



HAL
open science

Guide pratique du chercheur en recherche biomédicale

Samantha Elbhar

► **To cite this version:**

Samantha Elbhar. Guide pratique du chercheur en recherche biomédicale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03153390

HAL Id: dumas-03153390

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03153390>

Submitted on 26 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2018

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2018

par **ELBHAR Samantha**

**GUIDE PRATIQUE DU CHERCHEUR EN RECHERCHE
BIOMÉDICALE**

Directeur de thèse : Mme la Docteure Nelly PRADELLE

JURY

Mme la Professeure Marie-Laure BOY-LEFEVRE	Présidente
Mme la Docteure Sylvie AZOGUI-LEVY	Assesseur
Mme la Docteure Julia BOSCO	Assesseur
Mme la Docteure Adeline BRAUD	Assesseur
Mme la Docteure Malory MARTORELL	Assesseur
Mme la Docteure Annabelle TENENBAUM	Assesseur
Mme la Docteure Nelly PRADELLE	Membre Invité

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

Présidente de l'Université :	Mme la Professeure Christine CLERICI
Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :	Mme la Professeure Ariane BERDAL
Directrice Générale des Services :	Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

Mme la Professeure Marie-Laure BOY-LEFEVRE	Présidente
Mme la Docteure Sylvie AZOGUI-LEVY	Assesseur
Mme la Docteure Julia BOSCO	Assesseur
Mme la Docteure Adeline BRAUD	Assesseur
Mme la Docteure Malory MARTORELL	Assesseur
Mme la Docteure Annabelle TENENBAUM	Assesseur
Mme la Docteure Nelly PRADELLE	Membre Invité

**Mme la Professeure Marie-Laure
BOY-LEFEVRE**

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Docteur d'État en Odontologie
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse, je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

**Mme la Docteure Sylvie AZOGUI-
LEVY**

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Julia BOSCO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, mais également pour votre soutien et l'intérêt que vous avez pu montrer tout au long de l'élaboration de ce travail, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Adeline BRAUD

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

**Mme la Docteure Malory
MARTORELL**

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

**Mme la Docteure Annabelle
TENENBAUM**

Docteur en Médecine
Maître de Conférences des Universités Associée

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

Mme la Docteure Nelly PRADELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, pour m'avoir conseillée tout au long de l'élaboration de ce travail et pour votre disponibilité, soyez assurée de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Table Des Matières

Introduction.....	3
1) Les différents types de recherche clinique	4
1.1. Recherches interventionnelles	4
1.1.1 Catégorie 1°	4
1.1.2 Catégorie 2°	5
1.2. Recherche non interventionnelle ou catégorie 3°	8
1.3. Recherche sur des données.....	8
2) Aspects légaux et éthiques.....	9
2.1. Respect de la personne et de la justice	9
2.2. Valeur scientifique	11
2.3. Compétence du chercheur	12
2.4. Consentement et notice d'information.....	13
2.5. Les textes de lois	16
2.5.1 Déclaration d'Helsinki.....	16
2.5.2 La loi Informatique et Libertés.....	18
2.5.3 Loi de santé publique.....	20
2.5.4 Lois de bioéthique.....	20
2.5.5 Décision du 24 novembre 2006.....	21
2.5.6 Loi Jardé 2012 et son décret	22
2.5.7 Réglementations européennes.....	24
3) Établir un protocole de recherche	25
3.1. Justification.....	26
3.2. Objectifs et Critères de jugement	29
3.2.1 Objectifs.....	29
3.2.2 Critères de jugement.....	30
3.3. Choix des méthodes utilisées.....	32
3.3.1 Type d'étude.....	32
3.3.2 Les biais.....	39
3.3.3 Comment éviter les biais ?.....	41
3.4. Mode de recrutement et Critères d'inclusion.....	42
3.5. Calcul de la taille de l'échantillon.....	44
3.6. Financement.....	49
3.7. Déroulement de l'étude.....	50
3.8. Gestion des données et Statistiques	51
3.9. Questions éthiques et réglementaires	54
3.9.1 Respect des grands principes et lois.....	54
3.9.2 Assurance.....	55
3.9.3 Registres publics.....	55

4) Instances et Personnes impliquées – Leurs responsabilités.....	56
4.1. ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.....	56
4.2. Comité d'éthique et CPP : Comité de Protection des Personnes.....	58
4.3. CCTIRS / CEREEES.....	61
4.4. CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.....	63
4.5. Ministères et ARS (Agences régionales de santé).....	64
4.6. Commission nationale des RIPH	66
4.7. Sources de financement.....	67
4.8. Acteurs	68
4.8.1 Promoteur.....	68
4.8.2 Investigateur.....	69
4.8.3 Attaché de recherche clinique (ARC) et Technicien d'études cliniques (TEC) .	69
5) Guide du chercheur en recherche biomédicale.....	71
5.1. Rappels des différents types de recherche	71
5.2. Démarches réglementaires	72
5.2.1 Avant l'étude	72
5.2.2 Au cours de l'étude	78
5.2.3 Après l'étude.....	79
5.3. Les sanctions.....	80
Conclusion.....	81
Bibliographie.....	82
Annexes.....	87
1) Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010.....	87
2) Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.....	89
3) Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009	91
4) Traduction française originale de la liste de contrôle ENTREQ 2012.....	93

GUIDE PRATIQUE DU CHERCHEUR EN RECHERCHE BIOMÉDICALE

Introduction

La recherche clinique, ou recherche biomédicale, est la recherche médicale appliquée aux soins sur un patient. Le mot « clinique », étymologiquement du latin *clinice*, signifie « au lit du patient ». La recherche clinique est donc centrée sur les soins à l'hôpital, réalisée en aval des recherches fondamentales et de laboratoire. Elle permet de générer ou de valider de manière scientifique une activité médicale, innovante ou non, sur l'Homme malade ou non, dont la finalité est l'amélioration de la santé humaine et le progrès des techniques de soins dans le respect de la personne (Site du Ministère des Solidarités et de la Santé 2017).

L'objectif de la recherche biomédicale est donc de tendre à l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et à la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse des maladies (Barret 2010).

L'objectif, aussi noble soit-il, ne peut être atteint que dans le respect de certaines règles assurant la sécurité des patients impliqués et évitant tout débordement.

En odontologie, les études cliniques peuvent être réalisées dans différents lieux comme les hôpitaux, cliniques privées, universités ou au cabinet dentaire. Les patients étant rarement hospitalisés ou alités, l'étymologie du mot « clinique » perd son sens.

Malgré tout, les objectifs et les règles qui encadrent ces études sont les mêmes, que ce soit en odontologie ou en médecine.

L'objectif principal de cette thèse est d'établir un guide permettant d'aider le chercheur dans le choix du type d'étude, dans l'élaboration de son protocole de recherche et dans les démarches réglementaires et administratives avant, pendant et après l'étude. Pour cela, nous traiterons également des aspects légaux et éthiques à respecter lors d'une recherche biomédicale.

1) Les différents types de recherche clinique

Le code de la santé publique (2016a) définit trois catégories de recherche impliquant la personne humaine :

- les recherches interventionnelles dont :
 - la catégorie 1° ou recherches interventionnelles,
 - la catégorie 2° ou recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales,
- la catégorie 3° ou recherches non interventionnelles.

Les recherches sur des données ne font pas partie des recherches impliquant la personne humaine et font donc catégorie à part.

1.1. Recherches interventionnelles

1.1.1 Catégorie 1°

Les recherches interventionnelles faisant mention dans l'article L1121-1-1° du code de la santé publique (CSP) sont des recherches comportant une intervention sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle et donc non dénuée de risques (Bouchard et al. 2017).

Cette catégorie concerne les essais sur les médicaments, les produits de santé tels que les dispositifs médicaux ou les produits cosmétiques, et certains produits hors santé (denrées alimentaires par exemple).

En odontologie, ces recherches sont, par exemple, celles concernant un nouveau dentifrice ou un nouveau bain de bouche, avec une AMM¹ ou considérés comme cosmétiques.

A partir de 2018, les essais sur les médicaments seront encadrés par un règlement européen et évalués par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

¹ Autorisation de mise sur le marché

Ce type de recherche s'effectue sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Un chirurgien-dentiste seul ne peut pas être l'investigateur principal.

1.1.2 Catégorie 2°

Les recherches interventionnelles faisant mention dans l'article L1121-1-2° du CSP sont des recherches comprenant l'ajout à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions, définies par un arrêté du 2 décembre 2016. On les appelle « recherches à risques et contraintes minimales ».

Cette catégorie concerne les produits de santé, hors médicaments et dispositif médical, utilisés dans les conditions habituelles ainsi que les actes peu invasifs. Les caractéristiques du patient comme l'âge, la condition physique ou la pathologie éventuelle du participant à la recherche, ainsi que les caractéristiques de l'intervention comme la fréquence, la durée ou la combinaison de plusieurs interventions, peuvent également être des critères de qualification dans une catégorie ou une autre (Bouchard et al. 2017).

Pour cette catégorie de recherche, il est important de souligner que l'investigateur principal doit être une « personne qualifiée ». Ainsi, un chirurgien-dentiste peut être l'investigateur principal.

Arrêté du 2 décembre 2016

Cet arrêté fixe les conditions de qualification en catégorie 2°.
La liste complète est consultable sur le site Legifrance (Code de la Santé Publique 2017a).
« Les recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 sont celles qui comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions mentionnées sur la liste en annexe. »

Dans cette liste en annexe, il est important de noter que l'essentiel peut nous intéresser en odontologie :

- « attribution de façon aléatoire d'acte(s), ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) à une personne, ou à un groupe de personnes » ;

La randomisation pour l'attribution d'une intervention à risques minimales entre donc dans la catégorie 2°,

- « administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et leur condition d'utilisation courante » ;

Par exemple : comparer deux dentifrices ou bains de bouche habituellement utilisés et dans leurs conditions d'utilisation normale,

- « administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 1er du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche » ;

L'efficacité du médicament doit avoir été prouvée auparavant (l'objet de l'étude ne doit pas être son efficacité, mais peut être sa supériorité à un autre), et doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché,

- « réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière de habituelle » ;

Par exemple : comparaison d'actes techniques réalisés dans des conditions normales, selon leurs indications connues,

- « prélèvement et collecte de sang répondant aux conditions imposées par l'arrêté » ;

- « prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autre que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche)

Par exemple :

- recueil de salive,
- recueil de fragments de dents réalisé dans le cadre du soin,
- prélèvements de tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin » ;

Deux cas de figure sont distingués (Fournier 2012):

- le recueil de nouveaux prélèvements fait partie de cette catégorie 2°,
 - la recherche sur échantillons biologiques d'origine humaine déjà prélevés devient une recherche non interventionnelle avec changement de finalité,
- « techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie » ;
- Par exemple : étude comparant deux méthodes d'imagerie radiologique, à condition que l'indication de ces méthodes soit prouvée,
- « techniques médicales de traitement (stimulations externes mécanique, électrique ou magnétique) » ;
- « techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales » ;
- Par exemple : effet d'un conditionnement ou de l'hypnose sur la douleur post-opératoire,
- « recherche portant sur des changements de pratiques induits par
- une nouvelle organisation et/ou standardisation des soins,
 - une mise en œuvre de recommandations,
 - une mise en œuvre de programmes d'amélioration de l'état de santé de la population (éducation, nutrition),
 - une formation du personnel médical et paramédical à des fins de recherches, notamment l'apprentissage des praticiens à l'aide d'un simulateur. »,
- « entretiens, questionnaires dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à la modification de la prise en charge habituelle du participant et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle ».

1.2. Recherche non interventionnelle ou catégorie 3°

Les recherches non interventionnelles font partie de la troisième catégorie, mentionnée dans l'article L1121-1-3° du CSP. Ce sont des recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes ou produits sont pratiqués ou utilisés de manière habituelle. Cette catégorie regroupe les études décrites comme « observationnelles ».

Les cohortes prospectives, les études cas-témoins, les enquêtes, etc., sont donc concernées par cette catégorie dès lors que la personne humaine est directement impliquée (Bouchard et al. 2017).

Depuis la loi Jardé (cf. 2.5.6.), ce type d'étude nécessite la désignation d'un promoteur, comme les autres études, mais qui peut être l'investigateur lui-même. L'investigateur principal est la « personne qualifiée ». Un chirurgien-dentiste peut donc être l'investigateur principal (et promoteur par la même occasion).

On pourrait croire que ces études, à un faible niveau de preuve, n'ont que peu d'intérêt. Mais ce sont ces études non interventionnelles qui permettent de répondre à des questions pour lesquelles les méthodes expérimentales sont inappropriées, impossibles ou simplement non nécessaires (Lemaire et al. 2008).

1.3. Recherche sur des données

Elles concernent l'analyse de données rétrospectives, de registres, de bases de données nationales et statistiques (données de la CPAM², de l'INSEE³ ou dossiers médicaux par exemple) (Bouchard et al. 2017). Elles n'impliquent donc pas directement la personne humaine, se basant sur des données existantes. Ces recherches n'entrent pas dans le cadre de la loi Jardé (cf. 2.5.6.).

Ce type de recherche sur des données est très utilisé pour les rédactions de thèses.

2 Caisse primaire d'assurance maladie

3 Institut national de la statistique et des études économiques

Si l'étude a comme sujet les praticiens (comme des questionnaires sur le mode de prise en charge des patients par exemple) et comportent des questionnaires adressés seulement à ces professionnels, alors elles sont exclues de la catégorie 3°.

En revanche, si l'objet de l'étude porte sur les pathologies de ces professionnels, alors celui-ci est considéré comme un malade. La recherche entre alors dans une des 3 catégories précédentes.

2) Aspects légaux et éthiques

Les lois régissant la recherche biomédicale en France sont basées sur des grands principes éthiques qui sont :

2.1. Respect de la personne et de la justice

Notion de rapport bénéfices/risques pour le patient

Le principal dogme connu dans le secteur médical est *primum non nocere*. Hippocrate définit, sur ce principe, le but de la médecine, qui était certes de faire le bien mais avant tout ne pas nuire à l'être humain (Pirnay 2015).

En France, Claude Bernard (1865) dans son *Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale* écrit : « Parmi les expériences qu'on peut tenter sur l'homme, celles qui ne peuvent que nuire sont défendues, celles qui sont innocentes sont permises, et celles qui peuvent faire du bien sont recommandées ».

On constate alors que les notions de bienfaisance, dont le but est de vouloir traiter le patient, et de non-malfaisance, dont le but est de ne pas faire de mal au patient lors de son traitement, sont présentes depuis longtemps dans l'esprit des chercheurs.

Cette idée est toujours d'actualité et un certain nombre de lois permettent d'assurer le respect de la personne qui se prête à la recherche biomédicale, afin de ne pas lui infliger un mal quelconque.

Il faut bien garder à l'idée que nuire à une personne ne comprend pas seulement l'idée de nuire à sa santé physique mais également celle d'atteindre sa santé mentale, sa dignité ou encore sa vie privée. On parle de droit au respect du corps humain et au respect de la vie privée (Code de la Santé Publique 2016i).

C'est pourquoi la notion de rapport bénéfices/risques doit être abordée avant la conception de l'étude mais également lors de l'information au patient.

En effet, avant d'inclure des patients dans l'étude, un comité d'éthique validera ou non l'étude en prenant en compte le principe de *primum non nocere*.

Il est impératif que l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche prime sur les intérêts de la science et de la société.

Selon l'article L1121-2 du CSP (2012a) :

« Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée :

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement. »

Comme émis précédemment, les bénéfices et les risques doivent être mentionnés dans l'information au patient au préalable du consentement. Ceci permettra une concertation avec le patient et une prise de décision commune, tout en respectant la loi du 4 mars 2002 (Code de la Santé Publique 2016i) qui dit que « Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. » (modification de l'article L. 1111-4).

Le secret médical

Le secret médical est un secret professionnel qui permet de préserver la vie privée des individus. Il permet, en plus du respect de la personne, d'établir un lien de confiance avec le patient. Il en est notion dans la loi du 4 mars 2002, et est un devoir professionnel, une obligation générale. Sauf dérogations, le secret médical couvre l'ensemble des informations concernant le patient dont le médecin a connaissance, qu'elles aient été confiées, entendues ou comprises.

Les compensations financières

Concernant les recherches biomédicales en particulier, la compensation de contraintes pouvant être subies par le participant lors d'une recherche peut être financière.

Cette contrepartie financière est très encadrée par la loi (Code de la Santé Publique 2012b) qui stipule que : « La recherche impliquant la personne humaine ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé. »

Cette loi permet d'indemniser les participants si besoin, en évitant les recherches qui pourraient inciter des individus à se faire payer pour participer. Elle protège donc les personnes pouvant être impliquées dans une étude afin de conserver leur dignité.

2.2. Valeur scientifique

Selon l'article L1121-2 du CSP (2012a) :

« Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. »

En effet, le renouvellement des connaissances étant important et rapide dans certains domaines, il est un devoir de connaître l'état actuel des connaissances scientifiques.

Il faut également être vigilant quant aux phénomènes de modes et tendances : lors d'une analyse de la littérature, des idées ou pensées minoritaires peuvent ne pas attirer notre attention, se révélant pourtant parfois intéressantes (Barret 2010).

Le second point de cet article implique que les résultats attendus de la recherche aient un réel intérêt pour l'avancée scientifique et médicale en termes de connaissance d'une maladie ou des moyens améliorant la condition du patient. Cette mention dans la loi permet d'éviter les recherches sans intérêt scientifique et donc de protéger le patient.

2.3. Compétence du chercheur

Le code de la santé publique (2016b) stipule que :

« Les recherches ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées [...] sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ».

La notion de « médecin » n'incluant pas les chirurgien-dentistes, la mention suivante a été ajoutée pour les recherches en odontologie :

« Les recherches concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste ou d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ».

De plus, il est ajouté que les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales, à condition qu'elles n'aient aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne, et les recherches non interventionnelles, pourront être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée. Pour ces catégories de recherche, il n'y a donc plus notion de « médecin » ou de « chirurgien-dentiste ».

C'est le comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation de la qualification de cette personne avec la recherche qu'elle souhaite mener.

On comprend donc que la loi française n'accorde pas à n'importe qui le droit d'entreprendre des expérimentations dans le cadre de la recherche biomédicale. Un apprentissage à la recherche est nécessaire via un cursus spécifique et ne peut être réalisé dans l'isolement.

Selon la Décision du 24 novembre fixant les règles de bonnes pratiques (2006) pour les recherches portant sur des médicaments :

« La compétence d'un professionnel est validée par l'obtention du diplôme initial s'il en existe un, la mise en œuvre d'une formation continue, une activité professionnelle effective et un mécanisme régulier de mise en œuvre de revue par les pairs s'il existe. »

La soutenance d'une thèse de Doctorat et un stage post-doctoral dans une équipe possédant une expérience reconnue dans le domaine de recherche ayant fait l'objet de la thèse sont requis. L'investigateur devra également s'entreprendre au sein d'équipes disposant de l'expérience et des connaissances nécessaires à l'élaboration et à la surveillance de la recherche (Barret 2010).

2.4. Consentement et notice d'information

Consentement

Le consentement pour participer à une recherche est une obligation incontournable et indispensable. Il est encadré par la loi et est un droit fondamental du malade (Pirnay 2015).

Ce consentement est, selon les termes de la loi, libre, éclairé et express.

Ceci signifie que (Barret 2010) :

- il doit être obtenu sans contrainte, le patient est volontaire ;
- une information préalable, adaptée au patient, complète et loyale, doit être fournie, pour que le patient puisse approuver en pleine connaissance ;
- il s'applique uniquement à la recherche pour laquelle il est sollicité.

En l'absence d'information et de consentement, l'investigateur s'expose à des poursuites pénales (cf. 5.3.).

L'information doit être adaptée à la capacité de compréhension du patient. En cas d'impossibilité d'information adaptée, le consentement éclairé ne peut être recueilli par le patient. Il sera donc attesté par la personne de confiance, par un membre de la famille, ou à défaut, par un des proches. Cette personne doit rester indépendante du promoteur ou investigateur (Chemtob-Concé et Cailleux 2013).

Selon le code de la santé publique (2016d) :

« La personne dont la participation est sollicitée est informée de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente. [...] Lorsque la recherche impliquant la personne humaine concerne le domaine de l'odontologie, l'investigateur peut confier à un chirurgien-dentiste ou à un médecin le soin de communiquer à la personne qui se prête à cette recherche les informations susvisées et de recueillir son consentement. »

Il est bon de savoir qu'en cas de retrait du consentement du patient (qui peut se faire à tout moment au cours de l'étude), l'utilisation des données recueillies avant le retrait est autorisée pour la recherche en question.

En ce qui concerne l'utilisation ultérieure des données des participants à des fins d'autres recherches scientifiques ou de publications scientifiques, elle peut être prévue au moment du consentement. Le retrait ou le droit d'opposition à cette utilisation ultérieure peut également se faire à tout moment.

Trois situations particulières peuvent se présenter et constituent des exceptions quant au recueil :

- le participant est inapte à consentir et est face à une situation d'urgence : l'inclusion est possible sans accord préalable. En cas de présence d'un proche, son accord doit être sollicité. L'accord doit être obtenu dès que possible auprès d'un proche ou du participant ;
- situation d'urgence vitale immédiate (assez rare en odontologie) : l'inclusion sans accord est possible, même si un proche est présent. L'accord doit être obtenu dès que possible auprès d'un proche ou du participant ;

- impossibilité à consentir par écrit : l'accord doit être obtenu par oral et si un proche est présent, son attestation écrite est recommandée.

Notice d'information

« Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité » (Code de la Santé Publique 2016c).

Ce document écrit sera la notice d'information fournie avant le recueil du consentement.

La notice d'information doit contenir :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- les éventuelles alternatives médicales ;
- dans le cas de recherches interventionnelles et, si nécessaire, les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;
- l'avis du comité d'éthique et l'autorisation de l'autorité compétente ;
- s'il y a une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole ;
- l'inscription de la recherche dans le fichier national ;
- pour les recherches à finalité commerciale, les modalités de versement de contreparties en sus de la prise en charge des frais supplémentaires liés à la recherche ;
- s'il y a la nécessité d'un traitement des données personnelles conformément aux dispositions de la loi Informatique et Libertés ;
- les modalités d'information, à l'issue de la recherche, sur les résultats globaux de cette recherche.

2.5. Les textes de lois

Le respect de l'ensemble des textes de lois concernant la recherche biomédicale permet l'application des bonnes pratiques cliniques.

Pour comprendre la nécessité d'un encadrement législatif des bonnes pratiques, il faut en connaître l'histoire :

Les codes concernant les recherches sur des sujets humains sont présents depuis le XIXe siècle. En 1833, un premier code d'éthique de la recherche, rédigé par William Beaumont, énonçait un ensemble de principes selon lesquels le chercheur devait s'avérer « consciencieux et responsable », son expérimentation sur des humains devait être justifiée, et le consentement volontaire du sujet être obtenu.

Un peu plus tard en Allemagne, en 1931, une directive ministérielle fut promulguée, ne permettant l'expérimentation sur des êtres humains qu'en cas d'absolue nécessité et seulement avec leur consentement.

Il faut savoir que cette directive demeura en vigueur même durant l'idéologie nazie, mais son impact sera nul (Ringuet 2010).

C'est lors du procès des médecins de Nuremberg (1946-1947) qu'une prise de conscience concernant le vide juridique dans ce domaine eut lieu. Ce procès concernait des médecins et administratifs accusés d'avoir participé à des expérimentations médicales dans les camps de concentration lors de la Seconde Guerre Mondiale. Le procès aboutit à la rédaction du Code de Nuremberg, considéré comme un code légal de droits humains, destiné à contrôler les futures expérimentations sur des êtres humains (Halioua 2010).

Depuis ce code, la réglementation de la recherche en santé ne cesse d'être modifiée et mise à jour. Les principes éthiques à respecter restent les mêmes.

A ce jour, voici les principaux textes réglementaires que l'on se doit de connaître :

2.5.1 *Déclaration d'Helsinki*

À la suite des procès de Nuremberg, l'Association Médicale Mondiale (WMA: World Medical Association) fut créée en 1947.

Ses premières préoccupations concernaient l'éthique des soins et l'éthique de la recherche. C'est ainsi qu'une première version de la Déclaration d'Helsinki vit le jour en 1964 à Helsinki, lors de la 18^e assemblée générale de la WMA (Fagot-Largeault 2001). Le but de cette Déclaration est d'énoncer les principes éthiques applicables à la recherche biomédicale sur des sujets humains (Frappé 2011).

La version initiale a été révisée successivement aux assemblées générales de Tokyo (1975), Venise (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996) et la dernière adoptée en octobre 2000 à Edinburgh lors de sa 52^e assemblée générale (Fagot-Largeault 2001).

La Déclaration d'Helsinki reprend globalement les 10 règles standards établies par le Code de Nuremberg en 1947, pour la recherche sur l'être humain, qui étaient (Halioua 2010) :

1. la nécessité d'un consentement volontaire légal : liberté de décision, sans contrainte et sans tromperie ;
2. l'étude doit avoir un intérêt pour la société, et les résultats que l'on compte obtenir sont impossibles à démontrer autrement. On ne peut donc pratiquer une recherche sans fondement et sans intérêt ;
3. l'étude doit être basée sur des résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux. Les résultats attendus doivent être énoncés et justifiés ;
4. toute souffrance et/ou dommage physique et mental non nécessaires doivent être évités ;
5. il ne doit y avoir aucune raison *a priori* de croire que l'expérience entraînera la mort ou l'invalidité du sujet (une exception est apportée dans le Code de Nuremberg, si les médecins expérimentent sur eux-mêmes) ;
6. une étude préalable des bénéfices pour l'humanité, que la recherche pourrait apporter par rapport aux risques encourus par les participants, est essentielle. Les risques ne doivent pas être supérieurs aux bénéfices ;
7. l'expérience doit être établie de sorte à protéger le participant de l'étude concernant les blessures, l'invalidité ou la mort ;

8. les personnes pratiquant les expériences doivent être qualifiées ;
9. le participant doit avoir la liberté de se retirer de l'étude, à tout moment ;
10. l'investigateur doit également être prêt à interrompre l'étude à tout moment, afin de protéger les participants de blessures, d'invalidité ou de la mort.

On peut retrouver dans la dernière version de 2000, des notions ajoutées à ces dernières qui sont (Carlson et al. 2004) :

- l'intérêt du patient est la première considération, avant l'intérêt de la société ;
- le projet de l'étude doit toujours être dans le sens d'améliorer les procédures prophylactiques, diagnostiques, thérapeutiques, la compréhension de l'étiologie ou de la pathogénie de la maladie ;
- il en va de la responsabilité du praticien de protéger la vie, la santé, la vie privée et la dignité de l'être humain ;
- un protocole doit être rédigé et soumis à l'approbation d'un comité d'éthique indépendant ;
- le design de l'étude doit être disponible au public ;
- les résultats négatifs comme les positifs doivent être publiés, ou en tout cas disponibles au public. Lors de la publication, tous les conflits d'intérêts doivent être mentionnés, les financeurs également ;
- le refus d'un patient ne doit pas interférer avec la relation praticien-patient.

2.5.2 La loi Informatique et Libertés

La loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés a été publiée le 6 janvier 1978 .

Elle institue la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) de France qui est une autorité administrative indépendante française.

La CNIL a pour missions (CNIL 2017b) :

- d'informer les particuliers et professionnels sur leurs droits et devoirs, mais également de les protéger concernant le traitement des données personnelles ;
- de vérifier et certifier la conformité des processus d'anonymisation des données personnelles dans la perspective de leur mise en ligne et de leur réutilisation ;
- de contrôler la bonne mise en œuvre de la loi et de sanctionner si nécessaire.

Depuis sa création, la loi Informatique et Libertés a été révisée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004.

Cette loi, en plus de la création de la CNIL, énonce donc les principes législatifs réglementant la protection de personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel (Frappé 2011).

Sont comprises dans les données à caractère personnel :

- les données directement nominatives : comportant les noms des personnes physiques, en l'occurrence des patients ;
- les données indirectement nominatives : susceptibles de permettre d'identifier les personnes physiques (par exemple l'utilisation des initiales, du n° de téléphone, date et lieu de naissance, pathologies rares, ...).

Vis à vis de ces données, la loi reconnaît :

- le droit d'information : toute personne a le droit de savoir que ses données ont été utilisées ;
- le droit d'accès (de curiosité) : toute personne peut consulter ses données personnelles ;
- le droit de rectification : toute personne peut rectifier, compléter ou faire effacer des données erronées la concernant ;
- le droit d'opposition : toute personne peut s'opposer à l'utilisation de données la concernant, sans justification.

2.5.3 Loi de santé publique

Le 09 août 2004, fut publiée la loi de santé publique en France n° 2004-806 relative à la politique de santé publique (Code de la Santé Publique 2017b).

Cette loi transpose la directive européenne 2001 / 20 CE dans la loi française et fixe les conditions des recherches biomédicales, relatives aux essais cliniques des médicaments.

Cette transposition est devenue réellement effective le 27 Août 2006 par la mise en application du décret n°2006-477, et a été suivie de nombreux arrêtés (Tillet et Lebrun 2006).

Elle comporte :

- la définition des recherches biomédicales et leurs conditions de réalisation concernant les personnes fragiles et l'importance du rapport bénéfices / risques ;
- les responsabilités du promoteur qui sont : le financement, la souscription à une assurance, la gestion des indemnisations ou le dépôt des dossiers aux autorités ;
- la réglementation concernant l'information de la personne participant à une recherche biomédicale (contenu de la note d'information) et les modalités de recueil de son consentement selon son statut (mineurs, majeurs protégés, personnes privées de liberté par décision judiciaire) ou la situation (urgence ou non).

2.5.4 Lois de bioéthique

La bioéthique est « l'étude des problèmes moraux soulevés par la recherche biologique, médicale ou génétique et certaines de ses applications » (Dictionnaire Larousse 2017). Le but de ces lois est donc de s'assurer que les progrès scientifiques ne visent qu'à servir les générations présentes et futures, en respectant la dignité humaine.

La loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (Code de la Santé Publique 2012c) est une actualisation des lois de 1994, premières lois de bioéthique en France.

Elle introduit des garanties en matière d'information des personnes et de consentement, d'éthique dès lors de la mise au point de nouveaux traitements et la création d'une instance

d'encadrement et de contrôle en matière de recherche embryonnaire : l'Agence de biomédecine (Jardé et al. 2004).

Que ce soit la loi de 1994 ou celle de 2004, elles ont toutes les deux prévu une loi de révision obligatoire. De plus, depuis 2004, il est stipulé qu'un nouvel examen d'ensemble par le Parlement doit être réalisé au maximum tous les sept ans après son entrée en vigueur.

C'est ainsi que la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (Code de la Santé Publique 2011) vit le jour, promulguée le 7 juillet 2011 et publiée au Journal officiel du 8 juillet 2011. Cette révision apporte des modifications concernant le don d'organes, le prélèvement d'organes ou tissus, la gestation pour autrui et l'assistance médicale à la procréation.

Respectant le terme des sept ans, une nouvelle loi devrait être publiée en 2018.

2.5.5 Décision du 24 novembre 2006

La décision du 24 novembre 2006 expose les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Les Bonnes pratiques cliniques (BPC) sont reconnues au plan international.

Elles s'appliquent à l'ensemble des recherches biomédicales interventionnelles portant sur des médicaments à usage humain réalisées en France, et notamment en vue d'une demande d'AMM du médicament (Code de la Santé Publique 2006).

Ce texte aborde des critères de qualité éthique et scientifique à respecter, de la conception jusqu'à l'expression des résultats d'un essai sur les médicaments (Frappé 2011).

C'est donc un guide qui établit les principes des BPC en matière de planification, de mise en place, de déroulement de l'étude et d'archivage des données pour une recherche portant sur des médicaments.

Le bon respect de ces BPC permet de garantir la qualité et la crédibilité des données, ainsi que la protection des personnes qui y participent (INSERM 2017a).

Les sujets abordés sont (Code de la Santé Publique 2006) :

- les responsabilités du promoteur et de l'investigateur ;
- la compétence des investigateurs ;
- le respect de la Déclaration d'Helsinki et de la loi Informatique et Libertés ;
- la justification de la recherche et sa valeur scientifique ;
- l'analyse du rapport bénéfices / risques et le respect du participant à l'étude ;
- la rédaction du protocole, clair et détaillé, et sa soumission à un comité de protection des personnes et à l'autorité compétente qui est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- l'information et le recueil du consentement du patient ;
- l'enregistrement, la gestion et la conservation des données relatives à la recherche ;
- le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur concernant la fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux.

2.5.6 Loi Jardé 2012 et son décret

En 2012, une nouvelle loi fut publiée au Journal Officiel. Cette loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) est plus communément appelée « loi Jardé » (Code de la Santé Publique 2016j).

En effet, elle fait suite à la proposition de loi et au rapport établis par M. Olivier Jardé, alors député, disponibles tous deux sur le Site de l'Assemblée Nationale (2009a, 2009b). Son but est de remplacer la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988 et de modifier un article du Code pénal. Elle régleme toutes les recherches impliquant la personne (Bouchard et al. 2017).

Mais, pour entrer en vigueur, une loi doit faire l'objet d'un décret. C'est ainsi que cette loi vient seulement d'être promulguée avec la publication récente du décret d'application

n° 2016-1537 (Code de la Santé Publique 2016h) qui la rend applicable depuis le 17 novembre 2016.

Les objectifs de cette loi sont d'inclure tous les types de recherche dans la même législation, d'unifier toutes les recherches impliquant l'être humain et de simplifier les démarches administratives pour les recherches qui semblent ne pas présenter de danger majeur pour les patients (Fournier 2012; Maillols-Perroy et Tillet 2012). La réglementation jusqu'alors semblait trop lourde pour ces recherches et incitait donc à la fraude.

Le décret précise les définitions applicables aux différentes catégories de recherche, leurs modalités de réalisation, mais aussi le fonctionnement des Comités de protection des personnes (CPP, cf. 4.2.) et de la Commission nationale des RIPH⁴ (cf. 4.6.) (Durand-Viel 2016).

Il faut savoir que les recherches en cours, antérieures à ce décret, peuvent continuer pendant cinq ans. Les lois postérieures à ce décret doivent en revanche suivre les nouvelles règles.

Les points principaux à retenir sont les suivants (Durand-Viel 2016):

- on ne parle plus de « Recherches biomédicales » mais de « Recherches impliquant la personne humaine » ;

En effet, la loi Huriet-Sérusclat introduisait le terme de « Recherches biomédicales » dont les catégories se basaient sur les bénéfices pour le patient. Aujourd'hui, la loi Jardé utilise le principe de risques encourus pour le patient et introduit trois nouvelles catégories de « Recherches impliquant la personne humaine ». Ces catégories seront décrites dans le chapitre suivant.

- création de la Commission nationale des RIPH et d'un guichet unique, avec un système d'information centralisé ;
- répartition aléatoire des dossiers entre les CPP ;

4 Recherches impliquant la personne humaine

- passage de toutes les RIPH par un CPP, y compris les recherches « non interventionnelles » ne modifiant pas la prise en charge des patients. Ces dernières bénéficieront d'une procédure dite simplifiée. La loi Jardé renforce alors le rôle scientifique et réglementaire des CPP ;
- l'application est immédiate suite au décret, excepté la création d'un système d'information centralisé, encore en chantier.

En attendant ce système d'information centralisé, le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est accessible aux investigateurs et aux promoteurs (depuis 2006). Ce fichier dénommé VRB (Volontaires Pour la Recherche Biomédicale), est accessible par l'Internet sur <https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/> grâce à un identifiant et un mot de passe dont seuls les investigateurs ont possession. Il reprend toutes les inscriptions en cours des personnes participant à des recherches.

2.5.7 Réglementations européennes

Au niveau européen, une directive relative aux essais cliniques des médicaments était rendue effective par un décret le 26 avril 2006 et modifiée par les nombreux arrêtés pris à la suite (Maillols-Perroy et Tillet 2012). En France, la transposition de la directive 2001/20/CE a été réalisée en 2004, dans la loi de Santé Publique (Tillet et Lebrun 2006).

Le 27 mai 2014, le Journal Officiel de l'Union Européenne (UE) publiait un nouveau règlement sur les essais cliniques portant sur les médicaments (Journal officiel de l'Union européenne 2014) destiné à remplacer la directive 2001/20/CE.

Le nouveau règlement a été transposé dans tous les États Membres de l'Union Européenne et entrera en vigueur en octobre 2018 (Philizot 2017).

Mais la loi Jardé décrite précédemment, est antérieure à ce nouveau règlement. Il existera donc en France deux législations différentes : l'une relative aux essais interventionnels portant sur les médicaments qui est le règlement européen ; et l'autre relative aux autres recherches qui est la loi Jardé (Lemaire et al. 2015).

Concernant les essais sur les dispositifs médicaux, le changement est, là aussi, à prévoir. Les dispositifs médicaux sont, à ce jour en France, régis par trois directives européennes. Ces dernières ont, elles aussi, vocation à être remplacées par deux nouveaux règlements européens entrés en vigueur le 25 mai 2017 (Philizot 2017).

Une articulation entre la loi française et le règlement européen devra être nécessaire afin d'adapter le cadre juridique français, même si le règlement européen ne traite que des recherches interventionnelles portant sur le médicament (essais cliniques de médicament) (Matei et Lemaire 2013).

La nouvelle directive européenne évoque également un portail unique européen où le promoteur dépose son dossier. Elle prévoit que toutes les demandes d'autorisation de lancement d'un essai clinique portant sur un médicament devront passer par un portail unique, créé par l'Agence européenne des médicaments. Ce portail n'est actuellement qu'en phase pilote en France, introduit par l'ANSM (Philizot 2017).

3) Établir un protocole de recherche

Une recherche clinique est conduite selon un plan de recherche appelé « protocole ». Le protocole est un seul et même document qui rassemble l'ensemble des informations sur l'étude et les choix méthodologiques effectués (Frappé 2011).

Le protocole est réalisé pour répondre à des questions spécifiques de recherche et assurer la sécurité des participants. Il contient les informations suivantes (ClinicalTrials.gov 2017):

- l'objectif de l'étude et la justification de son utilité scientifique ;
- les choix méthodologiques et stratégies de réalisation ;
- les critères éligibles pour participer à l'étude ;
- le nombre nécessaire de participants ;
- le planning des tests, procédures ou administration de médicaments, et leurs dosages ;

- la durée de l'étude ;
- les informations à récupérer sur les participants.

Il est important de comprendre que la préparation de la recherche, comportant l'élaboration de ce protocole, les procédures d'échantillonnage de la population et l'esquisse des procédures administratives, peut parfois prendre plusieurs mois. Une étude de faisabilité sera donc parfois nécessaire avant de commencer l'essai, pour tester le protocole et éventuellement le remanier (Organisation mondiale de la Santé 2003).

L'étude « Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing One-step Partial Caries Removal to Complete Caries Removal for the Treatment of Deep Carious Lesions in Permanent Teeth DECAT DEep CARies Treatment » sera prise comme exemple (Villat et al. 2016). Cette étude compare, lors d'un essai multicentrique randomisé, l'élimination carieuse partielle en une étape à l'élimination carieuse complète pour le traitement des lésions carieuses profondes des dents permanentes.

L'étude est autrement nommée DECAT pour « Deep Caries Treatment ».

La structure du protocole peut varier selon le type de recherche, mais reprend les grandes lignes suivantes :

3.1. Justification

Une recherche clinique se doit de toujours répondre à une seule question, bien énoncée. La détermination de cette question est donc fondamentale. Elle doit être pertinente, d'actualité, éthique, simple tout en étant précise (Frappé 2011).

Pour la déterminer, une revue de littérature est nécessaire. Dans le protocole, les résultats de cette revue devront être présentés en introduction de manière à ce que n'importe qui puisse évaluer le contexte contemporain et valider l'utilité de la recherche. Cette présentation doit également permettre de comprendre les choix méthodologiques du chercheur.

En pratique, la partie de justification de l'étude peut être rédigée selon ce modèle (Organisation mondiale de la Santé 2003; INSERM et UPMC 2017):

1. Définir le sujet et description de l'objectif principal de l'étude, qui doit être unique ;
2. Exposer l'utilité apparente du projet : importance d'un problème et/ou de son impact, urgence éventuelle, pertinence et faisabilité, conséquences et retombées prévisibles en cas d'échec ou de succès ;
3. Étude documentaire / Données bibliographiques : Présentation des ressources consultées (PubMed, HealthGate ...), des études trouvées sur le sujet et de leurs résultats ou problèmes rencontrés afin de répondre aux questions « Y-a-t-il des études déjà réalisées sur le sujet ? » et « Que peut apporter notre projet ? ».

Cette démarche nous mène à l'énoncé d'une hypothèse de recherche, construit selon un schéma appelé « PICO » (Tableau 1). Le but de l'étude sera de confirmer ou infirmer l'hypothèse afin de tirer des conclusions se rapprochant de la vérité. En effet, les recherches étant effectuées sur des échantillons de la population, au mieux représentatifs, les conclusions tirées de ces échantillons sont probablement extrapolables mais ne peuvent à coup sûr refléter l'exacte vérité. Dans le domaine de la santé, les hypothèses émises servent le plus souvent à identifier les causes de maladies ou à expliquer une distribution de la maladie dans une population (Organisation mondiale de la Santé 2003).

Des grilles de lecture, ou lignes directrices, ont été développées afin d'évaluer les protocoles des études rencontrées lors d'une revue de littérature (Illustration 1). Certaines de ces lignes directrices comportent, en plus d'une liste d'éléments à contrôler, la présence d'un diagramme de flux.

Quatre de ces lignes directrices (CONSORT, STROBE, PRISMA et ENTREQ) permettent de couvrir l'essentiel des études rencontrées. Leurs traductions françaises publiées par Gedda (2015b, 2015c, 2015d, 2015e) sont disponibles en annexe. Les traductions des autres ont également été publiées par Gedda (2015a) dans « Kinésithérapie, la Revue ».

La justification de l'étude exemple et sa méthode sont expliquées dans l'article de Villat et al. (2016). La grille CONSORT sera utilisée pour le rapport des résultats de cette étude et la publication journalistique.

PICO	Signification	Exemple
P	P opulation : Peut caractériser un patient ou un problème médical	<i>Lésions carieuses profondes des dents permanentes</i>
I	I ntervention	<i>Élimination carieuse partielle en une étape</i>
C	C omparateur : Groupe témoin	<i>Élimination carieuse complète en une étape</i>
O	O utcome en anglais qui signifie critère de jugement ou résultat clinique. Ce qui est mesuré	<i>Résolution de la lésion carieuse</i>

Formulation de l'hypothèse :

L'élimination carieuse partielle en une étape est aussi efficace que l'élimination carieuse complète en une étape concernant le soin de la lésion carieuse profonde des dents permanentes.

Tableau 1: Définition et exemple d'utilisation de l'acronyme PICO.

Acronyme	Objet des lignes directrices	Liste de contrôle	Diagramme de flux
CONSORT	essais contrôlés randomisés	X	X
STROBE	études observationnelles (suivi de cohorte, cas-témoins, études transversales, etc.)	X	
PRISMA	revues systématiques et méta-analyses	X	X
STARD	études sur la précision des tests diagnostiques	X	X
COREQ	rapport de recherche qualitative : entretiens individuels et entretiens de groupe focalisés	X	
ENTREQ	synthèses de recherche qualitative, revues de littérature et méta-analyses	X	
SQUIRE	études sur l'amélioration de la qualité des soins	X	
CARE	études de cas	X	X
SAMPL	méthodes et analyses statistiques	X	
SPIRIT	essais cliniques, études expérimentales et divers protocoles	X	

Illustration 1: Correspondance entre 10 grilles de lecture et le type d'étude qu'elles analysent (Gedda 2015a).

3.2. Objectifs et Critères de jugement

3.2.1 Objectifs

L'objectif principal de l'étude correspond à la question que se pose le chercheur, et à ce qu'il va mettre en place pour y répondre. Cet objectif principal est unique. Il donnera le résultat principal de l'étude et permettra de formuler la conclusion (Frappé 2011).

L'étude peut également comporter des objectifs secondaires. Ceux-ci peuvent être nombreux, bien qu'il soit conseillé de ne pas en établir plus de cinq. Ces objectifs secondaires, permettent d'apporter des informations complémentaires, ne répondant pas directement à la question posée par l'étude.

Exemple de formulation d'objectifs (Villat et al. 2016) :

L'objectif primaire est de comparer, à 1 an de suivi, l'efficacité de l'élimination partielle par rapport à l'élimination complète des lésions carieuses profondes des dents permanentes postérieures matures.

Les objectifs secondaires sont :

- comparer l'efficacité d'un adhésif antibactérien auto-mordançant en 2 étapes à l'efficacité d'un adhésif non-antibactérien traditionnel (à 1, 2 et 3 ans) ;*
- comparer à 2 et 3 ans de suivi l'efficacité de l'élimination partielle par rapport à l'élimination complète des lésions carieuses profondes des dents permanentes postérieures matures.*

On remarque que l'énoncé d'un objectif se formule classiquement avec un verbe à l'infinitif et la description de l'action réalisée.

Les objectifs donnés en exemple ci-dessus sont les objectifs de la même étude. Mais seul le premier permettra de répondre à la question posée par cette étude. Les suivants permettront d'apporter une notion complémentaire, d'approfondir une question supplémentaire.

3.2.2 Critères de jugement

Le critère de jugement (*Clinical Outcome Assessment - COA*) est la mesure qui, par le recueil des données, permettra de définir l'événement d'intérêt rencontré lors de l'étude et donc de répondre à l'objectif (Frappé 2011).

Les qualités requises pour un bon critère de jugement sont (Bouvenot et Vray 2006):

- qualités intrinsèques de la mesure : exactitude de la mesure (indique la valeur vraie) et précision (variabilité faible en cas de répétition) ;
- qualités sur le plan médical : reproductibilité de la mesure (malgré la variabilité biologique intra-individuelle), sensibilité et spécificité par rapport à la pathologie ou au phénomène étudié ;
- qualités sur le plan pratique : l'examen correspondant doit être acceptable (non douloureux et éthique), de réalisation aisé et peu coûteux.

Un critère respectant toutes ces qualités est pratiquement impossible à déterminer. C'est pourquoi il va falloir faire un choix parmi ces dernières. Ces choix devront être orientés en fonction de la nature des décisions qui seront prises à la suite de l'essai. Il est préférable d'utiliser des critères de jugement validés par la communauté scientifique.

Pour faire son choix, un site internet anglophone <http://www.proqolid.org> répertorie les critères de jugements (grilles, questionnaires d'évaluation ...) validés, en détaillant leurs conditions d'utilisation et les traductions existantes. Il suffit, une fois sur le site, de se rendre sur l'onglet « Our COA catalog ». Un filtre « Dentistry » est disponible pour l'odontologie.

Pour une recherche quantitative, le critère de jugement à choisir correspond à une variable, évaluée pour mesurer la réponse de notre action. Ces variables peuvent être qualitatives, quantitatives ou censurées, leur qualification ne dépendant pas de celle de l'étude (Tableau 2).

Type de variable	Sous-types et Description
Qualitatives Catégories, grandeurs non arithmétiques	Ordonnée : classes qui peuvent être hiérarchisées. <i>Exemple : Parodontite légère, moyenne ou sévère</i>
	Nominale : classes qui ne peuvent être hiérarchisées. <i>Exemple : Sexe ou Groupe Sanguin</i>
Quantitatives Valeurs pouvant faire l'objet de calculs arithmétiques (addition, soustraction ...)	Discrète : variable qui peut prendre des valeurs discontinues, engendrant un nombre fini de résultats possibles. <i>Exemple : Nombre d'enfants, Nombre de dents ...</i>
	Continue : variable qui peut prendre toutes les valeurs décimales d'un intervalle. <i>Exemple : poids, glycémie ...</i>
Censurées	Variable qui évolue dans le temps mais dont les mesures peuvent manquer sur une période de l'étude. <i>Par exemple : analyses de survie, prise en compte des « perdus de vue » ou des « inclus puis exclus ».</i>

Tableau 2: Description des différents types de variables pour une étude quantitative.

Classiquement, un critère de jugement se formule en énonçant la variable, son unité ainsi que le moment et le mode de recueil (Frappé 2011).

Exemple de critères de jugement (Villat et al. 2016) :

Le critère de jugement principal est le taux de succès à 1 an dans chaque groupe.

Le statut de « succès » est déterminé à l'aide de scores (de 1 à 5) attribués à 5 critères choisis parmi les 15 décrits par la FDI (Fédération Dentaire Internationale) qui sont :

Item 5 : fracture du matériau et rétention

Item 6 : adaptation marginale

Item 9 : contrôle radiologique

Item 11 : sensibilité post-opératoire et vitalité pulpaire

Item 12 : caries secondaires, érosion et abfraction

Un score de 1 à 3 attribué à un critère représente un niveau acceptable tandis que les scores 4 et 5 sont synonymes d'un échec thérapeutique.

Les critères de jugement secondaires sont :

- le taux de succès à 2 et 3 ans dans chaque groupe ;*
- le taux de succès concernant l'utilisation d'un adhésif antibactérien comparé à l'utilisation d'un adhésif non-antibactérien (selon les mêmes critères de succès) à 1, 2 et 3 ans ;*
- analyse de potentiels facteurs prédisposants au succès clinique, à 1, 2 et 3 ans parmi : la douleur post-opératoire, l'âge, la localisation de la carie et l'exposition pulpaire ;*
- description des conséquences d'échec : nombre total de visite, nécessité de traitement endodontique ou d'extraction.*

Sur ClinicalTrials.gov, on peut constater que les critères de jugement enregistrés en Novembre 2014 restent les critères de jugement en cours.

Une calibration des examinateurs est prévue.

La calibration permet d'entraîner les différents examinateurs à évaluer de la même manière. Elle permet d'éviter les biais d'évaluation (cf. 3.3.2.).

3.3. Choix des méthodes utilisées

3.3.1 Type d'étude

Selon l'OMS⁵ (2003): « La recherche consiste en une quête des connaissances au moyen d'une enquête, d'une étude ou d'une expérimentation conduite avec application dans le but de découvrir et d'interpréter des connaissances nouvelles ». Il existe donc plusieurs types d'études possibles pour mener une recherche.

Il faut savoir qu'à une question de recherche, un ou plusieurs type(s) d'étude peut (peuvent) correspondre. Le choix du type d'étude ne va pas alors seulement se faire sur des bases purement théoriques mais également sur des questions de faisabilité, de temps ou de budget (Frappé 2011).

5 Organisation mondiale de la santé

Les études peuvent être soit qualitatives soit quantitatives, observationnelles ou expérimentales.

Généralement, les recherches expérimentales permettent d'analyser une association entre un facteur de risque ou un traitement et une maladie. Les recherches observationnelles quant à elles analysent les caractéristiques d'une population, la prévalence d'une maladie par exemple (Hackshaw et al. 2006).

Les études qualitatives ont pour objectif d'explorer les phénomènes sociaux et de développer une hypothèse. Elles visent à comprendre des attitudes ou comportements.

Les études quantitatives ont pour objectif de mesurer une ou plusieurs variable(s) et d'évaluer s'il existe une relation entre elles ou de tester une hypothèse. Dans la pratique, les études qualitatives sont donc souvent préliminaires aux quantitatives (Frappé 2011).

Études qualitatives

La recherche qualitative génère des données non chiffrées, ne devant pas être généralisées à l'ensemble de la population. Elle recueille des données qui ne peuvent se mesurer.

L'objectif principal d'une recherche qualitative est de fournir une description détaillée du sujet de recherche, de nature exploratoire (Explorable.com 2009).

Elles peuvent être observationnelles ou sous forme d'entretien. L'observation peut être directe ou indirecte (Illustration 2).

Analyse documentaire et Analyse de transcription

Ces deux analyses sont semblables dans la démarche (Explorable.com 2009):

- Lors de l'analyse documentaire, le chercheur analyse différents comptes-rendus ou dossiers ;
- Lors de l'analyse de transcription, le chercheur analyse la transcription d'enregistrements audio ou vidéo.

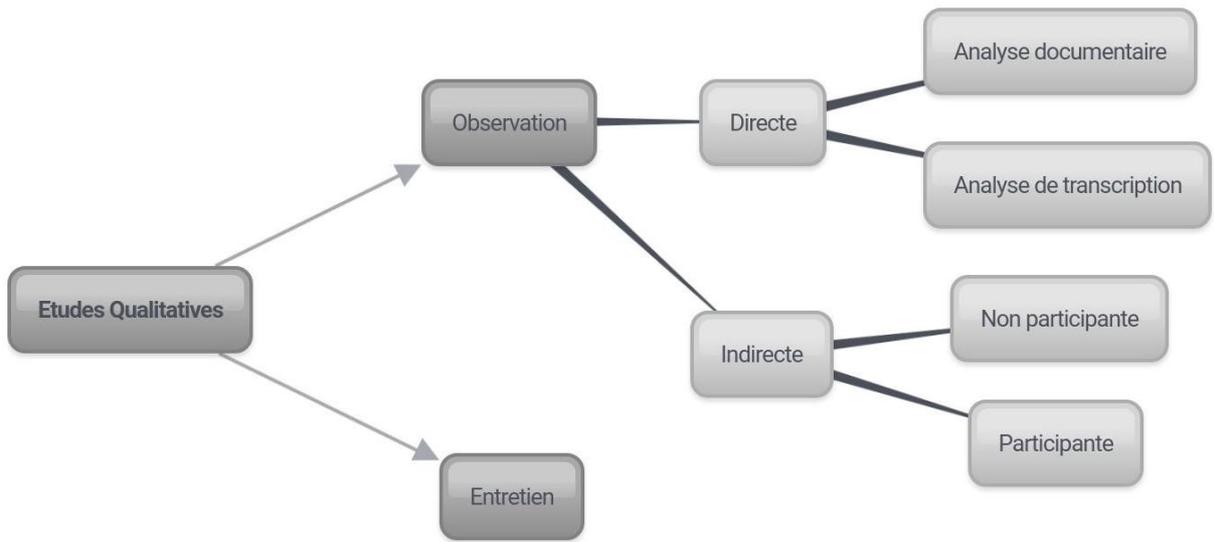


Illustration 2: Organigramme des différents types d'étude qualitative.

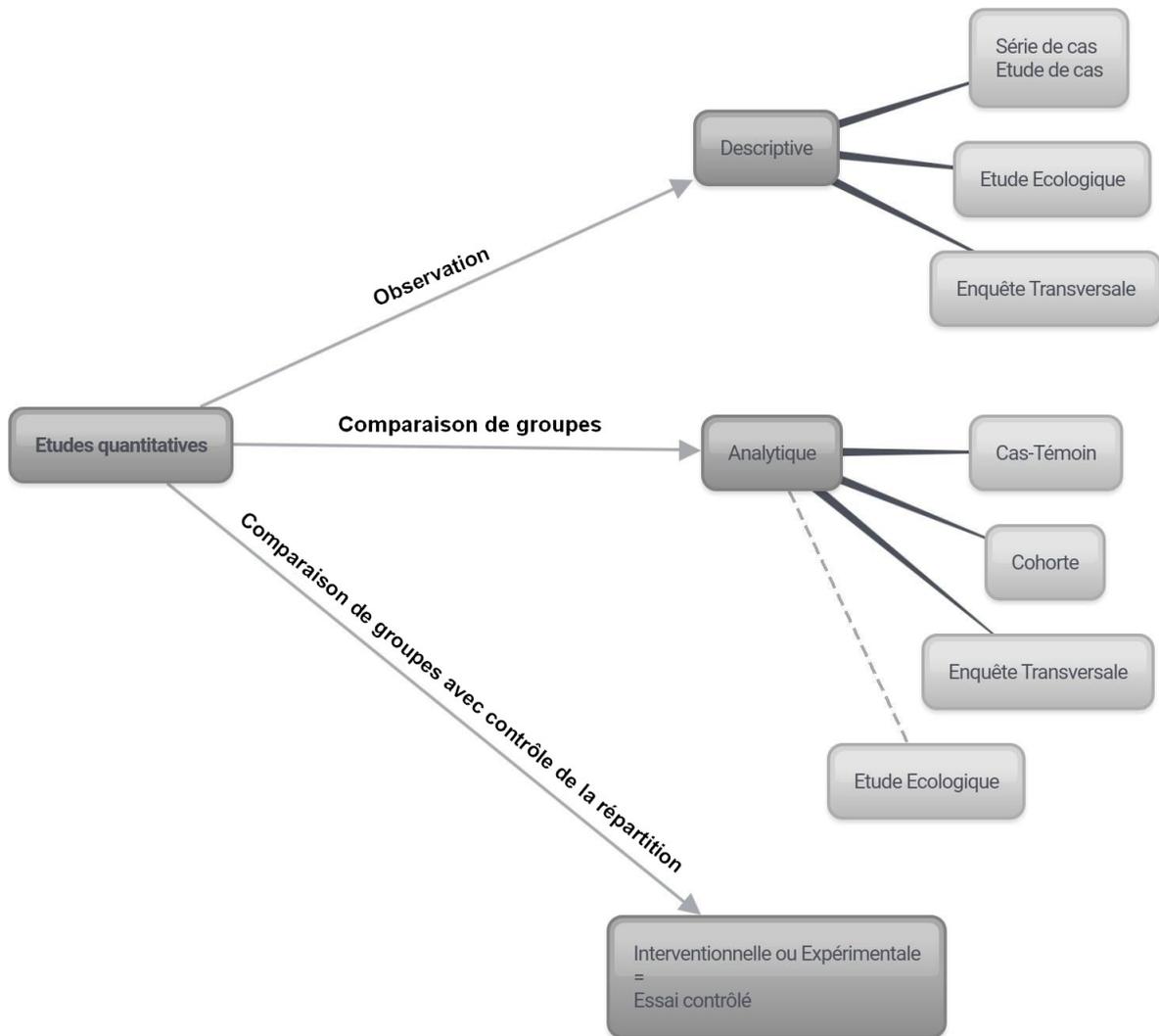


Illustration 3: Organigramme des différents types d'étude quantitative.

Observation non participante

Dans ce type d'observation, le chercheur a un point de vue externe. Il ne participe pas et doit rester inaperçu pour la population.

L'observation peut alors être structurée ou non structurée :

- Lors d'une observation structurée ou méthodique, le chercheur possède une grille d'observation, prédéterminée, qu'il doit remplir. Elle peut alors être répétée pour suivre un changement dans le temps. En revanche, elle nécessite de déterminer à l'avance ce que l'on cherche de manière précise et peut pousser le chercheur à passer à côté d'une observation pertinente.
- Lors d'une observation non structurée, le chercheur observe le contexte global. L'observation est libre. Elle permet de découvrir des aspects inconnus ou non attendus mais n'encadre pas les notes à prendre.

Observation participante

L'observation participante est un mode d'observation où le chercheur participe à l'action. Il s'immerge dans le groupe afin de comprendre le mode de pensée et de penser comme eux.

Cette technique a pour avantage de faciliter le recueil de données grâce à la relation créée avec la population. De plus, elle aide à formuler des questions pertinentes car le contexte est mieux assimilé par le chercheur.

L'inconvénient de cette technique est le temps que le chercheur est obligé de passer au sein de la population étudiée. Elle est opérateur-dépendante car dépend de sa capacité à comprendre et rapporter ce qu'il voit/entend.

Études quantitatives

Études descriptives

Les études descriptives comportent les séries de cas, les études descriptives écologiques et les enquêtes transversales descriptives (Organisation mondiale de la Santé 2003) (Tableau 3).

Elles n'ont pas pour objectif de tester une hypothèse mais permettent la génération d'hypothèses. Elles font donc partie des études d'observation quantitatives.

Ce type d'étude nécessite la collecte de données à l'aide de questionnaires, interrogatoires ou documents donnant tous types de renseignements.

Type d'études	Série de cas Études de cas	Études descriptives écologiques	Enquêtes transversales descriptives
Définition	<p>Étude basée sur des compte-rendus de cas d'une pathologie donnée ou d'un traitement donné.</p> <p>Permet de présenter un tableau clinique ou une prise en charge originale.</p> <p>Peu informative, très faible niveau de preuves.</p>	<p>Étude observationnelle d'un agrégat (une famille, une école, une région par exemple) dont on recueille des données chiffrées.</p> <p>L'observation peut être longitudinale mais toujours sans intervention.</p>	<p>Collecte de données sur une coupe transversale d'un échantillon d'une population ou de la population totale.</p>
En pratique	<p>Description d'un cas et des enseignements tirés, mais aussi revue de littérature des cas similaires.</p> <p>Ce type d'étude ne permet pas d'évaluer un risque. Les analyses numériques qui en sont tirées ne permettent que d'émettre des hypothèses restant à confirmer par des études de plus fort niveau de preuves.</p>	<p>Permet de recueillir des données sur une répartition d'une maladie par exemple dans une population donnée ou en fonction de certaines caractéristiques des individus.</p> <p>Suggère simplement une association sans lien de causalité.</p>	<p>Permet de fournir un taux de prévalence à un moment donné dans le temps (ponctuelle) ou sur une période de temps (périodique).</p>

Tableau 3: Description des différents types d'études descriptives quantitatives

Études analytiques

Leur objectif principal est d'établir une relation ou association entre un facteur de risque et un résultat/une maladie. Cette relation peut être qualifiée de causale dans le cas où le facteur de risque semble entraîner ou aggraver le résultat. Trois stratégies analytiques sont le plus souvent rencontrées : Les études cas-témoins, les études de cohorte et les enquêtes transversales (Tableau 4). Ces études sont dites « écologiques » si elles étudient un agrégat de la population (une ville, un secteur administratif, une école, etc.) (Organisation mondiale de la Santé 2003).

Types d'études	Cohorte	Cas-Témoins	Transversale
Définition	Suivi dans le temps de groupes de sujets exposés et non-exposés à un facteur de risque. Observation de la survenue ou non de la maladie/de l'événement.	Comparaison entre un groupe de malades (cas) et un groupe de non-malades (témoins) de la fréquence de leur exposition à un facteur de risque (antérieur).	Recueil simultané, dans une population à un instant donné, de l'exposition au facteur de risque et du statut vis à vis de la maladie.
Méthode	C'est une étude prospective. Calcul du taux d'incidence, du risque relatif et de son intervalle de confiance.	C'est une étude rétrospective (recueil des données par entretien ou dossier). Sélection des cas et des témoins selon des critères d'inclusion et de non-inclusion énoncés clairement afin d'améliorer la validité des résultats. Calcul des côtes d'exposition chez les cas et chez les témoins puis d'un rapport de côte (OR Odds Ratio) et de son intervalle de confiance.	Par enquête ou recensement. Calcul d'une prévalence ou d'un rapport de prévalence et de son intervalle de confiance. Elles constituent la première étape d'une cohorte.
Avantages	- Mesure directe de risque relatif ; - Chronologie respectée (facteur précède la maladie) → Relation de cause à effet ; - Peuvent identifier d'autres maladies au même facteur de risque.	- Applicable lors de maladies rares ; - Relativement efficaces avec un faible échantillon par rapport aux études de cohorte ; - Peu de problème de participation (perdus de vues).	- Courte durée donc moins coûteuse ; - Grandes quantités de données.
Inconvénients	- Risque de perdus de vue = Attrition ; - Pathologies rares non possibles car études longues ; - Taille des échantillons requise très grande donc coûteux ; - Effet Hawthorne = réponses influencées par le fait de participer à une étude.	- Problème de séquence temporelle, ordre chronologique entre facteur et résultat ; - Sélection des cas et témoins compliquée. Un appariement des cas et témoins peut être réalisé pour éviter les biais dus à la présence d'autres potentiels facteurs de risques ; - Remémoration sélective ou difficile ; - Effet Hawthorne = réponses influencées par les questions.	- Ne permet pas d'affirmer un lien de causalité ; - Impossibilité de déterminer une séquence temporelle.
Niveau de preuves	Élevé	Exige une analyse plus approfondie	Purement indicatif

Tableau 4: Description des différentes stratégies d'études analytiques.

Essai interventionnel

L'essai interventionnel est la stratégie de recherche qui apporte la preuve de l'efficacité d'un traitement, d'autant plus lorsqu'il est randomisé (Organisation mondiale de la Santé 2003).

Leur but est de rapporter, par l'expérience, un jugement causal entre un facteur et un état.

Le chercheur établit différents groupes d'intervention via la randomisation si possible et effectue différentes expérimentations selon les groupes constitués. Il compare ensuite les résultats obtenus.

Avantages	Inconvénients
- Possibilité de manipuler les variables indépendantes ;	- Le contrôle de tous ces facteurs entraîne le manque de réalisme de la situation ;
- Possibilité de répartir au hasard les sujets dans les groupes d'intervention (randomisation) ;	- Problèmes éthiques possibles ;
- Possibilité de manipuler la séquence temporelle entre l'exposition au facteur et les résultats.	- Manque de représentativité des échantillons, car sélectionnés le plus souvent dans des hôpitaux.

*Tableau 5: Avantages et Inconvénients des essais expérimentaux
(Organisation mondiale de la Santé 2003)*

La randomisation et l'administration de l'intervention en double aveugle permettent d'éviter un certain nombre de biais (cf. 3.3.3.).

Différents plans expérimentaux existent pour comparer deux groupes, comme le cross-over ou les groupes parallèles.

La technique des groupes parallèles consiste à établir deux groupes, dont chaque sujet reçoit un traitement. L'attribution du traitement se fait par randomisation.

Lors de la technique en cross-over, chaque sujet reçoit les deux interventions mais à des moments différents. Chaque sujet est donc son propre témoin, l'échantillon étudié peut être moins grand que pour une technique groupes parallèles. Mais il est possible qu'un traitement influence les résultats de l'autre. Cette technique ne peut donc être réalisée que sur des interventions à effets temporaires. La randomisation se fait sur l'ordre des interventions.

3.3.2 *Les biais*

On peut prétendre à la présence d'un biais lorsque les résultats d'une étude sont systématiquement différents de la vérité. Un biais provient le plus souvent d'une mauvaise conception de l'étude.

Il est nécessaire de limiter ces biais dès l'élaboration du protocole de l'étude car il est difficile après les résultats de les identifier et de les compenser.

Il existe différents types de biais possibles, dont voici les principaux (Organisation mondiale de la Santé 2003; Frappé 2011; De Chanaud 2016):

- le biais de sélection ;
- le biais de confusion ;
- le biais de suivi, d'observation, d'information ou d'évaluation ;
- le biais d'attrition.

Le biais de sélection

Ce biais est le plus courant dans le domaine de la santé, rencontré dans tous les types d'étude. Le biais de sélection entraîne des résultats erronés à cause de la manière de sélectionner la population à étudier. L'échantillon obtenu n'est alors pas représentatif de la population que l'on souhaite étudier, ou bien la répartition des groupes d'intervention n'est pas comparable. Les expériences entreprises dans les hôpitaux (les plus fréquemment pratiqués) souffrent le plus de la possibilité de biais de sélection.

Pour l'éviter, une définition des critères d'inclusion et de non-inclusion précise doit être établie au préalable de l'inclusion des participants. La randomisation lors de l'attribution des interventions pour une étude interventionnelle permet également d'éviter ce biais.

Le biais de confusion

La confusion est un type de biais où l'effet du facteur étudié est mélangé avec les effets d'autres facteurs. Ainsi la comparaison des résultats dans les deux groupes est perturbée par la différence de présence du facteur supplémentaire.

Il existe cependant plusieurs méthodes pour maîtriser la confusion, soit en l'évitant, soit par des ajustements lors de l'analyse statistique:

- Plan de l'étude élaboré de manière à limiter l'apparition de ce facteur ou à répartir de manière homogène le facteur au sein des groupes ;
- L'appariement qui consiste à composer les groupes de manière à ce que chaque participant soit « apparié » à un participant de l'autre groupe. Le groupe à étudier et le groupe de comparaison ont ainsi des distributions similaires de la variable de confusion potentielle ;
- Restreindre l'analyse par stratification, plutôt que le plan d'échantillonnage ;
- Modélisation mathématique dans l'analyse.

Le biais de suivi, d'observation, d'information ou d'évaluation

Le biais d'information est une mauvaise évaluation des résultats due à une erreur de mesure ou d'un mauvais classement des sujets selon une ou plusieurs variables.

Parmi les biais d'information on retrouve le biais de mémoire, lorsque le patient ne se rappelle pas bien ou pense se rappeler d'un événement, ce qui entraîne son classement dans un mauvais groupe.

On retrouve également le biais de suivi qui intervient lorsque l'investigateur se comporte différemment selon les groupes, ou le biais d'évaluation lorsque la mesure du critère de jugement n'est pas identique selon les groupes.

L'analyse en double aveugle permet de limiter ce biais.

Le biais d'attrition

Ce biais prend en compte les « perdus de vue », c'est à dire les patients dont le suivi n'a pu être complet mais qui ont été inclus dans l'étude.

Les résultats peuvent être faussés si, par exemple, le nombre de perdus de vue est différent selon les groupes, d'autant plus lors d'un appariement. De plus, le nombre de sujets peut diminuer et dévaloriser l'importance des résultats obtenus.

Ce biais peut être compensé lors d'une technique en cross-over (le patient est son propre témoin) et lors de l'estimation du nombre de sujets nécessaires, en prévoyant un nombre d'inclus plus large.

3.3.3 Comment éviter les biais ?

Pour éviter le plus de biais possibles, il est donc recommandé de :

- bien expliciter au préalable les critères d'inclusion et la répartition des groupes (randomisation) ;
- bien expliciter au préalable le protocole de relève des mesures et les techniques d'intervention (double aveugle) ;
- réaliser une analyse complète, identifier le maximum de biais, dont les facteurs de confusion, afin d'ajuster si nécessaire les analyses statistiques.

La randomisation

La randomisation est le « procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche » (Code de la Santé Publique 2006).

Cette randomisation permettra d'assurer la meilleure représentativité de l'échantillon et de généraliser les résultats à la population. Les facteurs et variables parasites seront distribués, selon les probabilités, de manière égale entre les deux groupes.

Elle fonctionne sur le système du tirage au sort, donnant une affectation au hasard. Cette affectation peut être réalisée par simple échantillonnage ou à l'aide d'une stratification (selon des catégories) (Organisation mondiale de la Santé 2003).

La randomisation ne peut garantir l'absence de biais, mais permet de limiter leur présence. Il faut donc vérifier l'absence de biais par une comparaison de la distribution des variables dans chaque groupe, avant même de commencer l'étude. Un ajustement peut donc être réalisé si l'on constate des écarts.

Double aveugle

L'aveugle est le fait que le patient mais aussi parfois le clinicien ou la personne qui enregistre et analyse les données, ne connaissent pas le traitement attribué (Petrie et al. 2002a).

Il est alors important que les traitements paraissent similaires au patient.

Lors du double aveugle, le patient et le clinicien sont « en aveugle » c'est à dire ne connaissent pas l'intervention attribuée au patient.

Lors du simple aveugle, seul le patient n'en a pas connaissance.

Les informations concernant l'application du traitement seront connues d'un indépendant, chargé de contrôler le déroulement de l'étude (Organisation mondiale de la Santé 2003).

Exemple (Villat et al. 2016)

Cette étude interventionnelle est un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, national, comportant deux groupes ou bras parallèles.

Il est indiqué que la randomisation sera réalisée grâce à un site internet.

Deux randomisations sont réalisées successivement avec chacune une allocation ratio 1:1 :

- La première randomisation pour déterminer l'attribution dans le groupe « élimination partielle » ou « élimination complète » ;*
- La seconde pour déterminer l'utilisation d'un adhésif antibactérien ou non-antibactérien.*

La 2^e randomisation ne se fait que si la procédure d'élimination carieuse n'aboutit pas à un traitement endodontique (et donc à une sortie de l'étude).

3.4. Mode de recrutement et Critères d'inclusion

Doivent être définis avant tout échantillonnage de façon précise (Frappé 2011; De Chanaud 2016):

- les critères d'inclusion : définition de la population de l'étude et de l'ensemble des critères qui définissent de façon précise les caractéristiques des sujets qui peuvent entrer dans une étude ;*

- les critères de non-inclusion : limitations, critères qui rendent un candidat inéligible à l'inclusion dans l'échantillon ;
- les critères d'exclusion : concernent les sujets déjà inclus que le chercheur ne pourra pas garder dans son étude suite à un nouvel événement lors du déroulement de la recherche.

Le but des critères d'exclusion est de minimiser les risques potentiels et d'homogénéiser autant que possible l'échantillon. Ils peuvent être défini pour raison de prudence (prévention des événements indésirables, contre-indications à l'intervention), en raison d'une difficulté potentielle d'évaluation des critères de jugement (facteur de confusion, traitement interférent) ou en raison d'une difficulté potentielle de suivi (augmentation du risque de perdus de vue pour cause de motivation insuffisante, pathologie maligne, mauvaise observance, etc.).

Après la définition de ces critères, la question du lieu de recrutement se doit d'être posée.

Si l'échantillon requis ne peut être obtenu d'un seul établissement, il faut prévoir des essais menés en collaboration avec d'autres centres, ce qui nécessite une planification supplémentaire (Organisation mondiale de la Santé 2003).

Une étude peut également être menée au sein d'un rassemblement de cabinets privés. Ce type de recherche est de plus en plus développé en Angleterre, aux États-Unis et au Québec, via les Dental Practice-Based Research Network, réseaux de praticiens libéraux souhaitant participer aux recherches cliniques (Gilbert 2009).

Il est alors impératif que tous les investigateurs soient formés et calibrés pour éviter les biais de suivi/évaluation.

Exemple (Villat et al. 2016)

Parmi les critères d'inclusion, on trouve :

- *homme ou femme âgé(e) de 8 à 80 ans inclus ;*
- *acceptation des 3 ans de suivi ;*
- *pulpe répondant positivement aux tests de sensibilité ;*

- *lésion carieuse profonde sur dent permanente mature, primaire ou secondaire, proximale ou occlusale ;*
- *limite cervicale proximale placée dans un milieu étanche pour pouvoir poser la digue.*

Parmi les critères d'exclusion, on trouve :

- *personnes sous tutelles, enceintes ou allaitantes ;*
- *personnes à risque d'endocardite infectieuse ;*
- *une hygiène défectueuse ;*
- *allergie à un matériau ou à l'anesthésique utilisé ;*
- *signes d'atteinte parodontale ou pulpaire ;*
- *ancien traumatisme.*

3.5. Calcul de la taille de l'échantillon

L'échantillonnage de la population consiste en une segmentation de la population pour n'étudier qu'une partie de cette dernière. Ceci permet de diminuer les coûts et le temps d'une recherche si la population à étudier est grande.

Pour que cet échantillon soit choisi de manière utile et appropriée, il faut qu'il soit représentatif de la population c'est à dire que chaque variable doit avoir la même distribution dans l'échantillon que dans la population d'où il est extrait (Organisation mondiale de la Santé 2003). Ceci implique de connaître les patients que l'on va inclure à l'avance, avec toutes leurs variables. Ceci étant difficile voire impossible, on n'est souvent pas capable d'affirmer que l'échantillon va être représentatif.

En plus des caractéristiques des sujets à inclure, il est nécessaire de déterminer au préalable du déroulement de l'étude le nombre de sujets nécessaires, afin de conclure de façon précise à la question posée selon les hypothèses de recherche.

En effet, si le nombre de sujets étudiés est trop petit, on peut passer à côté d'une différence significative. En revanche s'il est trop grand, on peut démontrer une différence significative qui ne serait pas forcément vraie (Hackshaw et al. 2006).

Pour déterminer le nombre de sujets nécessaires, plusieurs méthodes existent (Organisation mondiale de la Santé 2003; Frappé 2011):

- la démarche empirique : qui consiste à trouver des données comparables dans la littérature, des études similaires et d'adopter la même taille d'échantillon. Cette méthode n'est pas recommandée et n'a aucun intérêt scientifique ;
- réaliser une étude pilote c'est à dire une « mini-étude » qui utilisera le même design et permettra de recueillir une estimation des résultats et donc d'effectuer les calculs suivants ;
- la démarche analytique : calcul arithmétique se basant sur la plus petite différence cliniquement pertinente que l'on souhaite mettre en évidence et la volonté de minimiser les erreurs d'extrapolation (la différence constatée ou non dans l'échantillon est une probabilité d'existence de cette différence dans la population).

Pour cette dernière méthode, qui est la plus utilisée, il est nécessaire de déterminer certaines valeurs et notions afin de réaliser son calcul. Ces valeurs seront demandées en cas d'utilisation d'un logiciel pour effectuer le calcul arithmétique.

Ce qu'il faut déterminer (Organisation mondiale de la Santé 2003; Hackshaw et al. 2006; Frappé 2011):

- ✓ les hypothèses H0 et H1 :
 - H0 ou hypothèse nulle est l'hypothèse qu'on cherche à rejeter. Par exemple : « les moyennes des deux populations sont égales » ;
 - H1 est l'hypothèse que l'on retiendra si on rejette H0. C'est à dire : « les moyennes des deux populations ne sont pas égales » ;
 - Situation unilatérale ou bilatérale : En situation unilatérale, les hypothèses impliquent une différence dans un sens donné (« la moyenne A est supérieure à B »). En situation bilatérale, le chercheur laisse la possibilité à un facteur protecteur ou aggravant (« les moyennes A et B ne sont pas égales »).

- ✓ α ou risque de première espèce : risque de conclure à l'existence d'une association alors qu'elle n'existe pas. C'est donc le risque de rejeter H_0 alors qu'elle est vraie (Illustration 4). On appelle cela le degré de significativité, et on le fixe le plus souvent à 5 %.
- ✓ β ou risque de deuxième espèce : risque de ne pas conclure à l'existence d'une association alors qu'elle existe. C'est donc le risque de ne pas rejeter H_0 alors qu'elle est fautive (Illustration 4). On détermine la puissance de l'étude qui vaut $1 - \beta$. Le plus souvent on établit une puissance à 80 % ou 90 % donc $\beta = 20\%$ ou 10% .
- ✓ Estimation des résultats, des ratios / différence minimale détectable / proportion, selon le type d'étude.

Situation dans la population		
Decision (basée sur les résultats sur échantillon)	H_0 est vraie	H_0 est fautive
Accepter H_0	Pas d'erreur	Erreur de deuxième espèce ou β
Rejeter H_0	Erreur de première espèce ou α	Pas d'erreur

Illustration 4: Tableau récapitulatif de la relation entre les risques et hypothèses (Organisation mondiale de la Santé 2003)

Une fois toutes ces valeurs déterminées, on peut se rendre sur un logiciel en accès libre : BiostaTGV (INSERM et UPMC 2017) ou télécharger le logiciel EpiInfo. Il suffit alors de sélectionner le type d'étude et de rentrer les valeurs prédéterminées.

Le logiciel ou site Internet vous calculera le nombre de sujets nécessaires pour votre étude.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires peut également se faire sans logiciel, en réalisant l'opération arithmétique. Le calcul différera selon le type d'études.

L'aide d'un statisticien peut s'avérer très utile et donnera un nombre de sujets nécessaires le plus approprié possible selon l'étude que l'on souhaite réaliser.

L'attrition entraîne des biais et diminue la puissance de l'étude par réduction de l'effectif de l'échantillon. Certaines causes d'attrition étant inévitables, il est habituel d'inclure plus de sujets que le nombre que l'on vient de calculer pour prendre en compte les perdus de vue et les exclusions au cours de l'étude, parfois jusqu'à + 10 %. Il faut donc solliciter encore plus de sujets pour prévoir ceux qui refusent ou ne répondent pas.

Exemple (Villat et al. 2016)

Le nombre nécessaire de patient est de 464, déterminé à partir d'un logiciel (nQuery Advisor 7.0) avec pour prérequis un test bilatéral, un risque α à 5%, une puissance d'au moins 80% et un taux de perdus de vue estimés à 10% à un an.

Pour chaque étude, un schéma type peut être présenté, afin de comprendre le nombre de sujets sélectionnés, étudiés, analysés (Illustration 5). C'est ce qu'on appelle un flow-chart ou diagramme de flux. Plusieurs diagrammes de flux existent selon le type d'étude menée (Illustration 1).

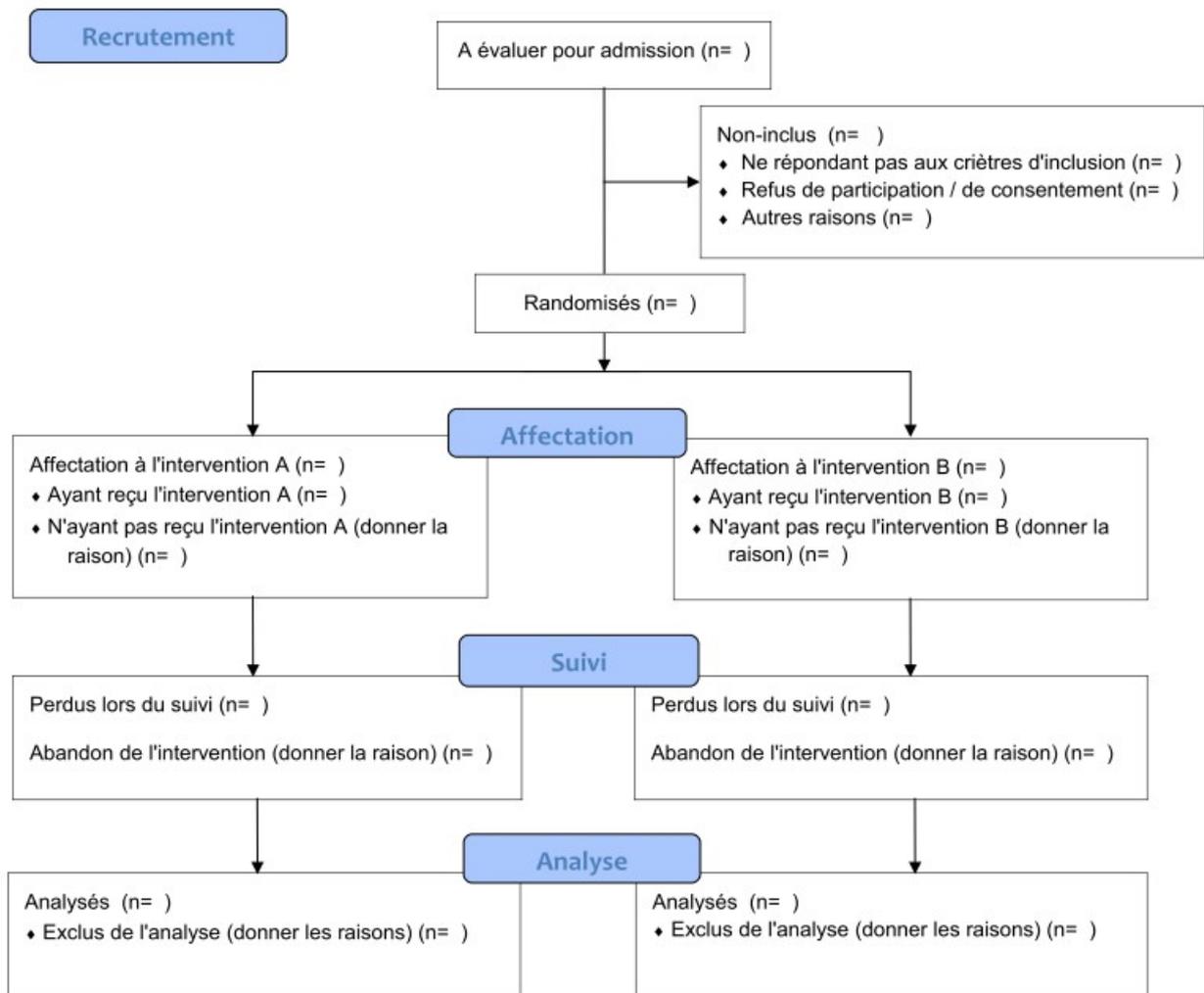


Illustration 5: Organigramme type pour un schéma d'étude "Consolidated Standards of Reporting Trials", traduit de l'anglais (CONSORT 2010)

3.6. Financement

Pour la question du budget, il faut prévoir toutes les dépenses et s'assurer de trouver les financements.

L'évaluation du budget doit prendre en compte (Organisation mondiale de la Santé 2003):

- les rémunérations de l'équipe médicale, paramédicale et autres ;
- les équipements et consommables ;
- les déplacements si nécessaires inter-centres ;
- les éventuelles compensations financières attribuées au participant ;
- l'analyse des données (logiciel, statisticien ...).

Pour trouver un financement, il faut contacter les sources d'appels d'offre (cf. 4.7.).

Un appel d'offre est une proposition d'allocation budgétaire par un financeur qui souhaite promouvoir une thématique de recherche. Il n'existe pas d'organisme officiel qui centralise tous les appels d'offre.

Il est aussi possible de demander spontanément un budget sans appel d'offre, notamment si le financeur a un intérêt direct dans le sujet de l'étude (Frappé 2011).

La compensation financière de contraintes pouvant être subies par le participant lors d'une recherche doit être prévue lors de l'élaboration du protocole.

Cette contrepartie financière est très encadrée par la loi (Code de la Santé Publique 2012b) et prévoit le remboursement des frais que le patient a pu rencontrer dans le cadre de la recherche. Tout autre contrepartie financière directe ou indirecte est interdite. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une année est limité par décret.

Dans notre exemple d'étude (Villat et al. 2016), une compensation de 90 euros a été prévue pour les participants. Le sponsor est « Hospices civils de Lyon ».

3.7. Déroulement de l'étude

Il est indispensable d'établir un calendrier avec des dates clés et dates butoirs. Les dates des rapports à établir doivent également y figurer (Frappé 2011).

C'est ce que l'on appelle un chronogramme. Il peut se présenter sous la forme d'un tableau/diagramme, d'une frise chronologique, d'un organigramme ...

Il permettra à la personne qui contrôle le bon déroulement de l'étude, de vérifier qu'elle n'a pas pris de retard et que tout se déroule comme prévu.

Il faut également définir les critères imposant la fin prématurée de l'essai (Organisation mondiale de la Santé 2003).

En effet, un essai se poursuit en général tant que la taille voulue de l'échantillon n'est pas atteinte et que le suivi des personnes incluses n'est pas arrivé à terme. Un objectif intermédiaire est le plus souvent mis en place (exemple : nécessité d'un échantillon de 80 personnes, l'objectif intermédiaire peut être d'avoir atteint les 40 inclusions à un an du début de l'essai).

Mais en cas d'événements indésirables, il peut être nécessaire de mettre fin à l'essai par anticipation. Il faut alors avoir prévu à l'avance les procédures à suivre, et ce, pour chaque événement possible. Pour cela, il faut anticiper ces derniers qui doivent être listés dans le protocole.

Le mode de recueil des données doit également être précisé (mesures, questionnaires, entretiens, etc.). Un protocole de recueil précis doit être rédigé et respecté afin d'éviter les biais d'information ou d'évaluation. Un mode d'identification du participant doit être déterminé afin d'anonymiser les données et ce, dès l'inclusion du patient (attribution d'un numéro unique par exemple).

Dans le protocole de notre exemple (Villat et al. 2016), chaque procédure, selon chaque groupe, est décrite : instruments utilisés, logiciels utilisés et techniques.

Les dates d'inclusion (début et fin) sont précisées ainsi que les dates de fin de suivi.

3.8. Gestion des données et Statistiques

La statistique est l'outil qui va nous permettre d'analyser nos données et d'en tirer des conclusions.

A chaque type de recherche correspond son test statistique. Il doit donc être envisagé dès l'élaboration du projet de l'étude.

On va réaliser ce qu'on appelle un test d'hypothèse. « Un test d'hypothèse est une démarche permettant d'évaluer la validité une hypothèse statistique en fonction d'un échantillon de données dont l'interprétation des résultats nécessite une bonne compréhension » (Organisation mondiale de la Santé 2003).

Les données recueillies doivent être codées et anonymisées avant d'être saisies dans une base de données (Frappé 2011)

Plusieurs logiciels sont disponibles pour servir de base de données, comme les logiciels SPSS® ou Epidata® pour les données quantitatives. Il faut éviter le logiciel Excel® qui reste extrêmement limité. D'autres logiciels sont disponibles pour l'étude des variables qualitatives comme Tropes®, Lexico®, Atlas Ti® ...

Ces logiciels adaptés permettent de paramétrer le type de variable à saisir et ses modalités. On obtient ainsi un fichier dont on pourra geler, c'est à dire fixer, les données après en avoir contrôlé la qualité. Ce fichier pourra être manipulé afin d'effectuer l'analyse statistique (Frappé 2011; De Chanaud 2016).

3 différents types d'analyse permettent d'évaluer les critères de jugement :

- analyse univariée : évalue chaque variable une à une ;
- analyse bivariée : évalue la relation entre deux variables ;
- analyse multivariée : évalue les relations entre plus de 2 variables.

L'analyse en intention de traiter est le fait d'analyser les résultats en prenant en compte les patients exclus, n'ayant pas respecté le protocole (Petrie et al. 2002b).

Dans tous les cas un test d'hypothèse doit être réalisé.

Un test d'hypothèse ou test statistique consiste à calculer une grandeur, via une formule mathématique, et de comparer cette grandeur avec une distribution théorique (une grille de distribution existe pour chaque test) (Organisation mondiale de la Santé 2003).

La grille de distribution d'échantillonnage permet de définir des limites entre lesquelles la probabilité d'erreur est inférieure à α . Si la valeur observée est en dehors de ces limites alors l'hypothèse nulle H_0 est rejetée. Il faut ensuite calculer la puissance du test.

Pour aider au choix du test statistique le plus approprié, le site BiostaTGV <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>, propose un tableau récapitulatif (Illustration 6).

Exemple (Villat et al. 2016)

Les données, anonymisées et cryptées pour plus de sécurité, sont collectées sur un eCRF, c'est à dire un formulaire électronique.

L'analyse se fait en intention de traiter. Les mesures étant quantitatives, l'analyse se fera sur des moyennes, écart-types, médianes, pourcentages ...

Les tests statistiques envisagés sont décrits dans le protocole.

Type de test à mettre en évidence			Variable de réponse			
? Type de test -Tous-			Qualitative nominale (2 groupes)	Qualitative nominale (plus de 2 groupes)	Qualitative ordinale	Quantitative
Facteur d'étude	? Qualitatif (deux groupes)	Indépendants	<i>Z de comparaison de proportions.*</i> Chi ² (χ ² .) Test exact de Fisher.	Chi ² (χ ² .)	<i>Test de Cochran-Armitage*</i>	Test de Mann-Whitney. t de Student. <i>Test de Welch.*</i>
		Appariés	Test de McNemar. Test exact de Fisher.	<i>Q de Cochran.*</i>	<i>Tests des signes.*</i> Tests des rangs signés de Wilcoxon.	t de Student pour données appariées. Tests des rangs signés de Wilcoxon.
	? Qualitatif (plus de deux groupes)	Indépendants	Chi ² (χ ² .)	Chi ² (χ ² .)	Test de Kruskal-Wallis. (ordinal)	Analyse de la variance. Test de Kruskal-Wallis. (échelle quanti)
		Appariés	<i>Q de Cochran.*</i>	<i>Q de Cochran.*</i>	Test de Friedman.	Test de Friedman.
	Quantitatif		<i>Régression logistique*</i>	<i>Régression logistique multinomiale*</i>	Corrélation de Spearman. Tau de Kendall.	Corrélation de Pearson. <i>Régression linéaire.*</i>
	* : La réalisation de ces tests n'est actuellement pas disponible sur biostaTGV					

Illustration 6: Tableau des tests statistiques d'hypothèse (INSERM et UPMC 2017).

3.9. Questions éthiques et réglementaires

3.9.1 *Respect des grands principes et lois*

La rédaction d'un protocole doit toujours être en accord avec les principes suivants (De Chanaud 2016) :

- respect de la personne humaine : Le sujet doit donner son consentement libre et éclairé à sa participation à l'étude et doit bénéficier d'une information juste, complète et accessible ;
- principe d'utilité : La balance bénéfice-risque doit être en faveur du bénéfice pour le participant ;
- principe de justice : Les sujets doivent être traités de façon équitable.

Au niveau législatif, les lois citées dans le chapitre II sont bien évidemment à respecter (Déclaration d'Helsinki, Loi Jardé, Lois de Santé publique, Lois de Bioéthique, Loi Informatique et Liberté, Directives européennes ...).

Exemple (Villat et al. 2016)

Le CPP Sud-Est IV a approuvé le protocole.

Les consentements éclairés (et autorisations parentales) seront demandés après information par l'investigateur.

L'avis de la CNIL a été demandé. Les noms et prénoms des patients ne seront pas enregistrés dans la base de données.

Sont également précisés dans le protocole :

- *la liste des centres et leurs contacts respectifs ;*
- *le promoteur : Hospices civils de Lyon ;*
- *nom de l'investigateur principal ;*
- *dates des dernières vérifications et modifications ;*
- *implication des auteurs et leurs intérêts le cas échéant.*

3.9.2 Assurance

Selon le code de la santé publique (2012), la souscription à une assurance est obligatoire pour les recherches interventionnelles de catégorie 1° et 2°. Elle doit être souscrite par le promoteur de l'étude garantissant sa responsabilité civile.

Dans le cas où l'État est le promoteur, il n'est pas tenu de souscrire à une assurance. Il est alors considéré comme un assureur et est soumis aux mêmes obligations .

Cette assurance couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche. La première des conditions est que la première réclamation est adressée après le début de la recherche et avant l'expiration d'un délai de dix ans minimum après la fin de cette recherche (Code de la Santé publique 2012; Maillols-Perroy et Tillet 2012).

Cette condition est modifiée dans le cas où le participant à la recherche est mineur lors de l'arrêt de la recherche. Le délai est alors de dix ans minimum après son dix-huitième anniversaire. Dans le cas exemple d'un mineur participant à une étude qui prend fin alors qu'il a 12 ans, la réclamation peut donc avoir lieu jusqu'à ses 28 ans minimum soit 16 ans minimum après la fin de l'étude.

3.9.3 Registres publics

L'enregistrement d'un essai sur un registre public permet de diffuser à qui le souhaite les données concernant le protocole de l'essai établi initialement. L'enregistrement garantit seulement la conformité au protocole original et signale toute modification dans la réalisation de l'essai le cas échéant (Smaïl-Faugeron 2015; Smaïl-Faugeron et al. 2015). Cette démarche est à présent obligatoire en France. Le numéro d'identification est demandé pour établir un dossier de demande au CPP. De plus, certains journaux internationaux (en particulier ceux à facteur d'impact élevé) demandent le numéro d'identification dans un registre afin d'être publié en leur sein.

L'enregistrement a tout intérêt à être prospectif, afin d'éviter certains biais, comme le biais de publication (absence de transparence lors d'une publication voire falsification de l'énoncé du protocole en faveur de résultats attendus ou autocensure).

Exemple (Villat et al. 2016)

L'étude a été enregistrée dans le registre ClinicalTrials.gov en Novembre 2014 sous le N° NCT02286388. De ce fait, sur le site ClinicalTrials.gov, le texte complet du protocole ainsi qu'un tableau récapitulatif sont disponibles au public.

Elle a également été enregistrée au sein de l'ANSM sous le N°2014-A00907-40.

4) Instances et Personnes impliquées – Leurs responsabilités

4.1. ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, créé par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.

Cette instance se substitue depuis le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps). En plus des missions, droits et obligations qu'elle a repris de l'Afssaps, elle a été dotée de nouvelles responsabilités, nouvelles missions et d'un renforcement des pouvoirs et moyens (Site de l'ANSM 2017a)

Sa mission principale est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et tous les produits de santé destinés à l'homme.

Elle est aussi ce qu'on appelle « l'autorité compétente » unique pour les recherches interventionnelles définies au 1° de l'article L.1121-1, lorsqu'elles portent sur les produits mentionnés à l'article L.5311-1 du CSP. On doit donc s'adresser à elle lors de recherches biomédicales, lui demander une autorisation pour réaliser la recherche.

Ses rôles sont d'assurer la qualité et la sécurité des produits, d'assurer la sécurité des personnes quant aux actes pratiqués et aux techniques utilisées et d'assurer les modalités de suivi des personnes (De Chanaud 2016).

Selon le Code de la santé publique, l'autorité compétente établit et gère une base de données nationale des recherches dont elle a donné l'autorisation. En pratique, l'ANSM tient à jour un

site internet intitulé « Répertoire public des essais cliniques de médicaments », disponible sur <https://icrepec.anism.sante.fr/Public/index.php>.

Ce site accessible à tous, répertorie et mentionne le titre de l'essai, le nom du promoteur et les traitements étudiés (Maillols-Perroy et Tillet 2012).

À l'image de ce répertoire, la loi Jardé prévoit un répertoire pour les recherches ne comprenant que des risques minimes et les recherches non interventionnelles (catégorie 2° et 3°), n'existant pas auparavant.

Pour obtenir l'autorisation de l'ANSM afin d'effectuer une recherche, il est nécessaire de leur adresser des formulaires dûment remplis ainsi que les pièces requises, disponibles sur <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Essais-cliniques>.

En cas de modification substantielle du protocole de l'essai, une demande doit également être réalisée auprès de l'ANSM. Les formulaires sont également disponibles sur le lien URL précédent.

Pour les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et contraintes minimes, ainsi que les recherches non interventionnelles, il n'est pas nécessaire de demander une autorisation à l'ANSM.

L'ANSM a ensuite un délai de réponse à respecter. L'absence de réponse équivaut autorisation.

Pour les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, le délai est de 60 jours (compter 90 à 180 jours pour les études portant sur des médicaments de thérapie innovante, produits composés d'OGM ... qui sont des cas particuliers).

En cas de modification substantielle, le délai est de 35 jours avec possibilité de prolonger ce délai de 10 jours si l'ANSM estime que des informations supplémentaires lui sont nécessaires pour se prononcer (Van Hemel 2017).

4.2. Comité d'éthique et CPP : Comité de Protection des Personnes

La loi Huriet-Sérusclat en 1988 a mis en place le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). Puis la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 a remplacé les CCPPRB par des Comités de protection des personnes (CPP) (Brion et al. 2005).

C'est le ministre chargé de la santé qui agrée pour une durée déterminée les CPP et détermine leurs compétences. Leurs membres sont nommés par le directeur général de l'agence régionale de santé de la région dans laquelle le comité a son siège. Les comités exercent leur mission en toute indépendance (Code de la Santé Publique 2016d).

Selon le Code de la santé publique (2016f), le CPP doit, avant l'essai, donner « son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateur(s) ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants ;

- la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine ;
- la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (...) ;
- l'autorité compétente est informée des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande du comité de protection des personnes. »

Le Comité s'assure également que (Brion et al. 2005) :

- le lieu où la recherche est envisagée dispose de l'autorisation administrative conforme à la loi en cours de validité ;
- il existe des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité.

Les comités peuvent solliciter des rapporteurs chargés de réaliser une analyse scientifique pertinente pour que l'ensemble du comité, médecins et non médecins puissent évaluer les bénéfices et les risques (François 2005).

Les CPP ont également un rôle pendant et après l'essai (Brion et al. 2005) :

- En cours d'essai, toute modification substantielle doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente. Le but est de vérifier le nouveau consentement ;
- Le CPP doit être averti des événements et les effets indésirables apparus lors de l'essai. Le CPP s'assure alors que les personnes participant ont été informées et qu'elles confirment leur consentement.

L'arrêté du 02 décembre 2016 fixe le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes selon le type de recherche (catégorie 1°, 2° ou 3°).

Voici les liens et les NOR⁶ de chaque texte établissant la liste des éléments à fournir au CPP :

- Pour les recherches de catégorie 1° :

→ portant sur les médicaments à usage humain :

NOR: AFSP1635538A

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545400&dateTexte=20170201)

[cidTexte=JORFTEXT000033545400&dateTexte=20170201](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545400&dateTexte=20170201)

→ portant sur un dispositif médical :

NOR: AFSP1635568A

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545436&dateTexte=20170201)

[cidTexte=JORFTEXT000033545436&dateTexte=20170201](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545436&dateTexte=20170201)

→ les autres :

NOR: AFSP1635656A

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033553349&dateTexte=20170201)

[cidTexte=JORFTEXT000033553349&dateTexte=20170201](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033553349&dateTexte=20170201)

→ modifications substantielles :

NOR: AFSP1635566A

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/12/2/AFSP1635566A/jo/texte>

- Pour les recherches de catégorie 2° :

→ portant sur un dispositif médical :

NOR: AFSP1635568A

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545436&dateTexte=20170201)

[cidTexte=JORFTEXT000033545436&dateTexte=20170201](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033545436&dateTexte=20170201)

→ les autres :

NOR: AFSP1635656A

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033553349&dateTexte=20170201)

[cidTexte=JORFTEXT000033553349&dateTexte=20170201](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033553349&dateTexte=20170201)

→ modifications substantielles :

NOR: AFSP1635566A

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/12/2/AFSP1635566A/jo/texte>

6 Le NOR est un système normalisé de numérotation des textes officiels. Vous pouvez ainsi, en recherchant les NOR, avoir accès au texte.

- Pour les recherches de catégorie 3° :

NOR: AFSP1635663A

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033553393&dateTexte=20170201>

Pour connaître le CPP auquel on doit envoyer notre dossier, un tirage au sort est effectué depuis la loi Jardé. Cette loi prévoit que le secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine réalise ce tirage au sort. Mais à ce jour, celui-ci n'est pas encore opérationnel et donc pour le moment le tirage au sort est réalisé via le site internet du fichier VRB (fichier recensant les volontaires sains).

Le tirage au sort doit être réalisé le jour de l'envoi du dossier au CPP car le dossier doit être soumis sans délai. Le cas contraire, le CPP annule le tirage au sort.

Le délai de revue par le CPP est de 45 jours, et jusqu'à 60 jours dans le cadre d'une recherche interventionnelle de catégorie 1°.

Une procédure allégée peut être appliquée pour la revue des études interventionnelles de catégorie 2°, des études non-interventionnelles (3°) et des modifications substantielles.

Cette procédure simplifiée permet l'évaluation de l'étude par un comité restreint et devrait permettre de réduire le temps de traitement des études « simples » (Van Hemel 2017).

En cas d'avis défavorable, un nouveau tirage au sort et un seul, peut être réalisé pour saisir dans un délai d'un mois un autre CPP.

4.3. CCTIRS / CEREES

Ces deux instances concernent les recherches n'impliquant pas la personne humaine, les recherches basées sur des données déjà recueillies, à changement de finalité.

Le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) était un comité national, créé en 1994, composé de 15 membres, qui donnait un avis consultatif concernant le traitement des données à caractère

personnel (Frappé 2011). Cet avis permettait d'éclairer la CNIL sur la justification du traitement des données à caractère personnel en émettant un avis sur la méthodologie de la recherche (Bonaïti-Pellié et al. 2009)

Le but du CCTIRS était donc de protéger l'individu de la divulgation des données concernant sa santé, considérées comme des données sensibles.

Le comité se réunissait toutes les 4 semaines afin de pouvoir rendre leurs avis au bout du délai réglementaire d'un mois fixé par la loi.

Le CCTIRS n'existe plus depuis l'arrêté du 5 mai 2017 qui mit fin à ses missions.

La loi Jardé prévoit en effet son remplacement par un processus de dépôt INDS (Institut National des Données de Santé) / CEREES (Comité d'Expertise pour les Recherches, Études et Évaluations en Santé).

Le CEREES a les mêmes missions, les mêmes délais, mais est composé de 21 membres actuellement, nommés via l'arrêté du 5 mai 2017.

Pour rappel, la procédure INDS/CEREES ne concerne que les études, recherches ou évaluations portant sur la réutilisation secondaire (changement de finalité) de données déjà acquises.

Afin de déposer un dossier, il faut maintenant passer par le site de l'INDS (2017) où toutes les informations sont disponibles.

À la suite du dépôt de votre dossier auprès de l'INDS, ce dernier l'enregistre, vérifie sa bonne orientation et sa complétude. À défaut, l'INDS pourra vous demander des compléments.

L'INDS transmet ensuite le dossier sous 7 jours au CEREES pour évaluation et avis. À l'expiration d'un délai d'1 mois à compter de la date de réception du dossier complet par le comité, l'avis est considéré comme favorable. L'INDS vous transmettra cet avis.

Si l'avis émis par le CEREES est favorable, l'INDS dépose votre dossier à la CNIL pour autorisation. Si l'avis émis par le CEREES est réservé ou défavorable, le demandeur peut soit compléter son dossier pour un nouvel examen, soit demander à l'INDS de saisir quand même la CNIL pour autorisation (sachant que l'avis du CEREES leur sera transmis).

4.4. CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

La CNIL, créée par la loi Informatique et Libertés, est une instance destinée à veiller sur les données sensibles des participants à la recherche. Elle s'assure du respect de la confidentialité, de la pertinence de la finalité des données collectées, de l'adéquation de la durée de conservation de ces données et du respect des droits des patients (Frappé 2011).

La CNIL rend son avis dans les 2 mois. L'absence de réponse dans ce délai équivaut à un refus.

Si l'étude n'implique pas la personne humaine, le dossier doit être adressé à l'INDS qui se chargera de le transmettre à la CNIL après avis du CEREES.

Plusieurs formulaires de déclaration à la CNIL sont disponibles :

→ Procédure/Déclaration simplifiée :

Cette procédure est un engagement de conformité à une des méthodes de référence citées ci-dessous :

→ MR 001 (CNIL 2017c)

Cette Méthodologie de Référence 001 encadre les recherches de catégorie 1° ou 2°, nécessitant le recueil du consentement du patient et une information individuelle. Seules les données indirectement identifiantes et les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche peuvent être utilisées.

→ MR 002 (CNIL 2017d)

La Méthodologie de Référence 002 concerne les études non interventionnelles menées sur les dispositifs médicaux in vitro en vue de leur mise sur le marché.

→ MR 003 (CNIL 2017e):

La Méthodologie de Référence 003 encadre les recherches en soins courants (catégorie 2°), les recherches non interventionnelles (catégorie 3°) et les essais cliniques de médicaments par grappe. La non-opposition du patient après une information individuelle est nécessaire. Seules les données indirectement identifiantes et les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche peuvent être utilisées.

→ Demande d'autorisation de recherche :

C'est la procédure utilisée lorsque les méthodologies de références ci-dessus ne sont pas conforme à votre recherche et lors d'enregistrement de données sensibles ou de finalités spécifiques.

→ Déclaration normale :

C'est la procédure la plus courante qui s'applique aux fichiers informatisés qui ne sont pas dispensés de déclaration, ne sont pas encadrés par une norme simplifiée et ne présentent pas de risques particuliers de par la nature des données traitées ou de par la finalité poursuivie.

Pour remplir un formulaire en ligne, se rendre sur le site internet <https://declarations.cnil.fr/declarations/declaration/accueil.action>

4.5. Ministères et ARS (Agences régionales de santé)

En France, deux ministères sont concernés par la recherche dans le domaine de la santé : le Ministère de la Recherche et le Ministère des Solidarités et de la Santé.

Les ARS sont, quant à elles, des établissements publics autonomes moralement et financièrement, placés sous la tutelle des Ministères chargés des affaires sociales et de la santé.

Ministère de la Recherche

Le Ministère de la recherche a sous sa dépendance l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), qui a pour mission la mise en œuvre du financement de la recherche sur projets en France.

Un appel d'offre générique est ouvert annuellement, dont l'un qui a pour thème "Vie, Santé et Bien-être".

Rendez-vous sur le site internet de l'ANR (2017) pour consulter les appels d'offres.

Ministère des Solidarités et de la Santé

La Commission Nationale des RIPH est rattachée au Ministère de la santé.

Chaque année, elle lance, via la direction générale de l'offre de soins (DGOS), par circulaire, un appel à projets de recherche permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leur financement.

Elle encadre le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) (Ministère des Solidarités et de la Santé 2017)

Par cette démarche, le ministère soutient des projets qui contribuent :

- au progrès médical ;
- à l'amélioration des pratiques et de la qualité de la prise en charge ;
- à l'efficacité du système de soins ;
- à l'évaluation d'une innovation médicale ou organisationnelle.

Rôle des ARS

Les agences régionales de santé sont chargées du pilotage régional du système de santé, au plus près des besoins de la population (Site de l'ARS 2017).

Elles encadrent entre autres les lieux de recherche.

En effet, on sait que quelque soit la catégorie de la recherche, elle ne peut être menée que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés et sécurisés.

Les lieux où se déroulent les recherches donc strictement contrôlés, que ce soit dans les hôpitaux, les cabinets médicaux ou autres.

Lorsqu'une recherche se déroule dans un lieu qui n'est pas un lieu de soin habituel ou lorsque les actes pratiqués sont inhabituels dans ce lieu, une autorisation du lieu est nécessaire et s'obtient via l'ARS.

4.6. Commission nationale des RIPH

La commission nationale des recherches impliquant la personne humaine est issue de la loi Jardé, dans le but de créer une instance nationale indépendante chargée de coordonner l'activité des CPP (Maillols-Perroy et Tillet 2012).

Cette commission est rattachée au ministère de la santé et comprend trois collèges :

- 1) les représentants de la société civile issus des CPP ;
- 2) les scientifiques issus des CPP ;
- 3) les personnes qualifiées.

Elle a donc pour mission de (Van Hemel 2017):

- assurer les tirages au sort des CPP ;
- coordonner et harmoniser le fonctionnement des CPP ;
- réunir les CPP au moins une fois par an ;
- donner son avis sur les textes relevant de la compétence exclusive des CPP ;
- établir des recommandations au CPP ;
- organiser l'évaluation des CPP ;
- assurer la formation des membres des CPP ;
- assurer les échanges d'informations entre CPP/demandeur, CPP/ANSM mais aussi CPP/CNIL.

Pour ce dernier point, c'est en effet le secrétariat de la commission nationale RIPH qui réceptionne les dossiers de soumission au CPP et demande si nécessaire des informations supplémentaires au demandeur, informe l'ANSM des avis rendus par le CPP et réciproquement informe le CPP de l'autorisation de l'ANSM.

Cette commission est donc un nouvel acteur dans les démarches administratives des recherches biomédicales.

4.7. Sources de financement

Selon le Code de la santé publique (2006) :

« Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-17 du Code de la santé publique, le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement. »

Il est donc impératif avant de commencer une étude de trouver une source de financement afin d'assurer les dépenses propres à la recherche.

Une étude clinique peut donc être sponsorisée par (Frappé 2011; ClinicalTrials.gov 2017) :

- une industrie pharmaceutique ;
- un centre médical universitaire ;
- une fondation ou organisme privé (exemple : Ligue contre le cancer) ;
- une institution (exemple : Institut national de la santé et de la recherche médicale, ARS ...) ;
- des sociétés savantes relayant des appels d'offre (exemple : ADF Association Dentaire Française) ;
- ou encore le ministère de la santé via le PHRC (Programme Hospitaliers de Recherche Clinique).

Quelques exemples de sites internet où l'on peut trouver des appels d'offre :

- sur le site de l'ANSM (2017b) on peut trouver chaque année une liste d'appel à projets.
- sur le site de l'Association Dentaire Française (ADF 2017), on peut trouver les appels d'offre de l'IFRO (Institut Français pour la Recherche Odontologique).

L'IFRO est une association de recherche sur les dents, les gencives et la sphère oro-pharyngée, créée en l'an 2000 à l'initiative de l'ADF, d'universitaires et de partenaires industriels.

- sur le site de l'INSERM (2017b), il est possible de soumettre son projet pour prétendre à un financement.

4.8. Acteurs

4.8.1 Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale, responsable d'une recherche. Ce n'est pas celui qui en prend l'initiative, mais c'est celui qui assure la gestion et vérifie son financement (Maillols-Perroy et Tillet 2012; Code de la Santé Publique 2016a).

Le promoteur a plusieurs rôles (Code de la Santé Publique 2006, 2016a; Chemtob-Concé et Cailleux 2013) :

- fournir gratuitement le matériel ;
- demander l'autorisation du CPP ;
- s'assurer de la balance bénéfices/risques favorable pour les personnes impliquées et contrôler la qualité de l'étude ;
- prendre une assurance ;
- obtenir les accords pour l'accès aux lieux de recherche, aux données et documents ;
- faire appel à des personnes présentant les compétences appropriées (par exemple biostatisticiens, personnes compétentes en pharmacologie clinique, médecins ...) ;
- sélectionne le (ou les) investigateur(s), s'assure de sa compétence, de ses motivations et de ses moyens ;
- s'assure de l'obtention de toutes les autorisations pour réaliser la recherche.

Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions à un organisme prestataire de services. Il reste néanmoins responsable de la conformité de la recherche aux réglementations et lois.

4.8.2 *Investigateur*

Un investigateur est la personne qui dirige, assure et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. Lorsque la recherche se déroule sur plusieurs centres, chaque centre possède son investigateur. Parmi tous ces investigateurs, le promoteur désigne un coordonnateur. S'il existe plusieurs collaborateurs dans un même centre (une équipe), l'investigateur est alors appelé investigateur principal (Frappé 2011; Code de la Santé Publique 2016a).

L'investigateur doit être compétent dans les tâches qui l'incombent. C'est au promoteur de s'assurer de sa compétence.

L'investigateur a plusieurs missions (Code de la Santé Publique 2006):

- respecter le protocole et les procédures de travail ;
- aider le promoteur dans le suivi de la recherche et la rédaction des rapports ;
- répartir et écrire les fonctions des différents membres de l'équipe ;
- signer tout contrat avec le promoteur, confirmant qu'il a pris connaissance du protocole et s'y engage ;
- s'assurer du recueil des consentements et de leur signature.

4.8.3 *Attaché de recherche clinique (ARC) et Technicien d'études cliniques (TEC)*

Le rôle des Attachés de recherche clinique ARC et des Techniciens d'étude clinique TEC est d'assister l'investigateur et de veiller à la qualité de la conception et du suivi de l'étude (Frappé 2011).

La fonction d'ARC est rattachée au sein de la Direction de la Recherche Clinique (DRC) au niveau des CHU (Centres Hospitaliers Universitaires) (Epigest 2006).

Le rôle de la DRC est de mettre en œuvre les études promues dans le cadre des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC).

Les ARC ont pour mission (Bouvenot et Vray 2006; Epigest 2006):

- de veiller au déroulement optimal des essais cliniques ;
- d'élaborer le cahier d'observation ;

- de s'assurer de la conformité de la mise en place, du suivi et de la clôture des études face à la réglementation en vigueur ;
- de réaliser une visite de confirmation de la participation de l'investigateur à l'essai afin de recueillir tous les éléments administratifs ;
- d'établir un calendrier de contacts téléphoniques et de visites de suivi ;
- de remettre tous les documents nécessaires : enveloppes de randomisation, cahiers d'observation, enveloppes pour tout renvoyer au centre de coordination ;
- de vérifier les éventuelles erreurs d'inclusion ;
- de vérifier les consentements éclairés.

La mission principale de l'ARC est avant tout de résoudre en temps réel toutes les difficultés rencontrées au cours de l'essai.

Les TEC, quant à eux, sont des gestionnaires de données médicales informatisées (recueil, saisie et traitement des données) (Epigest 2006).

Ils travaillent en collaboration étroite avec les épidémiologistes, le personnel soignant, la pharmacie hospitalière, les promoteurs et la tutelle administrative.

Ils ont pour atout une excellente connaissance de l'hôpital, du dossier médical et de l'informatique.

Ils ont pour mission de :

- réaliser la saisies des données cliniques sur informatique ;
- analyser les données cliniques ;
- transmettre les informations à l'investigateur et les résultats au centre de gestion ;
- mettre en place un système de classement et d'archives des études cliniques ;
- rédiger des dossiers hospitaliers et médicaux.

5) Guide du chercheur en recherche biomédicale

5.1. Rappels des différents types de recherche

Le code de la santé publique (2016a) définit trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

- Catégorie 1° ou Recherches interventionnelles : Recherches comportant une intervention sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle et donc non dénuées de risques ;

Exemple : Essai comparatif entre un nouvel antibiotique et l'antibiotique de référence dans la résolution d'une cellulite maxillo-faciale.

- Catégorie 2° ou Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales : Recherches comprenant l'ajout à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions définies par un arrêté du 2 décembre 2016, hors médicaments ;

Exemples : Prélèvement et collecte de salive pour les besoins de la recherche. Essai comparatif entre deux bains de bouche commercialisés.

- Catégorie 3° ou Recherches non interventionnelles : Recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes ou produits sont pratiqués ou utilisés de manière habituelle (considérées comme observationnelles).

Exemples : Recueil de données par questionnaires ou entretiens, n'impliquant pas de modification de la prise en charge habituelle du patient ou de consultation supplémentaire. Études cas-témoins.

Les recherches sur des données ne font pas partie des recherches impliquant la personne humaine et font donc catégorie à part. Elles concernent l'analyse de données rétrospectives, de registres, de bases de données nationales et statistiques (données de la CPAM, de l'INSEE ou dossiers médicaux par exemple).

5.2. Démarches réglementaires

5.2.1 Avant l'étude

L'ensemble des démarches suivantes sont récapitulées dans l'illustration 7.

Selon la catégorie de la recherche, les démarches administratives diffèrent (Bouchard et al. 2017). Certaines sont communes à toutes les catégories comme :

- le choix d'un promoteur qui assurera le financement, prendra une assurance si nécessaire et sera l'interlocuteur privilégié du CPP, de la CNIL et de l'Autorité Compétente ;
- l'enregistrement (n° EudraCT pour les recherches sur les médicaments, n°ID-RCB pour les autres) ;
- la demande d'avis au CPP ;
- l'information individuelle de la personne ;
- la demande d'avis à la CNIL.

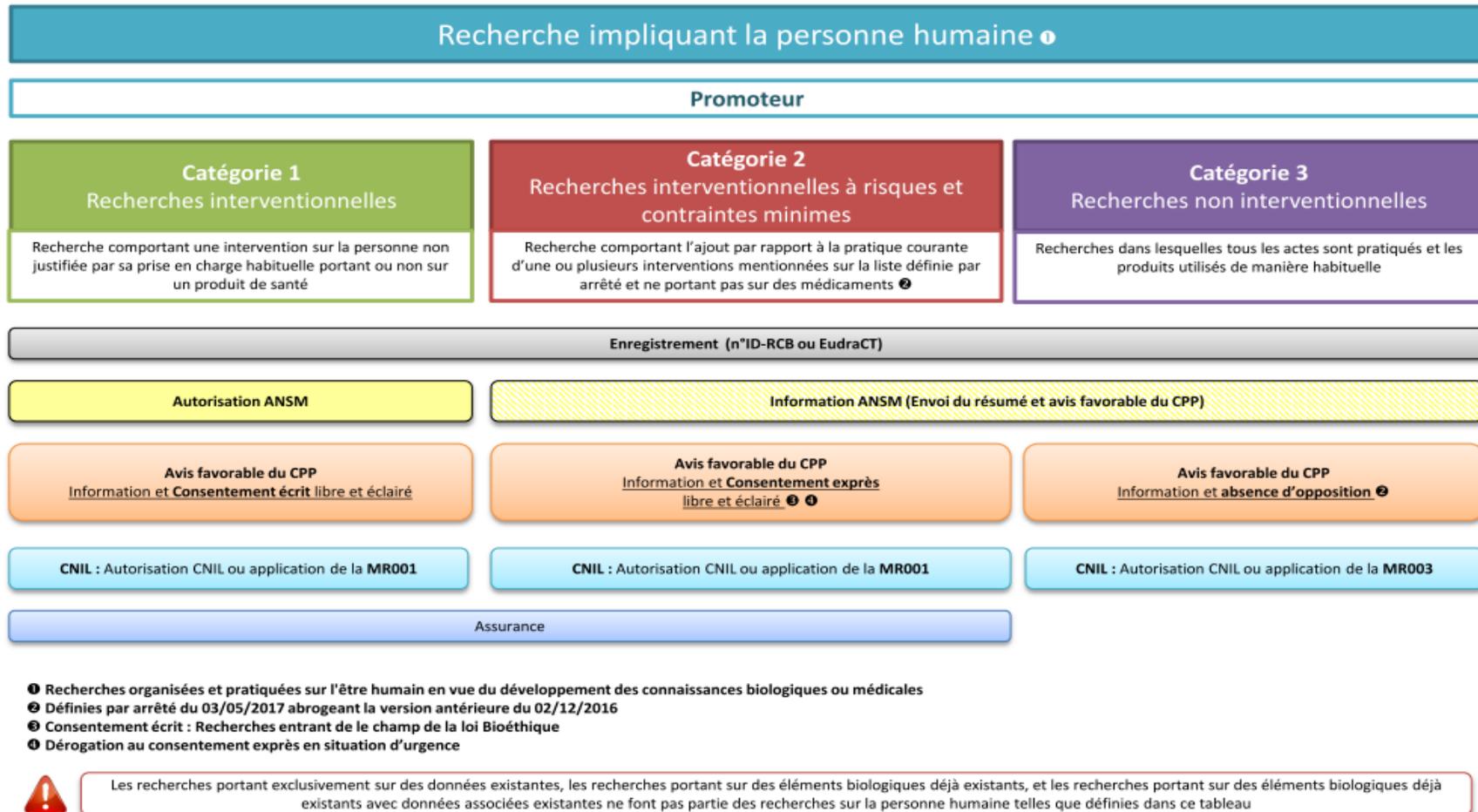
Concernant la catégorie 1°, il est nécessaire en plus d'obtenir l'autorisation de l'ANSM, valable 2 ans. Les catégories 2° et 3° nécessitent, en plus des démarches communes, d'informer l'ANSM de l'avis du CPP et de leur fournir un résumé de l'étude.

En cas de recherche sur des données rétrospectives, la recherche n'est pas qualifiée comme impliquant la personne. Elle est donc exclue de la loi Jardé. Il n'est pas nécessaire de demander avis à un CPP. En revanche il est nécessaire de soumettre son dossier au CEREES et à la CNIL. Le CEREES donnera son avis dans un délai d'un mois (à défaut, l'avis est favorable).

En cas de recherche sur des collections biologiques, deux cas de figure sont possibles (Fournier 2012; Maillols-Perroy et Tillet 2012):

- si cette recherche nécessite le recueil de nouveaux prélèvements, une demande d'avis au CPP sera nécessaire ;
- en cas de recherche sur échantillons biologiques déjà prélevés (recherche non interventionnelle avec changement de finalité), elle devra être déclarée au Ministère de la Recherche et à l'ARS. Le CPP ne sera consulté que dans le cas où une dérogation à l'information serait souhaitée par l'investigateur (cas d'impossibilité ou d'évitement).

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET



Contact utile : promoteur.inserm@inserm.fr

Illustration 7: Schéma récapitulant les démarches réglementaires lors d'une RIPH (INSERM 2017a)

Démarche pour l'enregistrement

En ce qui concerne l'enregistrement d'un essai dans un registre public en vue d'une publication dans un journal international, le registre le plus utilisé est ClinicalTrials.gov (Smaïl-Faugeron 2015). Quatorze autres registres sont disponibles, listés sur la plateforme de l'OMS sur le site <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/> .

En ce qui concerne l'enregistrement obligatoire d'un essai en France, on distingue deux registres selon le type d'étude (Ministère des Affaires sociales et de la Santé 2016; Site de l'ANSM 2017a):

→ Pour les recherches portant sur les médicaments à usage humain :

Il est nécessaire, avant d'établir un dossier de demande d'autorisation/d'avis de recherche à l'ANSM et au CPP, d'obtenir un numéro d'enregistrement dans la base de données européenne EudraCT.

Le numéro EudraCT permet d'identifier les recherches portant sur les médicaments à usage humaine, conduites dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de la Communauté européenne.

→ Pour l'ensemble des autres recherches :

Il est nécessaire, avant d'établir un dossier de demande d'autorisation/d'avis de recherche au CPP, d'obtenir un numéro d'enregistrement dans la base de données de l'ANSM.

Ce numéro dénommé « numéro ID-RCB » est destiné à identifier chaque recherche réalisée en France. Pour obtenir ce numéro ID-RCB, il faut demander l'accès sur le site <https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php> , puis remplir le formulaire.

Démarche pour avis de la CNIL

- Se rendre sur le site internet (CNIL 2017a);
 - <https://declarations.cnil.fr/declarations/declaration/accueil.action>
- puis cliquer sur les onglets :
 - Procédure simplifiée (en rose) ou Déclaration normale ou Demande d'autorisation recherche dans le domaine de la santé, selon le formulaire choisi,
- vous accédez alors à un formulaire à remplir en ligne ;

Ce formulaire est un brouillon (sauf en cas de procédure simplifiée), il est impératif de noter le numéro de ce brouillon afin d'y retourner si nécessaire plus tard pour le compléter avant de l'envoyer. Au-delà de 6 mois sans aucune action sur le brouillon, il sera supprimé par la CNIL ;

(A savoir : l'accès simultané de plusieurs personnes n'est pas possible : pour qu'un collègue puisse y accéder et le compléter, vous devez "Quitter le brouillon".)
- remplir les rubriques du formulaires.

En cas de difficulté sur le choix du formulaire ou sur comment remplir les rubriques, vous pouvez contacter un conseiller CNIL au 01.53.73.22.22. , tous les jours de 9h à 18h30 (18h le vendredi).

Menu du formulaire	
✓ Changer de procédure	✗ Sécurité
✗ Déclarant	✗ Architecture
✗ Investigateur	✗ Sécurité générale
✗ Mise en oeuvre	✗ Sécurité préventive
✗ Avis du CPP ou du CEREES	✗ Authentification
✗ Finalité	✗ Sécurité cryptographique
✗ Données traitées	✓ Transferts de données hors UE
	✗ Droit d'accès
	✗ Contact
	✗ Identification du responsable
	✗ Validation et envoi

Peu importe l'ordre dans lequel vous remplissez les rubriques, vous pourrez toujours revenir aux rubriques précédentes.

A savoir : le formulaire ne pourra pas être envoyé à la CNIL tant que toutes les rubriques ne sont pas passées en ✓ vert.

Illustration 8: Exemple d'un menu de formulaire de demande d'autorisation de recherche, exposant les différents rubriques à remplir.

Pour les fichiers en Pièce jointe, seuls les documents au format PDF, WORD, TEXT et OPENOFFICE sont acceptés, de taille maximale 5 Mo.

Après envoi du formulaire, vous recevez un accusé de réception par message électronique dans la journée (avec en pièce-jointe votre formulaire complété au format PDF). Puis vous recevrez un courrier de la CNIL vous donnant l'autorisation dans un délai de 2 mois. Si votre dossier est incomplet, vous pouvez recevoir une demande de complément.

Démarche pour avis du CPP

Selon l'article L.1123-6 du CSP, le CPP examinant le projet est désigné aléatoirement (Site Internet du Ministère des Solidarités et de la Santé).

Pour obtenir la désignation aléatoire d'un CPP, il faut :

1. se connecter sur l'application VRB à l'adresse suivante : <https://vrb.sante.gouv.fr> ;
2. créer un compte si ce n'est pas déjà fait ;
3. indiquer le N° unique d'enregistrement de la recherche (EudraCT ou ID-RCB), ainsi que l'intitulé de la recherche ;
4. cliquer sur le bouton « tirage au sort » ;
5. vous recevrez un message électronique contenant un lien sur lequel vous devrez cliquer pour confirmer sa lecture et obtenir le nom du CPP tiré au sort ;
6. adresser votre dossier sans délai au CPP désigné.

Le dossier doit être envoyé directement au CPP tiré au sort.

Il doit comporter :

- le protocole complet, daté avec numéro de version et son résumé ;
- copies des autorisations de lieux, de l'attestation d'assurance ;
- liste et *curriculum vitae* des investigateurs ;
- les supports publicitaires en vue du recrutement des personnes, note d'information et formulaire de recueil du consentement ;
- le carnet de recueil complet des informations ;
- l'avis de l'ANSM, le cas échéant.

S'agissant des demandes de réexamen suite à un avis défavorable du CPP, vous devrez, dans le mois qui suit la réception de l'avis défavorable, adresser votre demande par courrier postal simple, accompagnée de la copie de l'avis défavorable, à l'adresse suivante :

Direction générale de la Santé

Sous direction "Politique des produits de santé, de la qualité des pratiques et des soins"

Bureau "Qualité des pratiques et recherches biomédicales"

14 avenue Duquesne

75007 PARIS

Démarche pour la procédure INDS/CEREES

Pour rappel, la procédure INDS/CEREES ne concerne que les études, recherches ou évaluations portant sur la réutilisation secondaire (changement de finalité) de données déjà acquises.

Afin de déposer un dossier, il faut maintenant passer par le site de l'INDS (2017).

Une plateforme de soumission est disponible, il faudra alors remplir un formulaire et fournir les éléments suivants :

- Un résumé de l'étude, recherche ou évaluation selon la grille retenue par le CEREES (document disponible sur le site de l'INDS « pièces complémentaires ») ;
- Document résumé de la recherche, de l'étude ou l'évaluation. Ce résumé doit impérativement être rédigé en français (5 pages maximum) ;
- Un protocole scientifique incluant au moins les précisions demandées dans le résumé. Le protocole peut être soumis en anglais ;
- La / les déclaration(s) d'intérêt du(es) responsable(s) de traitement et/ou du responsable de la recherche (document disponible sur le site de l'INDS « pièces complémentaires »);
- La demande d'autorisation CNIL pré-remplie (document disponible sur le site de l'INDS « pièces complémentaires ») ;
- La lettre / notice d'information aux personnes concernées, de non opposition et/ou de consentement le cas échéant ;
- La liste des financeurs de l'étude, le cas échéant ;
- L'avis émis par le comité scientifique et/ ou éthique qui a / ont évalué le projet et la composition de ce(s) comité(s), le cas échéant.

A la suite du dépôt de votre dossier auprès de l'INDS, ce dernier l'enregistre, vérifie sa bonne orientation et sa complétude. A défaut, l'INDS pourra vous demander des compléments.

L'INDS transmet ensuite le dossier sous 7 jours au CEREES pour évaluation et avis. A l'expiration d'un délai d'1 mois à compter de la date de réception du dossier complet par le comité, l'avis est considéré comme favorable. L'INDS vous transmettra cet avis.

Si l'avis émis par le CEREES est favorable, l'INDS dépose votre dossier à la CNIL pour autorisation. Si l'avis émis par le CEREES est réservé ou défavorable, le demandeur peut soit compléter son dossier pour un nouvel examen, soit demander à l'INDS de saisir quand même la CNIL pour autorisation (sachant que l'avis du CEREES leur sera transmis).

5.2.2 Au cours de l'étude

Lors de l'étude, on se retrouve confrontés à l'inclusion des patients et au recueil des consentements.

Concernant la catégorie 1°, il est nécessaire de :

- recueillir le consentement libre et éclairé du participant, par écrit ;
- vérifier l'affiliation à la Sécurité Sociale des participants (sauf dérogation par le CPP) ;
- effectuer obligatoirement un examen médical préalable.

La catégorie 2° nécessite :

- l'obtention du consentement exprès, libre et éclairé du participant par oral ou par écrit ;
- de vérifier l'affiliation à la Sécurité Sociale des participants (sauf dérogation par le CPP) ;

La catégorie 3°, quant à elle, ne nécessite qu'un droit d'opposition

De plus, deux grandes situations impliquent une démarche obligatoire :

Modification substantielle du protocole

Selon le Code de la Santé publique (2016e):

« Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et, dans le cas de recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1, une autorisation de l'autorité compétente. »

Il faut savoir que toute modification d'un protocole de recherche biomédicale ne constitue pas une modification substantielle. Une modification substantielle est définie comme une modification ayant un impact dans le domaine de l'information, du consentement, des procédures, de la mise en œuvre, de la méthodologie et de l'analyse des données.

Effets indésirables inattendus concernant le médicament ou dispositif médical étudié

En cas d'effet indésirable grave, inattendu ou autre fait nouveau mettant en jeu le pronostic vital d'un patient, pour des recherches de catégorie 1°, le signalement doit se faire sans délai au promoteur (Code de la Santé Publique 2006), et dans un délai de 7 jours à l'ANSM, aux autres investigateurs concernés et au CPP.

En cas d'effet indésirable ne mettant pas en jeu le pronostic vital, ce délai de 7 jours est prolongé à 15 jours.

Pour les autres types de recherches, le signalement doit se faire dans un délai de 7 jours quelque soit la gravité de l'effet indésirable ou inattendu.

Effet indésirable ou non, un rapport de sécurité doit être fourni une fois par an au CPP et à l'Autorité Compétente (Frappé 2011).

5.2.3 Après l'étude

Après la fin de l'étude, il est nécessaire (Frappé 2011; Maillols-Perroy et Tillet 2012):

- d'informer dans les 90 jours (15 jours si arrêt anticipé) les personnes se prêtant à la recherche, le CPP et, en cas de recherche de catégorie 1°, l'ANSM ;
- de fournir un résumé des résultats à l'autorité compétente dans l'année qui suit ;
- de rendre public les résultats des recherches dans un délai raisonnable ;
- de conserver les données recueillies pendant au moins 15 ans pour les recherches portant sur des médicaments ou dispositifs médicaux et au moins 30 ans pour les recherches portant sur des produits humains (sang, cellules, tissus ...).

5.3. Les sanctions

Consentement éclairé

Selon l'article [223-8](#) du code pénal ci-après reproduit (Code de la Santé Publique 2016f):

« Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article [L. 1121-1](#) du code de la santé publique sans avoir recueilli le consentement [...], est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 € d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche interventionnelle est pratiquée alors que le consentement a été retiré.

Les mêmes peines sont applicables lorsqu'une recherche non interventionnelle est pratiquée alors que la personne s'y est opposée. »

Avis du CPP et Autorité Compétente

Est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende :

- le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche impliquant la personne humaine sans avoir obtenu l'avis favorable d'un comité de protection des personnes et le cas échéant l'autorisation de l'autorité compétente (Code de la Santé Publique 2016h) ;
- le fait de pratiquer une recherche dans un lieu non autorisé ;
- le fait de pratiquer une recherche sans assurance.

Le promoteur a pour obligation de fournir gratuitement aux investigateurs les médicaments expérimentaux et dispositifs destinés à une recherche, sous peine de 30 000 euros d'amende (Maillols-Perroy et Tillet 2012).

Conclusion

L'objectif de cette thèse était d'établir un guide permettant au chercheur en recherche biomédicale de mener au mieux son étude. Ce guide lui permet de choisir le type d'étude le plus adapté à sa question de recherche et d'élaborer un protocole. Ce protocole sera destiné aux intervenants de la recherche et au grand public.

Les différentes démarches réglementaires, régies par les lois françaises et européennes, permettent d'assurer le respect de grands principes, émis suite à des débordements d'anciennes recherches biomédicales.

Il convient alors de suivre l'ensemble de ces démarches afin d'assurer la protection des participants à l'étude et de ne pas subir les sanctions prévues dans le Code pénal.

Être chercheur implique donc d'être constamment renseigné sur l'état des connaissances scientifiques et sur les changements législatifs. En effet, *nemo censetur ignorare legem*, autrement dit « nul n'est censé ignorer la loi », or cette dernière évolue régulièrement. Elle prévoit même dans certains de ses textes, sa réévaluation périodique. Ainsi, ce guide pourra être remis à jour autant de fois que les textes de loi concernant la recherche biomédicale le seront.

Bibliographie

- ADF. Appels à projet IFRO 2018 [Internet]. 2017 [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.adf.asso.fr/fr/nos-actions/ifro?id=150>
- ANR. Agence Nationale de la Recherche. Le financement sur projets au service de la recherche [Internet]. 2017 [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/>
- ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017a [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
- ANSM. Appel à projets de recherche 2017 [Internet]. 2017b [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2017/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2017/(offset)/0)
- ARS. Agence régionale de santé | Agir pour la santé de tous [Internet]. 2017 [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/>
- Assemblée Nationale. Proposition de loi N° 1372 de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne [Internet]. 2009a [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion1372.asp>
- Assemblée Nationale. Rapport N° 1377 de M. Olivier Jardé sur la proposition de loi de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne (1372) [Internet]. 2009b [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r1377.asp>
- Barret L. Recherche biomédicale : aspects éthiques et légaux [Internet]. medileg.fr. 2010 [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.medileg.fr/Recherche-biomedicale-aspects>
- Bernard C. De la vivisection. In: Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: JB Baillière et Fils; 1865.
- Bonaïti-Pellié C, Arveux P, Billette de Villemeur A, Dantchev N, Elbaz A, Fabre-Guillevin E, et al. Traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé: Nul n'est censé ignorer la loi ! médecine/sciences. 2009;25(1):93-8.
- Bouchard P, Carra M-C, Rangé H. La loi Jardé : une nouvelle donne pour la recherche clinique en France. Inf Dent. 2017;(10):30-6.
- Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques: théorie, pratique et critique - 4e édition. Paris: Flammarion médecine sciences; 2006.
- Brion N, Demarez J-P, Belorgey C, Amiel P, Berger F, Bernaud C, et al. Comité de Protection des Personnes. Thérapie. 2005;60(4):319-28.
- Cannac C, Viargues P, Dot D. L'écriture scientifique : approche et réflexion. Rev D'Odonto-Stomatol. 2010;39(1):3-75.
- Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(6):695-713.
- Chemtob-Concé M-C, Cailleux A. L'impact des nouvelles dispositions de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine. Médecine Droit. mars 2013;2013(119):30-4.
- ClinicalTrials.gov. Learn About Clinical Studies [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2017 [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
- CNIL. Déclaration [Internet]. 2017a [cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.declaration.cnil.fr/declarations/declaration/accueil.action>

CNIL. Les missions de la CNIL [Internet]. 2017b [cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/les-missions>

CNIL. Méthodologie de référence MR-001 - Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement [Internet]. 2017c [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>

CNIL. Méthodologie de référence MR-002 - Études non interventionnelles de performances concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [Internet]. 2017d [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-002-etudes-non-interventionnelles-de-performances-concernant-les-dispositifs-medicaux>

CNIL. Méthodologie de référence MR-003 - Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement [Internet]. 2017e [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement>

Code de la Santé Publique. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2006.

Code de la Santé Publique. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2011.

Code de la Santé Publique. Article L1121-2 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2012a.

Code de la Santé publique. Article L1121-10. Code de la santé publique mars 7, 2012.

Code de la Santé Publique. Article L1121-11 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2012b.

Code de la Santé Publique. LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2012c.

Code de la Santé Publique. Article L1121-1 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016a.

Code de la Santé Publique. Article L1121-3 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016b.

Code de la Santé Publique. Article L1122-1 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016c.

Code de la Santé Publique. Article L1123-1 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016d.

Code de la Santé Publique. Article L1123-9. Code de la santé publique Version en vigueur au décembre, 2016e.

Code de la Santé Publique. Article L1126-1 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016f.

Code de la Santé Publique. Article L1126-5 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016g.

Code de la Santé Publique. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016h.

Code de la Santé Publique. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016i.

Code de la Santé Publique. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2016j.

Code de la Santé Publique. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique. (Version en vigueur au 11 septembre 2017) [Internet]. 2017a. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033538105>

- Code de la Santé Publique. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (Version en vigueur au 11 septembre 2017). 2017b.
- De Chanaud N. Recueil de données en recherche qualitative - LEPCAM.fr [Internet]. 2016 [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: http://lepcam.fr/index.php/les-etapes/protocole_quali/
- Dictionnaire Larousse. Dictionnaire de français Larousse. In: Larousse. 2017 [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- Durand-Viel D. Recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé) : décret d'application publié [Internet]. DM Experts. 2016 [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.dm-experts.fr/2016/11/recherches-impliquant-la-personne-humaine-loi-jarde-decret-dapplication-publie/>
- Epigest. ARC, TEC, IRC, TEE : quelles différences ? [Internet]. 2006 [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://www.epigest.com/ARC-TEC-IRC-TEE-queelles-differences.html>
- Explorable.com. La Recherche Quantitative et Qualitative [Internet]. 2009 [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <https://explorable.com/fr/la-recherche-quantitative-et-qualitative>
- Fagot-Largeault A. La déclaration d'Helsinki révisée. Droit à la connaissance, respect des personnes et recherche clinique. 10ème Journée d'éthique médicale Maurice Rapin 2000. [Internet]. Flammarion Médecine Sciences; 2001 [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.institutmrapin.org/docs/helsinki.pdf>
- Fournier LS. La loi Jardé : une nouvelle loi régissant la recherche médicale. *Cancéro Dig.* 2012;4(4):197-9.
- François L. La mission des Comités de protection des personnes en France : ni éthique, ni scientifique ? *médecine/sciences.* oct 2005;21(10):876-9.
- Frappé P. Initiation à la recherche. Association française des jeunes chercheurs en médecine générale. Neuilly-sur-Seine: Global Media Santé; 2011.
- Gedda M. Traduction française de dix lignes directrices pour l'écriture et la lecture des articles de recherche. *Kinésithérapie Rev.* 2015a;15(157):25-7.
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinésithérapie Rev.* 2015b;15(157):28-33.
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices ENTREQ pour l'écriture et la lecture des synthèses de recherche qualitative. *Kinésithérapie Rev.* 2015c;15(157):55-8.
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 2015d;15(157):39-44.
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev.* 2015e;15(157):34-8.
- Gilbert GH. The role of practice-based research networks in improving clinical care: « The Dental PBRN » example. *Dent Abstr.* 2009;54(6):284-5.
- Hackshaw AK, Paul EA, Davenport ES. Evidence-based dentistry: an introduction. Oxford ; Ames, Iowa: Blackwell Munksgaard; 2006.
- Halioua B. Le procès des médecins de Nuremberg. *Rev Prat.* 2010;60(5):734-7.
- INDS. Institut des Données de Santé [Internet]. 2017 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.indsante.fr/>
- INSERM. Institut national de la santé et de la recherche médicale [Internet]. 2017a [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/>

- INSERM. Soumission des projets impliquant la personne humaine [Internet]. 2017b [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/soumission-des-projets-impliquant-la-personne-humaine>
- INSERM, UPMC. Site BiostaTGV [Internet]. 2017 [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>
- Jardé O, Graser M, Manaouil C. La révision des lois bioéthiques. *Éthique Santé*. 2004;1(3):136-43.
- Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) N°536/2014 du parlement européen et du conseil, du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Version en vigueur au 11 septembre 2017) [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
- Lemaire F, Marchenay B, Chassany O, Barthélémy P, Bouzzagou M, Comet D, et al. Le règlement européen « essais cliniques » : articulation avec la loi Jardé : un atelier de Giens. *Thérapie*. janv 2015;70(1):21-8.
- Lemaire F, Ravoire S, Golinelli D, Barraud B, Becquemont L, Billon N, et al. Recherche non interventionnelle et soins courants : définition, aspects réglementaires, difficultés et propositions. *Thérapie*. mars 2008;63(2):97-101.
- Maillols-Perroy A-C, Tillet Y. L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France. *Thérapie*. mars 2012;67(2):77-87.
- Matei M, Lemaire F. Loi Jardé et règlement européen : quelle législation pour la recherche impliquant la personne humaine en France ? *Presse Médicale*. nov 2013;42(11):1482-4.
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Recherches impliquant la personne humaine - Recherche et innovation - [Internet]. 2016 [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine>
- Organisation mondiale de la Santé. Méthodologie de la recherche dans le domaine de la santé : guide de formation aux méthodes de la recherche scientifique. 2e éd. [Internet]. Manille : Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental; 2003 [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/iris/handle/10665/208221>
- Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry Part 1: Research designs 1. *Br Dent J*. 12 oct 2002a;193(7):377-80.
- Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry Part 3: Clinical trials 1. *Br Dent J*. 9 nov 2002b;193(9):495-8.
- Philizot F-M. L'Europe va harmoniser les essais cliniques. *Usine Nouv* [Internet]. 15 juin 2017 [cité 25 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.usinenouvelle.com/article/l-europe-va-harmoniser-les-essais-cliniques.N551398>
- Pirnay P. *L'éthique en médecine bucco-dentaire*. Paris: Espace ID; 2015.
- Ringuet J-N. L'érosion du consentement en recherche sur des êtres humains au Québec. *Éthique Publique Rev Int D'éthique Sociétale Gouv*. 28 déc 2010;(vol. 12, n° 1):31-53.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme hospitalier de recherche clinique - PHRC - Appels à projets - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2017 [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc>

- Smaïl-Faugeron V. Evaluation thérapeutique en médecine bucco-dentaire: comparaison entre essais randomisés split-mouth et en bras parallèles [Thèse de doctorat : Epidémiologie]. [Paris]: Université Pierre et Marie Curie; 2015.
- Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Durieux P. Clinical Trial Registration in Oral Health Journals. *J Dent Res*. 2015;94(issue 3, suppl n°1):8S-13S.
- Tillet Y, Lebrun A. Ce qu'il faut connaître de la nouvelle réglementation de la recherche biomédicale en France. *Thérapie*. 2006;61(6):463-6.
- Van Hemel O. Blog de la recherche clinique - La loi Jardé, en pratique : Le CPP et l'ANSM [Internet]. Blog de la recherche clinique. 2017 [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <https://blogdelarechercheclinique.com/la-loi-jarde-en-pratique-le-cpp-et-lansm/>
- Villat C, Attal J-P, Brulat N, Decup F, Doméjean S, Dursun E, et al. One-step partial or complete caries removal and bonding with antibacterial or traditional self-etch adhesives: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2016 [cité 18 août 2017];17. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1484-0>

Annexes

1) Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010

(Cannac et al. 2010; Gedda 2015b)

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION
TITRE & RÉSUMÉ		
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour <i>Abstract</i>)
INTRODUCTION		
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses
MÉTHODES		
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants
	4b	Structures et lieux de recueil des données
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt
RANDOMISATION		
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées
RÉSULTATS		
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir ' <i>CONSORT for harms</i> ')
DISCUSSION		
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents
INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES		
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs

2) Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE

(Gedda 2015e)

Item N° Recommandation		
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Item N° Recommandation		
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps
		<i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés
		<i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

3) Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009

(Gedda 2015d)

Section/sujet	N°	Critères de contrôle
TITRE		
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.
RÉSUMÉ		
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.
INTRODUCTION		
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (<i>PICOS</i> [®]).
MÉTHODE		
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, <i>PICOS</i> , durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : <i>PICOS</i> , sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .

Section/sujet	N°	Critères de contrôle
RÉSULTATS		
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).
DISCUSSION		
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
FINANCEMENT		
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

4) Traduction française originale de la liste de contrôle ENTREQ 2012

(Gedda 2015c)

N°	Item	Guide et description
1	Objectif	Indiquer la problématique traitée par la synthèse.
2	Méthodologie de la synthèse	Identifier la méthode de synthèse ou le cadre théorique qui sous-tend la synthèse, et justifier le choix de la méthode (<i>par exemple : méta-ethnographie, synthèse thématique, synthèse interprétative critique, théorie ancrée, revue réaliste, méta-agrégation, méta-étude, framework synthesis^a</i>).
3	Approche de la recherche	Indiquer si la recherche était pré-planifiée (stratégies de recherche exhaustive pour identifier toutes les études disponibles) ou itérative (rechercher tous les concepts disponibles jusqu'à saturation théorique).
4	Critères d'inclusion	Spécifier les critères d'inclusion/exclusion (<i>par exemple : en termes de population, de langue, de limites calendaires, de type de publications, de type d'études</i>).
5	Sources de données	Décrire les sources d'information utilisées (<i>par exemple : bases de données électroniques (MEDLINE, EMBASE, CINAHL^b, psycINFO, Econlit), bases de données de littérature grise (thèses numériques, rapports politiques), sites web d'organisations pertinentes, experts, information de spécialistes, recherches génériques sur internet (Google Scholar), recherches manuelles, listes de références</i>) et quand les recherches ont été effectuées ; justifier l'utilisation des sources de données.
6	Stratégie de recherche numérique	Décrire la recherche documentaire (<i>par exemple : fournir les stratégies de recherche automatisée avec les descripteurs de la population, du sujet clinique ou sanitaire, des phénomènes expérimentaux ou sociaux, les filtres pour la recherche qualitative, et les limites de recherche</i>).
7	Méthodes de sélection des études	Décrire le processus de sélection et de tri des études (<i>par exemple : lecture du titre, du résumé et du texte complet, nombre d'examineurs indépendants qui ont sélectionné les études</i>).
8	Caractéristiques des études	Présenter les caractéristiques des études incluses (<i>par exemple : année de publication, pays, population, nombre de participants, recueil de données, méthode, analyse, problématique</i>).
9	Résultats de la sélection des études	Identifier le nombre d'études sélectionnées et indiquer les motifs d'exclusion (<i>par exemple pour une recherche exhaustive : fournir le nombre d'études sélectionnées et les raisons de l'exclusion au sein d'une figure ou d'un diagramme de flux ; pour une recherche itérative : décrire les raisons d'exclusion et d'inclusion des études basées sur des modifications de la problématique et/ou la contribution au développement théorique</i>).
10	Justification de l'évaluation	Décrire les raisons et l'approche utilisées pour évaluer les études retenues ou les résultats sélectionnés (<i>par exemple : évaluation du processus (validité et robustesse), évaluation du rapport (transparence), évaluation du contenu et de l'utilité des résultats</i>).
11	Éléments d'évaluation	Spécifier les outils, les cadres et les critères utilisés pour évaluer les études ou les résultats sélectionnés (<i>par exemple : outils existants : CASP^c, QARI^d, COREQ^e, Mays et Pope [11] ; outils développés par les examinateurs ; décrire les domaines évalués : équipe de recherche, conception de l'étude, analyse et interprétation des données, rédaction</i>).
12	Processus d'évaluation	Indiquez si l'évaluation a été réalisée de façon indépendante par plus d'un examinateur et si un consensus a été nécessaire.
13	Résultats d'évaluation	Présenter les résultats de l'évaluation qualitative et indiquer quels articles, le cas échéant, ont été pondérés / exclus à la suite de l'évaluation, et préciser les raisons.
14	Extraction des données	Indiquer quelles sections des études primaires ont été analysées et comment les données ont été extraites des études primaires (<i>par exemple : tous les textes sous le titre de la section « résultats / conclusions » ont été extraits électroniquement et entrés dans un logiciel informatique</i>).
15	Logiciel	Indiquer le nom du logiciel utilisé, le cas échéant.
16	Nombre d'examineurs	Identifier qui était impliqué dans le codage et l'analyse.
17	Codage	Décrire le processus de codage des données (<i>par exemple : codage ligne par ligne pour rechercher des concepts</i>).
18	Comparaison des études	Décrire comment étaient faites les comparaisons intra- et inter-études (<i>par exemple : les études suivantes ont été codifiées selon des concepts pré-existants, et de nouveaux concepts ont été créés lorsque cela s'est avéré nécessaire</i>).
19	Détermination des thèmes	Expliquer si le processus de détermination des thèmes ou des constructions était inductif ou déductif.
20	Citations	Fournir des citations des études primaires pour illustrer les thèmes/constructions, et déterminer si les citations sont des citations des participants ou une interprétation de l'auteur.
21	Synthèse finale	Présenter les résultats marquants, convaincants et utiles qui vont au-delà du résumé des études primaires (<i>par exemple : nouvelle interprétation, modèles de preuves, modèles conceptuels, cadre d'analyse, développement d'une nouvelle théorie ou construction</i>).

Table des Tableaux

Tableau 1: Définition et exemple d'utilisation de l'acronyme PICO.....	28
Tableau 2: Description des différents types de variables pour une étude quantitative.....	31
Tableau 3: Description des différents types d'études descriptives quantitatives.....	36
Tableau 4: Description des différentes stratégies d'études analytiques.....	37
Tableau 5: Avantages et Inconvénients des essais expérimentaux	38

Table des illustrations

Illustration 1: Correspondance entre 10 grilles de lecture et le type d'étude qu'elles analysent	28
Illustration 2: Organigramme des différents types d'étude qualitative.....	34
Illustration 3: Organigramme des différents types d'étude quantitative.....	34
Illustration 4: Tableau récapitulatif de la relation entre les risques et hypothèses.....	46
Illustration 5: Organigramme type pour un schéma d'étude "Consolidated Standards of Reporting Trials".....	48
Illustration 6: Tableau des tests statistiques d'hypothèse	53
Illustration 7: Schéma récapitulatif des démarches réglementaires lors d'une RIPH.....	73
Illustration 8: Exemple d'un menu de formulaire de demande d'autorisation de recherche, exposant les différents rubriques à remplir.....	75

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

ELBHAR Samantha. GUIDE PRATIQUE DU CHERCHEUR EN RECHERCHE BIOMÉDICALE. 2018. 95 p. : ill., tabl.. Réf. Biblio. : 82-86.

Sous la direction de : Mme la Docteure Nelly PRADELLE

Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2018

RESUME:

La recherche en odontologie, comme la recherche en médecine, a pour but d'éclairer le praticien sur les maladies, les techniques de traitement et la précision dans le choix du traitement à appliquer.

Quelque soit la discipline, les principes méthodologiques sont les mêmes. Une politique nationale a donc été établie, en constante révision, pour encadrer ces recherches.

Ce guide doit aider tout praticien souhaitant mener une recherche, afin qu'il puisse choisir le type d'étude approprié, établir précisément son projet et ses objectifs tout en respectant les aspects légaux et éthiques français actuels.

Il indiquera également les démarches administratives réglementaires à effectuer avant, pendant et après l'étude, selon le type de recherche choisi.

PRACTICAL GUIDE OF THE RESEARCHER IN BIOMEDICAL RESEARCH

ABSTRACT :

Such as research in medicine, research in dentistry aims to inform the practitioner about diseases, treatment techniques and helps for the choice of treatment.

Whatever the discipline, methodological principles are the same. A french national policy has been established and continues to be revised in order to supervise research.

This guide must help any practitioner wishing to conduct a research, especially in France, to choose the appropriate type of study, to establish precisely his project and its objectives according to the current French legal and ethical aspects.

It will also indicate the administrative procedures to be carried out before, during and after the study, depending on the type of research.

DISCIPLINE : Santé Publique

MOTS-CLES Français : Recherche biomédicale (FmeSH) ; Recommandations comme sujet (FmeSH) ; Législation et jurisprudence (FmeSH) ; Protocoles cliniques (FmeSH) ; Éthique médicale (FmeSH).

MOTS-CLES Anglais : Biomedical Research (MeSH) ; Guidelines as topic (MeSH) ; Legislation and jurisprudence (MeSH) ; Clinical protocols (MeSH) ; Ethics,medical (MeSH).