figure dans les premières pages du protocole au sein des données administratives.

Item 2b : WHO DATA SET

« All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set »

Le protocole doit fournir suffisamment de données pour être soumis aux différents comités et être enregistré. Le WHO (*World Health Organization*), soutenu par l'ICMJE (comité international des rédacteurs de revues médicales), les éditeurs de journaux et la législation juridictionnelle, a élaboré un ensemble de directives pour normaliser l'éthique, la préparation et la mise en forme des manuscrits soumis à la publication.
Ces différents critères doivent figurer dans l'essai. Il est recommandé de les inclure dans un bref sommaire au début du protocole :

- Registre et numéro d'identification de l'essai
- Date du premier enregistrement
- Second numéro d'enregistrement : si applicable.
- Source(s) de support financier et matériel
- Premier promoteur
- Second(s) promoteur(s) : si applicable
- Contact pour les requêtes publiques : adresse e-mail, numéro de téléphone, adresse postale.
- Contact pour les requêtes scientifiques : adresse e-mail, numéro de téléphone, adresse postale, en général le principal investigateur de l'étude.
- Titre publique : simplifié pour une meilleure compréhension
- Titre scientifique : titre de l'étude, incluant l'acronyme si applicable
- Pays de recrutement
- Problème(s) de santé étudié(s)
- Intervention(s) : nom de l'intervention et description dans chaque bras de l'étude
- Critères d'inclusion et d'exclusion : incluant l'âge et le sexe, éventuellement comorbidités, et si les volontaires sains sont admis
- Type d'étude :
  Etude interventionnelle ou observationnelle : (pouvant être extrapolée)
  Son design avec notamment :
    La méthode d'allocation : randomisation ou non,
    L'utilisation ou non d'un insu : sujets masqués ou non,

Le type d'assignement : groupes parallèles, crossover, étude factorielle,
L'objectif : non-infériorité, équivalence, supériorité

Si applicable, la phase de l'étude :

- Date de la première inclusion : actuelle ou prévue
- Taille de l'échantillon : nombre de participants prévu
- Etat du recrutement : en attente, en cours, suspendu, complet ou autre
- Critère de jugement principal : évènements, variables ou expériences étudiées, en précisant son nom, la méthode de mesure et les temps de mesure prévus.
- Critères de jugement secondaires : nom, méthode de mesure et temps de mesure prévus.

Nous avons décidé de séparer cet item en deux sous-items, correspondant :

1. A la présence ou non d'un bref sommaire au sein du protocole
2. A l'intégralité ou non des données retrouvées dans ce protocole

Tous ces items ont été étudiés dans une évaluation annexe. Nous avons recherché s'ils étaient tous présent au sein des sommaires de chaque protocole.

Résultats dans le contexte :

Bref sommaire au sein du protocole :

Présent et complet dans 80% des protocoles en 2011, 100% des protocoles en 2017.

Ces sommaires sont situés au tout début du protocole, comme recommandé par la grille SPIRIT. Seul un des protocoles issus des articles de 2011 avait inclus ce résumé en fin d'étude. Le risque est qu'il ne soit pas retrouvé par le lecteur et que les éléments principaux du protocole ne soient pas accessibles de prime abord.

Intégralité des données du WHO data set inclus dans ce sommaire :

Présent et complet dans 0% des protocoles en 2011, 5% des protocoles en 2017.

Seuls deux protocoles issus des articles publiés en 2017, citent le DATA WHO SET et proposent un plan reprenant précisément tous ces items.

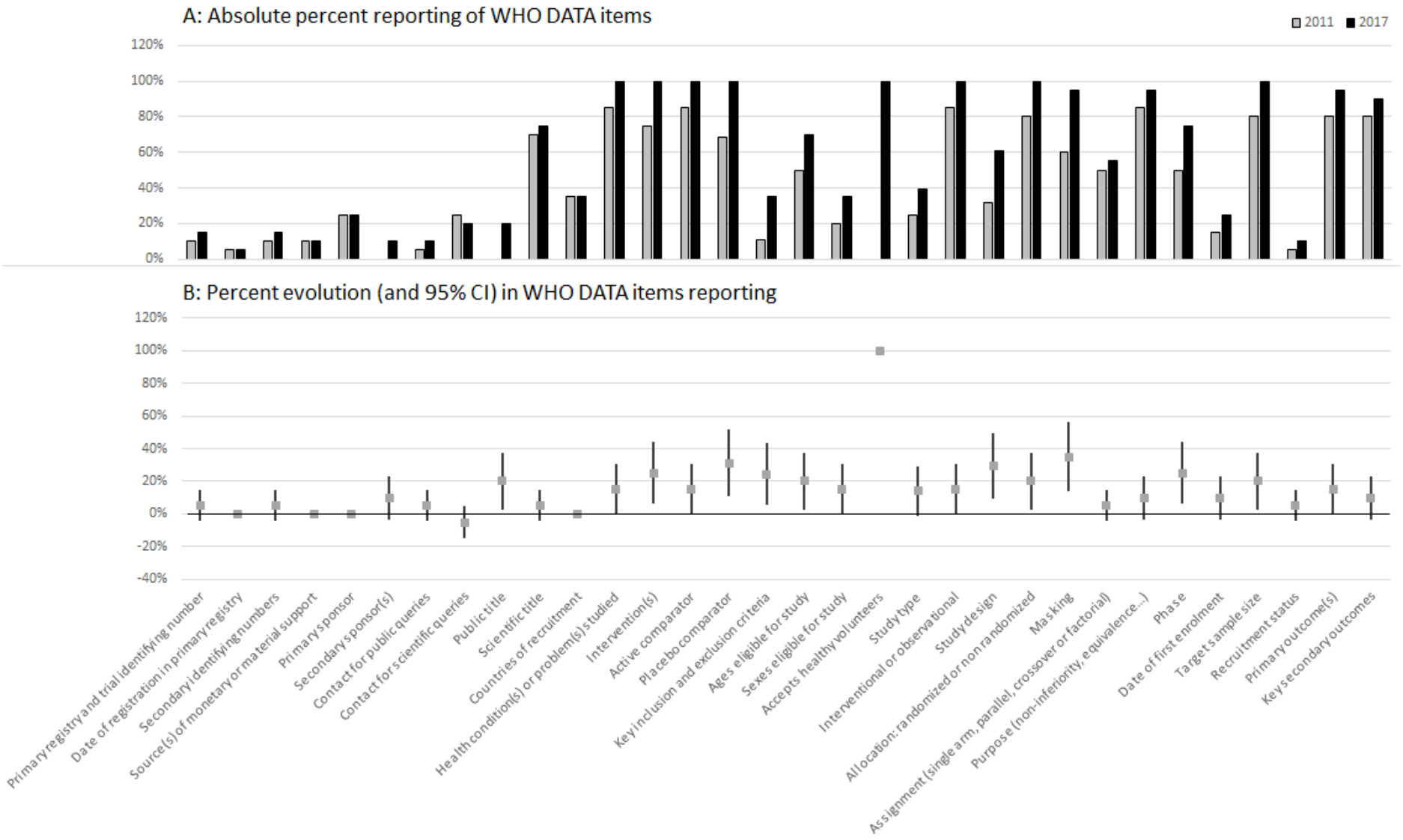
En dehors de ces protocoles, les résumés sont présentés sous de multiples formes (synopsis, tableaux, résumés, synthèses…). En général il s'agit davantage d'un résumé portant sur le sujet, les objectifs et les méthodes, et bien souvent les données administratives sont manquantes.

La faible amélioration constatée sur les données de 2017 est plutôt à attribuer à l'augmentation des résumés disponibles, plutôt qu'à l'amélioration de leur exhaustivité.

Tableau 11 : Proportion des données du WHO data set, rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.

Items du WHO data set	**2011**	**2017**
Registre et numéro d'identification de l'essai	10%	15%
Date du premier enregistrement	5%	5%
Second numéro d'enregistrement	10%	15%
Source(s) de support financier et matériel	10%	10%
Premier promoteur	25%	25%
Second(s) promoteur(s)	0%	10%
Contact pour les requêtes publiques	5%	10%
Contact pour les requêtes scientifiques	25%	20%
Titre public	0%	20%
Titre scientifique	70%	75%
Pays de recrutement	35%	35%
Problème de santé étudié	85%	100%
Intervention(s)	75%	100%
Traitement de comparaison	85%	100%
Placebo	69%	100%
Principaux critères d'inclusion et d'exclusion	11%	35%
Âge	50%	70%
Sexe	20%	35%
Admission de volontaires sains	0%	100%
Type d'étude	25%	39%
Interventionnelle ou observationnelle	85%	100%
Design de l'essai	32%	61%
Méthode d'allocation : randomisée ou non	*80%*	*100%*
Insu	*60%*	*95%*
Type d'assignement : groupes parallèles, crossover, factoriel	*50%*	*55%*
Objectif : non-infériorité, équivalence	*85%*	*95%*
Phase de l'étude	50%	75%
Date de la première inclusion	15%	25%
Taille de l'échantillon	80%	100%
Etat du recrutement	5%	10%
Critère de jugement principal	80%	95%
Principaux critères de jugement secondaires	80%	90%

Figure 9 : Evolution et intervalle de confiance, pour les données du WHO data set rapportées dans les protocoles des articles publiés en 2011 et 2017.



Item 3 : DIFFERENTES VERSIONS DU PROTOCOLE

« Date and version identifier »

Les différentes versions du protocole doivent être listées et datées. Ceci permet de ne pas commettre d'erreur en s'assurant de procéder avec les documents les plus récents.

Résultats dans le contexte :

Pour les articles publiés en 2011, les protocoles mis à disposition ne sont pas toujours les mêmes. Il s'agit tantôt de la version originale, tantôt de la version finale. Parfois même (et bien souvent) aucune précision n'est donnée. Les versions des protocoles lorsqu'elles sont listées apparaissent soit de manière sommaire au début du protocole, soit de façon plus détaillée, avec description des modifications et amendements, à la fin du protocole.

Pour les articles publiés en 2017, la plupart des annexes comprennent le protocole original, le protocole final, ainsi qu'un document reprenant toutes les modifications réalisées au cours des différentes versions. Cependant le listing des différentes versions n'est pas toujours rapporté et est bien souvent incomplet (notamment en ce qui concerne les dates où ont été effectués les amendements).

A noter, pour certains protocoles issus des articles de 2011 mais également de 2017, aucune date ne figure ; et on ne sait pas quand ont été rédigés les protocoles annexés par le NEJM.

Item 4 : FINANCEMENT

« Sources and types of financial, material, and other support »

Il s'agit de la description des moyens financiers et non financiers nécessaires à la réalisation de l'étude. L'énumération de leur source permet d'évaluer la faisabilité de l'étude et les éventuels conflits d'intérêt.

Globalement, il n'y a pas de consensus clair quant à la précision des données à fournir sur ces financements. Néanmoins quelques directives juridiques recommandent de fournir d'autres détails :

- Les montants monétaires accordés par chaque financeur.
- Le mécanisme de financement : par exemple fond de pension fixe ou par participants recrutés…
- Les bénéficiaires des financements : investigateur, département/ institut…

NB : En cas d'essai réalisé à l'initiative d'une industrie, le financement vient systématiquement de l'industrie en question. Néanmoins, les conflits d'intérêts avec les promoteurs, investigateurs et autres acteurs de l'étude sont à définir.

Nous avons pris le parti de découper cet item en 2 sous-items correspondant :

1. Au type de soutien et sa durée.
2. Aux intérêts déclarés pour le financeur

Résultats dans le contexte :

Type de soutien :

Présent et complet dans 25% des protocoles en 2011, 20% des protocoles en 2017.

Les paragraphes relevant les différents soutiens financiers se font rares.

Lorsqu'il s'agit d'études initiées par l'industrie, on peut facilement extrapoler en imaginant que l'industrie est la principale source financière et matérielle. Néanmoins les budgets ne sont

rarement (voir jamais) précisés, pas plus que les rémunérations prévues pour les centres et les investigateurs… Le laboratoire fournissant le médicament est très fréquemment nommé. Mais la plupart du temps la description en reste là.
La durée du soutien financier est quasi-absente. On peut à nouveau imaginer qu'il couvre l'intégralité de l'étude, mais rien n'est précisé.

Intérêts déclarés pour le financeur :

Présent et complet dans 0% des protocoles en 2011, 15% des protocoles en 2017.
On devine aisément l'intérêt présenté par le financeur lorsqu'il s'agit d'une étude industrielle. Mais la notion de conflit d'intérêt ne parait pas. Quelques protocoles rédigés après juillet 2013 font référence à leur site internet ou au lien vers leur déclaration officielle, sans donner de précision au sein de leur protocole.

Item 5a : AUTEURS

« Names, affiliations, and roles of protocol contributors »

Les individus ayant contribué au développement ou la rédaction du protocole doivent être cités et leur contribution détaillée.
La description doit comprendre :

- Le nom des contributeurs
- Leur affiliation
- Leur rôle dans le processus de développement du protocole.

Le but étant de pouvoir identifier clairement les différents auteurs, leur responsabilité et leur transparence. Ceci permet d'aider à identifier les conflits d'intérêt et de n'omettre aucun participant.

Résultats dans le contexte :
En 2011 comme en 2017, les auteurs à l'origine du protocole sont rarement nommés (que ce soit de façon individuelle ou qu'il s'agisse du nom de la section de recherche à l'origine de l'essai).

Item 5b : PROMOTEUR

« Name and contact information for the trial sponsor »

Le promoteur (« *sponsor* ») peut être défini par un individu, une compagnie, une institution ou une organisation.
Il engage sa responsabilité pour l'initiation et la conduite de l'étude.
Il ne s'agit pas forcément du financeur principal.
Son identification garantie la transparence et la responsabilité.

- Son nom
- Ses coordonnées : affiliation, adresse, numéro de téléphone
- Si possible, son numéro d'identification de l'organisme de réglementation.

Nous avons pris le parti, devant l'ambigüité des termes parfois utilisés dans les protocoles, de ne valider cet item que lorsque le rôle de « *sponsor* » n'était pas clairement attribué.

Résultats dans le contexte :

Il existe une forte ambiguïté quant à la nomination du promoteur dans les protocoles. Bien que le terme « *sponsor » / « sponsored* » soit présent de façon quasi-constante, son association à un nom, et d'autant plus à un contact, se fait très rare. (S'agit-il de l'investigateur principal ? Du financeur ? Du laboratoire pharmaceutique ou de l'institution académique à l'origine de l'étude ?)

En 2017, bien que cette définition semble mieux établie, le sponsoring est souvent attribué à un laboratoire pharmaceutique (pour les études industrielles), sans nommer de personne physique et sans fournir de contact.

Item 5c : PROMOTEUR ET BAILLEUR DE FONDS

« Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities »

Il s'agit de la description des rôles attribués au promoteur et au bailleur de fonds. Il existe un potentiel facteur de biais lorsque le parrain et/ou le financeur possède un conflit d'intérêt et qu'il joue un rôle influant dans la planification, la conduction ou le rapport de l'essai.

Il faut préciser le rôle et la responsabilité de chacun dans les activités suivantes :

- Ecriture du protocole
- Conception de l'étude : collecte, organisation, analyse et interprétation des données
- Ecriture du manuscrit
- Décision de publier les résultats

Résultats dans le contexte :

Comme la nomination du promoteur et du financeur de l'étude n'est pas toujours précise, leur rôle par extension n'est que rarement défini.

Item 5d : COMITES

« Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee) »

Nous avons pris le parti de séparer cet item en 4 sous-items afin de distinguer les différents comités décrits. En effet, en fonction du type d'étude envisagée, le recours à ces organismes n'est pas toujours requis.

1. Le centre de coordination :

   Il s'agit du comité chargé de faire le lien entre les différents centres où se mène l'étude. Il s'occupe de l'organisation et de la mise en place de l'étude dans chacun des sites.

   La mise en place d'un tel centre ne se conçoit que dans des études multicentriques. Nous estimons qu'en dessous de 3 centres, ce sous-item n'est pas applicable (NA).

2. Le comité de pilotage ou comité de direction :
   Il s'agit du comité chargé de piloter l'essai, c'est-à-dire de surveiller le déroulement de l'étude dans les différents centres et d'apporter des modifications ou rectifications en cas de problèmes.
   La mise en place d'un tel centre ne se conçoit que dans des études multicentriques. Nous estimons qu'en dessous de 3 centres, ce sous-item n'est pas applicable (NA).
3. Le comité d'arbitrage final ou comité d'adjudication :
   Ce comité est nécessaire lorsqu'il existe un doute sur le critère de jugement principal. Il s'agit d'un comité chargé d'identifier la survenue d'évènements. Il se base sur des critères objectifs pour affirmer ou infirmer la survenue d'un critère de jugement lorsque ce dernier n'est pas mesurable par des méthodes classiques (morts, effets indésirables…).
   Cet item est non applicable (NA), si les critères de jugement définis sont simplement mesurables et ne nécessitent pas d'arbitrage.
4. Equipe de gestion des données :
   Il s'agit de l'équipe en charge de la récupération et du stockage et de l'interprétation des données.

- Le protocole doit faire part de l'intervention ou non de ces différents comités.
- Il doit décrire les rôles et responsabilités de chacun dans l'élaboration de l'essai.
- Si connus, les noms des membres composant chaque comité.

Résultats dans le contexte :

Centre de coordination :

Présent et complet dans 50% des protocoles en 2011, 60% des protocoles en 2017.

Comité de pilotage ou comité de direction :

Présent et complet dans 50% des protocoles en 2011, 53% des protocoles en 2017.

Comité d'arbitrage final ou comité d'adjudication :

Présent et complet dans 60% des protocoles en 2011, 71% des protocoles en 2017.

Equipe de gestion des données :

Présent et complet dans 50% des protocoles en 2011, 50% des protocoles en 2017.

(Cet item fait référence à l'équipe interne de l'étude gérant le relevé, le stockage et l'interprétation des données ; et non au *Data Safety and Monitoring Committee*, équipe indépendante, évaluée dans l'item 21a.)

L'intervention des différents comités sus-notés n'est pas toujours précisée. Lorsqu'il en est question leur rôle est souvent brièvement défini.

Lorsqu'ils sont mentionnés, la composition de chaque comité n'est pas précisée, le nombre d'intervenant et leur nom notamment ne sont jamais donnés lorsqu'il s'agit du *« steering committee »* ou de la *« data management team »*. La composition de « l' *adjudication committee »* est parfois mieux définie. En ce qui concerne la coordination des essais, il est rare que le rôle du centre de référence soir précisé. Le rôle de coordination est souvent imparti à une seule personne (investigateur, infirmière, coordinateur), mais alors la mission en elle-même n'est pas bien précisée.

Introduction : le rationnel et le design de l'essai

Item 6a : CONTEXTE ET JUSTIFICATION

« Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention »

Il s'agit de justifier, d'un point de vue éthique et scientifique, la pertinence de l'essai. L'introduction du protocole doit mettre en lumière l'état actuel des connaissances sur un sujet donné et en extraire une nouvelle question. Cette question étant le postulat de base de l'étude entreprise. Elle doit reposer sur les ressources en ligne, tel que les registres d'essais, les bases de données de résultats et les sites des organismes de réglementation.

La revue de la littérature doit reprendre les effets potentiels connus et attendus des interventions étudiées (efficacité et risque), afin de permettre aux différents intervenants dans l'essai de juger de son intérêt et de sa sécurité.

Pour ce faire, il est fortement recommandé de s'appuyer sur une revue systématique mise à jour. Elle peut être préexistante ou réalisée en vue de cette nouvelle étude. Dans chacun des cas, les recherches citées/utilisées doivent être identifiées dans le protocole.

Nous avons décidé de diviser cet item en 2 sous-items :

1. Le premier portant sur le contexte et les motivations éthiques et scientifiques de l'essai,
2. Le second sur la citation d'une revue de la littérature ou méta-analyse récente, permettant une mise à jour des données concernant les interventions étudiées.

En effet, si le premier semble être systématiquement présent, le second est parfois douteux. Une revue complète, récente et définie comme telle, s'impose pour appuyer les motivations et bénéfices attendus de l'étude. Malgré la quantité de références incluses dans l'essai, s'il n'est pas spécifié qu'il s'agit d'une réelle « revue systématique » ou « méta-analyse », l'item ne peut être validé. En effet, l'omission volontaire ou involontaire de données ne peut être écartée…

Résultats dans le contexte :

Contexte et motivations éthiques et scientifiques de l'essai :

Présent et complet dans 90% des protocoles en 2011, 100% des protocoles en 2017.

Le contexte clinique et les données sur les traitements évalués sont majoritairement bien abordés au début de chaque étude, au sein de l'introduction *(« background and rationale »)*

Citation d'une revue de la littérature ou méta-analyse récente :

Présent et complet dans 55% des protocoles en 2011, 70% des protocoles en 2017.

Bien souvent, le panel des articles cités semble conséquent, néanmoins la référence à une « revue systématique » ou une « méta-analyse » n'est pas constante. On constate cependant une légère amélioration en 2017.

Item 6b : CHOIX DU COMPARATEUR

« Explanation for choice of comparators »

Le choix du comparateur a des implications importantes : d'un point de vue éthique, mais également dans le recrutement et l'interprétation des résultats d'un essai. Il est conseillé

d'utiliser un *gold standard* afin de ne pas mettre en danger la sécurité des participants, mais aussi de démontrer un bénéfice réel en comparaison aux interventions déjà existantes et ayant démontré leur efficacité.

Du choix du comparateur dépend également le type d'étude réalisé (supériorité, non-infériorité).

Nous avons décidé de diviser cet item en 2 sous-items :

1. L'explication sur le choix du comparateur,
2. La citation d'une revue systématique ou d'une méta-analyses récente, justifiant ce choix. Nous avons estimé que la notion de « traitement de référence » ne suffit pas, et doit être actualisée en fonction des données actuelles de la science.

Résultats dans le contexte :

Explication concernant le choix du comparateur :

Présent et complet dans 45% des protocoles en 2011, 85% des protocoles en 2017.

Citation d'une revue de la littérature ou méta-analyse récente :

Présent et complet dans 15% des protocoles en 2011, 30% des protocoles en 2017.

L'explication sur le choix du comparateur est très inconstante au sein des protocoles issus de 2011. Elle reste extrêmement succincte en 2017. Il est souvent uniquement stipulé qu'il s'agit du « traitement de référence », habituellement recommandé ou utilisé dans le centre de l'étude.

Les références à des « revues systématiques » ou des « méta-analyses » sont encore trop rares. Certains protocoles font référence aux recommandations de telle ou telle instance ou au *gold standard*, mais les études sur lesquelles reposent ces données ne sont ni citées, ni mises à jour.

Item 7 : OBJECTIFS

« Specific objectives or hypotheses »

Les objectifs de l'étude reflètent les questions scientifiques auxquelles l'essai tente de répondre. Ils sont étroitement liés à la conception de l'étude et les méthodes analytiques choisies.

Un objectif est généralement présenté dans des termes neutres, ne préjugeant pas de l'effet prévu ; tandis qu'une hypothèse prédit l'effet que l'on tente de démontrer par l'étude.

Résultats dans le contexte :

Les objectifs et hypothèses, qui sont à la base de chaque étude, sont constamment expliqués au cours d'un chapitre dédié, dans tous les protocoles.

Item 8 : CONCEPTION DE L'ESSAI

« Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory) »

Nous avons décidé de séparer cet item en trois sous-items, correspondant :

1. Le type d'étude : en groupes parallèles, en cross over, analyse factorielle ou simple groupe
2. Le ratio d'allocation
3. Le type d'analyse (« *framework* ») : étude de supériorité, d'équivalence, de non infériorité ou explorative.

Résultats dans le contexte :

Type d'étude :

Présent et complet dans 70% des protocoles en 2011, 95% des protocoles en 2017.

Ratio d'allocation :

Présent et complet dans 65% des protocoles en 2011, 90% des protocoles en 2017.

Framework :

Présent et complet dans 100% des protocoles en 2011, 100% des protocoles en 2017.

Même si le design de l'étude est souvent bien expliqué, il n'est pas toujours complet. En 2011, la description pèche tantôt sur le déroulement de l'étude (groupes parallèles ? crossover ?), tantôt sur le ratio d'allocation. L'intégration fréquente de schéma explicatif dans les protocoles rédigés après juillet 2013 permet souvent de clarifier ces points.

En ce qui concerne le *framework*, les termes « étude de supériorité » ou « étude de non-infériorité », ne sont quasiment jamais utilisés. Cependant l'objectif, l'hypothèse et les méthodes statistiques utilisés permettent aisément de le déduire.

Méthode : participants, interventions et critères de jugement (« PICO »)

Item 9 : LIEU DE l'ETUDE

« Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained »

Une description de l'environnement dans lequel l'essai va être conduit est importante pour comprendre le contexte dans lequel l'effet a été étudié et si ces résultats sont extrapolables.

Au minimum doivent paraitre :

- Le ou les pays
- Milieu urbain ou rural
- Le nombre probable de sites d'études

Résultats dans le contexte :

Le ou les lieu(x) où se déroule l'étude manque de précision, notamment en cas d'étude multicentrique et internationale (plus fréquente sur les protocoles issus de l'année 2017). Il arrive très fréquemment que les pays où se déroule l'étude ne soient même pas listés.

D'autre part, le type de structure participant à l'étude est rarement défini. (Structures hospitalières ? Privées ? Publiques ? Universitaires ? Prises en charge ambulatoires ? Libérales ? En milieu urbain ? Rural ? …)

Item 10 : CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES PARTICIPANTS

« Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists) »

De ces critères dépend la validité externe de l'étude : sa généralisation et son applicabilité.

Ces critères s'appliquent à deux niveaux et sont donc de nouveau différenciés en deux sou-items :

1. La population étudiée : ils peuvent comprendre des données démographiques, l'état de santé, la sévérité des pathologies, les comorbidités, les autres traitements reçus, les procédures diagnostiques, etc.
2. Les intervenants : en particulier lorsque l'intervention étudiée est opérateur dépendante. Il est important de définir également des critères d'éligibilité pour recruter les opérateurs (chirurgiens, physiothérapeutes), mais également les centres de soins etc.

Résultats dans le contexte :

Pour la population étudiée :

Présent et complet dans 100% des protocoles en 2011, 100% des protocoles en 2017.

Sans aborder le degré de précision des critères d'inclusion et d'exclusion, tous les protocoles comprennent une partie définissant la population étudiée et ses critères d'éligibilité.

Pour les intervenants :

Présent et complet dans 33% des protocoles en 2011, 20% des protocoles en 2017.

Les études 'opérateur dépendantes' ne sont pas les plus fréquentes dans ces échantillons. Sur les 3 protocoles abordant une prise en charge interventionnelle en 2011 (psychiatrique ou chirurgicale), un seul avait décrit des critères pour élire ces intervenants. Un seul protocole sur les cinq concernés en 2017 fait de même.

Item 11a : DETAILS DE L'INTERVENTION DANS CHAQUE GROUPE

« Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered »

L'intervention doit être détaillée ou se référer à des documents facilement accessibles. Les intervenants de l'étude doivent pouvoir y accéder facilement. A terme, ceci permet également aux professionnels de santé et aux auteurs de revues systématiques de pouvoir réutiliser ces données.

En général, la description doit comprendre :

- Le déroulement de l'intervention avec suffisamment de détails pour qu'elle soit réplicable.
- La description des intervenants dans la délivrance de ses soins.
- La période d'administration des soins.

En cas d'utilisation de médicaments, substances biologiques ou placebos, le protocole doit spécifier :

- Le nom générique
- Le fabricant
- Ses composants
- La voie d'administration
- La dose utilisée (comprenant la titration et la vitesse d'administration si applicable)

Lorsqu'il s'agit d'une intervention non médicamenteuse, la description est plus complexe et requiert plus de détails quant au cadre où se situe l'étude et au recrutement des intervenants.
Nous avons décidé de séparer cet item en quatre sous-items, correspondant :

1. Au déroulement de l'intervention ;
2. Aux personnes intervenant dans l'administration des soins ;
3. A la date et à la durée d'administration des soins ;
4. A la description des médicaments.

Résultats dans le contexte :

Déroulement de l'intervention :

Présent et complet dans 85% des protocoles en 2011, 85% des protocoles en 2017.

Personnes participantes à l'intervention :

Présent et complet dans 75% des protocoles en 2011, 80% des protocoles en 2017.

Date et durée d'administration :

Présent et complet dans 95% des protocoles en 2011, 85% des protocoles en 2017.

Description des médicaments :

Présent et complet dans 70% des protocoles en 2011, 79% des protocoles en 2017.

La plupart des protocoles accordent une grande importance à la description de l'intervention. Pris séparément, chaque sous-item semble globalement respecté. Néanmoins pour un protocole donné, il arrive fréquemment que l'une ou l'autre des informations vienne à manquer.

Item 11b : MODIFICATIONS

« Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease) »

Dans certaines situations, des patients sont amenés à changer de groupe d'allocation, voire à quitter l'étude (amélioration ou aggravation de l'état de santé, manque d'efficacité du traitement, survenue de complications ou d'effets indésirables ou retrait du consentement du patient...).

- Ces aléas doivent être anticipés et des critères doivent être préalablement établis pour valider la décision de modifier ou d'arrêter un traitement pour une personne donnée.

Résultats dans le contexte :

Les critères pour modifier ou arrêter un traitement, ainsi que la procédure pour ce faire, sont souvent bien décrits dans les protocoles.

Item 11c : OBSERVANCE

« Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests) »

L'observance correspond à la faculté des participants à suivre le rôle qui leur est imparti. Ils doivent suivre leur traitement jusqu'à la fin de l'essai, adhérer au protocole et participer à la récupération des résultats.

Il n'existe pas de consensus quant au niveau minimal d'observance requis pour une étude. Néanmoins celle-ci est gage de qualité et un haut niveau de perdu de vue peut être associé à

une mauvaise tolérance ou un manque d'efficacité du traitement testé, aussi ce point ne doit pas être négligé et doit être pris en compte dans l'interprétation des données. En outre, l'observance à un traitement durant un essai est souvent superposable à celle retrouvée dans la vie réelle.

- Le protocole doit décrire sa procédure pour augmenter l'observance et le suivi des patients.

Résultats dans le contexte :
Beaucoup de protocoles décrivent les mesures mises en place pour augmenter l'observance des participants et pour la quantifier. Même s'il ne s'agit que de téléphoner aux participants lorsqu'ils manquent à l'appel ou de les encourager verbalement à prendre leur traitement.

Item 11d : SOINS CONCOMITANTS

« Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial »

Dans un essai contrôlé, les deux groupes étudiés doivent être comparables en tous points et ne se différencier que par l'intervention pour laquelle ils ont été randomisés.
Pour éviter les biais de "co-intervention", la prise en charge doit être identique en tous points chez les deux groupes.

- Pour renforcer la comparabilité des différents groupes, le protocole doit lister les soins et interventions concomitantes acceptés ou prohibés.

Résultats dans le contexte :
Un paragraphe est souvent dédié aux soins concomitants prévus, autorisés ou au contraire contre-indiqués durant l'essai.

Item 12 : CRITERES DE JUGEMENT

« Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended »

Les critères de jugements principaux et secondaires doivent être décrits. Pour être rationnel, un résultat doit être validé, reproductible, pertinent et sensible au changement dans la pathologie étudiée.
Le protocole doit comprendre :

- Les mesures spécifiques : données récupérées directement auprès des participants, servant de bases à l'étude (score, mortalité, mesure…)
- Les analyses métriques : format sous-lequel les données sont utilisées (par exemple, variable d'une donnée ou donnée à la fin de l'étude ou bien après un temps T…)
- Les méthodes d'agrégation : format des mesures pour chaque groupe (moyenne, proportion…)
- Le temps de recueil (*« timepoint »*) de chaque critère

Nous avons pris le parti de séparer cet item en 2 sous-items :

1. Le premier comprenant la description du critère de jugement
2. Le second comprend l'explication concernant sa pertinence et les critères de mesure utilisés (éventuellement référence lors d'utilisation de questionnaire, données utilisées pour l'arbitrage lors de la survenue d'évènement…).

Résultats dans le contexte :

Description du critère de jugement :

Présent et complet dans 95% des protocoles en 2011, 100% des protocoles en 2017.

Explication concernant sa pertinence et les critères de mesures utilisés :

Présent et complet dans 65% des protocoles en 2011, 80% des protocoles en 2017.

Il arrive qu'il n'existe aucune information concernant le choix du critère de jugement.

L'explication, même si elle est n'est pas toujours très explicite au sein de la section décrivant les critères de jugement, est souvent retrouvée dans la partie introductive concernant le contexte, la maladie, ses complications et le bénéfice à escompter des thérapeutiques (notamment en cas de critère factoriel). Les références aux outils de mesure, et notamment aux questionnaires, sont également présentes dans les chapitres dédiés aux récupérations des résultats *« assessment ».*

Item 13 : ORGANISATION DANS LE TEMPS

« Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended »

Un calendrier clair et concis reprenant la chronologie des différentes étapes doit être préalablement établi. Un schéma type diagramme des flux ou autre est fortement recommandé.

Les informations doivent porter sur :

- Le recrutement : le début et la durée de l'inclusion des participants avec évaluation des critères d'éligibilité.
- L'intervention : le calendrier des visites, le temps imparti aux différentes phases, la durée prévue de l'étude.
- L'évaluation : les dates prévues pour récupérer les données à analyser.

Cet item a été découpé en deux sou-items :

1. Explication du déroulement de l'étude et de la procédure à suivre pour chaque patient
2. Présence ou non d'un schéma ou tableau récapitulatif

Résultats dans le contexte :

Explication du déroulement de l'étude et de la procédure à suivre pour chaque patient :

Présent et complet dans 95% des protocoles en 2011, 90% des protocoles en 2017.

Présence ou non d'un schéma ou tableau récapitulatif :

Présent et complet dans 85% des protocoles en 2011, 90% des protocoles en 2017.

L'organisation de la prise en charge des participants dans le temps est souvent bien décrite, et associée à un tableau récapitulatif clair, comprenant le recrutement, le screening, la randomisation, l'intervention et les visites de suivi avec récupération des résultats.

Item 14 : ESTIMATION DU NOMBRE DE PARTICIPANTS

« Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations »

Le nombre de participants à inclure doit être calculé de manière scientifique, ou à défaut estimé en fonction de données rationnelles. Le protocole doit comprendre :

- La taille de l'échantillon pour chaque groupe (en anticipant les pertes de données),
- Les méthodes statistiques utilisées pour cette estimation : unilatérale, bilatérale… (si binaire : le risque dans le groupe contrôle et dans le groupe actif (ou RR ou RRR), si factoriel : nombre d'évènements à avoir (*event driven design),* si continu : delta et la variabilité du delta entre les groupes…)
- Le critère de jugement pour lequel a été déduit ce nombre (a priori critère de jugement principal)
- Les valeurs de références retrouvées dans les autres études
- Le risque alpha retenu
- La puissance de l'étude.

Résultats dans le contexte :

Le calcul de la taille l'échantillon associé aux références et aux données statistiques utilisées pour l'évaluer sont souvent bien rapportés dans les protocoles, plus souvent au sein de la partie statistique.

Item 15 : STRATEGIE POUR OBTENIR SUFFISAMMENT DE PARTICIPANTS

« Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size »

Il s'agit des stratégies mises en place pour obtenir un nombre suffisant de participants dans chacun des groupes de l'étude. Le protocole doit prévoir :

- Où les participants vont être recrutés
- Par qui
- Quand
- Comment
- Eventuellement, le taux de recrutement envisagé, la durée prévue du recrutement, l'organisation prévue pour ce faire, et les incitations financières éventuelles vis-à-vis des investigateurs ou des participants.

Résultats dans le contexte :

Il est rare que les protocoles mentionnent leurs stratégies afin de recruter suffisamment de patients. Le nombre de sites contactés pour la mise en place de l'étude et la durée prévue de recrutement sont plus fréquemment spécifiés dans les protocoles issus de 2017. Néanmoins, la « publicité » faite autour de l'essai ou bien les avantages offerts aux participants de l'étude ne sont pas précisés.

Il n'est quasiment jamais précisé où, par qui, quand et comment a lieu le recrutement.

Méthode : randomisation et insu

Item 16a : GENERATION DE LA SEQUENCE

« Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions »

Pour décrire le processus de randomisation, le protocole doit spécifier :

- La méthode de génération (table de randomisation, génération par un ordinateur...)
- Le ratio d'allocation (équilibré ou non)
- Le type de randomisation et les raisons pour lesquelles il a été retenu (simple, stratifié, restrictif, minimisation...)
- Si applicable, les facteurs utilisés pour la randomisation (sexe, stade de la maladie...)

NB : Lors d'une randomisation restrictive, certains détails ne doivent pas paraitre dans le protocole afin de réduire la prédictibilité de la séquence de randomisation (ces données peuvent paraitre dans un document annexe dont l'accès est limité, par exemple la génération des blocs de permutation, la taille de ces derniers et comment elle est définie). Idem pour certains détails concernant la minimisation.

Résultats dans le contexte :

La génération de la séquence d'allocation n'est pas toujours expliquée. Sont souvent omis : l'outil générant la séquence, le ratio d'allocation, l'utilisation ou non de blocs de permutation, les paramètres de stratifications…

En 2017, l'utilisation d'une « *interactive voice and web response system* » IVRS/IWRS s'est généralisée. Bien que plusieurs protocoles expliquent encore, malgré ce système d'implémentation, les outils utilisés pour créer/générer l'allocation (par exemple *« using the GSK validet randomisation software RandAll »*), la plupart des protocoles utilisant ce procédé en restent là et ne donnent plus de précision sur la génération des séquences.

Item 16b : DISSIMULATION DE L'ALLOCATION

« Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned »

Le protocole doit décrire le mécanisme mis en œuvre pour dissimuler l'allocation (par exemple l'utilisation d'enveloppes opaques).

Résultats dans le contexte :

A l'inverse, l'utilisation de l'IVRS/IWRS a permis d'améliorer la dissimulation de l'allocation. La procédure permettant d'allouer un patient à telle ou telle intervention tout en préservant la dissimulation de l'allocation s'est simplifiée.

Item 16c : MISE EN OEUVRE

« Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions »

Le protocole doit préciser :

- Qui génère les séquences d'allocation
- Qui enrôle les participants
- Qui assigne les participants à telle ou telle intervention

Ceci afin de vérifier qu'il n'existe pas de biais dans la randomisation, en précisant les mécanismes employés pour minimiser le risque que ces derniers n'aient pas accès à la liste d'allocation.

Résultats dans le contexte :

Le personnel intervenant dans le recrutement, la génération de l'allocation et l'assignement des patients est souvent mal défini, aussi bien dans les protocoles issus de 2011 que de 2017.

Item 17a : AVEUGLE

« Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how »

Il doit paraître explicitement qui est "en aveugle" ou "masqué" et la comparabilité des interventions pour maintenir l'aveugle.

Nous avons décidé de séparer cet item en quatre sous-items, correspondant :

1. A la population étudiée
2. Aux personnes délivrant les soins
3. Aux personnes relevant les résultats
4. Aux personnes analysant les données

Résultats dans le contexte :

Population de l'étude :

Présent et complet dans 90% des protocoles en 2011, 95% des protocoles en 2017.

Personnes administrant les soins :

Présent et complet dans 90% des protocoles en 2011, 95% des protocoles en 2017.

Personnes récupérant les résultats :

Présent et complet dans 60% des protocoles en 2011, 95% des protocoles en 2017.

Personnes analysants les données :

Présent et complet dans 60% des protocoles en 2011, 100% des protocoles en 2017.

Dans les protocoles, il est souvent bien précisé si la procédure est réalisée en aveugle ou non, notamment pour les patients, les investigateurs. L'information est moins fréquente en ce qui concerne les personnes relevant les résultats de l'étude et celles évaluant le critère de jugement (comité d'attrition). En 2017 ces derniers points s'améliorent, avec l'utilisation plus fréquente de comité d'arbitrage indépendant à l'étude. Permettant de maintenir plus facilement l'aveugle tout au long de l'intervention et de la récupération des données ; ou au

contraire, une analyse en aveugle lors d'une étude ouverte dont le critère de jugement est objectif.

Item 17b : LEVEE DE L'AVEUGLE

« If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial »

Il faut prévoir :

- Les circonstances où l'aveugle peut être levé, notamment si la sûreté du participant est mise en jeu.
- La procédure à suivre dans ce type de situation.

Résultats dans le contexte :

En général, les critères motivant la levée de l'aveugle et la procédure à suivre sont souvent bien décrits. Ces données manquent surtout lorsque seuls les comités d'évaluation sont aveuglés, l'intervention en elle-même étant réalisée de « façon ouverte », on peut imaginer qu'il n'y ait pas besoin de lever l'aveugle en cas de complication.

Méthode : récupération, gestion et analyse des données de l'étude

Item 18a : RECUPERATION DES DONNEES

« Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol »

Le processus d'acquisition et d'enregistrement des données doit être prédéfini et standardisé. La qualité des données dépend en partie de la fiabilité, de la validité et de la réactivité des instruments de mesure.

Nous avons décidé de séparer cet item en trois sous-items :

1. Le personnel relevant les données
2. Les méthodes d'acquisition et d'enregistrement (instrument de mesure validé...)
3. Les mesures envisagées pour augmenter la qualité des données (doubles prises, entrainement du personnel...)

Résultats dans le contexte :

Personnes récupérant les résultats :

Présent et complet dans 70% des protocoles en 2011, 65% des protocoles en 2017.

Méthode utilisée :

Présent et complet dans 85% des protocoles en 2011, 95% des protocoles en 2017.

Mesures mises en place pour augmenter la qualité des données :

Présent et complet dans 65% des protocoles en 2011, 70% des protocoles en 2017.

La procédure pour récupérer les données, même si elle est souvent bien décrite, n'est pas complète. Bien souvent les intervenants ne sont pas décrits. (S'agit-il de l'investigateur, d'une

infirmière ou de quelqu'un nommé par l'investigateur ? Est-ce la même personne qui relève les résultats et qui les retranscrit dans les Case Report ?)
D'autre part, peu de précisions sont fournies quant aux mesures mises en place pour améliorer la qualité des données. Elles se limitent bien souvent à l'intervention d'un comité de surveillance, dont le rôle est d'effectuer une révision régulière des bases de données.

Item 18b : RETENTION DES DONNEES

« Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols »

Un plan doit prévoir :

- La rétention des participants : méthode mise en œuvre pour augmenter leur observance et donc à la récupération des résultats (critère déjà exploré dans l'item 11c et donc non inclus dans la cotation cet item)
- La définition de la population étudiée : critères pour définir si le patient a ou non suivi le traitement et intégration dans les résultats finaux (critère déjà exploré dans l'item 20c et donc non inclus dans la cotation de cet item)
- Les données à récupérer lorsqu'un patient se retire de l'étude, pour raison personnelle ou sur décision de l'investigateur, la poursuite ou non du suivi du recueil des données.

Résultats dans le contexte :

Les protocoles prévoient, en majorité, des mesures prévues pour récupérer les données chez les personnes non-observantes ou en fenêtre thérapeutique, afin de connaitre les raisons de leur sortie de l'étude. Un suivi est parfois prévu, spécifique ou identique à celui des autres participants.

NB : Les méthodes de « rétention des participants » sont analysées dans l'item 11c. La définition des populations est explorée dans l'item 20c.

Item 19 : GESTION DES DONNEES

« Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry ; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol »

Le protocole doit décrire :

- Le processus de report des données et de codage
- Les mesures pour augmenter leur qualité (comprenant également la sécurisation des données pour en limiter l'accès, leur stockage)
- Éventuellement les références aux types de pratiques utilisées.

Résultats dans le contexte :

La gestion des données, notamment l'utilisation de *Case Reports*, leur envoi, leur stockage et leur sécurisation sur une banque de données centralisée est souvent bien décrite. On constate néanmoins une régression sur les protocoles issus de 2017. Les précisions sur les systèmes de sécurisation sont manquantes, notamment les modalités pour accéder et remplir les formulaires informatiques (restriction d'accès ?).

Item 20a : RESULTATS

« Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol »

Il s'agit du choix des méthodes statistiques pour analyser les données des différents critères de jugement.

Pour éviter l'inflation des taux positifs, il ne faut pas multiplier les méthodes statistiques à partir d'une base de données mais définir au préalable la technique la plus adaptée au type d'étude.

Résultats dans le contexte :

La méthode statistique utilisée pour étudier les critères de jugement est souvent bien décrite. On la retrouve même de façon constante au sein de protocoles issus de 2017. D'autres parts, le NEJM joint de façon quasi systématique les plans d'analyse statistiques aux protocoles annexés.

Item 20b : ANALYSES COMPLEMENTAIRES

« Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses) »

Il s'agit des méthodes utilisées pour toutes analyses complémentaires :

- Analyse en sous-groupe : afin de définir s'il existe des catégories de participants pour lesquels le traitement semble plus efficace. Les critères pour définir ces sous-groupes doivent être préalablement définis.
- Ajustement : les variables d'ajustement doivent être prédéfinies, ainsi que la manière utilisée pour manipuler les variables continues.

Résultats dans le contexte :

Les analyses complémentaires ne sont que partiellement décrites en 2011 ; peut-être car non réalisées mais ceci n'est pas précisé. Tandis qu'elles sont presque constamment retranscrites au sein des protocoles rédigés après juillet 2013.

Item 20c : GESTION DES DONNEES MANQUANTES

« Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation) »

La gestion des données manquantes et des problèmes d'observance du protocole est différente en fonction de l'intention de l'étude. S'il s'agit d'une étude en intention de traiter, tous les participants doivent être inclus dans l'analyse, y compris s'ils n'ont pas reçu l'intervention initialement prévue, et les données sont rattachées à leur groupe de randomisation. En cas d'analyse per-protocol, seules les données issues des interventions complètes et bien menées sont prises en compte.

- Quels participants sont pris en compte dans les évaluations statistiques et dans quel groupe.
- Quelle méthode est utilisée pour intégrer ou non les données manquantes.

Résultats dans le contexte :

En général, il est bien spécifié si l'essai est réalisé en intention de traiter ou per protocole. La population étudiée est souvent bien décrite dans les protocoles. Cependant, les informations concernant la gestion des données manquantes ne sont pas toujours très complètes au sein des protocoles de 2011.

On constate une réelle amélioration en 2017, puisque ces données sont retrouvées dans la totalité des protocoles. Ces informations ne sont parfois décrites que succinctement dans le protocole qui fait alors référence à son plan d'analyse statistique. Mais ce dernier étant fourni de façon quasi-systématique, l'intégralité des données peut être retrouvée aisément.

Méthode : suivi des patients dans l'étude

Item 21a : COMITE DE SURVEILLANCE DES DONNEES

« Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed »

Dans certains essais, il est important de prévoir une inspection périodique des données accumulées pour chaque groupe. Le rôle principal du comité de surveillance des données est d'analyser les données en cours d'étude afin de déterminer si l'essai doit être modifié ou arrêté (évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement et si besoin ajuster la taille de l'échantillon, la durée de l'étude). Ce comité ne doit pas avoir de pouvoir exécutif, il doit être indépendant du promoteur et des investigateurs, il doit être indemne de tout conflit d'intérêt. Il communique juste ses délibérations au comité de pilotage ou au promoteur qui prend en charge la suite de l'étude.

La décision d'avoir un comité de surveillance est influencée par de multiples critères (taille de l'échantillon, durée de l'étude, complexité des données, risque minime). En général, il existe par défaut, s'il n'est pas mis en place, il faut que le protocole en explique les raisons.

Nous avons décidé de séparer cet item en deux sous-items :

1. Le nom du comité de surveillance, ainsi que son rôle
2. Son degré d'indépendance.

Résultats dans le contexte :

Nom et rôle du comité de surveillance des données :

Présent et complet dans 80% des protocoles en 2011, 90% des protocoles en 2017.

Indépendance :

Présent et complet dans 60% des protocoles en 2011, 85% des protocoles en 2017.

Le recours à un comité de surveillance des données, même s'il n'est pas constant, est très fréquemment indiqué dans le protocole. Néanmoins, son degré d'indépendance n'est souvent pas précisé sur les protocoles issus de 2011. D'autre part la composition de ce comité n'est qu'exceptionnellement décrite.

Item 21b : ANALYSES INTERMEDIAIRES

« Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial »

Les analyses intermédiaires sont généralement réalisées dans les études ayant un comité de surveillance des données, une longue durée de recrutement et des résultats potentiellement graves. Elles constituent une ligne directive afin de savoir si l'essai doit être continué, modifié, ou arrêt précocement (pour bénéfice démontré, préjudice ou futilité). Ces analyses permettent également des réévaluer la taille de l'échantillon, modifier les proportions de patients distribués dans chaque groupe ou changer leurs critères d'éligibilité.

Des variantes statistiques permettent de réaliser ces analyses intermédiaires sans majorer le risque d'inflation du taux positif.

Le protocole doit donc comprendre un plan complet des analyses intermédiaires prévues :

- Les méthodes statistiques utilisées
- Qui réalisera ces analyses
- Quand seront-elles programmées (date ou indication)
- Si applicable, les critères statistiques et autres adoptés pour modifier ou adapter la conduite de l'essai.
- Qui aura accès aux résultats intermédiaires
- Qui aura l'autorité de modifier ou d'arrêter l'essai.

Nous avons décidé de séparer cet item en deux sous-items :

1. Description des analyses intermédiaires
2. Personne prenant la décision finale d'arrêter l'essai

Résultats dans le contexte :

Description des analyses intermédiaires :

Présent et complet dans 67% des protocoles en 2011, 88% des protocoles en 2017.

Personne prenant la décision finale d'arrêter l'étude :

Présent et complet dans 50% des protocoles en 2011, 70% des protocoles en 2017.

Au sein des protocoles issus de 2011, les analyses intermédiaires sont insuffisamment décrites et la moitié des protocoles ne précise pas qui prend la décision d'arrêter l'essai. Ces deux points s'améliorent significativement en 2017.

Item 22 : EVENEMENTS INDESIRABLES

« Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct »

Les évènements indésirables peuvent être prévus ou imprévus et ne sont pas toujours clairement liés à l'intervention. Leur étude est importante afin de déterminer s'il existe un lien de causalité.

Le protocole doit décrire :

- La procédure envisagée pour le recueil des données
- La fréquence de relevé des effets indésirables, le délai global de surveillance

- Les instruments de mesure utilisés et si connues leur validité et leur fiabilité.
- Les modalités pour informer chaque groupe des effets délétères observés (selon leur sévérité, la puissance du lien de cause à effet, leur possible anticipation ou traitement...)

Résultats dans le contexte :
L'évaluation de la sécurité et des évènements indésirables est quasiment constamment décrite et complète dans les protocoles.

Item 23 : AUDIT
« Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor »
Il s'agit d'évaluation externe des processus et des documents de l'essai, indépendante des investigateurs ou du promoteur. Elle a préservé l'intégrité de l'essai en ce qui concerne l'enrôlement des patients, leur consentement, leur éligibilité, leur répartition dans les groupes d'étude, leur observance, leur protection (incluant le rapport des évènements indésirables), et la complétude, la précision et ponctualité des recueils de données.
Si ces audits sont planifiés, le protocole doit décrire :

- Leur procédure,
- Leur fréquence,
- Les personnes investies et leur degré d'indépendance vis-à-vis des investigateurs et du promoteur.

Résultats dans le contexte :
La mise en place des audits, par des personnes internes et indépendantes à l'étude, n'est souvent pas décrite ou de façon très imprécise, sans précisions quant à leur fréquence ou leur procédure. Les différents intervenants, leur rôle et leur degré d'indépendance ne sont pas précisés.

Ethique et publication

Item 24 : APPROBATION ETHIQUE
« Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval »
Il s'agit de la revue et de l'approbation du protocole par des individus qualifiés, indépendants de l'équipe de recherche et ne présentant pas de conflit d'intérêt.

- Le protocole doit nommer l'instance par laquelle il a été approuvé.

Résultats dans le contexte :
En général l'approbation du protocole par un comité d'éthique est bien décrite en 2011 et devient systématique dans les protocoles rédigés après juillet 2013.

Item 25 : COMMUNICATION DES MODIFICATIONS DU PROTOCOLE

« Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators) »

En cas de modification du protocole initial, les amendements doivent être validés par les différentes parties, au même titre que le protocole initial.

Il est important que ces amendements soient revus par une instance indépendante, comme le REC/RIB, et décrits de façon transparente dans le rapport de l'essai.

Le protocole doit décrire la façon dont seront mis en œuvre ces amendements :

- Qui sera responsable de la décision de modifier le protocole,
- Comment seront communiqués les changements substantiels aux acteurs concernés.

Les différentes versions et amendements devront être clairement identifiés et datés.

Résultats dans le contexte :

La procédure menée pour prévenir tous les intervenants lors d'une modification du protocole est décrite dans seuls un tiers des protocoles de 2011 et la moitié de ceux de 2017. Des données sont parfois apportées de façon incomplète, spécifiant que les instances éthiques et administratives doivent être consultées, mais ne précisant pas la procédure quant à la communication des modifications aux différents centres de l'étude et aux participants.

Item 26a : QUI OBTIENT LES CONSENTEMENTS

« Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, anw »

Ceci inclue une information compréhensive (discussion, documentations écrites) auprès des potentiels participants, la confirmation qu'ils ont bien compris les tenants et aboutissants de la recherche (opportunité pour les participants de poser leur question) et l'assurance qu'ils sont d'accord pour participer volontairement.

Le protocole doit définir :

- à qui cette tâche sera accordée,
- et notamment le statu, l'expérience et la formation de ces intervenants (La notion d'investigateur ou personne nommée par l'investigateur semble suffisante pour justifier l'expérience des intervenants).

Résultats dans le contexte :

Bien qu'un paragraphe soit fréquemment dédié uniquement à l'obtention des consentements, il n'est souvent pas précisé qui aura la responsabilité de présenter l'étude et d'obtenir l'adhésion des participants. La plupart du temps, et au mieux, est nommé « l'investigateur ou une personne nommée par l'investigateur ». Le degré de formation de la personne délivrant l'information n'est jamais précisé.

Item 26b : ETUDES AUXILLIAIRES

« Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable »

Il s'agit de la réutilisation des données ou des matériels biologiques collectés pour d'autres études. Le consentement des participants est alors bien évidemment requis. Ces derniers peuvent choisir de ne pas rendre accessibles leurs données, en totalité ou en partie, ou selon certaines conditions.
Le protocole doit décrire le processus pour :

- Informer les participants sur l'utilisation de banque de données ou "biobanque",
- Acquérir leurs consentements pour la réutilisation de leurs données.

Résultats dans le contexte :
En 2011, il n'est que rarement précisé si des études auxiliaires nécessitent le consentement additionnel des participants. La plupart des protocoles ne mentionnent pas d'étude auxiliaire envisagée. Cependant lorsqu'une analyse complémentaire est prévue notamment à visée génétique, seul un tiers des protocoles mentionnent l'obtention de consentements spécifiques.
On constate une franche amélioration en 2017, puisque la totalité des études concernées précisent la nécessité d'obtenir des consentements additionnels.

Item 27 : GESTION DES INFORMATIONS PERSONNELLES
« How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial »
Le protocole doit décrire les moyens mis en œuvre pour :

- La collecte des données personnelles,
- Leur sécurisation,
- Leur stockage.
- Eventuellement, comment est maintenue la confidentialité lors de la transmission des données au promoteur et co-investigateurs.

Résultats dans le contexte :
La confidentialité vis-à-vis des données personnelles des participants n'est pas toujours précisée. Les modalités de mises en œuvre sont souvent très succinctement décrites. On constate néanmoins une amélioration dans les protocoles issus de 2017, où un chapitre est régulièrement dédié à ce sujet.

Item 28 : INTERETS FINANCIERS OU CONCURRENTS
« Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site »
La notion d'intérêts concurrents n'est pas en soi gage de malfaçon, tant que l'étude est bien menée et facilite la transparence des résultats et des potentiels biais.
Le protocole doit cependant établir :

- Une liste des différents intérêts présentés par chaque investigateur,
- Le type de financement : salaires, subventions, actions, honoraires, paiement en tant que consultant...

- Les intérêts non financiers : comité académique, relations personnelles ou professionnelles, ou toutes autres affiliations...

Résultats dans le contexte :
La notion de conflit d'intérêt n'apparait dans aucun des protocoles issus de 2011. Les protocoles de 2017 n'abordent que rarement le sujet et renvoient généralement aux déclarations officielles ou site internet de l'entreprise sans donner de précision au sein même du protocole.

Item 29 : ACCES AUX DONNEES
« Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators »
Le protocole doit identifier les individus de l'essai à qui l'accès à l'intégralité des données est accordé. Les restrictions imposées aux investigateurs de l'étude devraient être explicitement décrites.

Résultats dans le contexte :
Les modalités d'accès aux données et surtout les restrictions d'accès à la data base sont rarement précisés dans les protocoles, aussi bien en 2011 qu'en 2017.

Item 30 : FOND DE COMPENSATION
« Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation »
Il est important de prévoir quels soins concomitants ou ultérieurs pourraient être nécessaires pour les participants dans le cadre de leur participation à l'essai, notamment en cas de survenue d'évènements indésirables. Les investigateurs et le promoteur doivent prévoir des fonds afin de prendre en charge tous ces besoins.
La déclaration d'Helsinki stipule que le protocole doit décrire les arrangements prévus afin que les participants puissent avoir accès à l'intervention ayant finalement démontré son bénéfice, ainsi qu'aux autres soins appropriés.

- Plan pour fournir ou payer les soins concomitants durant l'essai,
- Identification de de toute intervention, avantage ou autre soin étant prodigué,
- Aux participants ainsi qu'à la population accueillant l'étude,
- Plan de compensation en cas de survenue d'évènement indésirable.

Résultats dans le contexte :
Peu de protocole mentionnent la prévision ou non de fond de compensation, d'indemnisation ou d'assurance pour les participants à l'étude. La prise en charge des patients souffrant d'effets indésirables secondaires à l'intervention n'est jamais précisée. Les rares protocoles abordant le sujet font avant tout part de leur souscription à une assurance prévue à cet effet.

Item 31a : PLAN DE COMMUNICATION

« Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions »

Le protocole doit décrire le plan de dissémination des résultats de l'étude :

- Méthode : publication dans un journal, registre d'essai, site internet,
- Délai pour approuver l'étude et soumettre son rapport,
- Description des résultats communiqués en fonction de leur ampleur ou de la direction de l'effet,
- Restrictions de publication et notamment les vétos accordés aux investigateurs concernant la publication des résultats.

Résultats dans le contexte :

Bien qu'un paragraphe soit souvent dédié à la publication des résultats, un plan de dissémination des données n'est prévu que dans un quart des protocoles de 2011 et à peine plus de la moitié des ceux de 2017. Les restrictions de publication sont rarement précisées, un droit de véto est souvent accordé à tel ou tel responsable de l'étude sans plus de précision.

Item 31b : REDACTION DE L'ETUDE

« Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers »

The International Commitee of Medical Journal Editors a défini des critères de rédaction pour soumettre un manuscrit à la publication. Le plan prévu pour employer et financer le rédacteur de l'étude doit apparaitre dans le protocole et dans le rapport de l'article. L'écrivain doit être clairement nommé.

Résultats dans le contexte :

Il n'est que très rarement précisé qui aura la responsabilité de rédiger les résultats de l'étude.

Item 31c : ACCES AUX DONNEES COMPLEMENTAIRES

« Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code »

D'un point de vue éthique et scientifique, il est impératif que l'intégralité du protocole (ainsi que le rapport final de l'étude) soient accessibles au public.

Le protocole doit indiquer comment accéder :

- Au protocole de l'essai,
- Au rapport complet de l'étude,
- Au recueil de données des participants anonymisé,
- Aux codes statistiques ayant permis de générer les résultats.

Résultats dans le contexte :

La procédure pour accéder aux données complémentaires de l'étude n'est décrite dans aucun protocoles de 2011. Seul un protocole de 2017 s'engage à transmettre l'intégralité de ses données, sur demande, aux investigateurs intéressés par la réalisation d'études auxiliaires.

Item 32 : FICHE DE CONSENTEMENT

« Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates »

La déclaration d'Helsinki impose au minimum que chaque participant ait reçu une information adéquate :

- sur l'objectif de l'essai,
- sur les potentiels bénéfices et risques,
- sur leur droit de refuser de participer ou de se désister à tout moment,
- sur les affiliations aux institutions et les potentiels conflits d'intérêts des recherches,
- ainsi que sur les sources de financements.

Ces informations doivent être remises lors de la récupération des consentements.

La plupart du temps ces données sont résumées dans un document papier et en des propos adaptés, compréhensibles pour la population générale.

Résultats dans le contexte :

Les fiches de consentement ne sont que très rarement annexées dans les protocoles d'études.

Item 33 : MATERIEL BIOLOGIQUE

« Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable »

En cas de stockage ou d'analyse complémentaires prévu sur des supports biologiques (biopsies tissulaires, sang pour extraction d'ADN…) extraits durant l'étude, le protocole doit décrire :

- La collecte des matériels,
- Leur conservation, leur stockage,
- Leur évaluation,
- L'emplacement des dépôts,
- L'anonymisation des prélèvements afin de préserver la confidentialité.

Résultats dans le contexte :

La gestion du matériel biologique (prélèvement, anonymisation, stockage, analyse) est très incomplète dans les protocoles de 2011. Les précisions concernant l'anonymisation des prélèvements et la réalisation ou non d'une biobanque manquent de façon récurrente.

Ces informations sont plus complètes dans les protocoles de 2017, qui font souvent référence à un manuel des laboratoires (cependant non annexé) permettant d'accéder aux données complémentaires.

ANNEXE 2 : RESULTATS DE L'ECHANTILLON DES ESSAIS PUBLIES EN 2011 DANS LE NEJM - *Tableau 12*

Name of studies			Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms	Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation	Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age	A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media	Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator	Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta	Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males	Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation	Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia	Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes	Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation	A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele	Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children	Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery	Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia	Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD	Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1009492	10.1056/NEJMoa1004409	10.1056/NEJMoa0912254	10.1056/NEJMoa1007174	10.1056/NEJMoa1011376	10.1056/NEJMoa0912696	10.1056/NEJMoa0909537	10.1056/NEJMoa1003825	10.1056/NEJMoa1009290	10.1056/NEJMoa1007432	10.1056/NEJMoa1005419	10.1056/NEJMoa1005987	10.1056/NEJMoa1007994	10.1056/NEJMoa1008816	10.1056/NEJMoa1014379	10.1056/NEJMoa1009705	10.1056/NEJMoa1001508	10.1056/NEJMoa1010222	10.1056/NEJMoa1008378	10.1056/NEJMoa1010949	
Original protocol / 1srt posted date			2004 / oct. 2005	2008 / aug. 2008	2006 / sep. 2006	2007 / mar. 2006	2004 / apr. 2005	2004 / aug. 2005	? / aug. 2004	2008 / jan. 2007	2010 / aug. 2007	2007 / jul. 2007	2007 / dec. 2007	2007 / aug. 2005	2004 / sep. 2005	2002 / nov. 2005	2003 / may 2003	2008 / sep. 2006	sep. 2004 / jun. 2005	jul. 2004 / dec. 2005	may 2007/ nov. 2007	oct. 2005 / sep. 2005	
Industry / Academic			Industry	Industry	Academic	Academic	Academic	Academic	Industry	Industry	Industry	Industry	Academic	Academic	Industry	Industry	Academic	Academic	Industry	Academic	Industry	Academic	
Section/item	**Item No**	**Description**																					
Administrative information																							
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	10%
	1.1	*Study design*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	10%
	1.2	*Population*	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	75%
	1.3	*Intervention*	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	50%
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	25%
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	2b.1	*Brief structured summary*	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	80%
	2b.2	*All items from the WHO data set, see page 2*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Protocol version	3	Date and version identifier	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	40%
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	4.1	*Sources and types of financial, material, and other support*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	25%
	4.2	*Conflicts of interest or competing interests*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	10%
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	40%
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	15%
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	25%
	5d.1	*Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre (for at least 3 centers) 1 or 2 centers=NA*	0	0	NA	NA	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	50%
	5d.2	*Composition, roles, and responsibilities of the steering committee 1 or 2 centres=NA*	1	0	NA	NA	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	50%
	5d.3	*Composition, roles, and responsibilities of the endpoint adjudication committee*	1	NA	NA	0	0	NA	0	0	1	1	NA	1	1	1	1	NA	1	0	0	1	60%
	5d.4	*Composition, roles, and responsibilities of the data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	50%
Introduction																							
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	55%
	6a.1	*Description of research question and justification for undertaking the trial*	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%
	6a.2	*Including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention Is there a meta-analysis or a systematic review?*	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	55%
	6b	Explanation for choice of comparators	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15%
	6b.1	*Explanation for chose of comparators*	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	45%
	6b.2	*Including data from an up-to-date systematic review*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15%
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	55%
	8.1	*Study type*	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	70%
	8.2	*Allocation ratio*	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	65%
	8.3	*Framework*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%

Name of studies			Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms	Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation	Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age	A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media	Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator	Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta	Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males	Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation	Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia	Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes	Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation	A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele	Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children	Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery	Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia	Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD	Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1009492	10.1056/NEJMoa1004409	10.1056/NEJMoa0912254	10.1056/NEJMoa1007174	10.1056/NEJMoa1011376	10.1056/NEJMoa0912696	10.1056/NEJMoa0909537	10.1056/NEJMoa1003825	10.1056/NEJMoa1009290	10.1056/NEJMoa1007432	10.1056/NEJMoa1005419	10.1056/NEJMoa1005987	10.1056/NEJMoa1007994	10.1056/NEJMoa1008816	10.1056/NEJMoa1014379	10.1056/NEJMoa1009705	10.1056/NEJMoa1001508	10.1056/NEJMoa1010222	10.1056/NEJMoa1008378	10.1056/NEJMoa1010949	
Section/item	**Item No**	**Description**																					
Methods: Participants, interventions, and outcomes																							
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	50%
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	90%
	10.1	*Inclusion and exclusion criteria for participants*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	10.2	*If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	NA	1	NA	NA	NA	33%
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	60%
	11a.1	*Course of the intervention*	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	85%
	11a.2	*Contributors*	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	75%
	11a.3	*Time to administration*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	95%
	11a.4	*Medication*	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	70%
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	80%
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	80%
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	70%
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	65%
	12.1	*Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome.*	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	12.2	*Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended*	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	65%
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	85%
	13.1	*Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants*	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	13.2	*A schematic diagram is highly recommended (see Figure)*	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	85%
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	25%

Name of studies			Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms	Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation	Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age	A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media	Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator	Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta	Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males	Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation	Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia	Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes	Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation	A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele	Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children	Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery	Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia	Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD	Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1009492	10.1056/NEJMoa1004409	10.1056/NEJMoa0912254	10.1056/NEJMoa1007174	10.1056/NEJMoa1011376	10.1056/NEJMoa0912696	10.1056/NEJMoa0909537	10.1056/NEJMoa1003825	10.1056/NEJMoa1009290	10.1056/NEJMoa1007432	10.1056/NEJMoa1005419	10.1056/NEJMoa1005987	10.1056/NEJMoa1007994	10.1056/NEJMoa1008816	10.1056/NEJMoa1014379	10.1056/NEJMoa1009705	10.1056/NEJMoa1001508	10.1056/NEJMoa1010222	10.1056/NEJMoa1008378	10.1056/NEJMoa1010949	
Section/item	**Item No**	**Description**																					
Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)																							
Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	55%
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	65%
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	30%
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	60%
	17a.1	*Participants*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	90%
	17a.2	*Care providers*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	90%
	17a.3	*Outcome assessors*	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	60%
	17a.4	*Data analysts*	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	60%
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	65%
Methods: Data collection, management, and analysis																							
Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	60%
	18a.1	*Contributors*	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	70%
	18a.2	*Methode*	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	18a.3	*Quality*	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	65%
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	75%
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	70%
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	90%
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	50%
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	75%
Methods: Monitoring																							
Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	60%
	21a.1	*Name and role of data monitoring committee*	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	80%
	21a.2	*Independence*	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	60%
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	40%
	21b.1	*Description of any interim analyses*	1	NA	1	0	0	NA	NA	1	1	1	NA	0	1	1	1	0	NA	1	1	0	67%
	21b.2	*Who make the final decision to terminate the trial ?*	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	50%
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	95%
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	25%

Name of studies			Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms	Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation	Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age	A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media	Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator	Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta	Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males	Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation	Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia	Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes	Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation	A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele	Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children	Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery	Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia	Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD	Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1009492	10.1056/NEJMoa1004409	10.1056/NEJMoa0912254	10.1056/NEJMoa1007174	10.1056/NEJMoa1011376	10.1056/NEJMoa0912696	10.1056/NEJMoa0909537	10.1056/NEJMoa1003825	10.1056/NEJMoa1009290	10.1056/NEJMoa1007432	10.1056/NEJMoa1005419	10.1056/NEJMoa1005987	10.1056/NEJMoa1007994	10.1056/NEJMoa1008816	10.1056/NEJMoa1014379	10.1056/NEJMoa1009705	10.1056/NEJMoa1001508	10.1056/NEJMoa1010222	10.1056/NEJMoa1008378	10.1056/NEJMoa1010949	
Section/item	**Item No**	**Description**																					
Ethics and dissemination																							
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	**80%**
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	**30%**
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	**55%**
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	NA	NA	NA	0	NA	0	NA	0	1	NA	**33%**
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	**60%**
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0%**
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	**10%**
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	**25%**
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	**25%**
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	**10%**
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0%**
Appendices																							
Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	**15%**
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	0	0	NA	NA	0	0	0	0	0	1	0	NA	0	0	NA	0	0	0	1	0	**13%**

Name of studies			Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms	Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation	Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age	A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media	Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator	Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta	Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males	Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation	Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure	Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia	Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes	Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation	A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele	Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children	Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery	Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia	Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD	Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1009492	10.1056/NEJMoa1004409	10.1056/NEJMoa0912254	10.1056/NEJMoa1007174	10.1056/NEJMoa1011376	10.1056/NEJMoa0912696	10.1056/NEJMoa0909537	10.1056/NEJMoa1003825	10.1056/NEJMoa1009290	10.1056/NEJMoa1007432	10.1056/NEJMoa1005419	10.1056/NEJMoa1005987	10.1056/NEJMoa1007994	10.1056/NEJMoa1008816	10.1056/NEJMoa1014379	10.1056/NEJMoa1009705	10.1056/NEJMoa1001508	10.1056/NEJMoa1010222	10.1056/NEJMoa1008378	10.1056/NEJMoa1010949	
WHO Data Set																							
1	Primary registry and trial identifying number		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	**10%**
2	Date of registration in primary registry		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	**5%**
3	Secondary identifying numbers		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**10%**
4	Source(s) of monetary or material support		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**10%**
5	Primary sponsor		0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	**25%**
6	Secondary sponsor(s)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0%**
7	Contact for public queries		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**5%**
8	Contact for scientific queries		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	**25%**
9	Public title		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0%**
10	Scientific title		0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	**70%**
11	Countries of recruitment		0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	**35%**
12	Health condition(s) or problem(s) studied		1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**85%**
13	Intervention(s)		1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	**75%**
		Active comparator	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**85%**
		Placebo comparator	1	1	1	0	NA	0	0	1	1	1	NA	NA	1	1	NA	1	1	0	1	0	**69%**
14	Key inclusion and exclusion criteria		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	**11%**
		Ages eligible for study	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	**50%**
		Sexes eligible for study	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	**20%**
		Accepts healthy volunteers	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	**0%**
15	Study type		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	**25%**
		Interventional or observational	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**85%**
		Study design	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1		0	1	0	0	1	0	0	1	0	**32%**
			Allocation: randomized or non randomized	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	**80%**
			Masking	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	**60%**
			Assignment (single arm, parallel, crossover or factorial)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	**50%**
			Purpose (non-inferiority, equivalence…)	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	**85%**
		Phase	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	**50%**
16	Date of first enrolment		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	**15%**
17	Target sample size		1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	**80%**
18	Recruitment status		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	**5%**
19	Primary outcome(s)		1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	**80%**
20	Key secondary outcomes		1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	**80%**

1 = item présent et complet au sein du protocole

0 = item absent ou incomplet au sein du protocole

NA = non applicable

Référence des études retenues publiées en 2011 dans le NEJM

1. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. N Engl J Med. 17 mars 2011;364(11):993‑1004.
2. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. N Engl J Med. 17 mars 2011;364(11):1005‑15.
3. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, et al. Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery. N Engl J Med. 17 mars 2011;364(11):1016‑26.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 3 mars 2011;364(9):806‑17.
5. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. N Engl J Med. 24 mars 2011;364(12):1104‑15.
6. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 3 mars 2011;364(9):797‑805.
7. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. N Engl J Med. 3 févr 2011;364(5):401‑11.
8. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 10 mars 2011;364(10):907‑17.
9. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. N Engl J Med. 27 janv 2011;364(4):303‑12.
10. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, et al. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. N Engl J Med. 13 janv 2011;364(2):105‑15.
11. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 17 mars 2011;364(11):1027‑36.
12. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. N Engl J Med. 6 janv 2011;364(1):22‑32.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 10 févr 2011;364(6):501‑13.
14. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia. N Engl J Med. 3 mars 2011;364(9):842‑51.
15. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. N Engl J Med. 13 janv 2011;364(2):116‑26.
16. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. N Engl J Med. 24 mars 2011;364(12):1093‑103.
17. Wedemeyer H, Yurdaydìn C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta. N Engl J Med. 27 janv 2011;364(4):322‑31.
18. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 10 févr 2011;364(6):514‑23.
19. Yusuf S, et al. Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 10 mars 2011;364(10):928‑38.
20. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med. 6 janv 2011;364(1):11‑21

ANNEXE 3 : RESULTATS DE L'ECHANTILLON DES ESSAIS PUBLIES EN 2017 DANS LE NEJM - *Tableau 13*

Name of studies			A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure	Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer	Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia	Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma	Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger	Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk	Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation	Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI	Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection	Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older	First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer	Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke	Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma	Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock	Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1610426	10.1056/NEJMoa1612674	10.1056/NEJMoa1609783	10.1056/NEJMoa1613683	10.1056/NEJMoa1609462	10.1056/NEJMoa1700518	10.1056/NEJMoa1701488	10.1056/NEJMoa1701005	10.1056/NEJMoa1700445	10.1056/NEJMoa1616540	10.1056/NEJMoa1702079	10.1056/NEJMoa1613512	10.1056/NEJMoa1608862	10.1056/NEJMoa1613493	10.1056/NEJMoa1615715	10.1056/NEJMoa1703501	10.1056/NEJMoa1704154	10.1056/NEJMoa1706450	10.1056/NEJMoa1704559	10.1056/NEJMoa1704795	
Original protocol / 1srt posted date			mar. 2014 / aug. 2014	2014? / jun. 2014	2013 ? / dec. 2013	jun. 2014 / oct. 2014	sep. 2013 / may 2014	nov. 2013 / feb. 2014	aug. 2013 / nov. 2013	nov. 2014 / jan. 2015	oct. 2013 / feb. 2014	2013? 2016? / jun. 2014	aug. 2013 / dec. 2013	aug. 2015 / nov. 2015	oct. 2014 / nov. 2014	dec. 2013 / jan. 2014	jan. 2014 / jun. 2014	jan. 2014 / mar. 2014	jan. 2015 / jan. 2015	2013 ? / dec. 2013	sep. 2013 / sep. 2013	feb. 2014 / mar. 2014	
Industry / Academic			Industry	Industry	Industry	Industry	Academic	Industry	Industry	Industry	Academic	Academic	Industry	Industry	Industry	Industry	Academic	Industry	Industry	Industry	Academic	Industry		
Section/item	**Item No**	**Description**																						
Administrative information																								
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	15%
	1.1	*Study design*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	15%
	1.2	*Population*	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	1.3	*Intervention*	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	85%
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	65%
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5%
	2b.1	*Brief structured summary*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	2b.2	*All items from the WHO data set, see page 2*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5%
Protocol version	3	Date and version identifier	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	45%
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
	4.1	*Sources and types of financial, material, and other support*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	20%
	4.2	*Conflicts of interest or competing interests*	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	15%
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	50%
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	30%
	5d.1	*Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre (for at least 3 centers) 1 or 2 centers=NA*	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	60%
	5d.2	*Composition, roles, and responsibilities of the steering committee 1 or 2 centres=NA*	1	1	0	0	NA	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	53%
	5d.3	*Composition, roles, and responsibilities of the endpoint adjudication committee*	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	NA	1	0	1	NA	1	NA	1	71%
	5d.4	*Composition, roles, and responsibilities of the data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)*	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	50%
Introduction																								
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	70%
	6a.1	*Description of research question and justification for undertaking the trial*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	6a.2	*Including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention Is there a meta-analysis or a systematic review?*	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	70%
	6b	Explanation for choice of comparators	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	35%
	6b.1	*Explanation for chose of comparators*	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	85%
	6b.2	*Including data from an up-to-date systematic review*	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	30%
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	85%
	8.1	*Study type*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	8.2	*Allocation ratio*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	90%
	8.3	*Framework*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%

Name of studies			A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure	Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer	Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia	Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma	Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger	Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk	Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation	Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI	Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection	Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older	First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer	Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke	Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma	Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock	Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1610426	10.1056/NEJMoa1612674	10.1056/NEJMoa1609783	10.1056/NEJMoa1613683	10.1056/NEJMoa1609462	10.1056/NEJMoa1700518	10.1056/NEJMoa1701488	10.1056/NEJMoa1701005	10.1056/NEJMoa1700445	10.1056/NEJMoa1616540	10.1056/NEJMoa1702079	10.1056/NEJMoa1613512	10.1056/NEJMoa1608862	10.1056/NEJMoa1613493	10.1056/NEJMoa1615715	10.1056/NEJMoa1703501	10.1056/NEJMoa1704154	10.1056/NEJMoa1706450	10.1056/NEJMoa1704559	10.1056/NEJMoa1704795	
Section/item	**Item No**	**Description**																					
Methods: Participants, interventions, and outcomes																							
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	30%
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	80%
	10.1	*Inclusion and exclusion criteria for participants.*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	10.2	*If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)*	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	20%
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	75%
	11a.1	*Course of the intervention*	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	11a.2	*Contributors*	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	80%
	11a.3	*Time to administration*	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	11a.4	*Medication*	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	NA	1	1	1	1	1	79%
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	75%
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	80%
	12.1	*Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome.*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	12.2	*Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended*	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	80%
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%
	13.1	*Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants*	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%
	13.2	*A schematic diagram is highly recommended (see Figure)*	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	30%

Name of studies			A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure	Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer	Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia	Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma	Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger	Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk	Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation	Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI	Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection	Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older	First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer	Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke	Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma	Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock	Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1610426	10.1056/NEJMoa1612674	10.1056/NEJMoa1609783	10.1056/NEJMoa1613683	10.1056/NEJMoa1609462	10.1056/NEJMoa1700518	10.1056/NEJMoa1701488	10.1056/NEJMoa1701005	10.1056/NEJMoa1700445	10.1056/NEJMoa1616540	10.1056/NEJMoa1702079	10.1056/NEJMoa1613512	10.1056/NEJMoa1608862	10.1056/NEJMoa1613493	10.1056/NEJMoa1615715	10.1056/NEJMoa1703501	10.1056/NEJMoa1704154	10.1056/NEJMoa1706450	10.1056/NEJMoa1704559	10.1056/NEJMoa1704795	
Section/item	**Item No**	**Description**																				
Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)																						
Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	35%
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	85%
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	30%
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	17a.1	*Participants*	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	17a.2	*Care providers*	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	17a.3	*Outcome assessors*	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	17a.4	*Data analysts*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	0	NA	1	1	0	NA	NA	1	0	NA	1	NA	60%
Methods: Data collection, management, and analysis																						
Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	60%
	18a.1	*Contributors*	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	65%
	18a.2	*Methode*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	95%
	18a.3	*Quality*	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	70%
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	85%
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	60%
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	NA	1	95%
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Methods: Monitoring																						
Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	21a.1	*Name and role of data monitoring committee*	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%
	21a.2	*Independence*	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	85%
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	NA	1	1	0	1	68%
	21b.1	*Description of any interim analyses*	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	1	NA	NA	NA	88%
	21b.2	*Who make the final decision to terminate the trial ?*	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	70%
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	20%

Name of studies			A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure	Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer	Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia	Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma	Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger	Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk	Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation	Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI	Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection	Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older	First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer	Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke	Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma	Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock	Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer	Assessments
DOI			10.1056/NEJMoa1610426	10.1056/NEJMoa1612674	10.1056/NEJMoa1609783	10.1056/NEJMoa1613683	10.1056/NEJMoa1609462	10.1056/NEJMoa1700518	10.1056/NEJMoa1701488	10.1056/NEJMoa1701005	10.1056/NEJMoa1700445	10.1056/NEJMoa1616540	10.1056/NEJMoa1702079	10.1056/NEJMoa1613512	10.1056/NEJMoa1608862	10.1056/NEJMoa1613493	10.1056/NEJMoa1615715	10.1056/NEJMoa1703501	10.1056/NEJMoa1704154	10.1056/NEJMoa1706450	10.1056/NEJMoa1704559	10.1056/NEJMoa1704795	
Section/item	**Item No**	**Description**																				
Ethics and dissemination																						
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	50%
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	70%
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA	1	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA	1	1	NA	NA	NA	1	NA	1	1	100%
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	75%
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	20%
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	30%
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	55%
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	15%
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5%
Appendices																						
Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5%
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	NA	1	1	1	1	0	1	0	NA	NA	1	0	0	0	NA	0	0	1	1	1	56%

Name of studies		A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure	Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer	Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia	Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma	Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger	Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk	Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation	Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI	Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection	Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older	First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer	Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke	Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma	Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock	Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer	Assessments
DOI		10.1056/NEJMoa1610426	10.1056/NEJMoa1612674	10.1056/NEJMoa1609783	10.1056/NEJMoa1613683	10.1056/NEJMoa1609462	10.1056/NEJMoa1700518	10.1056/NEJMoa1701488	10.1056/NEJMoa1701005	10.1056/NEJMoa1700445	10.1056/NEJMoa1616540	10.1056/NEJMoa1702079	10.1056/NEJMoa1613512	10.1056/NEJMoa1608862	10.1056/NEJMoa1613493	10.1056/NEJMoa1615715	10.1056/NEJMoa1703501	10.1056/NEJMoa1704154	10.1056/NEJMoa1706450	10.1056/NEJMoa1704559	10.1056/NEJMoa1704795	
WHO Data Set																						
1	Primary registry and trial identifying number	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	15%
2	Date of registration in primary registry	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5%
3	Secondary identifying numbers	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	15%
4	Source(s) of monetary or material support	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
5	Primary sponsor	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	25%
6	Secondary sponsor(s)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
7	Contact for public queries	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
8	Contact for scientific queries	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	20%
9	Public title	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	20%
10	Scientific title	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	75%
11	Countries of recruitment	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	35%
12	Health condition(s) or problem(s) studied	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
13	Intervention(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Active comparator	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Placebo comparator	1	NA	NA	NA	1	NA	1	NA	NA	NA	1	1	NA	NA	NA	1	1	NA	1	NA	100%
14	Key inclusion and exclusion criteria	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	35%
	Ages eligible for study	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	70%
	Sexes eligible for study	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	35%
	Accepts healthy volunteers	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100%
15	Study type	0	0	1	0	1		1	0	0	0	0	0	0	1	0	1		1	1	0	39%
	Interventional or observational	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Study design	1	0	1	0	1		1	0	0	1	1	0	0	1	1	1		1	1	0	61%
	Allocation: randomized or non randomized	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Masking	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	Assignment (single arm, parallel, crossover or factorial)	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	55%
	Purpose (non-inferiority, equivalence…)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
	Phase	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	75%
16	Date of first enrolment	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	25%
17	Target sample size	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
18	Recruitment status	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10%
19	Primary outcome(s)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95%
20	Key secondary outcomes	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90%

1 = item présent et complet au sein du protocole

0 = item absent ou incomplet au sein du protocole

NA = non applicable

Référence des études retenues publiées en 2017 dans le NEJM

1. Anderson CS, Arima H, Lavados P, Billot L, Hackett ML, Olavarría VV, et al. Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke. N Engl J Med. 22 juin 2017;376(25):2437‑47.
2. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 16 mars 2017;376(11):1015‑26.
3. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. juin 2017;376(22):2134‑46.
4. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 27 avr 2017;376(17):1627‑36.
5. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 22 juin 2017;376(25):2415‑26.
6. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. N Engl J Med. 11 mai 2017;376(19):1824‑34.
7. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, et al. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. N Engl J Med. 22 juin 2017;376(25):2427‑36.
8. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. N Engl J Med. 11 mai 2017;376(19):1813‑23.
9. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, Matar Seck A, Plikaytis BD, Sayinzoga-Makombe N, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. N Engl J Med. 23 mars 2017;376(12):1121‑30.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2 mars 2017;376(9):836‑47.
11. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med. 3 août 2017;377(5):419‑30.
12. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Colombo PC, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. N Engl J Med. 2 févr 2017;376(5):440‑50.
13. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 16 févr 2017;376(7):629‑40.
14. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 22 juin 2017;376(25):2448‑58.
15. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 31 août 2017;377(9):829‑38.
16. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. N Engl J Med. 20 avr 2017;376(16):1527‑39.
17. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline Mutation. N Engl J Med. 10 août 2017;377:523‑33.
18. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 17 août 2017;377(7):613‑22.
19. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 18 mai 2017;376(20):1921‑32.
20. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 30 mars 2017;376(13):1211‑22.

ANNEXE 4 : RESULTATS DE L'ECHANTILLON DES PROTOCOLES PUBLIES EN 2012 - *Tableau 14*

Name of studies			Effects of conventional versus multimodal vestibular rehabilitation on functional capacity and balance control in older people with chronic dizziness from vestibular disorders: design of a randomized clinical trial	The InterHerz project - a web-based psychological treatment for cardiac patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial	Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA [copyright]): the PROTOCOL for a randomized controlled trial	Third wave' cognitive therapy versus mentalization-based therapy for major depressive disorder. A protocol for a randomised clinical trial	Immigrant family skills-building to prevent tobacco use in Latino youth: study protocol for a community-based participatory randomized controlled trial	Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST) : study protocol for a randomised controlled trial	The STAR trial protocol: a randomised multi-stagephase II/III study of Sunitinib comparingtemporary cessation with allowing continuation,at the time of maximal radiological response, inthe first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer	Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial	Assessments
PMID			23276084	23273042	23253481	23253305	23253201	23249501	23241439	23241431	
Section/item	**Item No**	**Description**									
Administrative information											
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	*cf. WHO Data Set Tableau*								
Protocol version	3	Date and version identifier	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	1	1	0	1	1	1	1	0	75%
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	0,5	1	1	1	1	1	1	1	94%
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	0	0	0	0	0	0	1	0	13%
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	25%
	5d.1	*Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre (for at least 3 centers) 1 or 2 centers=NA*	NA	NA	NA	NE	0,5	1	0.5	0	50%
	5d.2	*Composition, roles, and responsibilities of the steering committee 1 or 2 centres=NA*	NA	NA	NA	NE	NE	1	0.5	0	50%
	5d.3	*Composition, roles, and responsibilities of the endpoint adjudication committee*	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0%
	5d.4	*Composition, roles, and responsibilities of the data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)*	0	0	0	0	0	1	0.5	1	29%
Introduction											
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	1	1	1	1	0,5	1	1	1	94%
	6a.1	*Description of research question and justification for undertaking the trial*	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	6a.2	*Including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention Is there a meta-analysis or a systematic review?*	1	1	1	1	0	1	1	1	88%
	6b	Explanation for choice of comparators	1	0	0	1	1	0	1	0	50%
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	0,5	1	1	1	1	1	1	0	81%

Name of studies			Effects of conventional versus multimodal vestibular rehabilitation on functional capacity and balance control in older people with chronic dizziness from vestibular disorders: design of a randomized clinical trial	The InterHerz project - a web-based psychological treatment for cardiac patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial	Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA [copyright]): the PROTOCOL for a randomized controlled trial	Third wave' cognitive therapy versus mentalization-based therapy for major depressive disorder. A protocol for a randomised clinical trial	Immigrant family skills-building to prevent tobacco use in Latino youth: study protocol for a community-based participatory randomized controlled trial	Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST) : study protocol for a randomised controlled trial	The STAR trial protocol: a randomised multi-stagephase II/III study of Sunitinib comparingtemporary cessation with allowing continuation,at the time of maximal radiological response, inthe first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer	Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial	Assessments
PMID			23276084	23273042	23253481	23253305	23253201	23249501	23241439	23241431	
Section/item	**Item No**	**Description**									
Methods: Participants, interventions, and outcomes											
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	0,5	0,5	0,5	0	0,5	1	0.5	1	57%
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	1	1	1	1	1	1	0.5	1	100%
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	0	1	0	1	0	0,5	0.5	0	36%
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	0	0	1	1	1	0	0	0	38%
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	0	0	0	0	NA	0	0	0	0%
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	0,5	75%
	12.1	*Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome.*	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	12.2	*Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended*	0	0	1	1	1	0	1	0	50%
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	0	0	0	0	1	1	1	1	50%
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	0,5	1	1	1	1	1	0.5	1	93%
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	0	1	1	0	0	1	0	0	38%
Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)											
Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	1	1	1	1	0	1	0	0	63%
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	1	0	1	1	0	0	0	0	38%
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	1	0	1	0	0	1	0	0	38%
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	1	0	1	1	0	1	1	1	75%
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	0	50%

Name of studies			Effects of conventional versus multimodal vestibular rehabilitation on functional capacity and balance control in older people with chronic dizziness from vestibular disorders: design of a randomized clinical trial	The InterHerz project - a web-based psychological treatment for cardiac patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial	Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA [copyright]): the PROTOCOL for a randomized controlled trial	Third wave' cognitive therapy versus mentalization-based therapy for major depressive disorder. A protocol for a randomised clinical trial	Immigrant family skills-building to prevent tobacco use in Latino youth: study protocol for a community-based participatory randomized controlled trial	Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST) : study protocol for a randomised controlled trial	The STAR trial protocol: a randomised multi-stagephase II/III study of Sunitinib comparingtemporary cessation with allowing continuation,at the time of maximal radiological response, inthe first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer	Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial	Assessments
PMID			23276084	23273042	23253481	23253305	23253201	23249501	23241439	23241431	
Section/item	Item No	Description									
Methods: Data collection, management, and analysis											
Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	0,5	0,5	0,5	0	0	1	1	0.5	50%
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	0	0	0	1	1	0.5	0	0	29%
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0	0%
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	1	1	0,5	1	1	1	1	0	81%
Methods: Monitoring											
Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	0	0	0	0	0	1	0.5	0.5	17%
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	0	0	0	0	0	0.5	0.5	1	17%
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	0	0	0	1	0	1	0	0.5	29%
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	0	0	0	0	0	1	0.5	0	14%

Name of studies			Effects of conventional versus multimodal vestibular rehabilitation on functional capacity and balance control in older people with chronic dizziness from vestibular disorders: design of a randomized clinical trial	The InterHerz project - a web-based psychological treatment for cardiac patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial	Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA [copyright]): the PROTOCOL for a randomized controlled trial	Third wave' cognitive therapy versus mentalization-based therapy for major depressive disorder. A protocol for a randomised clinical trial	Immigrant family skills-building to prevent tobacco use in Latino youth: study protocol for a community-based participatory randomized controlled trial	Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST) : study protocol for a randomised controlled trial	The STAR trial protocol: a randomised multi-stagephase II/III study of Sunitinib comparingtemporary cessation with allowing continuation,at the time of maximal radiological response, inthe first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer	Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial	Assessments
PMID			23276084	23273042	23253481	23253305	23253201	23249501	23241439	23241431	
Section/item	Item No	Description									
Ethics and dissemination											
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	0	0	0	0,5	0	1	0	0	19%
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA	NA	NA	NA	NA	NE	0	NA	0%
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	0	0	0	1	0	0,5	0	0	19%
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	0	0	0	0,5	0	0	0	0	6%
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	0	0	0	0	1	1	0	0	25%
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0%
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0%
Appendices											
Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	NA	NA	NA	NA	NA	0.5	0	NA	0%

Name of studies		Effects of conventional versus multimodal vestibular rehabilitation on functional capacity and balance control in older people with chronic dizziness from vestibular disorders: design of a randomized clinical trial	The InterHerz project - a web-based psychological treatment for cardiac patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial	MAMMA - Multidisciplinary approach to management of maternal asthma : the PROTOCOL for a randomized controlled trial	Third wave' cognitive therapy versus mentalization-based therapy for major depressive disorder. A protocol for a randomised clinical trial	Immigrant family skills-building to prevent tobacco use in Latino youth: study protocol for a community-based participatory randomized controlled trial	Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST) : study protocol for a randomised controlled trial	The STAR trial protocol: a randomised multi-stagephase II/III study of Sunitinib comparingtemporary cessation with allowing continuation,at the time of maximal radiological response, inthe first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer	Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial	Assessments
PMID		23276084	23273042	23253481	23253305	23253201	23249501	23241439	23241431	
WHO Data Set										
1	Primary registry and trial identifying number	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
2	Date of registration in primary registry	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
3	Secondary identifying numbers	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
4	Source(s) of monetary or material support	1	1	0	1	1	1	1	0	75%
5	Primary sponsor	0	1	0	0	0	0	1	0	25%
6	Secondary sponsor(s)	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
7	Contact for public queries	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
8	Contact for scientific queries	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
9	Public title	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
10	Scientific title	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
11	Countries of recruitment	1	1	1	0	0	1	1	1	75%
12	Health condition(s) or problem(s) studied	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
13	Intervention(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Active comparator	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Placebo comparator	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
14	Key inclusion and exclusion criteria	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	75%
	Ages eligible for study	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Sexes eligible for study	1	0	1	0	NA	0	1	0	43%
	Accepts healthy volunteers	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15	Study type	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	56%
	Interventional or observational	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Study design	1	1	1	1	0,5	1	1	1	94%
	Allocation: randomized or non randomized	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Masking	1	1	1	1	0	1	1	1	88%
	Assignment (single arm, parallel, crossover or factorial)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Purpose (non-inferiority, equivalence…)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	Phase	0	0	0	0	0	0	1	0	13%
16	Date of first enrolment	0	1	0	0	0	1	1	1	50%
17	Target sample size	1	1	1	1	1	1	1	0	88%
18	Recruitment status	1	1	0	0	1	1	1	1	75%
19	Primary outcome(s)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
20	Key secondary outcomes	1	1	1	1	1	1	1	1	100%

1 = item présent et complet au sein du protocole publié

0,5 = item présent mais incomplet au sein du protocole publié

0 = item absent au sein du protocole publié

NA = item non applicable, au vu du design de l'étude décrite dans le protocole publié

NE = item non évaluable, jugé inadapté au format des protocoles publiés

Références des protocoles retenus publiés en décembre 2012

1. Allen ML, Garcia-Huidobro D, Hurtado GA, Allen R, Davey CS, Forster JL, et al. Immigrant family skills-building to prevent tobacco use in Latino youth: study protocol for a community-based participatory randomized controlled trial. Trials. 19 déc 2012;13:242.

2. Aquaroni Ricci N, Aratani MC, Caovilla HH, Freitas Ganança F. Effects of conventional versus multimodal vestibular rehabilitation on functional capacity and balance control in older people with chronic dizziness from vestibular disorders: design of a randomized clinical trial. Trials. 31 déc 2012;13:246.

3. Collinson FJ, Gregory WM, McCabe C, Howard H, Lowe C, Potrata D, et al. The STAR trial protocol: a randomised multi-stage phase II/III study of Sunitinib comparing temporary cessation with allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced/metastatic renal cancer. BMC Cancer. 14 déc 2012;12:598.

4. Jakobsen JC, Gluud C, Kongerslev M, Larsen KA, Sørensen P, Winkel P, et al. « Third wave » cognitive therapy versus mentalization-based therapy for major depressive disorder. A protocol for a randomised clinical trial. BMC Psychiatry. 19 déc 2012;12:232.

5. Lim A, Stewart K, Abramson MJ, Walker SP, George J. Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA [copyright]): the PROTOCOL for a randomized controlled trial. BMC Public Health. 19 déc 2012;12:1094.

6. Messerli-Bürgy N, Barth J, Berger T. The InterHerz project--a web-based psychological treatment for cardiac patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial. Trials. 28 déc 2012;13:245.

7. Rong P-J, Fang J-L, Wang L-P, Meng H, Liu J, Ma Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial. BMC Complement Altern Med. 14 déc 2012;12:255.

8. Thwaites G, Auckland C, Barlow G, Cunningham R, Davies G, Edgeworth J, et al. Adjunctive rifampicin to reduce early mortality from Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 18 déc 2012;13:241.

signatures

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

RESUME

COMPARAISON DE LA QUALITE DES PROTOCOLES D'ESSAIS THERAPEUTIQUES PUBLIES AVANT ET APRES PARUTION DES RECOMMANDATIONS SPIRIT : étude pilote réalisée sur le site du journal NEJM

Thèse de Clémence BOURGEOIS / Directrice de thèse : Pr. Theodora BEJAN-ANGOULVANT

INTRODUCTION – Les recommandations SPIRIT de 2013 visent à standardiser la rédaction des protocoles des essais cliniques randomisés (ECR) grâce à une grille de 33 items à aborder au sein de chaque protocole afin d'en améliorer l'exhaustivité et la qualité. Nous avons réalisé une étude comparative sur 2 échantillons de protocoles rédigés avant et après la parution de cette grille en faisant l'hypothèse d'une amélioration de leur qualité.

METHODE - Nous avons extrait les protocoles publiés en annexe d'articles rapportant les résultats d'ECR dans le New England Journal of Medecine en 2011 et en 2017. Nous avons calculé la proportion de chaque item de la grille SPIRIT rapporté au sein des 2 échantillons de protocoles, et analysé leur évolution après publication de la grille SPIRIT.

RESULTATS – Nous avons étudié 20 protocoles d'ECR publiés en 2011 et 20 en 2017. Certains items s'améliorent de 2011 à 2017 : le numéro d'enregistrement au sein des registres, le choix du comparateur, le design, l'aveugle, les méthodes statistiques, la validation par les comités d'éthique, l'obtention des consentements. D'autres sont encore insuffisamment rapportés : les données administratives (Who Data Set, coordonnées du sponsor, mode de financement), les sites d'inclusion, les modalités de l'allocation, les droits d'accès aux bases de données, ou encore la déclaration des conflits d'intérêt.

DISCUSSION - On constate globalement une amélioration de la qualité des protocoles entre 2011 et 2017, mais de nombreux points restent à perfectionner. La réitération d'une étude du même type, avec davantage de recul et englobant plus d'essais, permettrait de confirmer cette tendance.

Bourgeois Clémence
88 pages – 14 tableaux – 9 figures

Résumé :
INTRODUCTION – Les recommandations SPIRIT de 2013 visent à standardiser la rédaction des protocoles des essais cliniques randomisés (ECR) grâce à une grille de 33 items à aborder au sein de chaque protocole afin d'en améliorer l'exhaustivité et la qualité. Nous avons réalisé une étude comparative sur 2 échantillons de protocoles rédigés avant et après la parution de cette grille en faisant l'hypothèse d'une amélioration de leur qualité.
METHODE - Nous avons extrait les protocoles publiés en annexe d'articles rapportant les résultats d'ECR dans le New England Journal of Medecine en 2011 et en 2017. Nous avons calculé la proportion de chaque item de la grille SPIRIT rapporté au sein des 2 échantillons de protocoles, et analysé leur évolution après publication de la grille SPIRIT.
RESULTATS – Nous avons étudié 20 protocoles d'ECR publiés en 2011 et 20 en 2017. Certains items s'améliorent de 2011 à 2017 : le numéro d'enregistrement au sein des registres, le choix du comparateur, le design, l'aveugle, les méthodes statistiques, la validation par les comités d'éthique, l'obtention des consentements. D'autres sont encore insuffisamment rapportés : les données administratives (Who Data Set, coordonnées du sponsor, mode de financement), les sites d'inclusion, les modalités de l'allocation, les droits d'accès aux bases de données, ou encore la déclaration des conflits d'intérêt.
DISCUSSION - On constate globalement une amélioration de la qualité des protocoles entre 2011 et 2017, mais de nombreux points restent à perfectionner. La réitération d'une étude du même type, avec davantage de recul et englobant plus d'essais, permettrait de confirmer cette tendance.

Mots clés : protocole - SPIRIT – recommandations – grille – qualité - NEJM

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI

Directeur de thèse : Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT
Membres du Jury : Docteur Clarisse DIBAO-DINA
Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT
Professeur Denis ANGOULVANT
Professeur Jean-Michel HALIMI

Date de soutenance : lundi 25 juin 2018