







du 4 au 7 avril



# COURS Recherche / Clinique

Grand-Bassam
Côte d'Ivoire







Édition 2019 du 4 au 7 avril

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire

# Justification d'une étude : de l'idée de recherche à sa conceptualisation, Quelques exemples

- Pr Karine Lacombe, Sorbonne Université
- Inserm UMR-S1136
- Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

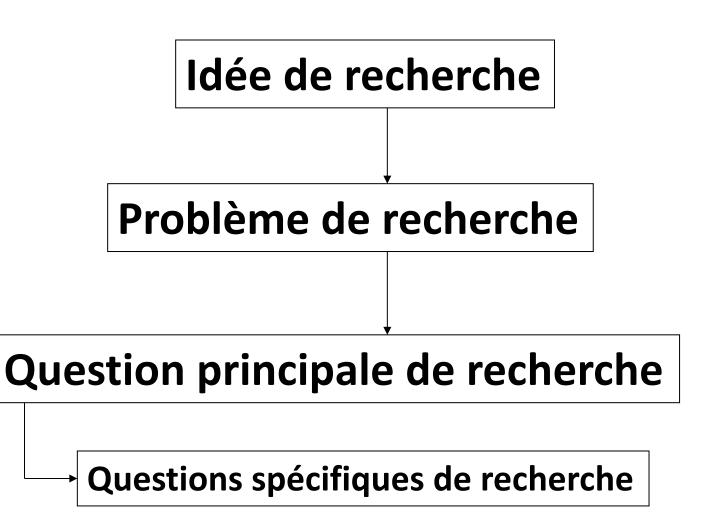




### Un bon projet de recherche...

- C'est savoir
  - identifier la bonne idée de recherche ;
  - identifier les aspects originaux de son idée de recherche ;
  - circonscrire son champ de recherche;
  - synthétiser les connaissances déjà acquises sur le sujet de recherche ;
- C'est connaître le contexte dans lequel s'insère cette idée = problématique de recherche
- → C'est savoir au final se poser la bonne question de recherche.

# De l'idée au projet



# 1- Comment identifier la bonne idée de recherche ? (1)

#### 1. Les sources d'idée :

- L'expérience personnelle / réelle
- La littérature existante
- Les « croyances populaires »

# 1- Comment identifier la bonne idée de recherche ? (2)

#### 2. Les critères de sélection :

- L'intérêt personnel du chercheur
- La disponibilité de l'information sur le sujet
- La pertinence du sujet
- Le traitement antérieur du sujet

# edupo jet de ptister é en in de que

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire



**JHEPAT 4484** 

ARTICLE IN PRESS

Édition 2019 du 4 au 7 avril

No. of Pages 7

21 December 2012

Research Article



# Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France

Julie Bottero<sup>1,2,3,\*</sup>, Anders Boyd<sup>1,3,†</sup>, Joel Gozlan<sup>4,†</sup>, Maud Lemoine<sup>5</sup>, Fabrice Carrat<sup>1,2,6</sup>, Anne Collignon<sup>7</sup>, Nicolas Boo<sup>8</sup>, Philippe Dhotte<sup>9</sup>, Brigitte Varsat<sup>10</sup>, Gérard Muller<sup>11</sup>, Olivier Cha<sup>12</sup>, Odile Picard<sup>3</sup>, Jean Nau<sup>13</sup>, Pauline Campa<sup>3</sup>, Benjamin Silbermann<sup>14</sup>, Marc Bary<sup>15</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>1,2,3</sup>, Karine Lacombe<sup>1,2,3</sup>





- ✓ La France : un pays de faible prévalence VHB (0.65%)
- √ Faible prévalence mais problème persistant
  - > 1300 décès imputables /an
  - 2500 nouveaux cas annuels
  - 281 000 porteurs chroniques (VIH 140 000 / VHC 221 386)
    - 55% des porteurs chroniques du VHB ignorent ce statut
    - → Réservoir + retard à la prise en charge
- ✓ Actions de prévention et dépistage insuffisantes
  - Faible couverture vaccinale: 28% en 2003/ Nettement plus faible que dans autres pays
  - Sous dépistage: 55% des séropositifs VHB ignorent cette positivité
    - Réservoir non négligeable pour la transmission de l'infection
    - Retard à la prise en charge

Une relative ignorange des potiepts quant à la maladie နေန ကူလူမှန် de transmission, le dépistage...

- Maladie non identifiée comme prioritaire par les médecins qui ne se sentent pas suffisamment soutenus par les pouvoirs publics
- Manque de coordination et d'homogénéité des pratiques
  - Pas de recommandations officielles concernant le dépistage
  - 1998: Suspension du programme scolaire de vaccination des préadolescents
- ✓ Des actions de prévention et de prise en charge pourtant possibles
  - Connaissance des groupes à risque
  - Bonne acceptabilité de la population pour dépistage/vaccination: confiance médecin traitant
  - De nouvelles possibilités thérapeutiques





# 2- Comment circonscrire la problématique de recherche ? (1)

#### 1. Contexte scientifique

- Il rapporte ce qui est connu du sujet ;
- Il identifie les aspects méconnus ou peu exploités du sujet;
- Il explique quelles connaissances nouvelles seront apportées par le projet de recherche

Although the social security system provides a wide range of services targeted towards prevention and effective care, more than 280,000 people continue to live with chronic hepatitis B virus infection, of whom over 55% are unaware of their infection-status

→ Malgré un accès facile à la prévention et aux soins, 280 000 personnes en France ne se savent pas infectées par le VHB

[1]. CHB diagnosis is therefore severely delayed in this group and often occurs when severe clinical repercussions, such as advanced stages of cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma, are already

→ retard au diagnostic = impact direct avec morbidité élevée

general practitioners. Furthermore, the absence of national guidelines related to screening practices leads to further confusion, with highly variable screening protocols between healthcare

→ une des raisons = pas de politique de dépistage unifiée

centers. In order to remedy this inadequacy, the "National Hepatitis Plan, 2009–2012" [5] recommended increasing HBV screening and improving consistent reporting. One public health tool

→ pour remédier à ce problème, le Plan National Hépatite recommande d'augmenter le dépistage en utilisant des outils innovants

ing and improving consistent reporting. One public health tool that could potentially drive such an increase is the use of rapid tests, which may facilitate access to screening services.

→ un de ces outils = test rapide de dépistage et d'orientation

Until recently (2012), no HBV rapid test has been approved for use by European or North American regulatory agencies. Moreover, there have been very few studies validating their use in low HBV-prevalent countries, apart from those given by the tests' manufacturers, in which their performance has been mainly evaluated on serum samples rather than on whole blood specimens.

→ mais à ce nour, TROD VHB non validé en population générale

# 2- Comment circonscrire la problématique de recherche ? (2)

#### 2. Revue de la littérature

- Définir une stratégie de recherche
- Identifier les sources d'information
- Extraire les informations et hiérarchiser la qualité des informations recueillies
- Synthétiser la littérature pour en déduire des hypothèse de recherche
- → Implique de savoir faire une lecture critique de la littérature

### A- la stratégie de recherche

- Identifier le thème de recherche d'infos
- Poser les contraintes de la recherche d'infos : périodes, langue, etc.
- Identifier les mots clé à partir d'une première interrogation de base de données
- Affiner la recherche d'infos en interrogeant des bases spécifiques
- Étendre la recherche d'infos aux abstracts de congrès, livres, etc.

### B- les sources d'information

#### a. Banques de données médicales

- Medline (US): > 15M de réfs, > 4000 journaux
- Embase (NL): toxico / pharmaco, 4000 journaux
- Pascal (FR) : 10% littérature française
- Biosis (US) : résumés de congrès
- BDD spécifiques : Aidsline, etc.
- Cohrane library: evidence based medicine

#### b. La littérature grise

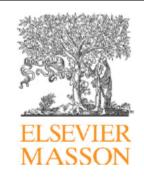
- BDSP (FR): résumés, chapitres, articles, etc.
- Healthstar : idem BDSP, tourné vers l'évaluation
- Sociétés savantes
- Instituts gouvernementaux / para-gouvernementaux
- www.clinicaltrials.gov

#### C- Extraire et hiérarchiser les informations

- Définir la période de temps concerné et la langue
- Choisir les mots-clés (MeSH dans MEDLINE)
- Choisir les thèmes (essais, revues, études de cohorte, métaanalyses, etc.)
- Choisir les types d'articles (abstracts de congrès, articles originaux, correspondances, etc.)
- Choisir les articles de qualité :
  - Facilement accessibles (éliminer les revues confidentielles)
  - Titre et résultats rapportés dans l'abstract en rapport avec la recherche
  - Avec le meilleur niveau de preuve scientifique possible

# Exemple 2: hépatotoxicité des nouveaux ARV

Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (2013) xxx, xxx—xxx



Available online at

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM consulte www.em-consulte.com/en



MINI REVIEW

### Hepatotoxicity of new antiretrovirals, is it the end? A systematic review

Laure Surgers, a,b, Karine Lacombe, a,b,c,\*



#### **Pubmed**

- hepatotoxicity [tw] AND antiretroviral [tw]
- Limits Activated: English, French, All Adult: 18+ years, published in the last 5 years
- Mots clés, croisés avec chaque molécule Hepatotoxicity, Safety, Liver, Toxicity, Antiretroviral

A literature search was performed using Pubmed and Embase with the terms hepatotoxicity\* or hepatic safety\* and (HIV and antiretroviral). The search was then refined by replacing "antiretroviral" by each targeted drug: etravirine, rilpivirine, darunavir, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir and maraviroc. In addition, relevant papers from the reference lists of selected papers were searched and conference proceedings from the Conferences on Retroviruses and Opportunistics infections (CROI), the Interscience Conferences on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the European AIDS Clinical Society Conferences (EACS) were screened. Papers were restricted to those written in English, published within the past 5 years, reported from phase II or III trials, and providing sub-analysis on hepatitis—HIV co-infected patients. We also analysed papers reporting phase IIa trials when they specifically addressed liver safety, and case series or case reports on hepatotoxicity when relevant to the pre-specified drugs. Hepatotoxicity

### D- Déduire les hypothèses des recherche

- Elles représentent la synthèse de la littérature qui se rapporte à la problématique de recherche retenue :
  - ex: synthèse études précliniques / essai phase I et II pour annoncer essai phase III
  - Ex: cas clinique / séries de cas / études transversales pour annoncer étude de cohorte prospective
- Elles mènent à l'énoncé de la question de recherche
- Le projet de recherche va chercher à les confirmer ou à les infirmer
- Leur originalité fait la qualité de la recherche qui va être menée en leur nom.

# 3- Comment définir la question de recherche ? (1)

La question de recherche a pour but de :

- circonscrire le territoire de recherche couvert ;
- guider et orienter le projet de recherche
- → La rigueur de la planification du protocole dépend de la qualité de la question posée :
  - bien choisie
  - clairement définie
- énoncée au préalable (donc avant la rédaction du protocole...)

# 3- Comment définir la question de recherche ? (2)

- Elle se décompose souvent en une question principale et des questions spécifiques :
  - objectif principal
  - objectif(s) secondaire(s)
- Elle doit être réalisable : la question principale doit pouvoir avoir une réponse

# 3- Comment définir la question de recherche ? (3)

#### ① l'objectif principal :

- il doit mentionner la question de recherche
- il doit mentionner la population de l'étude
- il doit aussi mentionner la variable qui sera analysée de façon principale
  - il peut mentionner l'impact attendu

#### ② Les objectifs secondaires :

- ils sont reliés à la question principale
- ils peuvent constituer une deuxième variable d'analyse
- ils peuvent constituer une variable d'analyse différente au sein de la même population d'étude.



Exemple 3: impact des ARV sur l'émergence de mutations VHB?

#### High Incidence of Treatment-Induced and Vaccine-Escape Hepatitis B Virus Mutants Among Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis B-Infected Patients

Karine Lacombe, <sup>1,2,3</sup> Anders Boyd, <sup>1,2</sup> Fabien Lavocat, <sup>4</sup> Christian Pichoud, <sup>4</sup> Joel Gozlan, <sup>5</sup> Patrick Miailhes, <sup>6</sup> Caroline Lascoux-Combe, <sup>7</sup> Guy Vernet, <sup>9</sup> Pierre-Marie Girard, <sup>1,2,3</sup> and Fabien Zoulim <sup>4,6,10</sup>

Hepatology 2013





The goal of this prospective, repeated sample cohort study was to determine the prevalence and incidence of the aforementioned *pol* and *S* gene mutations, as well as risk factors related to their emergence, within a well-defined cohort of HIV/HBV-coinfected patients treated with a wide variety of anti-HBV treatments.

- →Objectif principal = déterminer la prévalence et l'incidence des mutations de deux des gènes du VHB (S et pol) sous traitement antirétroviral chez les patients co-infectés VIH-VHB
- →Objectifs secondaires = identifier les facteurs de risque de l'apparition de ces mutations

#### En conclusion...

Analyse du contexte scientifique (les acquis, les manques, les besoins)

+

rédaction du rationnel (sous-tendant la question de recherche)

+

Annonce des objectifs (formulation des hypothèses de recherche

- ① projet de recherche clair et cohérent
- ② ...première partie de la rédaction de l'article scientifique !



#### **ONLINE FIRST**

Association Between Nucleoside Analogues and Risk of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Liver Resection Chun-Ying Wu, MD, PhD, MPH
Yi-Ju Chen, MD, PhD
Hsiu J. Ho, PhD
Yao-Chun Hsu, MD, MS
Ken N. Kuo, MD
Ming-Shiang Wu, MD, PhD
Jaw-Town Lin, MD, PhD

JAMA. 2012;308(18):doi:10.1001/2012.jama.11975

URGERY IS CONSIDERED THE STANdard curative treatment option for hepatocellular carcinoma (HCC). However, the rate of long-term disease-free survival after liver resection remains unsatisfactory due to persistent high incidences of HCC recurrence. Many factors affect HCC recurrence risk after liver resection, including tumor size and stage, serum α-fetoprotein level, cirrhosis, hepatitis B e antigen (HBeAg) status, and hepatitis B virus (HBV) viral load. Among these factors, HBV viral load is the most clinically controllable.

Higher HBV viral load has been reported to be an independent risk factor for HCC recurrence in patients with HBV-related HCC.<sup>5,6</sup> Nucleoside analogues are effective in suppressing HBV replication and in ameliorating HBV-related liver disease.<sup>7,8</sup> They have been shown to be associated with a lower risk of HCC and other cirrhosis-related complications in those with chronic hepatitis<sup>9,10</sup> and cirrhosis.<sup>11</sup> However, studies on the effectiveness of nucleo-

side analogue use in HCC recurrence have been relatively limited and have yielded conflicting results. <sup>12-14</sup> In Taiwan, under the National Health Insurance (NHI) program, reimbursement for nucleoside analogues for HBV patients meeting certain criteria began on October 1, 2003 (eTable 1 and eTable 2 available at http://www.jama.com).

The purpose of this study was to examine the association between use of nucleoside analogues and risk of HCC recurrence among patients with HBV-related HCC after curative liver resection. We also examined this association among different subpopulations and calculated the number needed to be treated (NNT) for 1 less HCC recurrence.





Édition 2019 du 4 au 7 avril Grand-Bassam - Côte d'Ivoire









Édition 2019 du 4 au 7 avril Grand-Bassam - Côte d'Ivoire









Édition 2019 du 4 au 7 avril Grand-Bassam - Côte d'Ivoire



