

## Déclaration SPIRIT 2013 : Définir des éléments de protocole standardisés pour les essais cliniques [Translated by Cochrane France]

An-Wen Chan, MD, DPhil; Jennifer M. Tetzlaff, MSc; Douglas G. Altman, DSc; Andreas Laupacis, MD; Peter C. Gøtzsche, MD, DrMedSci; Karmela Krleža-Jerić, MD, DSc; Asbjørn Hróbjartsson, PhD; Howard Mann, MD; Kay Dickersin, PhD; Jesse A. Berlin, ScD; Caroline J. Doré, BSc; Wendy R. Parulekar, MD; William S.M. Summerskill, MBBS; Trish Groves, MBBS; Kenneth F. Schulz, PhD; Harold C. Sox, MD; Frank W. Rockhold, PhD; Drummond Rennie, MD; and David Moher, PhD

[Abstract | *Résumé*]

Le protocole d'un essai clinique constitue la base de la planification, de la conduite, du compte-rendu et de l'évaluation de l'étude. Dans la pratique, toutefois, le contenu des protocoles d'essai et des recommandations s'y rapportant peut être très variable, tout autant que leur qualité. Le présent article expose la démarche d'élaboration et le champ d'application de la déclaration SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013, qui vise à définir ce que doit contenir au minimum un protocole d'essai clinique.

La liste d'items SPIRIT, composée de 33 items, est utilisable pour tous les protocoles d'essais cliniques et concerne leur contenu plutôt que leur forme. Elle préconise une description complète de l'essai envisagé, sans prescrire la manière de concevoir ou de mener l'étude correspondante. En proposant un canevas pour le contenu essentiel du protocole, la recommandation SPIRIT vise à faciliter la rédaction de protocoles de bonne qualité. Le respect de SPIRIT améliorerait aussi la transparence et l'exhaustivité des protocoles d'essai dans l'intérêt des investigateurs, des participants aux études, des patients, des promoteurs, des financeurs, des comités d'éthique, des relecteurs, des revues médicales, des registres d'essais, des décideurs politiques, des instances réglementaires et autres parties prenantes.

Le protocole d'un essai clinique est déterminant pour la planification, la conduite, l'interprétation, la supervision et l'évaluation externe d'une étude car il détaille les actions mises en place, de l'approbation du comité d'éthique à la communication des résultats. Un protocole bien écrit facilite l'évaluation en bonne et due forme des problématiques scientifiques, éthiques et de sécurité avant le début de l'essai, la cohérence et la rigueur de la conduite de l'étude et l'appréciation de tous les aspects de la conduite de l'étude et de ses résultats finaux. L'importance des protocoles a été réaffirmée par des éditeurs de revue (1–6), des relecteurs (7–10), des chercheurs (11–15) et des porte-paroles du public (16).

Pourtant, en dépit du rôle central des protocoles, une revue systématique a révélé que les recommandations existantes concernant le contenu des protocoles étaient aujourd'hui très disparates tant par leur portée que dans leurs recommandations, qu'elles décrivaient rarement la manière dont elles avaient été élaborées et invoquaient rarement une large implication des parties prenantes ou des preuves empiriques à l'appui des recommandations (17). Ces limites peuvent expliquer, en partie, pourquoi la qualité des protocoles est sous-optimale. De nombreux protocoles d'essais randomisés ne décrivent pas correctement les critères de jugement primaires (mal décrits dans 25 % des essais) (18–19), les méthodes d'attribution des traitements (mal décrites dans 54 % à 79 % des essais) (20–21), la mise en insu (mal décrite dans 9 % à 34 %) (21–22), les méthodes de

rapport des événements indésirables (mal décrites dans 41 %) (23), les composantes du calcul de la taille d'échantillon (mal décrites dans 4 % à 40 %) (21, 24), les plans d'analyse des données (mal décrites dans 20 % à 77 %) (21, 24–26), les politiques de publication (mal décrites dans 7 %) (27) et les rôles des promoteurs et des investigateurs dans la conception de l'étude ou l'accès aux données (mal décrits dans 89 % à 100 % des essais) (28–29). Les problèmes qui sous-tendent ces carences du protocole peuvent avoir pour conséquence des amendements évitables du protocole, une mauvaise conduite des essais et un compte-rendu inadéquat dans les publications concernant l'essai (15, 30).

C'est en réponse à ces lacunes dans le contenu des protocoles et des recommandations que nous avons lancé en 2007 l'initiative SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials). Ce projet international vise à améliorer l'exhaustivité des protocoles d'essai en proposant des recommandations basées sur les preuves concernant un ensemble minimum d'éléments à rapporter dans les protocoles. La déclaration SPIRIT 2013 inclut une liste de 33 items (Tableau 1) et un diagramme (Figure). Un document explicatif associé (Explications et Précisions sur SPIRIT 2013) (31) détaille les justifications et les preuves à l'appui de chaque item de la liste et donne des conseils et des exemples de modèles tirés de protocoles réels.

[Table 1. SPIRIT 2013 Checklist: Recommended Items to Address in a Clinical Trial Protocol and Related Documents | *Tableau 1 : Liste d'items SPIRIT 2013 : Recommandations sur les éléments à rapporter dans un protocole d'essai clinique et ses documents annexes*]

[Figure. Example template of recommended content for the schedule of enrollment, interventions, and assessments. | *Figure : Exemple de modèle de contenu recommandé pour le programme d'enrôlement, d'interventions et d'évaluations.*]

### **Élaboration de la déclaration SPIRIT 2013**

La déclaration SPIRIT 2013 a été élaborée en consultant un large éventail de 115 parties prenantes : investigateurs (n = 30), professionnels de santé (n = 31), méthodologistes (n = 34), statisticiens (n = 16), coordinateurs d'essais (n = 14), éditeurs de revues (n = 15) et représentants des instances d'éthique de la recherche (n = 17), des financeurs industriels et non industriels (n = 7) et des organes de réglementation (n = 3), dont les rôles ne s'excluent pas mutuellement. Comme nous le verrons plus loin, la déclaration SPIRIT a été élaborée par le biais de 2 revues systématiques, d'un processus formel de consensus DELPHI, de deux réunions de consensus en présentiel et de tests pilotes (32).

La liste d'items SPIRIT s'est élaborée au fil de plusieurs itérations, en commençant par une liste préliminaire de 59 items issus d'une revue systématique des recommandations existantes sur les protocoles (17). En 2007, 96 experts représentant 17 pays à bas (n = 1), moyen (n = 6) et haut (n = 10) revenus ont affiné cette liste initiale en 3 cycles de consultations de consensus par courrier électronique suivant la méthode Delphi (33). Les membres du panel d'experts ont noté chaque item sur une échelle de 1 (sans importance) à 10 (très important), suggéré de nouveaux items et fait des commentaires qui ont circulé aux cycles suivants. Les items ayant reçu un score médian de 8 ou plus lors du cycle final ont été inclus dans la liste et ceux notés en dessous de 5 exclus. Les items notés entre 5 et 8 ont été conservés en vue de leur discussion pendant les réunions de consensus.

Après cette consultation, 16 membres du Groupe SPIRIT (nommés comme auteurs du présent article) se sont rencontrés en décembre 2007 à Ottawa au Canada, puis 14 membres en septembre 2009 à Toronto, également au Canada, afin de passer en revue les résultats de l'enquête, de discuter des

items controversés et d'affiner le projet de liste SPIRIT. Après chaque réunion, la liste révisée a été remise en circulation au sein du Groupe SPIRIT pour recueillir de nouvelles réactions.

Une deuxième revue systématique a identifié des preuves empiriques concernant la pertinence de certains items du protocole relatifs à la conduite des études ou au risque de biais. Les résultats de cette revue ont éclairé la décision d'inclure ou non ces items dans la liste SPIRIT. Cette deuxième revue a également apporté le corpus de preuves nécessaires contenant les études citées dans le document Explications et Précisions sur SPIRIT 2013 (31). Certains items pour lesquels peu ou pas de preuves empiriques avaient été identifiés (par exemple le titre) ont été inclus dans la liste pour de solides raisons pragmatiques ou éthiques.

Enfin, nous avons testé le projet de liste d'items en 2010 et 2011 avec des étudiants de deuxième cycle de l'université de Toronto, qui ont utilisé ce document pour élaborer des protocoles d'essais dans le cadre d'un cours de niveau Master sur les méthodes des essais cliniques. Leurs commentaires sur le contenu, la forme et l'utilité de la liste d'items ont été recueillis par le biais d'une enquête anonyme et intégrés dans la rédaction de la liste SPIRIT finale.

### **Définition d'un protocole d'essais cliniques**

Toute étude doit s'appuyer sur un protocole. La définition de celui-ci est cependant variable selon que l'on s'adresse aux promoteurs, aux investigateurs (et d'un investigateur à l'autre) ou à d'autres parties prenantes. Pour l'initiative SPIRIT, le protocole est défini comme un document qui donne suffisamment de détails pour permettre de comprendre le contexte, la justification de l'étude, les objectifs, la population, les interventions, les méthodes, les analyses statistiques, les considérations éthiques, les plans de communication et l'administration de l'étude ; de reproduire les aspects essentiels des méthodes et de la conduite de l'étude et d'évaluer sa rigueur scientifique et éthique, de son approbation à la dissémination des résultats.

Le protocole est plus qu'une liste d'items. Il doit constituer un document cohérent, présentant le contexte et les descriptions nécessaires pour bien comprendre tous les éléments de l'essai. Le protocole peut ainsi, pour décrire une intervention complexe, inclure du matériel pédagogique et des figures afin de permettre sa reproduction par des personnes ayant les compétences adéquates.

Le protocole complet doit être soumis pour approbation à un comité d'éthique (34). Il est conseillé aux investigateurs ou aux promoteurs des essais de se reporter aux items de la liste SPIRIT avant de soumettre leur protocole. Si les détails de certains items ne sont pas encore finalisés, il convient de le préciser dans le protocole et de mettre à jour ces items au fur et à mesure.

Le protocole est un document « vivant », qui est souvent modifié au cours de l'étude. Un suivi transparent, avec les dates des modifications importantes de la conception et de la conduite de l'étude, fait partie intégrante du dossier scientifique. Les investigateurs et promoteurs sont censés adhérer au protocole approuvé par le comité d'éthique et documenter les modifications apportées au protocole dans sa version la plus récente. Les modifications importantes du protocole doivent être rapportées aux comités d'éthique et aux registres d'essai dès qu'elles surviennent et être décrites ensuite dans les rapports de l'essai.

### **Portée de la déclaration SPIRIT 2013**

La déclaration SPIRIT 2013 concerne le contenu d'un protocole d'essai clinique, y compris les annexes de celui-ci. Une étude clinique est une étude prospective dans laquelle une ou plusieurs interventions sont assignées à des sujets humains afin d'évaluer leurs effets sur des critères de jugement concernant leur santé. Le champ d'application principal de SPIRIT 2013 est celui des essais randomisés mais les mêmes considérations s'appliquent, pour l'essentiel, à tous les types d'essais cliniques, quels que soient leur plan expérimental, l'intervention ou le domaine.

La déclaration SPIRIT 2013 donne des indications sur le contenu minimum d'un protocole. Certaines circonstances peuvent nécessiter l'ajout d'autres items au protocole. Par exemple, la conception d'un plan factoriel peut nécessiter une justification spécifique ; les essais croisés comportent des considérations statistiques spécifiques, telles que l'effet « carry-over », ou bien encore les essais dont le promoteur est un acteur industriel peuvent être soumis à des exigences réglementaires supplémentaires.

Le protocole et ses annexes sont souvent le seul document qui regroupe les informations détaillées pertinentes pour chaque item de la liste SPIRIT. À l'aide de protocoles d'essai existants, nous avons identifié des exemples de modèles pour chaque item (31) et montré qu'il était possible d'inclure tous les items de la liste SPIRIT dans un seul et même document de protocole. Pour certains essais, des détails pertinents peuvent apparaître dans d'autres documents : plans d'analyse statistique, cahier de recueil des données, manuels opératoires, contrats des investigateurs... (35-36). Dans de ce cas, le protocole doit en donner les grandes lignes et renvoyer aux documents séparés afin de faire connaître leur existence.

La déclaration SPIRIT 2013 concerne principalement le contenu du protocole plus que sa forme, souvent définie par la réglementation locale, l'usage ou des procédures opératoires normalisées. Il n'en reste pas moins que le respect de certaines conventions de mise en forme (table des matières, titres de chapitre, glossaires, listes d'abréviations et de références, calendrier schématique de recrutement, d'intervention et d'évaluation) facilitent l'évaluation des protocoles (Figure).

Enfin, le but de SPIRIT 2013 est de promouvoir la transparence et une description complète de ce qui est prévu, mais pas de prescrire de quelle manière un essai devrait être conçu ou mené. La liste SPIRIT ne doit pas être un moyen de juger de la qualité d'un essai car le protocole d'un essai mal conçu peut inclure tous les items de la liste et décrire intégralement des caractéristiques de conception inadéquates. Cela dit, l'utilisation de SPIRIT 2013 peut améliorer la validité et la réussite des essais en rappelant aux investigateurs les questions importantes à garder à l'esprit pendant la planification.

### **Liens avec les directives existantes sur les essais cliniques**

Par son processus d'élaboration systématique, la consultation des parties prenantes au niveau international et son document explicatif citant les preuves empiriques pertinentes (31), SPIRIT 2013 s'appuie sur d'autres directives internationales applicables aux protocoles d'essais cliniques. Il adhère aux principes éthiques proclamés par la Déclaration d'Helsinki de 2008, notamment l'exigence que le protocole aborde des considérations éthiques spécifiques telles que les conflits d'intérêts (34).

En outre, SPIRIT 2013 inclut les items de protocole préconisés par le guide des Bonnes pratiques cliniques E6 de la conférence internationale sur l'harmonisation, rédigé en 1996 pour les essais cliniques dont les données sont destinées à une soumission aux autorités de tutelle (37). La

déclaration SPIRIT va au-delà des recommandations de bonnes pratiques cliniques car elle formule des recommandations supplémentaires sur certains items essentiels du protocole (par ex. assignation secrète, enregistrement des essais, consentement). À la différence de SPIRIT, les recommandations de bonnes pratiques cliniques n'ont pas été élaborées selon une démarche formelle de consensus; manquent de transparence sur les contributeurs et ne citent pas de preuves empiriques à l'appui de ses principes (38).

La déclaration SPIRIT 2013 soutient également les exigences d'enregistrement des essais de l'Organisation mondiale de la santé (39), du Comité International des Editeurs de Revues Médicales (40), de la législation sur les essais relative à ClinicalTrials.gov (41), de la Commission européenne (42), etc. Par exemple, l'item 2b de la liste SPIRIT recommande que le protocole répertorie l'ensemble des données d'enregistrement des essais de l'OMS (tableau en annexe), qui représentent le minimum d'information exigé par le Comité International des Editeurs de Revues Médicales pour les registres d'essais. L'inclusion de cet ensemble de données dans une section séparée du protocole sert, d'une part, à constituer une sorte de résumé de l'essai, tout en contribuant, d'autre part, à améliorer la qualité des informations saisies dans les registres. Les données concernant spécifiquement l'enregistrement peuvent facilement être repérées dans la section correspondante du protocole et copiées dans les champs du registre. En outre, les modifications du protocole concernant cette section peuvent inciter les investigateurs à actualiser leurs données dans les registres.

[Appendix Table. World Health Organization Trial Registration Data Set | *Tableau en annexe : Ensemble de données d'enregistrement des essais de l'OMS*. Non traduit]

La déclaration SPIRIT 2013 reflète les items applicables du CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (43). L'utilisation d'un vocabulaire et d'une structure cohérentes pour les items communs aux deux listes facilitera le passage d'un protocole basé sur SPIRIT à un rapport final basé sur CONSORT. Le Groupe SPIRIT a également invité les auteurs d'autres initiatives concernant les règles des protocoles (registres d'essais, groupe de représentation sur les protocoles du consortium sur les standards d'échange de données cliniques, *Pragmatic Randomized Trials in Health Care*) à harmoniser les efforts internationaux de promotion de la transparence et de la qualité dans le contenu des protocoles.

### **Effet potentiel**

De nombreuses parties prenantes pourraient tirer avantage de l'utilisation étendue de la déclaration SPIRIT 2013 et de son document explicatif (Tableau 2). Des études pilotes et des retours informels ont montré qu'elle serait particulièrement utile pour les investigateurs au moment de rédiger les protocoles d'essai. Elle pourrait aussi servir de source d'informations aux nouveaux investigateurs, aux experts évaluant le protocole et aux membres des comités d'éthique.

[Table 2. Potential Benefits and Proposed Stakeholder Actions for Supporting Adherence to SPIRIT 2013 | *Tableau 2 : Avantages potentiels et actions proposées auprès des parties prenantes en faveur de l'adoption de SPIRIT 2013*]

L'application de ces recommandations aux essais pourrait également être avantageuse. Le délai trop long entre la rédaction du protocole et son approbation par le comité d'éthique puis le début du recrutement des participants reste un problème majeur dans les essais cliniques (44). Si l'exhaustivité

des protocoles était améliorée, leur évaluation serait plus efficace car il y aurait moins de questions (évitables) aux investigateurs sur des informations manquantes ou incomplètes. En consignait l'intégralité des informations essentielles et en sensibilisant aux questions importantes avant le début de l'étude, l'utilisation de SPIRIT aiderait aussi à réduire le travail de modification a posteriori des protocoles, qui serait souvent évitable si ceux-ci étaient rédigés et élaborés avec soin (15). L'adoption à grande échelle de SPIRIT 2013 comme standard unique par les comités d'éthique, les organismes de financement et de réglementation et les revues simplifierait le travail des investigateurs et des promoteurs des études, qui pourraient satisfaire les exigences communes à de nombreux décideurs à l'aide d'un seul protocole rédigé selon les règles de SPIRIT. L'amélioration des protocoles aiderait aussi le personnel d'étude à mener l'essai de la manière prévue par leurs auteurs.

En outre, l'adoption de SPIRIT 2013 permettrait de s'assurer que les protocoles contiennent les informations requises pour l'évaluation critique et l'interprétation des essais. Les protocoles de bonne qualité donnent des informations importantes sur les méthodes et la conduite des essais que l'on ne trouve pas dans les revues ou les registres d'essais (45-47). En consignait de façon transparente l'intention initiale des chercheurs, la comparaison des protocoles avec les résultats finaux des essais peut aider à identifier les résultats rapportés sélectivement et les modifications non divulguées (48), par exemple les changements des critères de jugement primaires (19, 49). Cela dit, les protocoles d'essais cliniques ne sont généralement pas rendus accessibles au public (45). La déclaration SPIRIT 2013 aurait un effet plus important s'ils l'étaient, afin de faciliter l'évaluation complète de la validité et de l'applicabilité des essais (11-12, 14, 50).

Pour avoir un effet aussi important que les recommandations sur les articles déjà largement adoptées comme le CONSORT (51), la déclaration SPIRIT 2013 a besoin du soutien des principaux groupes d'intérêts. Nous publierons les noms des organisations qui ont adopté SPIRIT 2013 sur le site Web SPIRIT ([www.spirit-statement.org](http://www.spirit-statement.org)), où nous proposerons également des ressources pour faciliter l'application de ces principes. L'adoption étendue des recommandations SPIRIT aidera à améliorer la rédaction, le contenu et l'application des protocoles ; elle facilitera l'enregistrement, l'efficacité et l'évaluation des essais et, au final, améliorer la transparence, pour le bénéfice des patients.

## Références

1. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 2004;292:1359-62. [PMID: 15355937]
2. Strengthening the credibility of clinical research [Editorial]. *Lancet*. 2010;375:1225. [PMID: 20382309]
3. Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. *Lancet*. 2009;373:992. [PMID: 19304003]
4. Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ [Editorial]. *BMJ*. 2004;329:1360. [PMID: 15591544]
5. Groves T. Let SPIRIT take you . . . towards much clearer trial protocols. *BMJ Group Blogs*. 25 September 2009. Accessed at <http://blogs.bmj.com/bmj/2009/09/25/trish-groves-let-spirit-take-you-towards-much-clearer-trial-protocols/> on 1 October 2012.
6. Altman DG, Furberg CD, Grimshaw JM, Rothwell PM. Lead editorial: trials-using the opportunities of electronic publishing to improve the reporting of randomised trials [Editorial]. *Trials*. 2006;7:6. [PMID: 16556322]
7. Turner EH. A taxpayer-funded clinical trials registry and results database [Editorial]. *PLoS Med*. 2004;1:e60. [PMID: 15562322]
8. Coultas D. Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:194-8. [PMID: 17494731]
9. Siegel JP. Editorial review of protocols for clinical trials [Letter]. *N Engl J Med*. 1990;323:1355. [PMID: 2215630]
10. Murray GD. Research governance must focus on research training. *BMJ*. 2001;322:1461-2.
11. Chan A-W. Access to clinical trial data [Editorial]. *BMJ*. 2011;342:d80. [PMID: 21228020]
12. Miller JD. Registering clinical trial results: the next step. *JAMA*. 2010;303:773-4. [PMID: 20179288]
13. Krlež'a-Jerčić K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Glud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*. 2005;330:956-8. [PMID: 15845980]
14. Lassere M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet*. 2002;360:1620-2. [PMID: 12457782]
15. Getz KA, Zuckerman R, Cropp AB, Hindle AL, Krauss R, Kaitin KI. Measuring the incidence, causes, and repercussions of protocol amendments. *Drug Inf J*. 2011;45:265-75.
16. Public Citizen Health Research Group v. Food and Drug Administration, 964 F Supp. 413 (DDC 1997).
17. Tetzlaff JM, Chan A-W, Kitchen J, Sampson M, Tricco A, Moher D. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review. *Syst Rev*. 2012;1:43. [PMID: 23006870]
18. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291:2457-65. [PMID: 15161896]
19. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*. 2011;342:c7153. [PMID: 21212122]
20. Pildal J, Chan A-W, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gøtzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ*. 2005;330:1049. [PMID: 15817527]

21. Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazin A, Soares HP, Kumar A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol.* 2012;65:602-9. [PMID: 22424985]
22. Hróbjartsson A, Pildal J, Chan A-W, Haahr MT, Altman DG, Gøtzsche PC. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:967-73. [PMID: 19635403]
23. Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2006;24:3933-8. [PMID: 16921045]
24. Chan A-W, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ.* 2008;337: a2299. [PMID: 19056791]
25. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by *The Lancet* [Letter]. *Lancet.* 2008;372:201. [PMID: 18640445]
26. Hernández AV, Steyerberg EW, Taylor GS, Marmarou A, Habbema JD, Maas AI. Subgroup analysis and covariate adjustment in randomized clinical trials of traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgery.* 2005;57:1244-53. [PMID: 16331173]
27. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials [Letter]. *JAMA.* 2006;295:1645-6. [PMID: 16609085]
28. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med.* 2007;4:e19. [PMID: 17227134]
29. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials [Letter]. *Lancet.* 2011;378:1995-6. [PMID: 22153200]
30. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ.* 2010;340:c723. [PMID: 20332510]
31. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586.
32. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med.* 2010;7:e1000217. [PMID: 20169112]
33. Tetzlaff JM, Moher D, Chan A-W. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials.* 2012;13:176. [PMID: 23006145]
34. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed at [www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html) on 1 October 2012.
35. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17 July 1997. Accessed at [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf) on 1 October 2012.
36. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials: E9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 5 February 1998. Accessed at [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) on 1 October 2012.



37. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice: E6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 10 June 1996. Accessed at [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf) on 1 October 2012.
38. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet*. 2005;366:172-4. [PMID: 16005342]
39. Sim I, Chan A-W, Gułmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*. 2006;367:1631-3. [PMID: 16714166]
40. Laine C, De Angelis C, Delamothe T, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, et al. Clinical trial registration: looking back and moving ahead [Editorial]. *Ann Intern Med*. 2007;147:275-7. [PMID: 17548404]
41. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, HR 2580, 110th Congress, 1st Sess, Title VIII, §801 (2007). Expanded Clinical Trial Registry Data Bank. Accessed at [www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill\\_h110-3580](http://www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill_h110-3580) on 1 October 2012.
42. European Commission. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004 (2008/C 168/02). *Official Journal of the European Union*. 2008;51:3-4.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010;152:726-32. [PMID: 20335313]
44. National Research Council. *A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program*. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
45. Chan A-W. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ*. 2012;344:d8013. [PMID: 22214892]
46. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ*. 2012;344:d8141. [PMID: 22214759]
47. Reveiz L, Chan A-W, Krležić K, Granados CE, Pinart M, Etxeandia I, et al. Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. *PLoS One*. 2010;5:e12484. [PMID: 20824212]
48. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:MR000031. [PMID: 21249714]
49. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 2008;3:e3081. [PMID: 18769481]
50. GlaxoSmithKline. Public disclosure of clinical research. *Global Public Policy Issues*. October 2011. Accessed at [www.gsk.com/policies/GSK-on-disclosure-of-clinical-trial-information.pdf](http://www.gsk.com/policies/GSK-on-disclosure-of-clinical-trial-information.pdf) on 1 October 2012.

51. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev.* 2012;1:60. [PMID: 23194585]

**Tableau 1:** Liste SPIRIT 2013 : Recommandations sur les points à aborder dans un protocole d'étude et ses documents annexes\*

<b>Section/Item</b>	<b>N° de l'item</b>	<b>Description</b>
<b>Informations administratives</b>		
Titre	1	Titre descriptif identifiant le type d'étude, la population, les interventions, avec l'acronyme de l'étude le cas échéant
Enregistrement de l'étude	2a	Identifiant et numéro d'enregistrement de l'étude. Si l'étude n'a pas encore été enregistrée, nom du registre dans lequel il est prévu de la faire enregistrer.
	2b	Tous les éléments de l'ensemble de données de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'enregistrement des essais cliniques.
Version du protocole	3	Date et identifiant de la version.
Financement	4	Sources et types de soutien financier, matériel et autre.
Rôles et responsabilités	5a	Noms, affiliations et rôles des contributeurs au protocole.
	5b	Nom et coordonnées du promoteur de l'étude.
	5c	Rôle des promoteurs et financeurs de l'étude (le cas échéant) dans la conception de l'étude, l'acquisition, la gestion, l'analyse et l'interprétation des données, la rédaction du rapport et la décision de le soumettre pour publication, en précisant s'ils ont autorité en dernier recours sur l'une de ces activités.
	5d	Composition, rôles et responsabilités du centre de coordination, du comité de pilotage, du comité d'adjudication des critères de jugement, de l'équipe de gestion des données et autres personnes ou groupes supervisant l'étude, le cas échéant (voir le point 21a en ce qui concerne le comité de surveillance des données).
<b>Introduction</b>		
Contexte et justification	6a	Description de la problématique de recherche et de la justification de l'étude, avec résumé des études pertinentes (publiées et non publiées) examinant les bénéfices et risques de chaque intervention.
	6b	Explication des choix de comparateurs.
Objectifs	7	Objectifs et hypothèses spécifiques

Conception de l'étude	8	Description de la conception de l'étude avec type d'étude (par ex. groupes parallèles, étude croisée, factorielle, en groupe unique), du rapport d'affectation et du cadre (supériorité, équivalence, non-infériorité, exploration...).
-----------------------	---	---

### **Méthodes : Participants, interventions et résultats**

Contexte de l'étude	9	Description du contexte de l'étude (par ex. polyclinique, hôpital universitaire) et liste des pays dans lesquels les données sont recueillies. Indication de l'endroit où l'on peut se procurer la liste des sites de l'étude.
Critère d'éligibilité	10	Critères d'inclusion et d'exclusion des participants Le cas échéant, critères d'éligibilité des centres d'étude et des personnes réalisant les interventions (par ex. chirurgiens, psychothérapeutes).
Interventions	11a	Interventions pour chaque groupe, suffisamment détaillées pour permettre leur répliation, avec indication de la manière et du moment de leur administration.
	11b	Critères d'interruption ou de modification des interventions attribuées à un participant donné (par ex. modification du dosage d'un médicament en réponse à des effets secondaires, demande du participant, amélioration ou aggravation de la maladie).
	11c	Stratégies visant à améliorer le respect des protocoles d'intervention et procédures éventuelles de contrôle de l'observance (par ex. restitution de comprimés, analyses biologiques).
	11d	Soins et interventions concomitants autorisés ou interdits pendant l'essai.
Critères de jugement	12	Critères de jugement primaires, secondaires et autres avec variables de mesure spécifiques (par ex. pression artérielle systolique), éléments de mesure pour l'analyse (par ex. évolution par rapport à l'état initial, valeur finale, délai avant un événement), méthode d'agrégation (par ex. médiane, proportion) et moment de chaque évaluation. Il est fortement recommandé d'expliquer la pertinence clinique des critères de jugement de l'efficacité et de la tolérance choisis.
Chronologie de la participation	13	Calendrier du recrutement, des interventions (y compris phase pré-randomisation et période de lavage), des évaluations et des visites pour les participants. Il est fortement recommandé de fournir un schéma synoptique (voir la figure).
Taille de l'échantillon	14	Nombre estimé de participants nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude et méthode employée pour sa détermination, y compris les hypothèses statistiques à l'appui des calculs de taille d'échantillon.
Recrutement	15	Stratégies visant à obtenir un recrutement adéquat de participants pour atteindre la taille d'échantillon souhaitée.

## Méthodes : Attribution des interventions (pour les essais contrôlés)

Attribution :

Génération de la séquence	16a	Méthode de génération de la séquence d'attribution (par ex. nombres aléatoires générés par ordinateur) et liste des facteurs de stratification. Afin de réduire la prédictibilité d'une séquence aléatoire, les détails des restrictions prévues (par ex. génération par blocs) doivent être présentés dans un document séparé, qui ne sera pas mis à la disposition des personnes chargées de recruter les participants ou d'évaluer les interventions.
Mécanisme de l'assignation secrète	16b	Mécanisme d'exécution de la séquence de répartition (par ex. central téléphonique, enveloppes numérotées séquentiellement, scellées et opaques), décrivant toutes les mesures prises pour masquer la séquence jusqu'à l'attribution des interventions.
Mise en œuvre	16c	Qui va générer la séquence d'attribution, recruter les participants et affecter les participants aux interventions.
Mise en aveugle (masquage)	17a	Qui sera en aveugle après attribution des interventions (par ex. participants à l'étude, personnel soignant, évaluateurs des résultats, analystes des données) et méthode de mise en aveugle.
	17b	Dans le cas d'une mise en aveugle, circonstances dans lesquelles celui-ci peut être levé et procédure de révélation de l'intervention attribuée à un participant en cours d'étude.

## Méthodes : acquisition, gestion et analyse des données

Méthodes d'acquisition des données	18a	Plans d'évaluation et de collecte des critères de jugement, des données initiales et autres données d'étude, y compris les processus annexes d'assurance de la qualité des données (par ex. mesures en double, formation des évaluateurs) et description des instruments utilisés (par ex. questionnaires, tests en laboratoire), avec leur fiabilité et leur validité si celles-ci sont connues. Indication de l'endroit où l'on peut trouver le cahier de recueil des données, s'il n'est pas dans le protocole.
	18b	Plans pour favoriser la rétention et le suivi complet des participants, y compris liste des critères de jugement à recueillir pour les participants qui abandonnent l'étude ou dévient des protocoles d'intervention.
Gestion des données	19	Plans pour la saisie, le codage, la sécurité et le stockage des données, y compris les processus annexes d'assurance de la qualité des données (par ex. double saisie, contrôle des fourchettes de valeurs des données). Indication de l'endroit où l'on peut trouver les procédures de gestion des données, si elles ne sont pas dans le protocole.

Méthodes statistiques	20a	Méthodes statistiques pour l'analyse des critères de jugement primaires et secondaires. Indication de l'endroit où l'on peut trouver les détails de l'analyse statistique, s'ils ne sont pas dans le protocole.
	20b	Méthodes pour les éventuelles analyses supplémentaires (par ex. sous-groupes et analyses ajustées).
	20c	Définition de la population analysée relative aux non-respects du protocole (par ex. analyse telle que randomisée) et méthodes statistiques pour gérer les données manquantes (par ex. imputation multiple).

### **Méthodes : surveillance**

Surveillance des données	21a	Composition du comité de contrôle des données (CCD) ; résumé de son rôle et de la structure de rapport, indication de son indépendance ou non vis-à-vis du promoteur et des conflits d'intérêt, indication de l'endroit où l'on peut trouver sa charte si elle n'est pas dans le protocole. S'il n'y a pas de CCD, justification de son absence.
	21b	Description des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt, précisant qui a accès à ces résultats intermédiaires et peut prendre la décision en dernier recours d'arrêter l'étude.
Effets indésirables	22	Plans pour recueillir, évaluer, rapporter et gérer les événements indésirables (rapportés sur sollicitation et spontanément) et autres effets inattendus des interventions ou de la conduite de l'étude.
Audit	23	Fréquence et procédures d'audit de la conduite de l'étude, le cas échéant, et indication de l'indépendance ou non du processus vis-à-vis des investigateurs et du promoteur.

### **Éthique et communication**

Avis favorable du comité d'éthique	24	Mesures visant l'obtention de l'avis favorable des comités d'éthique.
Amendements au protocole	25	Mesures prévues pour la communication des modifications importantes du protocole (par ex. changement dans les critères d'inclusion, les critères de jugement, les analyses) aux parties concernées (investigateurs, comités d'éthique, participants, registres d'essais, revues, autorités de tutelle, etc.).
Consentement ou assentiment	26a	Personne chargée d'obtenir le consentement éclairé ou l'assentiment des participants potentiels à l'étude ou de leurs représentants autorisés et manière dont le consentement/assentiment sera recueilli (voir le point 32).
	26b	Dispositions supplémentaires concernant le consentement à la collecte et à l'utilisation de données et d'échantillons biologiques des participants pour des études ancillaires, le cas échéant.

Confidentialité	27	Manière dont les informations personnelles des participants potentiels et enrôlés seront recueillies, partagées et gérées afin de protéger leur confidentialité avant, pendant et après l'essai.
Déclaration d'intérêts	28	Intérêts financiers et autres intérêts concurrents des investigateurs principaux pour l'étude dans son ensemble et chaque site d'étude.
Accès aux données	29	Identification des personnes qui auront accès à la base de données finale et divulgation des accords contractuels limitant cet accès aux investigateurs.
Soins annexes et après l'étude	30	Dispositions éventuelles relatives aux soins après l'essai ; dispositions pour le dédommagement des participants ayant subi un préjudice du fait de leur participation à l'étude.
Politique de communication	31a	Dispositions visant les investigateurs et le promoteur à propos de la communication des résultats de l'étude aux participants, aux professionnels de santé, au public et aux autres groupes pertinents (publication, rapport dans des bases de données de résultats ou autres manières de partager les données), y compris les éventuelles restrictions de publication.
	31b	Directives de choix des auteurs et éventuel recours prévu à des rédacteurs professionnels.
	31c	Dispositions éventuelles pour accorder l'accès public à l'intégralité du protocole, à l'ensemble de données au niveau des patients et au code statistique.
<b>Annexes</b>		
Documents de consentement éclairé	32	Formulaire type de consentement et autre documentation annexe remise aux participants et à leurs représentants autorisés.
Échantillons biologiques	33	Dispositions pour la collecte, l'évaluation biologique et la conservation d'échantillons biologiques aux fins d'analyse génétique ou moléculaire pour l'étude en cours ou d'éventuelles études ancillaires futures.

---

\* Il est vivement recommandé de lire la présente liste avec les Explications et Précisions sur SPIRIT 2013 pour avoir des éclaircissements importants sur les items. Les amendements au protocole doivent être mis en évidence et datés. La liste SPIRIT est protégée par un copyright du Groupe SPIRIT aux termes de la licence Creative Commons « [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#) ».

**Tableau 2 : Bénéfices potentiels et actions proposées auprès des parties prenantes en faveur de l'adoption de SPIRIT 2013**

<b>Parties prenantes</b>	<b>Actions proposées</b>	<b>Bénéfices potentiels</b>
Groupes, investigateurs et promoteurs d'essais cliniques	Adopter SPIRIT comme référence  Utiliser en tant qu'outil de rédaction de protocoles	Amélioration de la qualité, de l'exhaustivité et de la cohérence du contenu des protocoles  Meilleure compréhension des raisons et des enjeux sous-tendant les éléments-clés des protocoles  Révision plus efficace des protocoles
Comités d'éthique/de protection des personnes, organismes de financement et de régulation	Imposer ou encourager l'adhésion à SPIRIT dans les protocoles soumis  Utiliser en tant qu'outil de formation	Amélioration de la qualité, de l'exhaustivité et de la cohérence de la soumission des protocoles  Révision plus efficace et diminution des requêtes relatives aux exigences vis-à-vis des protocoles
Educateurs	Utiliser la liste SPIRIT et le document explicatif en tant qu'outil de formation	Meilleure compréhension des raisons et des enjeux sous-tendant les éléments-clés des protocoles
Patients, participants aux études, décideurs	Encourager l'utilisation de SPIRIT chez les investigateurs et les promoteurs d'essais	Amélioration du contenu des protocoles en termes de transparence, de responsabilité, d'évaluation critique et de supervision
Registres d'essais	Encourager les protocoles basés sur SPIRIT  Enregistrer les protocoles complets pour accompagner la présentation des résultats	Amélioration de la qualité des dossiers enregistrés  Incitation des chercheurs à mettre à jour les dossiers d'enregistrement après actualisation de l'élément 2b (données d'enregistrement) de la liste SPIRIT  Amélioration de la qualité, de l'exhaustivité et de la cohérence du contenu des protocoles dans les registres répertoriant les protocoles complets et les résultats
Editeurs de revues	Adopter SPIRIT comme référence pour les protocoles publiés et non publiés  Inclure une référence à SPIRIT dans les instructions aux auteurs  Demander la soumission des protocoles avec les manuscrits, les transmettre aux relecteurs et encourager les auteurs à les rendre disponibles en annexes Web	Amélioration de la qualité, de l'exhaustivité et de la cohérence du contenu des protocoles  Révision plus efficace des manuscrits d'essais grâce à l'amélioration du contenu du protocole, utilisé pour évaluer l'adhésion au protocole et la présentation sélective des résultats  Amélioration de la transparence et de l'interprétation des essais par les lecteurs



**Figure 1.** Traduction de l'exemple-modèle de contenu recommandé pour le calendrier de recrutement, d'interventions et d'évaluations.\*

ÉTAPES**	DURÉE DE L'ÉTUDE							
	Recrutement	Attribution	Post-allocation					Clôture
	$-t_1$	0	$t_1$	$t_2$	$T_3$	$t_4$	etc.	$t_x$
<b>RECRUTEMENT :</b>								
Sélection	X							
Consentement éclairé	X							
<i>[Liste des autres procédures]</i>	X							
Attribution		X						
<b>INTERVENTIONS :</b>								
<i>[Intervention A]</i>			←————→					
<i>[Intervention B]</i>			X		X			
<i>[Lister les autres groupes de l'étude]</i>			←————→					
<b>ÉVALUATIONS :</b>								
<i>[Lister les variables initiales]</i>	X	X						
<i>[Lister les critères de jugement]</i>				X		X	etc.	X
<i>[Lister les autres données]</i>			X	X	X	X	etc.	X

\* Le contenu recommandé peut être affiché en utilisant différents types de schémas. Voir des exemples de protocole dans le document Explications et Précisions sur SPIRIT 2013.

\*\* Liste des événements chronologiques spécifiques de cette ligne.