

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2020

Par Marie, CRAQUELIN

Née le 1^{er} mars 1996 à Harfleur – France

**MISE EN PLACE D'UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE DE CATEGORIE
III, EXEMPLE DU PROTOCOLE EPIECC**

JURY

Président : Madame le Professeur Caroline Delfosse

Assesseurs : Monsieur le Docteur Thomas Trenteseaux

Monsieur le Docteur Thomas Marquillier

Madame le Docteur Joséphine Idoux

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	F. MOTTE
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDEBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury

Madame le professeur Caroline Delfosse

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Etudes Approfondies Génie Biologie & Médical - option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »
(Strasbourg I)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

*Je vous remercie de me faire l'honneur d'être la présidente de cette thèse.
Votre pédagogie, votre rigueur dans votre travail ainsi que votre volonté
d'accompagner au mieux vos patients sont une réelle source d'inspiration pour moi.
Je vous témoigne un profond respect et toute mon estime.*

Monsieur le Docteur Thomas Trenteseaux

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Ethique et Droit Médical de l'Université Paris Descartes (Paris V)

Certificat d'Etudes Supérieures de Pédodontie et Prévention – Paris Descartes (Paris V)

Diplôme d'Université « Soins Dentaires sous Sédation » (Aix-Marseille II)

Master 2 Ethique Médicale et Bioéthique Paris Descartes (Paris V)

Formation certifiante « Concevoir et évaluer un programme éducatif adapté au contexte de vie d'un patient »

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Merci pour vos conseils et votre enseignement que ce soit en clinique, en cours ou dans le cadre de mon master. Votre pédagogie et dévouement ont éveillé en moi une réelle passion pour l'odontologie pédiatrique. Veuillez trouver au sein de cet ouvrage l'expression de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Thomas Marquillier

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département d'Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste Qualifié en Médecine Bucco-Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures Odontologie Pédiatrique et Prévention

Attestation Universitaire soins dentaires sous sédation consciente au MEOPA

Master 1 Biologie Santé – mention Ethique et Droit de la Santé

Master 2 Santé Publique – spécialité Education thérapeutique et éducations en santé

Diplôme du Centre d'Enseignement des Thérapeutiques Orthodontiques
orthopédiques et fonctionnelles

Formation Certifiante *Concevoir et Evaluer un programme éducatif adapté au contexte
de vie d'un patient*

Formation du personnel de pédiatrie à l'éducation thérapeutique de l'enfant atteint
d'une maladie chronique et de ses proches

Lauréat du Prix Elmex® de la Société Française d'Odontologie Pédiatrique

Je tenais à vous exprimer toute ma gratitude de m'avoir proposé ce sujet de thèse.

*Votre disponibilité et votre réactivité m'ont permis de mener à terme ce travail qui
j'espère est à la hauteur de vos attentes. Merci également d'avoir accepté d'encadrer
mon mémoire de master, vos conseils m'ont été d'une précieuse aide dans cette
étape de mon cursus. Votre passion et votre implication m'ont donné une réelle envie
de poursuivre dans cette voie qu'est l'odontologie pédiatrique et l'éducation
thérapeutique. J'espère que vous pourrez voir dans cette thèse l'expression de mon
plus profond respect.*

Madame le Docteur Joséphine Idoux

Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Certificat d'Etudes Supérieures de Pédodontie et Prévention – Paris Descartes (Paris V)

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Je tenais à vous remercier d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.
Merci pour vos conseils, votre bienveillance et votre gentillesse que vous m'avez
partagés au cours des vacances cliniques. Je souhaite vous témoigner l'expression
de mon respect le plus sincère.*

A mes proches

Table des matières

Table des abréviations	13
Introduction	15
1 Le cadre légal et les acteurs	17
1.1 Définition d'une recherche impliquant la personne humaine.....	17
1.1.1 RIPH de catégorie I	18
1.1.2 RIPH de catégorie II	18
1.1.3 RIPH de catégorie III	18
1.2 Les formalités d'une recherche impliquant la personne humaine	19
1.2.1 Le comité de protection des personnes.....	19
1.2.2 Les autorités compétentes	20
1.2.3 Commission nationale d'informatique et des libertés	20
1.2.3.1.1 La méthodologie de référence (MR-00X)	22
1.2.3.1.1.1 MR-001	22
1.2.3.1.1.2 MR-003	22
1.3 Les différents acteurs.....	23
1.3.1 Promoteur.....	23
1.3.2 Investigateur.....	24
1.3.3 Les patients.....	25
2 Les différents éléments d'un dossier de protocole	25
2.1 Comment obtenir un numéro d'enregistrement ?.....	26
2.2 La composition d'un dossier de protocole.....	28
2.2.1 Rationnel scientifique et état de l'art.....	28
2.2.2 Objectif de l'étude.....	28
2.2.2.1 L'objectif principal	28
2.2.2.2 Les objectifs secondaires	29
2.2.3 Population concernée.....	29
2.2.4 Méthode d'observation retenue	29
2.2.4.1 Plan expérimental.....	29
2.2.4.2 Schéma de l'étude.....	30
2.2.5 Durée prévue, calendrier et modalités d'organisation de la recherche .	30
2.2.5.1 Calendrier prévisionnel de l'étude	30
2.2.5.2 Modalité d'organisation de la recherche	31
2.2.6 Origine des données et leur mode de gestion	32
2.2.6.1 Justification de recours aux données	32
2.2.6.2 Traitements des données recueillies	32
2.2.6.3 Mode de circulation des données	32
2.2.6.4 Droit d'accès aux données des sujets et documents sources	33
2.2.6.5 Conservations des documents et des données	33
2.2.7 Méthode d'analyse statistique des données.....	33
2.2.7.1 Logiciel	33

2.2.7.2	Analyses statistiques	33
2.2.7.3	Nombre de participants	33
2.2.8	Aspects éthiques et légaux	34
2.2.8.1	Qualification des intervenants.....	34
2.2.8.2	Traitement des données à caractère personnel	34
2.2.8.3	Transfert de données.....	34
2.2.9	Annexes	35
2.2.10	Références bibliographiques	35
3	Le déroulement d'une recherche de catégorie III.....	36
3.1	Préalables.....	36
3.1.1	Calibration des examinateurs au questionnaire.....	36
3.1.2	Calibration des examinateurs au recueil de données cliniques	37
3.2	Les autorisations et avis	38
3.2.1	La soumission au CPP	38
3.2.2	Le retour d'avis du CPP et les modifications éventuelles	40
3.2.3	L'accord du CPP.....	40
3.2.4	La demande à la CNIL	41
3.3	La recherche clinique.....	42
3.3.1	Proposition	42
3.3.2	Les autorisations et consentements	43
3.3.3	Le recueil des données (E-CRF, CRF).....	43
4	Les données	45
4.1	La gestion des données.....	45
4.1.1	Data management.....	45
4.1.2	Le stockage des données	46
4.1.3	Le traitement des données manquantes	47
4.1.4	L'analyse des données.....	48
4.1.4.1	Les biais	49
4.2	L'exploitation des données obtenues.....	50
4.2.1	L'article original.....	50
4.2.1.1	Le titre et le résumé.....	50
4.2.1.2	L'introduction	51
4.2.1.3	La méthodologie	51
4.2.1.4	Les résultats	51
4.2.1.5	La discussion.....	52
4.2.1.6	La conclusion.....	52
4.2.1.7	Les autres éléments	52
4.2.2	La communication scientifique	53
5	Conclusion	54
	Références bibliographiques	55
	Annexes	58
	Annexe 1 : Démarches réglementaires en fonction du projet.....	58
	Annexe 2 : Exemple d'un synopsis d'un dossier de protocole exemple du protocole d'EPIECC	59
5.1	Annexe 3 : Normes pour nommer les documents sur le SI RIPH	60

Table des abréviations

Abréviations	Définitions
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
caod	Dent Carié Absente ou Obturée en denture lactéale (si noté en minuscule)
CNIL	Commission Nationale sur l'Informatique et les Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CER	Comité d'Ethique pour la Recherche
CRF	Case Report Form
DPO	Data Protection Officer/ Délégué à la Protection des Données
EPIECC	Etude Epidémiologique sur la Carie Précoce dans la région Hautes-de-France
INDS	Institut National des Données de Santé
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LIL	Loi Informatique et Liberté
MR-00X	Méthodologie de Référence 00X
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données

Table des illustrations et tableaux

Figure 1 - Schéma simplifié des différentes démarches en fonction de la catégorie de recherche, source personnelle inspirée du schéma de l'INSERM en Annexe 1.....	23
Figure 2 - Image montrant comment obtenir un ID-RCB sur le site de l'ANSM.....	27
Figure 3 - Schéma de l'étude EPIECC issue du protocole soumis aux instances réglementaires	30
Figure 4 - Schéma des démarches auprès de la CNIL, source personnelle.....	42
Figure 5: Démarches réglementaires en fonction du projet, source INSERM.....	58
Tableau 1 - Tableau montrant la valeur de Kappa et le degré d'accord de Landis et Koch.....	38
Tableau 2 : Exemple d'un synopsis d'un dossier de protocole source EPIECC	59
Tableau 3 : Normes pour le nomming des documents sur le SI RIPH, source Aline Dechanet, Université de Paris Descartes	60

Introduction

De tous temps, l'Homme a cherché à accroître ses connaissances sur son environnement mais également sur lui-même. La recherche sur l'être humain est aussi vieille que la médecine elle-même. Cependant l'encadrement de cette pratique ne s'est fait que très tardivement. Des ébauches de textes essayant de normer l'expérimentation humaine sont apparues en Allemagne au début du 20^{ème} siècle, sans pour autant qu'il existe une réelle obligation légale.¹

Les horreurs commises lors de la Seconde Guerre Mondiale et en particulier celles touchant la recherche sur les sujets humains ont généré une prise de conscience collective sur la nécessité d'un encadrement de ces pratiques. C'est ainsi que les grands principes de l'éthique biomédicale ont été définis en 1947 lors des Procès de Nuremberg (1) :

-L'**Autonomie** du sujet : il faut obtenir le consentement libre et éclairé du sujet. La liberté du sujet est inconditionnelle et inaliénable et l'information fournie doit être claire et complète. Il peut donc à tout moment décider de mettre un terme à sa participation à l'étude en cours.

-La **Bienfaisance** : le but de la recherche est le bien de la société, d'améliorer ou d'augmenter la qualité de vie des personnes (soulager, supprimer la douleur...).

-La **Non-Malfaisance** : les risques doivent toujours être inférieurs aux bénéfiques escomptés, les dommages doivent être réversibles. L'expérimentation doit être réalisée par un scientifique compétent (médecin ou chirurgien-dentiste) et selon une méthodologie rigoureuse, impliquant l'étude de la littérature et la recherche préclinique sur l'animal (2).

De nombreuses déclarations se sont suivies réaffirmant et approfondissant ces principes fondamentaux de la recherche humaine (*Déclarations d'Helsinki* 1964/1975, *Rapport Belmont* 1979, *Déclaration de Manille* 1981...), mais nous ne trouvons aucun texte en France qui régissait ces pratiques.

En effet, avant 1988 l'expérimentation humaine se faisait de manière semi-clandestine et sans réel encadrement. La *loi Huriet-Sérusclat* permit la création des CCPPRB (Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes dans la Recherche

¹ Circulaire du ministère de l'Intérieur du Reich allemand, relative aux Directives (Richtlinien) concernant les nouveaux traitements médicaux et l'expérimentation scientifique sur l'être humain, du 28 février 1931, Reichsgesundheitsblatt 1931.

Biomédicale) et imposa l'examen à priori des protocoles qui se devaient maintenant d'être écrits (3). Cette loi eu donc comme effet bénéfique l'essor de la recherche biomédicale en France en permettant une protection juridique des examinateurs ainsi que des patients.

Néanmoins cette protection accrue des sujets dans la recherche médicale s'accompagne de nombreuses démarches complexes et réglementaires à réaliser en amont. C'est dans une optique de simplification de la compréhension de ces mécanismes que cette thèse est réalisée. Pour illustrer ces propos nous citerons comme exemple une étude réalisée en 2019-2020 au sein du service d'odontologie du CHU de Lille : « Etude épidémiologique de la carie précoce de l'enfant dans la région des Hauts-de-France » (EPIECC) sous la direction du Docteur Marquillier et promue par le CHU de Lille.

1 Le cadre légal et les acteurs

1.1 Définition d'une recherche impliquant la personne humaine

La recherche sur les sujets humains, anciennement appelée recherche biomédicale, a été définie dans le Code de la Santé Publique comme « *une recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* », depuis la *Loi Jardé* de 2012 le terme recherche biomédicale est devenu obsolète nous parlons maintenant de recherche impliquant la personne humaine (RIPH) (4).

Un certain nombre de conditions doivent être remplies avant de commencer une expérimentation :

- La recherche doit au préalable s'être appuyée sur les dernières connaissances acquises de la science, être passée par des essais précliniques in vitro et in vivo et être sous la direction d'un médecin qualifié.

- L'information du sujet sur la durée, la méthodologie, les risques, les objectifs, les alternatives thérapeutiques, la suite de la prise en charge.

- Le rapport bénéfice/ risque est favorable.

- Elle doit permettre l'amélioration des conditions humaines.

- La personne doit être affiliée à un régime de sécurité sociale (pas obligatoire pour recherche non interventionnelle).

- Sa conception nécessite d'éviter au maximum toute souffrance, peur, inconfort pour les patients tout en prenant en considération le degré de maturité du sujet ou de ses capacités de compréhension (mineurs et majeurs sous tutelle).

- L'intérêt de l'individu est toujours supérieur aux intérêts de la société.

- Un lieu adapté à la recherche (moyens humains et matériels) ayant reçu une autorisation de l'ARS (5).

- Obtenir l'avis favorable du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité compétente.

L'ensemble de ces conditions doit être maintenu du début à la fin de l'étude.

Il existe différents types de recherche impliquant la personne humaine avec pour chacun une réglementation particulière (6).

1.1.1 RIPH de catégorie I

Elles sont aussi appelées « recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle », ce sont par exemple les recherches portant sur de nouveaux médicaments ou de nouvelles techniques de chirurgie ayant un risque non négligeable pour la santé.

1.1.2 RIPH de catégorie II

On les appelle également « recherches interventionnelles ne comportant que des risques et contraintes minimales ou négligeables », la liste de ces recherches est fixée par un arrêté du ministre de la santé sur avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Ce sont par exemple des prélèvements sanguins, des examens de radiologie ou l'utilisation de médicaments utilisés classiquement, on y retrouve les « recherches visant à évaluer les soins courants ».

1.1.3 RIPH de catégorie III

On les nomme également « recherches non interventionnelles » ou « recherches observationnelles », celles-ci ne comportent aucun risque pour les sujets. Elles ne modifient pas la prise en charge des patients mais elles peuvent concerner l'observance de traitements, la tolérance, l'évolution de facteurs... Ce type de recherche bénéficie d'une réglementation allégée par exemple la prise d'une assurance par le promoteur n'est pas obligatoire.

L'étude EPIECC consiste en la réalisation d'un examen clinique permettant de relever l'indice caod² suivi d'un questionnaire à l'attention des parents appartient à cette catégorie.

² L'indice caod correspond au nombre de dents lactéales Cariées, Absentes ou Obturées. Il ne concerne que les dents temporaires et est compris entre 0 et 20.

1.2 Les formalités d'une recherche impliquant la personne humaine

1.2.1 Le comité de protection des personnes

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) anciennement Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPRB), furent créés 1988 (*Loi Huriet-Sérusclat*) dans le but d'encadrer la recherche impliquant la personne humaine (3). Ces comités sont indépendants du promoteur et des investigateurs et permettent d'examiner les protocoles en amont de toute recherche (7). Ils sont composés notamment de représentants d'associations de patients et d'usagers du système de santé agréés. Cependant leurs avis n'étaient, à cette époque, que consultatifs.

En 2004, la *loi relative à la politique de Santé Publique* créa les CPP, ceux-ci ne donnent plus un avis seulement consultatif mais décisionnel (8). Ils sont composés de deux collèges l'un médical (personnes qualifiées en recherche biomédicale, médecins, infirmiers...) et un sociétal (personne qualifiée en éthique, représentant d'associations, psychologue...). Ils sont agréés par le ministre de la santé pour une durée déterminée (9). Leur avis repose sur :

- L'adéquation entre les moyens mis en place et les objectifs.
- Le besoin ou non d'un temps de réflexion.
- La pertinence de la recherche, le rapport bénéfice/risque.
- La protection des personnes et en particulier des participants.
- La légitimité (qualification) des investigateurs.
- Le besoin ou non d'une période d'exclusion entre deux études et de participer de manière simultanée à différentes recherches.
- La manière dont sont recrutées les personnes.
- Le montant des indemnités des sujets, si elles existent.
- La pertinence, exhaustivité, qualité et compréhensibilité de l'information fournie aux participants et la manière dont le consentement libre et éclairé est obtenu (10).

Pour les recherches hors *loi Jardé*, un accord du comité d'éthique de la recherche peut être nécessaire la démarche est expliquée dans partie 3.2.1 *La soumission au CPP*.

1.2.2 Les autorités compétentes

L'Autorité compétente est l'Agence nationale de la Santé et du Médicament (ANSM) anciennement Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSAPPS). L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du Ministère de la Santé, elle fut créée en 2012 pour donner suite à la *loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* (11). Elle a divers rôles comme garantir la sécurité des personnes impliquées dans la recherche biomédicale : sécurité et qualité des produits utilisés, leurs modalités d'utilisation, le suivi des patients, le caractère pertinent de l'étude, l'évaluation bénéfice/risque ; elle délivre l'autorisation d'essai clinique et attribue le numéro d'enregistrement de la recherche. Elle s'occupe également du suivi des produits de santé une fois leur mise sur le marché. C'est notamment elle qui délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM) et qui peut retirer ou suspendre celles-ci en cas de doute ou de dangerosité d'un produit qui n'aurait pas été mis en évidence lors des essais cliniques.

Elle a d'autres fonctions comme l'information des patients, de la presse et des professionnels de santé tout en travaillant de manière étroite avec d'autres institutions comme l'Assurance maladie ou l'Agence Régionale de la Santé (ARS).

En plus de l'accord du CPP, l'accord de l'ANSM est obligatoire pour une recherche interventionnelle de catégorie I, une simple information à celle-ci pour les recherches de catégories II et III.

1.2.3 Commission nationale d'informatique et des libertés

La CNIL est une autorité administrative indépendante créée en 1978 par la *loi informatique et libertés* (12). Elle est composée de 18 membres dont des parlementaires, des membres du conseil économique, social et environnemental, des représentants de hautes juridictions (Assemblée Nationale, Conseil de Ministres, Sénat...). Elle a pour mission de garantir la protection des données personnelles par exemple en informant les usagers des risques liés à ce média et en les aidant dans leurs procédures de suppression de leurs données personnelles, tout en formant et guidant les professionnels au respect des réglementations en vigueur.

En 2016, le Parlement européen promulgua le *Règlement général sur la protection des données* (RGPD) (13).

Ce règlement traite d'une notion essentielle qui est « les données à caractère personnel ». On parle de données à caractère personnel lorsque que celles-ci concernent une personne physique (donc pas une institution) identifiable, c'est à dire que l'information est rattachée à un nom, un identifiant internet, des données de localisation ou des éléments plus spécifiques concernant son identité culturelle, sociale, physique...

Par traitement des données il faut comprendre leur enregistrement, collecte, transmission, effacement, modification... Le recueil de ces informations doit toujours se faire dans un but précis et strictement restreint à ce qui est nécessaire et cela en informant la personne de la finalité du recueil de ses données ; ces informations se doivent d'être mises à jour régulièrement pour demeurer exactes. Le sujet peut demander à tout moment leur consultation, rectification si elles sont inexactes ou leur suppression (« droit à l'oubli »). Les données sont conservées pendant une durée précise et leur protection doit être maintenue pendant toute cette période. Le patient est également inscrit dans le fichier national des personnes se prêtant à des recherches.

Il faut bien noter qu'il est de notre responsabilité de prouver qu'un patient a donné son consentement pour un recueil de ses données personnelles et leur utilisation dans une certaine finalité. Pour un mineur de moins de 16 ans ce consentement est donné par le titulaire de l'autorisation parentale. La personne qui recueille ces données se doit d'assurer le respect de leur confidentialité ainsi que leur sécurité par divers moyens tels que la pseudonymisation (ex : initiales du nom et prénom) ou le chiffrement.

Il est nécessaire d'obtenir avant le début de l'étude une autorisation du traitement des données par la CNIL ou de lui fournir une attestation stipulant que la recherche suit une méthodologie de référence avec une finalité ayant un intérêt public (Procédures MR-001 MR-003) (14).

1.2.3.1.1 La méthodologie de référence (MR-00X)

1.2.3.1.1.1 MR-001

La méthodologie de référence 001 concerne les recherches cliniques interventionnelles comprenant les recherches de catégorie I ainsi que celles de catégorie II. Cette méthodologie implique une information individuelle du patient ainsi que le recueil du consentement « exprès³ libre et éclairé » par écrit pour les catégories I et celui-ci peut être seulement oral pour les recherches de catégorie II.

Remarque : Les recherches de catégorie III peuvent appartenir à cette catégorie si elles portent sur la génétique.

1.2.3.1.1.2 MR-003

La méthodologie de référence 003 s'applique aux recherches non interventionnelles de catégorie III. Elle fut créée pour simplifier la recherche clinique en allégeant les procédures de mise en œuvre par rapport à une MR-001. Ainsi l'information individuelle du patient est toujours obligatoire mais l'investigateur ne recherche pas un consentement écrit ou oral mais plutôt la non-opposition libre et éclairée du sujet.

³ S'oppose à tacite ; écrit public ou en présence de témoin

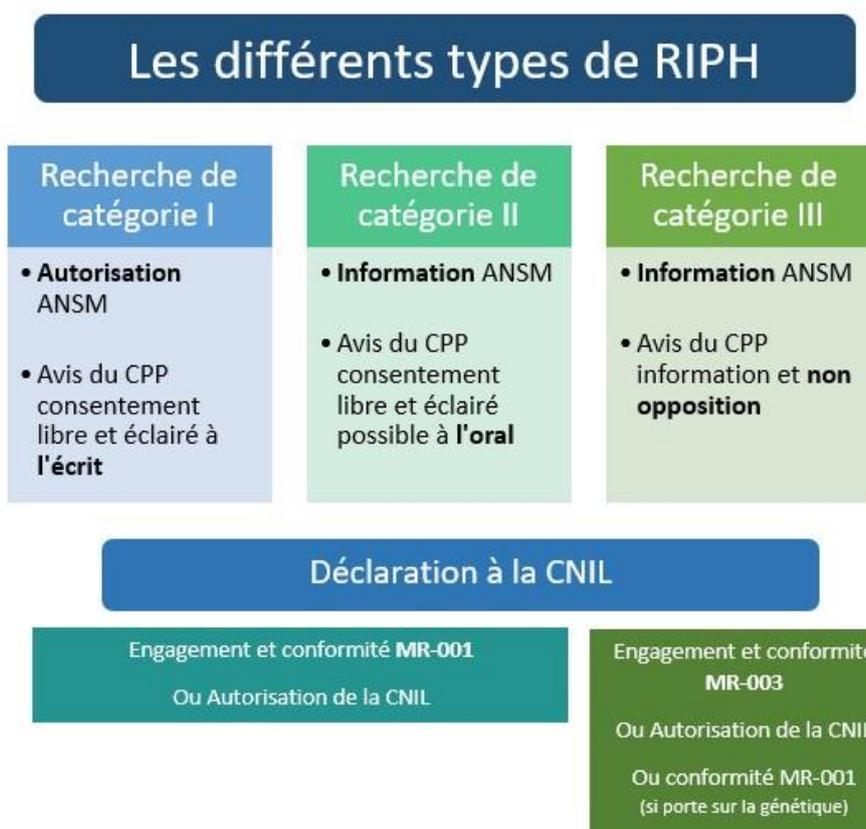


Figure 1 - Schéma simplifié des différentes démarches en fonction de la catégorie de recherche, source personnelle inspirée du schéma de l'INSERM en Annexe 1

1.3 Les différents acteurs

1.3.1 Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale (par exemple un établissement de santé) qui est à l'initiative d'une recherche, il en est responsable (6). Son rôle est d'en gérer le financement et de s'occuper de sa gestion, il demande les autorisations nécessaires auprès de l'ARS, L'ANSM, la CNIL, le CPP.... Le promoteur se doit aussi de souscrire une assurance de responsabilité civile pour sa recherche, couvrant les éventuels dommages ou conséquences néfastes pouvant être imputés à l'étude en question (que pour les RIPH de catégorie I et II). Il se doit de déclarer les effets indésirables au Ministère de la santé et à l'ANSM (4). Le promoteur est le responsable de la sécurité des patients entrant dans l'étude. Il sert d'interlocuteur pour le CPP et l'autorité compétente.

Dans le cas de l'étude EPIECC le promoteur est le Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

1.3.2 Investigateur

L'investigateur est une personne physique qui dirige et s'occupe de la surveillance de la recherche (6). Il s'occupe de l'inclusion (respect de la méthode de recrutement) des sujets dans l'étude, du recueil des données ainsi que de leur protection et de la sécurité des sujets. L'investigateur se doit de respecter le protocole établi ainsi que les Bonnes Pratiques Cliniques. Il devra également justifier sa légitimité comme investigateur (spécialité en adéquation, n° RPPS, inscription à l'Ordre...). S'il existe plusieurs investigateurs, on trouve parmi eux un investigateur-coordonnateur, celui-ci est nommé par le promoteur. Il faut également noter que si la recherche en un lieu est réalisée par une équipe il existe un investigateur principal qui est responsable de l'étude à cet endroit.

Point sur la formation aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

On peut définir les Bonnes Pratiques Cliniques comme l'ensemble des mesures permettant aux recherches de s'assurer d'avoir un niveau de preuves suffisant (qualité et fiabilité des données), tout en permettant le respect de la personne humaine et des grands principes éthiques (15). Elles renseignent sur les responsabilités de chacun des membres d'une étude (investigateurs, promoteur...). Certains organismes exigent que l'investigateur principal (au moins) en soit titulaire, en particulier pour les RIPH 1 et 2.

De par leur nature même ces informations sont vouées à évoluer, il est donc important de s'y former et de continuer à le faire tout au long de sa carrière. Il existe pour cela des formations⁴ s'adressant tout particulièrement aux acteurs de la recherche sur les sujets humains (pharmaciens, biologistes, médecins...). Ces formations sont généralement assez courtes et ludiques permettent par le biais d'atelier d'apprendre :

- le cadre réglementaire, le textes encadrant la RIPH,
- l'information et le consentement des sujets,
- comment gérer la sécurité et la vigilance de notre étude...

⁴ Par exemple celle proposée par l'université de Rennes <https://medecine.univ-rennes1.fr/actualites/formation-aux-bonnes-pratiques-en-recherche-clinique>

1.3.3 Les patients

Le patient est l'individu s'engageant dans une recherche. Sa participation est volontaire après une information de qualité (consentement libre et éclairé). Cependant les sujets doivent respecter les critères d'inclusion de l'étude, c'est-à-dire les critères permettant de qualifier avec précision la population de l'étude.

Par exemple dans l'étude EPIECC les critères d'inclusion étaient :

- Les sujets ont moins de 6 ans, car on s'intéresse à la carie précoce⁵.
- Les sujets sont accompagnés d'au moins un de leurs parents, car les questions portent sur les habitudes de vie et sur la structure familiale.
- Les sujets ont consulté au service d'odontologie du CHU de Lille, car c'est le lieu dans lequel se déroule l'étude.
- Les sujets sont affiliés à un régime de sécurité sociale, qui est une condition très fréquente dans la recherche.

On retrouve également des critères de non-inclusions, c'est-à-dire des critères qui font qu'un sujet ne pourra pas être retenu pour participer à l'étude, ce sont souvent des critères qui biaiseraient les résultats, pour EPIECC les critères étaient :

- sujets de plus de 6 ans,
- sujets atteints de pathologies ou handicaps importants susceptibles d'entraîner des biais,
- sujets précédemment inclus dans l'étude.

2 Les différents éléments d'un dossier de protocole

Le protocole est l'élément central de toute recherche, c'est pourquoi sa rédaction et sa critique se doivent d'être rigoureuses. Ainsi avant de débiter une étude il est primordial de déposer un dossier de protocole. Ce dépôt se fait sur le site de la Commission Nationale de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (CN RIPH⁶). Attention il faut bien noter que le dossier doit être complet pour pouvoir être déposé (sans quoi le tirage au sort du CPP n'est pas réalisé)⁷, il faut notamment indiquer le

⁵ Définition de la carie précoce : Early Childhood Carie (ECC) of American Academy of Pediatric Dentistry.

⁶ <https://cnriph.sante.gouv.fr>

⁷ Le CPP qui donnera son avis sur une RIPH n'est pas forcément celui appartenant à l'inter région de l'étude, le choix se fait par un tirage au sort de la DGS (Direction générale de la Santé).

numéro d'enregistrement unique (numéro ID-RCB) de la recherche ainsi que l'intitulé de celle-ci. Le CPP doit rendre un avis favorable pour débiter l'étude, il peut également exiger des modifications du protocole. Dans le cas de l'étude EPIECC c'est le CHU de Lille, le promoteur, qui s'occupe de ces démarches.

2.1 Comment obtenir un numéro d'enregistrement ?

Le promoteur doit obtenir le numéro d'enregistrement dans la base de données européennes EudraCT⁸ avant de faire le dépôt de dossier (au CPP ou à l'ANSM).

Ce numéro peut être obtenu sur le site de l'ANSM⁹: dans la rubrique *Activités > Gérer les essais cliniques > Obtenir un numéro d'enregistrement*. En bas de la page se trouve un lien vers une application permettant d'acquérir le numéro d'enregistrement ID-RCB. Une adresse e-mail est requise.

Ce numéro ID-RCB doit figurer sur tous les documents se rapportant au protocole à l'information des patients et au consentement. On doit également pouvoir retrouver sur ces documents la date et le numéro de version de ce protocole.

D'autres numéros doivent également figurer sur ces documents on retrouve ainsi :

- la référence du Comité de Protection des Personnes (en particulier sur les documents de communication avec le CPP),
- la référence attribuée par l'autorité compétente,
- la référence de l'organisme demandeur ou du promoteur (optionnel) (16).

⁸ Eudra CT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

⁹ <https://www.ansm.sante.fr/>

Remarque : depuis le 17/01/2019 tous les échanges avec l'ANSM se font uniquement par e-mail.

Enregistrement RCB - Étape 1/2 : Informations générales et de qualification RCB

**Agence nationale
de sécurité du médicament
et des produits de santé**

(* saisie obligatoire)

Importer vos informations générales (optionnel)
 Localisation du fichier ?

Information sur le demandeur
 Raison sociale* ?
(ou nom s'il ne s'agit pas d'une personne morale)
 Adresse*
 Code Postal* Ville*
 Pays* N° Siret

Contact administratif
 Nom*
 Téléphone* Mail
 Fax*

Qualification RCB
 Type RCB* ?
 Type de dossier*
En cochant cette case, un fichier transmis, fichier que vous pourrez importer vos informations générales

Sélectionner un type de RCB ---
 Constitution d'une collection d'échantillons biologiques (CEB)
 Changement substantiel de finalité d'une collection d'échantillons biologiques (CEB)
 Recherches visant à l'évaluation des soins courants
 Médicament
 Produit biologique à effet thérapeutique (Préparation de thérapie cellulaire, Tissus, Organes, PSL)
 Dispositif Médical (DM) ou Dispositif Médical Diagnostic In Vitro (DM DIV)
 Produit cosmétique
 Autres recherches biomédicales

Figure 2 - Image montrant comment obtenir un ID-RCB sur le site de l'ANSM

Après avoir obtenu son numéro d'enregistrement, et l'accord du CPP il est nécessaire d'enregistrer l'étude sur <https://clinicaltrials.gov/>, pour cela il faut se rapprocher du centre en charge de la recherche, pour obtenir de ce dernier l'accès à son compte PRS¹⁰ qui est indispensable pour inscrire notre étude. Cette démarche doit être effectuée avant de commencer les inclusions.

Dans les onglets *Submit Studies > How to Register Your Study*, se trouve les informations nécessaires sur les démarches à suivre.

¹⁰ Protocol Registration and Results System

2.2 La composition d'un dossier de protocole

Après avoir obtenu votre numéro d'enregistrement, il y a un certain nombre d'éléments qu'il est important de renseigner dans votre dossier de protocole. Afin d'employer le même vocabulaire, une liste des abréviations utilisées doit être présente au début de votre dossier. De même pour avoir une idée rapide de votre étude un synopsis est à rédiger.¹¹ La liste des éléments suivants est issue du dossier de protocole fourni par l'INSERM, celui-ci devant être modifié pour correspondre à une RIPH de catégorie III.

2.2.1 Rationnel scientifique et état de l'art

Cette section regroupe une étude minutieuse de la littérature scientifique (études antérieures portant sur le même sujet, livres faisant poids dans le domaine, articles scientifiques...) en faisant ressortir les éléments pertinents voire même les éventuelles lacunes. Cette partie permet notamment de s'assurer que des intervenants n'ayant pas le même socle de connaissances que nous dans ce domaine puissent comprendre les enjeux de l'étude ainsi que sa finalité (l'objectif). Il est intéressant de réaliser un résumé avec les points clés de notre exposé pour bien sensibiliser le lecteur. De même une précision du but, de la question de recherche, des hypothèses ainsi que les retombées en santé publique de notre étude doivent figurer dans cette partie.

2.2.2 Objectif de l'étude

2.2.2.1 L'objectif principal

L'objectif principal guide notre étude, c'est lui qui justifie la réalisation de celle-ci. Ainsi il est nécessaire de bien le définir ce qui permettra d'affirmer ou d'infirmer nos hypothèses ; on précisera donc la population concernée, ce que l'on recherche, le lieu de la recherche...

¹¹ Exemple d'un synopsis de dossier de protocole en Annexe 2

2.2.2.2 Les objectifs secondaires

Dans le cadre d'une recherche il peut exister des objectifs secondaires. Ce sont des éléments que l'on espère recueillir pendant notre étude. Ils pourront par exemple donner lieu à de nouvelles recherches en tant qu'objectif principal ou pour obtenir des informations précises de santé publique sur le lieu de l'étude...

2.2.3 Population concernée

La définition des critères d'inclusion et de non-inclusion est donnée dans la partie

1.3.3 Les patients

- **Critères d'inclusion**
- **Critères de non-inclusion**
- **Critères d'exclusion**

Ce sont des éléments qui entraînent la sortie de l'étude d'un patient précédemment inclus. On peut citer comme exemple un questionnaire incomplet, un indice non relevé, évènement indésirable, un patient ne souhaitant plus être suivi...

2.2.4 Méthode d'observation retenue

2.2.4.1 Plan expérimental

Le plan expérimental permet de décrire le type d'étude, à la fois sur le plan temporel (prospective/rétrospective, transversale/longitudinale...), le champ d'application épidémiologique (descriptive/étiologique/évaluative...), ainsi que sur le plan géographique (monocentrique/multicentrique). Par exemple l'étude EPIECC est une étude observationnelle monocentrique transversale.

On y décrit également les modalités d'inclusion ainsi qu'un déroulement sommaire de l'étude.

2.2.4.2 Schéma de l'étude

Le schéma permet de synthétiser visuellement le déroulement complet de l'étude.

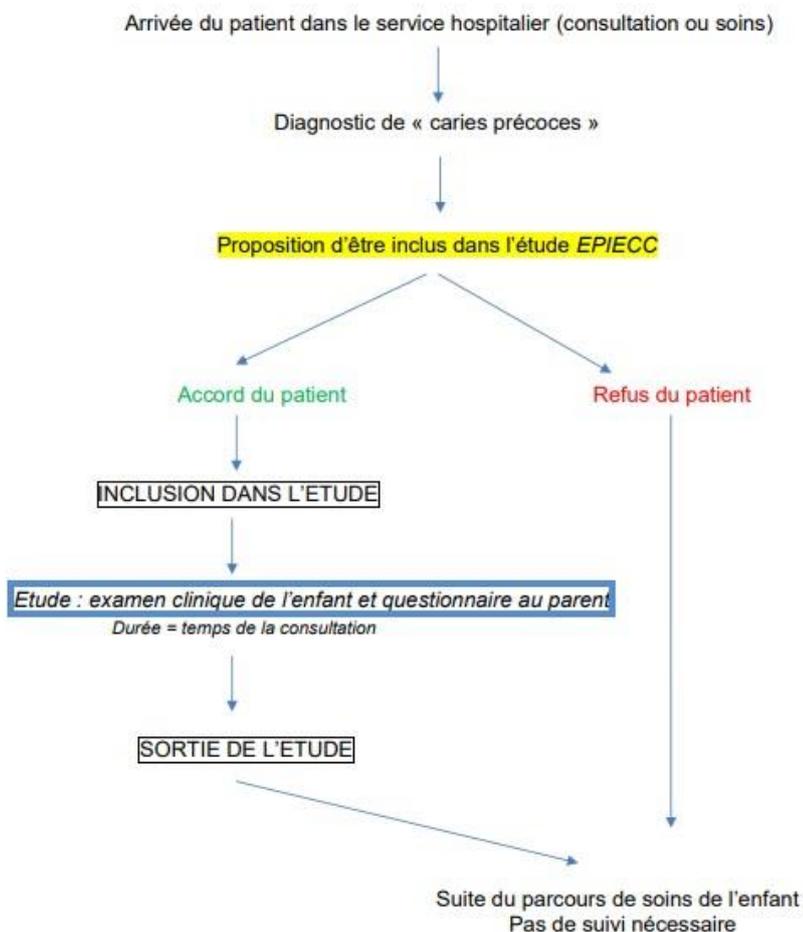


Figure 3 - Schéma de l'étude EPIECC issue du protocole soumis aux instances réglementaires

2.2.5 Durée prévue, calendrier et modalités d'organisation de la recherche

2.2.5.1 Calendrier prévisionnel de l'étude

Dans cette partie on doit mentionner si un suivi des patients est nécessaire (par exemple plusieurs rendez-vous pour évaluer l'évolution d'un facteur...), la date de début d'étude prévue (en précisant bien qu'elle ne se fera qu'après l'accord du Comité de Protection des Personnes), ainsi qu'une estimation du temps nécessaire pour recueillir le nombre de données suffisantes. Il est important de prendre en compte que l'avis du CPP est valable pour 1 an, si l'étude n'a pas commencé pendant ce laps de temps, l'avis devient obsolète (17). Cependant des avenants peuvent être faits à chaque nouvelle demande pour rallonger la période d'inclusion, comme cela a été le cas avec l'étude EPIECC avec le Covid-19.

2.2.5.2 Modalité d'organisation de la recherche

➤ **L'information des participants : Recueil de la non-opposition**

Comme défini dans la méthodologie MR-003 de la CNIL, pour une recherche de catégorie III, l'investigateur doit, après une information claire, loyale, intelligible et adaptée au patient ; obtenir de ce dernier une non-opposition à la réalisation de l'étude (mais un formulaire de consentement peut tout de même être signé). Dans le cas où la recherche porte sur une personne vulnérable¹², cette non-opposition est à rechercher chez le tuteur/ représentant légal, ainsi qu'une participation volontaire du patient. L'information se fait à l'oral (entretien individuel), une lettre d'information doit être remise en main propre, précisant les droits du patient quant à la suppression, modification, consultation de ses données.¹³

➤ **L'identification des participants**

Cette rubrique renseigne sur le moyen de sélection des sujets, lieux (établissements, services...), ainsi que des critères d'inclusion.

➤ **Le suivi des participants**

Cette section permet d'indiquer si un suivi des patients est nécessaire. On y décrit aussi les différentes étapes de l'étude avec le matériel qui leur est alloué et les indices ou échelles utilisés.

Dans le cas d'EPIECC l'étude étant transversale, les patients ne sont vus qu'une fois lors de l'examen clinique. La collecte d'informations s'organise en deux étapes : examen clinique de la cavité buccale avec un plateau de base (sonde, miroir, précelles) et relevé de l'indice caod. La deuxième partie est la réalisation du questionnaire.

¹² Mineurs ou majeurs en situation de handicap mental (dits majeurs incapables)

¹³ La lettre qui sera remise doit figurer en annexe du document de protocole

2.2.6 Origine des données et leur mode de gestion

2.2.6.1 Justification de recours aux données

➤ **Origines des données recueillies**

On précise dans cette section les différentes sources des données qui seront relevées : données cliniques, données issues d'un dossier médical, données issues d'un questionnaire...

➤ **Nature des données recueillies**

Ce point qualifie les différentes informations qui vont être obtenues : données médicales, caractéristiques psychosociales, connaissances des patients, caractéristiques sociodémographiques, habitudes de vie...

➤ **Justification du recours aux données nominatives**

Les données nominatives ne sont pas toujours nécessaires dans une étude, si c'est le cas une justification est demandée.

2.2.6.2 Traitements des données recueillies

Dans cette partie on indique si les données seront recueillies par un système de CRF¹⁴ ou sa version électronique l'E-CRF. De nos jours on utilise quasi exclusivement la version électronique (en gardant quelques exemplaires papier en secours).

2.2.6.3 Mode de circulation des données

Dans cette section on précise comment seront stockées les données ainsi que les moyens de protections mis en place pour garantir leur confidentialité. Par exemple la présence d'un mot de passe complexe (minuscules, majuscules, chiffres, nombre de caractères...), le ou les possesseurs de ce mot de passe.

Le site de la CNIL met à votre disposition une liste des bonnes pratiques à adopter pour protéger des données personnelles et respecter le cadre de la loi dicté par le RGPD¹⁵.

¹⁴ Case Report Form, questionnaire utilisé par les investigateurs dans une recherche clinique, cf partie 3.3.3 Le recueil des données

¹⁵ www.CNIL.fr > je suis un professionnel > Ma conformité au RGPD > Comprendre le RGPD > Les bons réflexes

2.2.6.4 Droit d'accès aux données des sujets et documents sources

On indique dans cette partie qui possède la liste de correspondance et d'anonymisation.

2.2.6.5 Conservations des documents et des données

Les données devant être collectées pour une durée limitée il faut préciser dans cette partie la durée en question (13).

2.2.7 Méthode d'analyse statistique des données

2.2.7.1 Logiciel

Nous devons déclarer le logiciel qui sera utilisé pour analyser les données ainsi que sa version, si des plateformes vont être mise à notre disposition (comme une plateforme d'aide méthodologique fournie par un CHU) et qui sera responsable de ce traitement.

2.2.7.2 Analyses statistiques

Dans cette section nous devons annoncer les méthodes d'analyses statistiques qui seront employées, en prenant en compte l'analyse des variables quantitatives (moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum...) et/ou qualitatives (effectifs, pourcentages...) avec les tests qui leurs seront associés.

Ceci est à préciser pour :

- **L'analyse de l'objectif principal**
- **L'analyse des objectifs secondaires**

2.2.7.3 Nombre de participants

Le choix du nombre de participants dépend des variables qui seront traitées, leur nombre ainsi qu'une étude consciencieuse de la littérature.

Dans le cadre de l'étude EPIECC, le nombre de sujets étaient de 300 car c'est ce nombre qui est recommandé par Rouquette A. et Falissard B. pour l'analyse en composantes principales dans la problématique du développement subjectif. (18)

On précisera également la file active de patients, c'est-à-dire le nombre de patients que l'on pense pouvoir inclure pendant une durée donnée.

2.2.8 Aspects éthiques et légaux

2.2.8.1 Qualification des intervenants

Les recherches ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées dans les conditions suivantes :

- Sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée, c'est-à-dire que son domaine d'exercice correspond à son domaine de recherche. Par exemple pour l'odontologie un chirurgien-dentiste ou un médecin.
- Dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches (19).

Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 et qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, ainsi que les recherches non interventionnelles, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée. Le comité de protection des personnes s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

2.2.8.2 Traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine de catégorie III, le traitement des données et leur confidentialité sont définies par la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (MR-003).

On déclare également la durée pendant laquelle les données seront archivées à compter de la fin de l'étude.

2.2.8.3 Transfert de données

Nous devons indiquer dans cette section si un transfert des données est nécessaire. Il est important de noter que tout le monde ne peut pas héberger des données de santé. En effet une certification « hébergeur données de santé » est nécessaire. (20,21) Il existe toutefois une dérogation concernant les données de santé de nos patients pour lesquelles aucune certification n'est nécessaire. Il faut donc faire attention lors d'une étude multicentrique, car en absence de certification il vous est impossible de stocker les données collectées dans l'autre centre, il faudra donc passer par un hébergeur externe.

2.2.9 Annexes

➤ **La fiche CNIL : Questionnaire de cadre du traitement**

Cette fiche concerne le recueil des données, leur type, les sujets concernés, la sécurité mise en place...

Un exemple est disponible sur le site de la CNIL ¹⁶

➤ **Schéma fonctionnel du traitement détaillant les flux de données personnelles et leurs supports**

Ce schéma permet de répondre aux questions suivantes :

Comment vont être recueillies les données (CRF et ou E-CRF) ? Par qui ?

Comment y a-t-on accès ? Où sont-elles hébergées ? Qui va les utiliser/traiter ?

➤ **Lettre d'information de la non-opposition pour participation à une recherche impliquant la personne humaine**

Cette lettre doit éclairer les patients sur différents points :

-Le but de l'étude.

-Les bénéfices potentiels/attendus.

-Le déroulement de l'étude.

-Les risques potentiels.

-Les frais médicaux.

-La législation et la confidentialité (Article L1121-1 Code de la santé publique, Loi du 4 mars 2002...) assurant les droits d'accès, de rectification, à l'information, de limitation du traitement, d'effacement... On trouve également les contacts de la CNIL, du responsable de la protection des données, ainsi que le consentement au traitement des données et la possible révocation de ce traitement.

Si l'étude porte sur des mineurs un questionnaire adapté à leur niveau de compréhension (par le biais de dessin notamment) doit être fourni.

➤ **Le questionnaire qui sera utilisé pour l'étude**

2.2.10 Références bibliographiques

¹⁶<https://www.cnil.fr/professionnel> >Ma conformité au RGPD> Les outils de de conformité > Le registre des traitements > Modèle de registre

3 Le déroulement d'une recherche de catégorie III

3.1 Préalables

Une recherche clinique pour avoir de la valeur se doit de suivre une procédure rigoureuse. C'est pourquoi une « Fiche de standardisation de collecte des données à destination des enquêteurs » doit être mise en place. Dans une RIPH de catégorie III, on peut recueillir principalement deux grands types de données : celles-issues d'un examen clinique, de registre d'état civil ou de dossiers médicaux (données objectives) et celles issues d'un interrogatoire du patient (données subjectives).

3.1.1 Calibration des examinateurs au questionnaire

Cette fiche de standardisation permet dans un premier temps de montrer aux investigateurs comment ils doivent présenter l'étude aux futurs participants : le but, en quoi consiste-t-elle, le temps de réalisation... Ce document permet, de plus d'apprendre aux investigateurs comment récolter les données auprès des sujets. En effet la manière dont il pose ses questions influence la réponse des sujets, que cela soit intentionnel ou non, on peut citer quelques principes du « *standardized interviewing* » :

- Un langage simple, adapté au niveau de compréhension du sujet, éviter le « jargon médical ».
- Des questions courtes en évitant les syntaxes complexes (avec des négations ou doubles négations...).
- Eviter les mots ayant une connotation négative (surtout si la question porte sur un comportement), de même les questions embarrassantes portant sur une « mauvaise habitude », doivent être dédramatisées en rappelant que les données sont de plus anonymisées.
- Poser les questions exactement comme elles sont écrites.
- Faire attention aux question tendancieuses suggérant une réponse. De même il ne faut pas acquiescer (ou protester) quand un patient donne une réponse ce qui faciliterait une réponse positive (ou négative) de sa part, il faut rester neutre.
- L'ordre dans lequel les questions s'enchaînent dans le questionnaire est choisi minutieusement, là encore son non-respect peut influencer les réponses (22).

Cependant il peut arriver qu'une intervention de l'enquêteur soit nécessaire :

- Si une clarification de la réponse donnée est nécessaire, l'investigateur ne doit pas guider la réponse du sujet.
- Si le patient ne prend pas en compte une partie de la question, l'investigateur doit la relire.
- Si le patient ne comprend pas un terme de la question, une explication ou une définition doit lui être fournie.

Pour éviter ces soucis d'ambiguïté des questions, il est très important, avant de mettre en place un questionnaire de le tester. Cette procédure, appelée pré-test ou enquête pilote, permet également de vérifier que le questionnaire remplit bien sa fonction, c'est-à-dire répondre à la question posée par l'étude.

3.1.2 Calibration des examinateurs au recueil de données cliniques

Dans le cas où des données cliniques doivent être collectées, une standardisation des investigateurs doit aussi être effectuée. En effet, pour un même examen clinique deux observateurs qualifiés, n'obtiennent pas toujours le même résultat, dépendant notamment de l'expérience, du sens clinique ou des connaissances de chacun.

Ainsi il a été mis au point un outil de mise en évidence de la concordance de jugements qualitatifs, le coefficient Kappa (noté K) (23).

Pour le calculer on doit prendre en compte la proportion d'accord aléatoire **Pe** (due au hasard) correspondant à la valeur espérée avec une hypothèse nulle H0, avec la proportion d'accord mis en évidence **Po**. La formule pour le calculer est la suivante :

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Il existe différents degrés d'accord entraînant différente valeur du Kappa, plus sa valeur est élevée et plus les investigateurs sont en accord. Le niveau de valeur exigé dépendant du domaine de recherche, dans le médical pour avoir une étude de bonne qualité, une valeur de l'indice Kappa bonne ou excellente est recherchée.

Tableau 1 - Tableau montrant la valeur de Kappa et le degré d'accord de Landis et Koch

Accord	Kappa
Excellent	0.81
Bon	0.80-0.61
Modéré	0.60-0.41
Médiocre	0.40-0.21
Mauvais	0.2-0.0
Très mauvais	<0.0

Le coefficient Kappa permet ainsi d'évaluer :

- l'accord inter-investigateur : accord entre investigateurs différents,
- l'accord intra-investigateur : reproductibilité d'un examinateur avec lui-même à différents moments,
- la fiabilité des données obtenues par des instruments de mesure.

3.2 Les autorisations et avis

En plus du dossier de recherche, le dossier de demande d'avis au CPP comprend un dossier administratif contenant un courrier signé et daté reprenant :

- le titre de notre recherche,
- le numéro EudraCT,
- le numéro IDRCB,
- l'identité du promoteur avec ses coordonnées,
- la justification de la catégorie de de notre recherche,
- une liste des documents transmis avec leur numéro de version (16).

3.2.1 La soumission au CPP

Il existe en France 39 CPP¹⁷ répartis dans 7 inter-régions et comme nous l'avons vu précédemment, l'avis favorable de ce comité est indispensable pour débiter une recherche impliquant le sujet humain. Rappelons que la désignation d'un CPP ne dépend pas de notre lieu de réalisation de l'étude, mais est déterminé par tirage au sort par la Direction Générale de la Santé (DGS), en fonction de leur champ de compétences. Ce tirage au sort s'effectue après dépôt du dossier sur *le système*

¹⁷ D'après le site du Sénat (http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724_mono.html), un quarantième devrait être créé pour traiter des questions relatives au ministère de la Défense.

d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH), après avoir réalisé un compte.¹⁸ C'est via cette plateforme que les échanges entre le promoteur et le CPP s'effectuent par le biais de la messagerie interne. Une fois le CPP déterminé le promoteur doit fournir le dossier de demande en quatre exemplaires dans un délai de 48 heures. A partir de cela le CPP a 10 jours pour prévenir le promoteur si sa demande est recevable ou non (si le dossier est incomplet ou si le CPP n'est pas compétent¹⁹). S'il manque des pièces au dossier le CPP envoie un message avec la liste des documents absents et fixe une date butoir de remise de ces éléments.

Attention, il est à noter qu'il existe une norme sur la façon de nommer les documents que l'on transmet, un document résumant ces abréviations est disponible en annexe.

Comité d'Éthique pour la Recherche (CER)

Ce sont des organismes indépendants localisés au sein des universités, ils concernent certains types de recherche qui sont « hors loi Jardé » (4,24). Ce sont des recherches aussi sur des sujets humains mais de manière indirecte, bien souvent ce sont des réutilisations de données collectées dans d'autres études, statistiques... Elles n'entraînent pas la création de données nouvelles. On trouve aussi dans cette catégorie les études faites en science humaine et sociale et les études d'évaluation des pratiques professionnelles (si elles ne visent pas à l'augmentation des connaissances en médical ou en biologie).

Ces comités sont composés de personnes issues de domaines scientifiques ou médicales, ce qui leur permet d'évaluer la pertinence, la qualité d'un protocole ou d'une recherche sur les sujets humains. Ils peuvent éclairer le promoteur sur les différentes questions ou problèmes éthiques que peut soulever son étude. Ils statuent notamment sur le respect de la personne (autonomie, consentement éclairé), la bienfaisance basée sur le rapport bénéfice/risque et la justice (équité entre les participants).

Ce comité a avant tout un rôle de conseil, la soumission de l'étude n'est pas obligatoire. Il est cependant fortement conseillé de le faire, car certaines revues scientifiques l'exigent pour permettre une publication.

¹⁸ : <https://cnriph.sante.gouv.fr/>

¹⁹ Pour les recherches hors loi Jardé une demande volontaire peut être faite auprès des Comités d'éthique.

3.2.2 Le retour d'avis du CPP et les modifications éventuelles

A partir de la date de soumission le CPP a 45 jours pour évaluer la demande qui lui a été faite. Le Comité peut poser des questions au promoteur, ce dernier ne dispose pas d'un temps imparti pour y répondre mais tant qu'il n'a pas donné sa réponse la suite de la procédure est suspendue. Le CPP a alors une période de 15 jours pour analyser la réponse transmise par le promoteur (la durée de l'avis final ne pouvant excéder 60 jours).

En cas d'avis défavorable, le promoteur a deux semaines pour formuler une demande de réexamen sur SI RIPH, à la rubrique « demander un second avis », un tirage au sort d'un deuxième CPP sera alors mis en place, désigné par le ministre de la santé. Cette demande ne peut être faite qu'une seule fois (25).

Il faut noter que l'absence de réponse du CPP dans le délai légal équivaut à une réponse défavorable (16).

3.2.3 L'accord du CPP

Comme nous l'avons vu précédemment, l'accord du CPP est impératif pour toute recherche impliquant la personne humaine, car celui-ci évalue en amont la qualité de la recherche (pertinence de la recherche, méthodologie, adéquation des moyens, rapport bénéfices/risques) ainsi que la protection des sujets (information consentement, délai de réflexion...). Une fois celui-ci obtenu la recherche peut débuter. Dans le but de valoriser les résultats publiés, la majorité des revues imposent d'avoir le consentement du CPP.

3.2.4 La demande à la CNIL

La CNIL est l'organisme s'occupant en France de la protection et de la gestion des données à caractère personnel. Ainsi il est normal qu'elle ait un rôle important en recherche sur le sujet humain. Pour faciliter les démarches administratives, il existe des méthodologies de références (www.cnil.fr):

MR-001 : Concernant les RIPH de catégories 1 et 2

MR-002 : Concernant les études de performance des dispositifs de diagnostic in vitro

MR-003 : Concernant les RIPH de catégorie III

MR-004 : Concernant les études sur les données (donc pas sur les personnes humaines)

MR-005 et 006 : Concernant les données issues du PMSI (Programme de médicalisation du système d'information)

Il est important de noter qu'aucune autorisation de la CNIL n'est nécessaire si l'on respecte cette méthodologie de référence et si le promoteur réalise une déclaration de conformité sur le site : <https://declarations.cnil.fr/> : *Déclaration normale > Effectuer une déclaration de conformité.*

Cependant si notre étude ne rentre pas dans le cadre de ces méthodologies, une déclaration classique à la CNIL²⁰ est nécessaire pour obtenir son accord : <https://declarations.cnil.fr/> : *Déclaration normale > Demander une autorisation-recherche.*

²⁰ En cas de recherche hors cadre de la loi Jardé, l'autorisation peut se faire en suivant la procédure suivante <https://declarations.cnil.fr/> : *Déclaration normale > Déposer une demande auprès de l'INDS (Institut national des données de santé)*

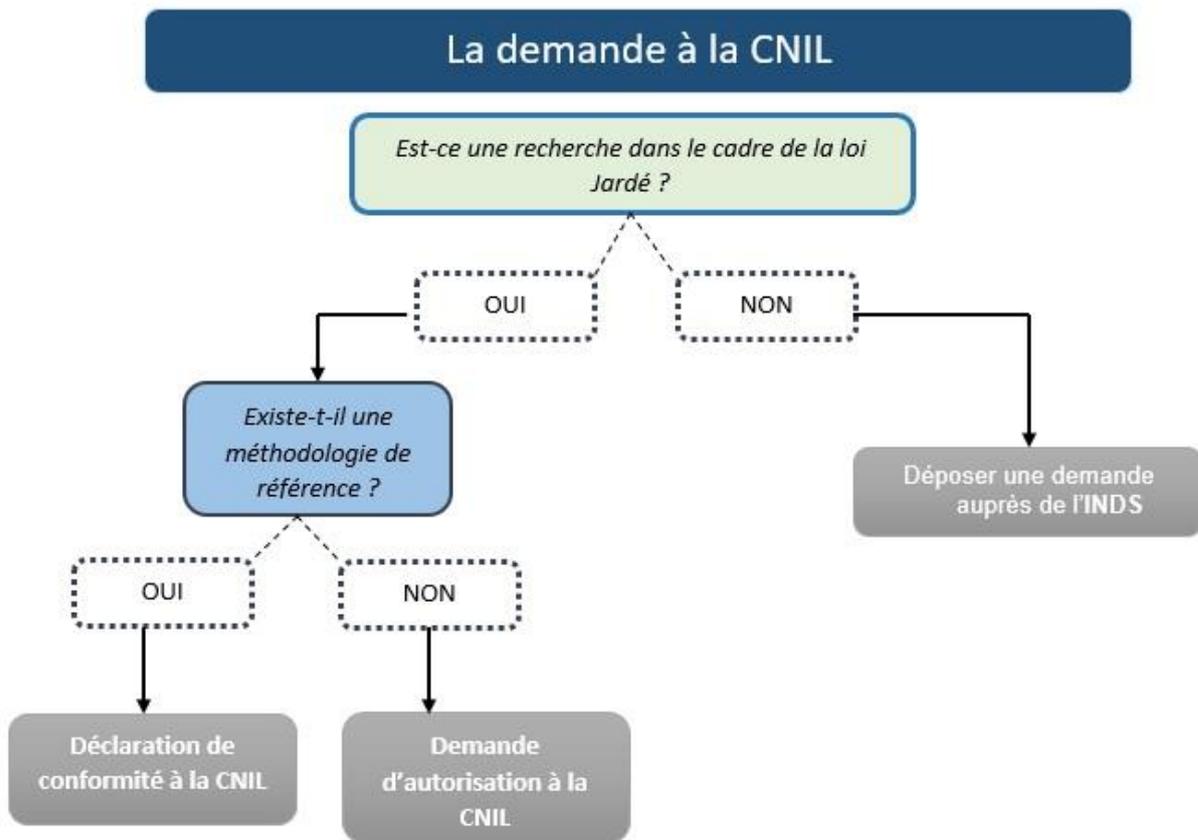


Figure 4 - Schéma des démarches auprès de la CNIL, source personnelle

3.3 La recherche clinique

3.3.1 Proposition

Dans le cadre d'une étude, l'investigateur doit aller chercher les sujets susceptibles pour leur demander de participer à l'étude. Ceux-ci doivent impérativement correspondre aux critères d'inclusion établis (âge, sexe, pathologies, motifs de consultations...), mais également ne posséder aucun des critères de non-inclusion qui auraient pu être précisés.

3.3.2 Les autorisations et consentements

L'information est le préalable indispensable à tout consentement. Sans une information de qualité le consentement ne peut être considéré comme recevable. (26–28). Le patient doit ainsi recevoir une information orale de la part de l'investigateur. Ce dernier indiquera au sujet, le but de l'étude, ce qui va être recherché, en quoi va consister sa participation, les risques et bénéfices attendus. Une lettre d'information écrite reprenant ces points ainsi que la législation (les droits du patient sur l'accès, la modification, la confidentialité...), les coordonnées de la personne responsable de la protection des données ainsi que de l'investigateur coordonnateur en cas d'éventuelles questions. Si l'étude porte sur des mineurs il peut être intéressant de réaliser une lettre d'information adaptée à leur âge avec par exemple des dessins ou des schémas. Concernant sa rédaction, la lettre d'information se doit d'être rédigée de manière intelligible, simple et obligatoirement en français (même s'il s'agit d'une étude étrangère, la lettre est traduite de façon adaptée). Les sites des comités de protection des personnes donnent souvent des conseils de rédaction de cette lettre (style, mise en page, erreurs à éviter, éléments indispensables...) comme par exemple celui de sud-méditerranée ²¹ (16).

Dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine de catégorie III, l'étude se réalise souvent par le biais de questionnaires, du dossier du patient ou d'un examen non invasif. Ainsi qu'il convient de déclarer au patient que sa participation ou non n'influencera pas sa prise en charge et qu'il bénéficiera de la même qualité de soin. Comme cité précédemment le consentement écrit n'est pas nécessaire pour ce type d'étude, on recherche la non-opposition du sujet.

3.3.3 Le recueil des données (E-CRF, CRF)

Le recueil des données dans le domaine de la recherche impliquant la personne humaine doit être impérativement faite sur un support approprié. Ce formulaire est appelé Case Report Form (CRF) ou sa version numérique (E-CRF), qu'on peut traduire en français par Cahier d'Observation. Il peut prendre la forme de questions fermées comme un questionnaire à choix multiples ou de questions ouvertes (qui demandent un traitement plus complexe).

²¹ <http://www.cpp-sudmed2.fr/Lettre-d-information-RBM,107>

Sa conception est faite de manière méthodique, car c'est grâce aux données extraites du CRF qu'on pourra ou non répondre à la question posée par notre étude. Il doit ainsi permettre une mise en évidence des objets de l'étude tout en étant simple et clair d'utilisation, il devra de plus être testé en amont. Il ne doit recueillir comme spécifié dans le RGPD, que les informations nécessaires à la recherche, tout en garantissant leur protection, exactitude et anonymisation (13)²².

Au début de ce document doivent figurer les critères d'inclusion et de non-inclusions permettant à l'investigateur de vérifier que le sujet peut participer à l'étude. A la fin, doit figurer une page permettant de relever les éventuels événements indésirables ainsi qu'une sortie précoce du sujet de l'étude.

Une aide à la réalisation de ce CRF (ou E-CRF) peut être fourni par le CHU au niveau du département de recherche.

L'avantage d'une version numérique est d'éviter les données manquantes (le questionnaire ne pouvant être validé), il est plus rapide à réaliser et plus simple de traitement (les données étant déjà compilées). De plus ce système permet d'éviter de perdre des questionnaires, les erreurs de saisies et garantit une meilleure protection des informations personnelles qu'il contient.

²² Article V, Chapitre II

4 Les données

4.1 La gestion des données

Après avoir réalisé les examens médicaux, l'étude des dossiers, les questionnaires..., nous sommes face à une quantité non négligeable de données qu'il faudra traiter. Pour plus d'information et un accompagnement de qualité réalisé par des professionnels, il est conseillé de se rapprocher de l'unité de Méthodologie, Biostatistiques et Data-Management (UMBD) que possède notre centre de recherche²³. Celle-ci nous guidera de la rédaction du protocole en passant par la création d'un CRF/E-CRF, jusqu'à la saisie et l'analyse des données obtenues.

4.1.1 Data management

Le data management ou gestion des données en français, regroupe différentes étapes et commence dès la réalisation du CRF.

Le data manager possède de nombreux rôles, il participe à l'élaboration du cahier d'observation et il s'occupe de la saisie des données. Une fois les données enregistrées, il réalisera une vérification de leur cohérence, c'est à dire qu'il s'assurera que les informations entrées sont correctes (pas d'erreur de frappe, pas d'omission...). Il pourra ainsi construire une base de données qui servira au biostatisticien pour l'analyse statistique.

Il s'occupe aussi d'une partie de la protection des données comme leur pseudonymisation ou leur chiffrement.

Le data management peut s'effectuer de différentes façons en fonction des moyens disponibles et de la complexité de la recherche (notamment la quantité d'informations recueillies et le nombre de sujets). Ainsi l'investigateur peut effectuer le data management lui-même ou demander de l'aide à l'UMBD (ce qui est préférable), il peut également déléguer cette partie de l'étude à une entreprise spécialisée.

Notons que cette gestion des données à un coût qui doit bien être évalué dans l'investissement nécessaire à l'étude (type de CRF, temps de saisie de données et de

²³ Exemple pour le CHU de Lille <http://umbd.chru-lille.fr/>

conception de la base, le logiciel utilisé, si le data management se fait en interne ou s'il nécessite une sous-traitance...).

4.1.2 Le stockage des données

De nombreuses lois régissent le stockage et la protection des données à caractère personnel (LIL, RGPD), cette réglementation est d'autant plus stricte parce que, dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine, les données sont extrêmement sensibles, car elles concernent la santé. Dans le but de garantir une meilleure confidentialité des informations obtenues précisons que :

-Le promoteur étant propriétaire des données recueillies, il en est également le responsable sur le plan légal en cas de défaut de protection de la base de données.

-Tout le monde ne peut héberger des données de santé. Il existe une dérogation pour les professionnels de santé (libéraux ou établissements de soin) qui dans le cadre du soin peuvent posséder les informations concernant leurs patients. Cependant comme il a été précisé plus haut, pour héberger des données de patients n'appartenant pas à notre patientèle (comme dans le cadre des études multicentriques), il faut posséder une certification hébergeur de données de santé (29,30).

Les données sont conservées jusqu'à la publication finale des résultats. Elles seront ensuite archivées sur support numérique ou papier pendant la durée réglementaire (Soit 10 ans pour les données de santé) (31,32).

Dans le but de faciliter la protection interne de nos données le RGPD impose la création d'un nouveau métier le data protection officer (DPO) aussi appelé délégué à la protection des données, dont le rôle est d'une part de communiquer avec la CNIL, tout en étant un conseiller des lois numériques grâce à sa connaissance approfondie du RGPD. Il a aussi pour fonction de garantir la sécurité de nos données.

Voici une liste de conseils pour rester conforme au RGPD à titre individuel :

-Limiter les questionnaires papier qui peuvent s'égarer.

-Conserver les données sur un disque dur chiffré²⁴.

²⁴ Vidéo Youtube de la CNIL montrant l'utilisation du logiciel VeraCrypt (mais il existe d'autres logiciels)
https://www.youtube.com/watch?v=fMpzmKzAliE&feature=emb_title

-Ne pas utiliser son adresse mail personnel (Gmail, Outlook, Orange...) pour communiquer entre collègues, mais plutôt les adresses mails professionnels (universitaires, hospitalières ...) ou d'autre système de messagerie comme Riot.IM, Telegram, Wire... En effet, ce second type de messagerie permet de chiffrer les mails envoyés et reçus d'un bout à l'autre du système. De plus, il faut penser à se renseigner sur qui possède les droits de la messagerie ou de l'application et ainsi éviter les entreprises peu scrupuleuses.

-Utiliser un VPN²⁵ lorsqu'on se connecte sur un réseau public (le mieux étant de ne pas utiliser ce genre de wifi), pour éviter qu'un tiers ait accès à nos informations. Un VPN permet de créer une connexion directe entre deux ordinateurs, limitant les fuites de données.

-Utiliser des mots de passe « forts » c'est à dire comportant des majuscules, minuscules, des chiffres, des caractères spéciaux, sans lien évident avec nous (pas d'information trouvable facilement sur internet comme les dates de naissance) et de préférence n'appartenant pas au dictionnaire.

4.1.3 Le traitement des données manquantes

Dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine, nous pouvons nous retrouver face à ce que l'on nomme les données manquantes, c'est-à-dire que pour une variable donnée aucune observation n'a été relevée ou que celle-ci semble incorrecte. Cela peut découler de différents phénomènes, les données peuvent, en effet ne pas avoir été notées par oubli (une ligne d'un questionnaire qui a été sautée, un indice non relevé...) ou par mécompréhension de la question aboutissant à une non-réponse. Ces deux facteurs peuvent être diminués en évitant les auto-questionnaires et en réalisant des questionnaires en face-à-face, l'investigateur pouvant ainsi reformuler les questions, donner des définitions et relancer le sujet pour qu'il réponde. De plus le document ne pourra se verrouiller qu'une fois complètement rempli.

Il peut aussi arriver qu'un patient ne souhaite pas répondre à certaines questions trop intimes ou portant sur des sujets que le patient ne connaît pas, ou que sa réponse soit aberrante (notamment en cas de réponse quantitative) ou non concordante avec les réponses précédentes.

²⁵ Virtual Privat Network

Il existe plusieurs méthodes pour traiter ces données manquantes qui sont du ressort du biostatisticien, nous pouvons néanmoins citer :

- La méthode la plus simple est l'analyse de cas-complet, cela signifie que nous ne traiterons les données d'un sujet que si aucune donnée ne fait défaut. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle induit une perte de puissance de l'étude en entraînant un non-traitement des données qui seraient exploitables. De plus dans le cas des analyses multivariées (études de plusieurs variables simultanées pour évaluer leurs corrélations), les résultats sont même déformés car l'analyse se fera de façon prépondérante sur les variables les plus renseignées.
- L'imputation de valeur consiste à attribuer une valeur à la place d'une donnée manquante. Cette valeur est une estimation de la valeur réelle, on choisit généralement la moyenne des valeurs obtenues dans cette catégorie (33).

4.1.4 L'analyse des données

L'analyse des données est réalisée par le biostatisticien à partir de la base de données et son but est de répondre à la question posée par la recherche (l'objectif principal et les éventuels objectifs secondaires). Il convient tout d'abord de préciser quelques définitions :

- La prévalence correspond au nombre de personnes atteintes d'une maladie à un instant donné dans une population.
- L'incidence se réfère au nombre de nouveaux cas parmi les sujets d'une population pendant une période donnée (34).
- H₀ est l'hypothèse nulle c'est celle qui sera testée, elle suppose qu'aucune différence ne va être observée entre différents paramètres.
- H₁ est l'hypothèse alternative, elle s'oppose à l'hypothèse nulle.
- Le risque α (ou risque de première espèce), est le risque de rejeter H₀, alors que celle-ci est vraie. Il permet de définir le seuil de signification d'un test qui est généralement fixé à 5 % (0,05).
- Le risque β (ou risque de deuxième espèce), est le risque d'accepter H₀ alors que H₁ est vraie.
- La valeur p (p-value) est la probabilité d'obtenir sous l'hypothèse nulle la même valeur ou une valeur plus extrême. Elle permet, si elle est inférieure au risque α fixée, de montrer que la différence observée est significative (35).

Une fois l'analyse effectuée, le biostatisticien réalisera une synthèse de celle-ci en prenant en compte les hypothèses définies et les résultats obtenus, il pourra ou non conclure :

-Si c'est H_0 qui est retenue, il conclura en disant qu'aucune corrélation n'a pu être mise en évidence, soit parce qu'elle n'existe pas, soit parce qu'un des facteurs de l'étude n'était pas suffisant (taille de l'échantillon, outils de mesure...). D'autres études peuvent donc s'avérer nécessaires.

-Si c'est H_1 qui est retenue, il pourra conclure en disant qu'une corrélation a pu être mise en évidence de façon significative avec un seuil de [valeur-p] (35).

4.1.4.1 Les biais

Il faut également prendre en compte lors du traitement des données les biais qui sont aussi appelés erreurs systématiques, ils s'opposent aux erreurs aléatoires qui résultent d'un manque de précision. Ces biais peuvent nuancer ou expliquer certains résultats (36).

- Les biais de sélection résultent d'un problème de conception du protocole. En effet, les sujets sélectionnés dans l'étude ne sont pas toujours représentatifs de la population générale.

-On trouve le biais d'attrition, il est causé par les patients quittant l'étude en cours. La raison de l'abandon pouvant être liée à une différence de caractéristiques entre ces patients et ceux restant dans l'étude.

-Le biais d'admission correspond à une différence de probabilité des sujets d'être admis dans une étude, généralement supérieur à la population globale.

- Les biais de mesure :

-Le biais de mémorisation, concerne les études rétrospectives, on retrouve plus souvent un oubli d'exposition au facteur recherché chez les sujets appartenant au groupe témoin.

-La subjectivité de l'enquêteur, l'investigateur aura plus tendance à rechercher le facteur dans le groupe exposé plutôt que dans le groupe témoin lorsqu'il connaît le groupe d'attribution des sujets.

-L'omission volontaire du participant, quand cela concerne un domaine intime, moral ou légal.

4.2 L'exploitation des données obtenues

Une fois que l'étude est terminée et que les données ont été traitées, il reste une étape primordiale qui est l'exploitation des données. En effet, on ne peut considérer que des recherches n'ont un intérêt que si elles sont partagées, car sans cela on ne peut faire progresser la science. En outre, ne pas publier une étude réalisée, constitue un biais que l'on nomme l'effet tiroir²⁶. Ce dernier est souvent retrouvé lorsque les résultats de la recherche contredisent les hypothèses énoncées en amont, car beaucoup de personnes pensent qu'une étude montrant des résultats négatifs n'a pas de valeur et qu'elle ne peut être publiée. Ceci entraîne donc une vision biaisée de l'état de l'art dans un domaine.

4.2.1 L'article original

L'article original est peut-être le medium le plus fréquent par lequel les résultats d'une étude peuvent être montrés. Les articles scientifiques répondent à une méthodologie rigoureuse en termes de rédaction, ce qu'on appelle le plan « IMRAD » (On peut aussi trouver IMRED en français) pour Introduction, Methodology, Results and Discussion (37).

4.2.1.1 Le titre et le résumé

Le titre doit être informatif (ce que l'on cherche, type d'étude, population, lieu de l'étude...), accrocheur, contenir des mots-clés²⁷, être assez court tout en évitant les abréviations.

Le résumé est également un élément très important, il permet au lecteur d'obtenir rapidement les informations essentielles et résultats obtenus, en partant du plus général au particulier. Il présente de façon succincte les différentes parties de l'article (introduction, méthodologie, résultats, discussion). Il peut parfois exister une seconde version de ce résumé écrite en anglais.

²⁶ Aussi appelé biais de publication ou filedrawer effect

²⁷ Outils pour trouver des mots-clés le MeSh (Medical Subject Headings), par exemple celui de l'Inserm (<http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/>)

4.2.1.2 L'introduction

Elle commence en faisant un état de l'art dans le domaine concerné, pour qu'un non expert puisse également avoir les connaissances nécessaires pour analyser et comprendre cet article. Elle permet également de montrer l'intérêt de l'étude et de poser la problématique ainsi que les hypothèses auxquelles on souhaiterait répondre.

4.2.1.3 La méthodologie

Cette partie permet d'expliquer de façon précise comment l'étude a été réalisée de manière à ce qu'elle puisse être réalisée de nouveau à l'identique. On doit expliquer le type d'étude (transversale/longitudinale, rétrospective/prospective), la période pendant laquelle elle fut réalisée et où.

Au niveau des sujets, on précise comment sont recrutés les participants, leur nombre (si possible comment on a estimé la taille de l'échantillon) comment sont-ils sélectionnés ainsi que les critères d'inclusion et de non-inclusion...

On indique également quelles données et de quelle manière celles-ci ont été recueillies (les outils, leur niveau de précision). Il faut de plus indiquer comment les données ont été analysées (méthodes statistiques, seuil de significativité choisi...).

On déclare aussi que cette étude respecte les principes éthiques (consentement libre et éclairé...) ainsi que les démarches administratives qui en découlent (nom du comité d'éthique, numéro d'enregistrement...).

L'étude ayant déjà eu lieu cette partie est rédigée au passé.

4.2.1.4 Les résultats

L'intérêt de cette partie est de présenter les résultats de la manière la plus objective possible (la partie discussion permet d'expliquer les résultats) pour répondre aux objectifs et hypothèses posés. Pour éclairer le propos, il est conseillé d'exposer les résultats des différentes questions en respectant l'ordre dans lequel elles ont été énumérées. On y retrouve aussi régulièrement des figures et des tableaux qui permettent de faciliter et clarifier la présentation des données collectées. Ces tableaux et figures doivent pouvoir être compris de manière indépendante au texte, ils doivent pour cela comporter un titre et des légendes explicites.

4.2.1.5 La discussion

La discussion permet d'expliquer les résultats qui ont été obtenus et de les comparer (par rapport aux connaissances du domaine, aux études passées...) ainsi que leurs liens avec les questions posées. Il faut également, indiquer les limites de notre étude que ce soit au niveau de la méthodologie (ce qui aurait pu être amélioré), la taille de l'échantillon qui n'était peut-être pas suffisante pour pouvoir conclure ou la représentativité par rapport à la population (notamment par rapport à la manière de sélection). Nous devons aussi présenter l'intérêt de ses nouvelles connaissances pour le domaine de recherche.

4.2.1.6 La conclusion

Cette partie permet de reprendre les hypothèses posées avec les réponses évoquées ainsi que leur impact pour la société. Il faut être rigoureux et bref dans cette section car c'est communément ce que le lecteur va retenir.

4.2.1.7 Les autres éléments

- **La bibliographie**

L'article scientifique doit reposer sur une base solide, c'est pourquoi il doit s'appuyer sur une étude de la littérature qu'il doit citer (en privilégiant les sources les plus récentes, indexées sur des bases de données type Medline²⁸, issues de revues avec un Impact Factor²⁹ élevé...). La manière de présenter ses sources dépendant notamment de la revue dans laquelle l'article va paraître. Des logiciels type Zotero, permettent de simplifier cette tâche.

- **Les conflits d'intérêt**

Une phrase doit figurer dans l'article précisant si les auteurs sont soumis ou non à un conflit d'intérêt.

²⁸ Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), accessible en ligne par le site Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

²⁹ L'Impact Factor (IF) ou Facteur d'Impact est un indice montrant la visibilité d'une revue scientifique, plus il est élevé et plus cette revue est citée

4.2.2 La communication scientifique

Elle peut être réalisée de manière écrite par le biais notamment du poster scientifique qui permet d'expliquer une étude, de manière très synthétique et visuelle, dans le but de toucher un public qui n'est pas obligatoirement spécialiste du domaine. Il respecte généralement le plan IMRAD et est agrémenté de tableaux et schémas. La bibliothèque universitaire de La Rochelle a réalisé un article qui donne des conseils pour bien réussir son poster.³⁰

Les résultats peuvent également être présentés de manière orale via une conférence qui à l'instar du poster permet une synthèse de notre étude et ne s'adresse pas toujours à un auditoire de spécialistes. Elle est composée de deux parties :

- L'exposé oral en lui-même, qui doit être le plus captivant possible, il faut pour cela que le langage et les notions qui seront abordées soient adaptées aux auditeurs. Un point sur certains éléments peut s'avérer nécessaire ou une simplification du jargon pour que la présentation soit compréhensible pour tous.
- le support visuel (un diaporama ou un PDF réalisé sous Powerpoint, Open Office Impress.), qui se doit d'être lisible, simple et attrayant (points-clés, tirets, flèches...).

³⁰ <https://bu.univ-larochelle.fr/actualites/concevoir-un-poster-scientifique/>

5 Conclusion

Pour conclure cette thèse, nous pouvons dire que la réalisation d'un projet de recherche est quelque chose qui s'anticipe, que ce soit par la complexité administrative ou les délais de réponse des différents organismes qui sont parfois de quelques mois. La procédure de mise en place d'une étude comporte de nombreuses étapes (protocole, déclarations, lettres d'information, recueil des données, traitement de celles-ci...) qui doivent toutes être respectées, à la fois d'un point de vue légal, mais également pour prouver une rigueur indispensable à la publication et donc à la diffusion de la recherche.

Il faut néanmoins prendre en compte que cette thèse a été rédigée entre 2019-2020 et que les démarches énoncées ci-dessus sont susceptibles d'évoluer ces prochaines années, les domaines de la recherche et de la bioéthique étant très dynamiques, il pourrait être intéressant de réactualiser cette thèse d'ici 5 ou 10 ans.

Références bibliographiques

1. Code de Nuremberg, extrait du jugement pénal rendu les 19-20 août 1947 par le Tribunal militaire américain.
2. Article L1121-3. Code de la santé publique.
3. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
4. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.
5. Article L1121-13. Code de la santé publique.
6. Article L1121-1. Code de la santé publique.
7. Article L1123-2. Code de la santé publique.
8. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août 9, 2004.
9. Article L1123-1. Code de la santé publique.
10. Article L1123-7. Code de la santé publique.
11. Article L5311-1. Code de la santé publique.
12. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
13. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données).
14. Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016.
15. Ministère des Affaires sociales et de l'emploi, Ministère chargé de la Santé et de la famille, Direction de la pharmacie et du médicament. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. :7.
16. www.cpp-sudmed2.fr.
17. Article R1123-28. Code de la santé publique.
18. Rouquette A. Mesures subjectives et épidémiologie Problèmes méthodologiques liés à l'utilisation des techniques psychométriques. [Faculté de Médecine Paris-Sud]; 2014.

19. Déclaration d'Helsinki, adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964.
20. Décret n° 2002-637 du 29 avril 2002 relatif à l'accès aux informations personnelles détenues par les professionnels et les établissements de santé en application des articles L. 1111-7 et L. 1112-1 du code de la santé publique. 2002-637 avr 29, 2002.
21. Article L1111-8. Code de la santé publique.
22. - Interaction and the Standardized Survey Interview: The Living Questionnaire, Cambridge University Press.
23. Bergeri I, Michel R, Boutin J-P. Pour tout savoir sur le coefficient Kappa. :3.
24. Éthiques - Université de Lille. Disponible sur: https://www.univ-lille.fr/recherche/la-recherche-au-service-de-la-societe/ethiques/?fbclid=IwAR0ZHqcFOPA9gZQyUsTQwmERaGS2v12QsDmj03_kouOIKa1r8IWdsLxoVGs
25. Article R1123-27. Code de la santé publique.
26. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
27. Article L1111-2. Code de la santé publique.
28. Article L1111-3. Code de la santé publique.
29. Décret n° 2002-637 du 29 avril 2002 relatif à l'accès aux informations personnelles détenues par les professionnels et les établissements de santé en application des articles L. 1111-7 et L. 1112-1 du code de la santé publique.
30. Article L1111-8. Code de la santé publique.
31. Comité National Informatique et Libertés. Méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès de la personne concernée. :12.
32. Limiter la conservation des données | CNIL [Internet]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/limiter-la-conservation-des-donnees>
33. Héraud-Bousquet V. Traitement des données manquantes en épidémiologie : Application de l'imputation multiple à des données de surveillance et d'enquêtes [Internet] [Champ disciplinaire : Epidémiologie et intervention en santé publique]. Paris XI; 2012. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00713926/document?fbclid=IwAR2ehzFp6JTcHgK3_oSrKHEzRGCqIy5L6cfyjo3G1W8dleXfAH3J0WfmMBk
34. Sbai-Idrissi K, Galois-Guibal L, Boutin J-P. Que sont l'incidence et la prévalence? Médecine Trop. 2002;(62):199-201.
35. Rosner B. Fundamentals of Biosstatistics, Eighth Edition. Cengage Learning. Harvard

University; 2016.

36. Aptel F, Cucherat M, Blumen-Ohana E, Denis P. L'interprétation des essais cliniques
Critical reading of clinical trials. *J Fr Ophtalmol.* déc 2011;34(10):755-61.
37. Robitaille C, Vallée A. Comment faire ? Un article scientifique. 2017

Annexes

Annexe 1 : Démarches réglementaires en fonction du projet

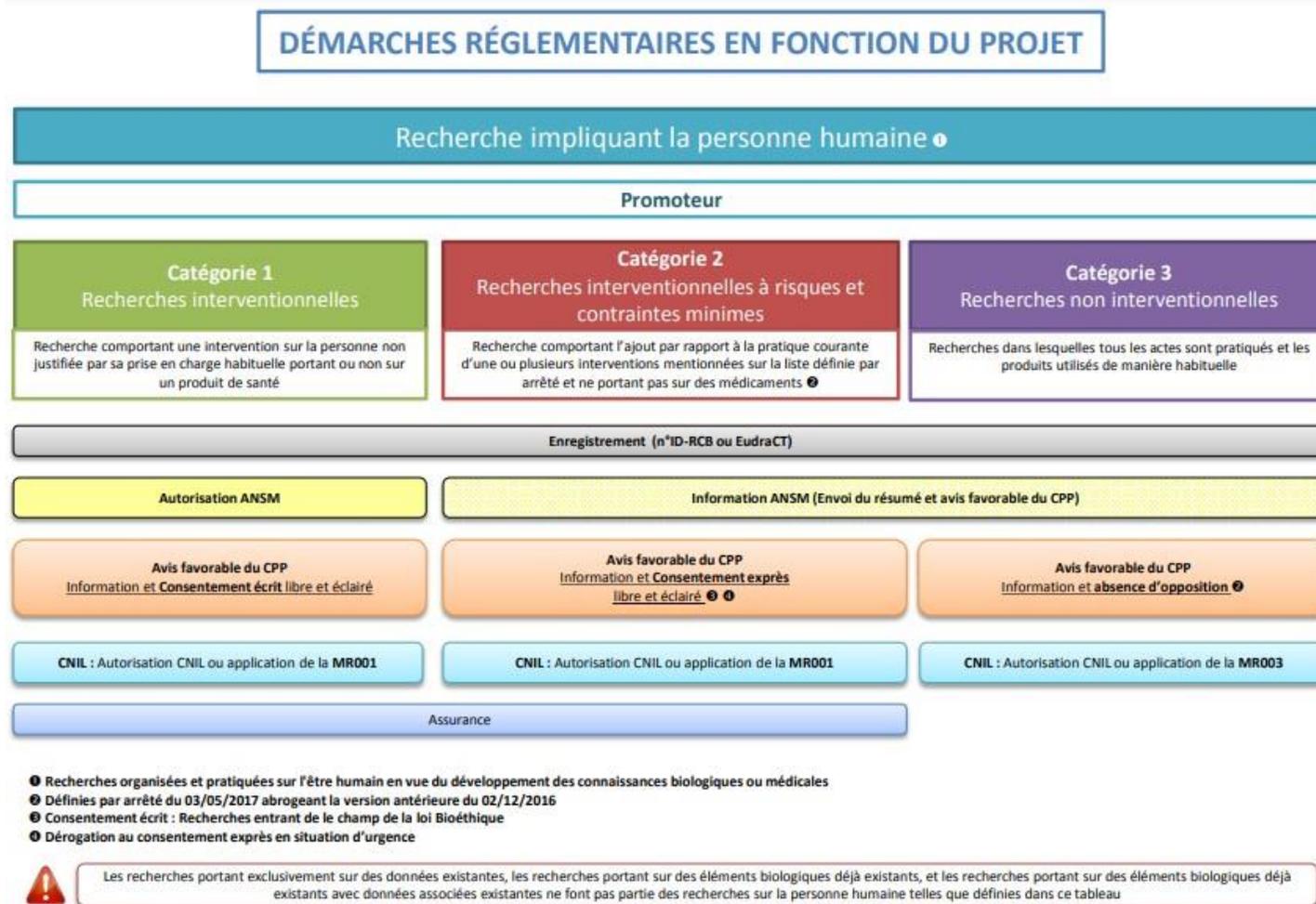


Figure 5: Démarches réglementaires en fonction du projet, source INSERM

Annexe 2 : Exemple d'un synopsis d'un dossier de protocole exemple du protocole d'EPIECC

TITRE	Etude épidémiologique de la carie précoce de l'enfant dans la région Hauts-de-France
Etat de la question et objectif de recherche	Décrire et analyser les caractéristiques associées à la gravité de la carie précoce de l'enfant.
Population concernée	Les enfants de moins de 6 ans, porteurs de caries précoces, consultant le service d'odontologie du CHU de Lille et accompagnés d'un de leurs parents.
Méthode d'observation ou d'analyse retenue	Simple examen clinique de l'enfant (observation endobuccale) et enquête auprès du parent à l'aide d'un questionnaire.
Origine et nature des données nominatives recueillies. Justification du recours à celles-ci	Les données recueillies sur le cahier d'observation seront anonymes. L'investigateur n'a pas besoin de faire le lien entre l'identité du patient et les données recueillies.
Mode de circulation des données	Les données anonymes circuleront sur un cahier d'observation papier qui sera rempli le jour de la consultation et conservé par l'investigateur.
Durée et modalités d'organisation de la recherche	L'étude s'organise sur une durée n'excédant pas 6 mois.
Méthode d'analyse des données	Analyse de l'objectif principal : la typologie des patients porteurs de caries précoces selon les variables prédéfinies recueillies à l'aide du questionnaire sera analysée à l'aide d'une analyse en composante principale de façon à étudier les liaisons entre ces variables. Parallèlement, une analyse de classification hiérarchique sera effectuée pour étudier l'existence de sous-groupes d'individus homogènes vis-à-vis de la carie précoce. Ces sous-groupes seront décrits afin de déterminer les différentes typologies.
Justification du nombre de sujets ou analyse de la puissance	300 sujets selon Roquette A. et Falissard B. pour effectuer des analyses multivariées.

Tableau 2 : Exemple d'un synopsis d'un dossier de protocole, source EPIECC

5.1 Annexe 3 : Normes pour nommer les documents sur le SI RIPH

Abréviations	Type de documents
ADD	Documents additionnels
ASS	Assurance
AUT	Autorisations
BRO	Brochure investigateur
CE COU	Courrier
CRF	Case report form
CVI	CV des investigateurs
DEM	Demande d'autorisation
DOC	Autres documents
ETI	Etiquettes
INF	Document d'information
JUS	Justification des lieux de recherche
LET	Lettre
LIS	Liste des investigateurs
MCE	Marquage
NOT	Notice d'utilisation
PRO	Protocole
PUB	Affiches/Publicités
QUE	Questionnaires/Echelles
RCP	Responsabilité civile professionnelle
RES	Résumé
SOI	Document de soins courants

Tableau 3 : Normes pour le nomming des documents sur le SI RIPH, source Aline Dechanet, Université de Paris Descartes

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année [2020] – N°:

Mise en place d'une recherche impliquant la personne humaine de catégorie III, exemple du protocole EPIECC
CRAQUELIN Marie- p. (61) : ill. (6) ; réf. (37).

Domaines : Recherche

Mots clés Rameau: Données de la recherche ; Expérimentation humaine en médecine ; Études clinique ; Éthique médicale ; Bioéthique ; Consentement éclairé (droit médical) ; Respect de la personne

Mots clés FMeSH : Personnes se prêtant à la recherche ; Sélection de patients ; Méthodologie en recherche épidémiologique ; Déontologie médicale ; Ethique de la recherche

Mots-clés libres : Recherche impliquant la personne humaine (RIPH) ; Protocole ; Réglementation

Résumé de la thèse :

La recherche impliquant la personne humaine (RIPH) est au cœur l'accroissement des connaissances biomédicales. Nécessaire et irremplaçable elle a pourtant fait l'objet dans le passé de nombreuses dérives. De nos jours, la RIPH est hautement encadrée et codifiée.

La RIPH de catégorie III, concerne les recherches non interventionnelles aussi appelées observationnelles. C'est notamment le cas de l'étude EPIECC qui s'est déroulée au sein du CHU de Lille dans le service d'odontologie.

La mise en place d'une étude est confrontée à une complexité de démarches. Cette thèse, s'appuyant sur l'exemple du protocole EPIECC a pour objectif de clarifier la procédure qui jalonne la réalisation d'une RIPH de catégorie III, de la rédaction du protocole à la valorisation des données obtenues.

JURY :

Président : Madame le Professeur Caroline Delfosse

Asseseurs : Monsieur le Docteur Thomas Trenteseaux

Monsieur le Docteur Thomas Marquillier

Madame le Docteur Joséphine Idoux