

Connaissances

Item 2 – La méthodologie de la recherche clinique

- I. Réglementation et acteurs de la recherche clinique
- II. Principes de la recherche clinique
- III. Protocole de recherche

Objectif pédagogique

- Analyser et argumenter les grands types d'études cliniques.

La recherche clinique englobe les essais ou expérimentations organisés ou pratiqués sur l'être humain vivant en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Le but de la recherche clinique est d'étendre la connaissance scientifique de l'humain et de développer les moyens susceptibles d'améliorer la santé.

La recherche clinique ne se limite pas à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des médicaments, mais concerne aussi des domaines variés tels que les interventions chirurgicales, les dispositifs médicaux, les stratégies médicales, les nouvelles formes d'organisation des soins, les méthodes diagnostiques...

D'une manière générale, le champ de la recherche clinique peut être défini en fonction de trois principaux objectifs :

- décrire un phénomène de santé ;
- expliquer un phénomène de santé ;
- mettre au point un test, qu'il soit diagnostique ou pronostique.

La méthodologie est l'organisation rationnelle d'une démarche mise en œuvre pour aboutir à un résultat. Appliquée à la recherche clinique, la méthodologie désigne les principes élémentaires à mettre en œuvre pour conduire la recherche.

La méthodologie de la recherche clinique recouvre classiquement l'ensemble des méthodes à mettre en œuvre pour répondre aux objectifs de description (recherche descriptive ou épidémiologie descriptive) ou d'explication (recherche explicative ou épidémiologie explicative) d'un phénomène de santé.

La mise au point et l'évaluation des performances d'un test, même si elles sont du ressort de la recherche clinique, sont traitées à part au regard des méthodes spécifiques qui sont utilisées (cf. chapitre 3 – Item 4).

I. Réglementation et acteurs de la recherche clinique

A. Réglementation

1. Loi de santé publique du 9 août 2004

Il s'agit d'une transposition en droit français de la directive européenne sur les essais cliniques. Cette loi définit :

- le cadre légal de la recherche biomédicale ;
- les acteurs de la recherche biomédicale et leurs obligations.

2. Conditions de mise en œuvre de la recherche clinique

Une recherche clinique ne peut être commencée qu'après obtention :

- de l'avis du comité de protection des personnes (CPP) ;
- de l'autorisation de l'autorité compétente — Direction générale de la santé (DGS) ou Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) — le cas échéant.

B. Acteurs de la recherche clinique

1. Le promoteur

Le promoteur est une personne physique ou morale qui prend l'initiative de conduire la recherche, assure sa gestion et vérifie que le financement est prévu. Il peut s'agir d'un établissement de santé, d'une institution (organisme de recherche public) ou d'un industriel (compagnie pharmaceutique). Le promoteur est le responsable légal de la recherche. Les obligations du promoteur sont :

- d'obtenir l'avis du CPP ;
- d'obtenir l'autorisation de l'autorité compétente ;
- d'assurer le financement de la recherche ;
- de sélectionner les investigateurs ;
- de souscrire une assurance responsabilité civile spécifique à la recherche ;
- d'informer le CPP et l'autorité compétente des événements indésirables ;
- d'informer le CPP et l'autorité compétente de la fin de la recherche.

2. L'investigateur

L'investigateur est une personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu conformément au protocole. L'investigateur est un docteur en médecine. Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est appelé « investigateur principal » et les membres de l'équipe sont appelés les « collaborateurs de l'investigateur ». Les collaborateurs de l'investigateur sont des médecins ou non désignés par écrit et qui exercent sous la surveillance de l'investigateur principal. Lorsque le promoteur confie la réalisation d'une recherche à plusieurs investigateurs (recherche multicentrique), il désigne parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur.

Les obligations de l'investigateur sont :

- d'inclure les sujets se prêtant à la recherche après les avoir informés et obtenu leur consentement ;
- de se conformer au Guide européen des bonnes pratiques de recherche clinique ;
- de recueillir les données ;
- d'administrer les traitements ou interventions prévues par le protocole ;
- de déclarer les événements indésirables.

3. La personne se prêtant à la recherche

Toute personne volontaire (patient ou volontaire sain) peut participer à une recherche clinique sous réserve qu'elle soit affiliée à un régime de sécurité sociale. Elle donne son consentement écrit, libre et éclairé après avoir reçu une information complète et loyale sur la nature de la recherche et ses contraintes (encadré 1.1). La personne peut se retirer de l'étude à tout moment sans avoir à donner de raison et sans que sa prise en charge ultérieure soit affectée.

4. Le comité de protection des personnes

Il existe quarante comités de protection des personnes (CPP) agréés par le ministère de la Santé et répartis sur sept inter-régions. Chaque CPP est composé de quatorze membres titulaires nommés par le préfet de région et incluant à parité :

- des professionnels de santé;
- des personnes issues de la société civile (juristes, personnes compétentes en éthique, représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé).

Les obligations du CPP sont :

- de vérifier que la recherche respecte les conditions fixées par la loi;
- d'émettre un avis sur la validité scientifique de la recherche :
 - pertinence scientifique du projet;
 - aspects méthodologiques;
 - adéquation des moyens avec les objectifs;
 - qualification des investigateurs;
- d'émettre un avis sur les aspects éthiques de la recherche :
 - qualité de la notice d'information;
 - modalités de recueil du consentement des patients.

L'avis du CPP est décisionnel et non pas seulement consultatif.

5. L'autorité compétente

L'autorité compétente donne l'autorisation préalable à la mise en œuvre de la recherche. Il s'agit :

- de l'ANSM pour les recherches sur les produits de santé (médicaments, biomatériaux, dispositifs médicaux);
- de la DGS pour toutes les autres recherches.

Encadré 1.1

Le consentement éclairé de participation à une recherche

L'obtention du consentement éclairé du patient est obligatoire avant d'effectuer toute démarche liée à la recherche (il existe des exceptions pour les situations extrêmes ou particulières).

Le patient doit être informé de la recherche préalablement à l'obtention de son consentement. L'information délivrée doit être adaptée, complète, loyale et compréhensible, et s'appuie sur une notice d'information approuvée par le comité de protection des personnes (CPP).

L'information délivrée présente :

- les objectifs de la recherche et son déroulement;
- les bénéfices attendus;
- les contraintes et risques potentiels connus;

- les autres traitements possibles en dehors de la recherche;
- l'avis du comité de protection des personnes;
- les modalités du traitement des données et de leur confidentialité (Commission nationale de l'informatique et des libertés, CNIL);
- la possibilité de se retirer de la recherche à tout moment sans que la prise en charge ultérieure soit affectée.

Le consentement est obtenu sous forme écrite en signant un formulaire de consentement de participation à la recherche. Un exemplaire est conservé par l'investigateur et un exemplaire est remis au patient.

II. Principes de la recherche clinique

L'activité de recherche en santé se situe dans un cadre théorique dans lequel on teste des hypothèses de recherche ou on construit des modèles pour faciliter la compréhension des phénomènes observés. La recherche clinique repose sur des méthodes et des outils.

A. Méthodes d'étude

Deux principaux types d'études existent en recherche clinique : les études épidémiologiques et les études diagnostiques (figure 1.1). Les études diagnostiques (cf. chapitre 3 – Item 4) ont pour objectif d'établir la valeur diagnostique d'un test (clinique ou paraclinique). Les études épidémiologiques sont descriptives ou explicatives.

1. Études épidémiologiques descriptives

Les études descriptives ont pour objectif de décrire la distribution ou l'évolution des événements de santé et de leurs déterminants dans les populations (cf. chapitre 11 – Item 72). Elles sont souvent à l'origine des études explicatives.

2. Études épidémiologiques explicatives

Les études épidémiologiques explicatives visent à identifier l'existence d'une association entre une exposition et un phénomène de santé, de quantifier l'ampleur de cette association et d'interpréter cette association.

Exemple : La consommation d'antioxydants est-elle un facteur protecteur du vieillissement ? La prise d'une nouvelle molécule fait-elle baisser la tension ?

Les études explicatives sont de deux types selon que le facteur étudié est maîtrisable (attribué volontairement) par l'expérimentateur ou non : on peut décider de donner un médicament ou non ; on ne peut pas décider qu'un groupe d'individus consomme du tabac ou non.

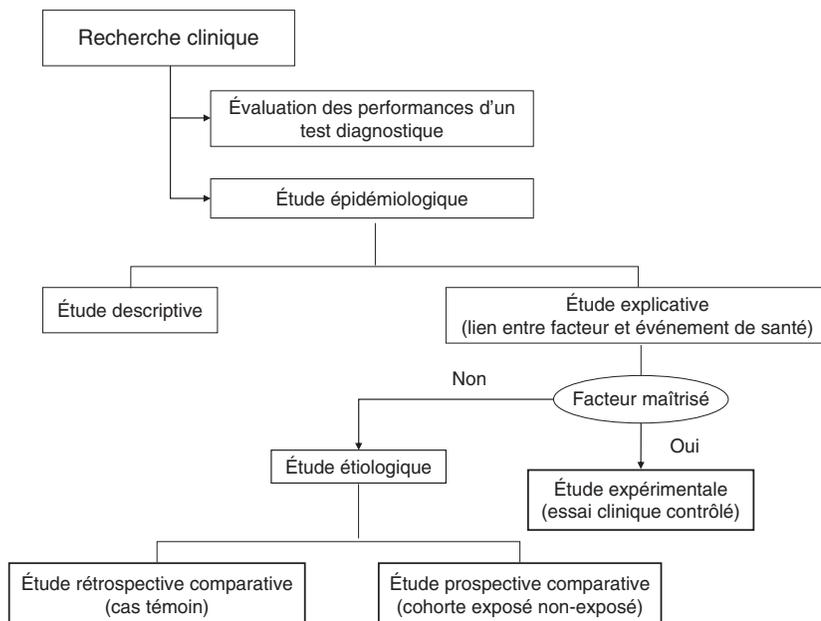


Fig. 1.1. Typologie des études de recherche clinique.

Études d'épidémiologie analytiques (ou étiologiques)

Il s'agit des études où le facteur étudié est non maîtrisable. Le but des enquêtes étiologiques est d'établir un lien entre un facteur de risque (ou un facteur protecteur) et une maladie (ou phénomène de santé). On distingue deux grands types de méthodes supports des enquêtes analytiques : la méthode « cas-témoins » et la méthode « exposés-non exposés » (cf. chapitre 11 – Item 72). Ces deux méthodes se complètent souvent : la séquence habituelle en recherche étiologique débute par une enquête cas-témoins rétrospective, plus rapide et peu coûteuse, et se poursuit par une enquête prospective de logistique beaucoup plus lourde. Les études d'épidémiologie analytique reposent sur le principe fondamental de la comparaison.

Études d'épidémiologie expérimentale (ou essais cliniques contrôlés)

Il s'agit des études où le facteur étudié est maîtrisable. Le but des études explicatives expérimentales (ou essais cliniques) est d'établir un lien entre un facteur (le plus souvent un médicament, mais aussi une stratégie chirurgicale ou de dépistage...) et un événement de santé (maladie, guérison, décès...). Elles reposent sur des études comparatives (par exemple : un groupe traité *versus* un groupe non traité) dites contrôlées, randomisées le plus souvent (attribution au hasard du facteur étudié, par exemple un nouveau traitement).

Le choix d'une méthode (ou plan d'expérience) dépend donc de l'objectif poursuivi et de la maîtrise possible (randomisation) du facteur étudié. Les différents types d'études n'ont pas la même valeur démonstrative ou niveau de preuve scientifique (cf. chapitre 20 – Item 169).

D'autres classifications sont possibles, opposant les études expérimentales aux études observationnelles sous-entendant l'absence de randomisation. Certaines nuances peuvent aussi être prises en considération comme la mise en place de cohorte sans volonté comparative initiale.

B. Outils de la recherche clinique

Les outils de la recherche clinique sont les statistiques appliquées à la santé (biostatistiques). En recherche clinique, les études ne sont jamais menées sur la totalité de la population mais sur un sous-ensemble (échantillon) de cette population (encadré 1.2).

Encadré 1.2

Population et échantillon

Population

La population est un groupe d'individus auquel nous nous intéressons, ensemble de « référence » sur lequel portent les observations. Ainsi, l'ensemble de tous les étudiants de médecine de France en DCEM2 d'une année constitue une population. Définir la population d'étude est un point fondamental, dans la mesure où tout ce que nous pouvons observer, dire ou calculer est relatif à cette population. Cette population peut être caractérisée par la ou les valeurs spécifiques d'une variable. Ainsi, nous pouvons définir le score Apgar de la population des nouveau-nés de moins de 4 jours d'une région au 1^{er} novembre 2012 : il s'agit d'une population parfaitement dénombrable et bien définie.

La population source est la population sur laquelle on réalise l'étude, alors que la population cible est la population sur laquelle on veut extrapoler les résultats. Idéalement, ces populations devraient se « rejoindre »

Échantillon

L'échantillon est un sous-groupe d'une population. Le plus souvent, il est difficile d'étudier l'ensemble d'une population donnée. Il est tentant alors d'essayer d'examiner un sous-groupe de cette population d'étude (échantillon) et d'essayer de déduire (d'inférer), à partir des observations effectuées sur cet échantillon, le comportement de la population générale. La difficulté réside dans le choix de la méthode d'obtention du (ou des) échantillon(s) qui doit (doivent) être représentatif(s) de la population. Un échantillon est caractérisé par sa méthode d'obtention et sa taille (effectif). Que nous travaillions sur la population entière ou sur un échantillon, nous allons effectuer des mesures, observer des valeurs prises par des grandeurs ou des caractères etc., nous allons définir des variables.

1. Variabilité

Les caractéristiques étudiées sont des critères « biomédicaux » qui, par définition, sont variables. Les études menées en recherche clinique permettent de réaliser une observation. En absence d'efficacité du traitement, il est possible d'observer, sur 100 échantillons provenant d'une même population, une différence du critère de jugement (avec un seuil de signification statistique de 5 %) entre les deux groupes pour cinq échantillons simplement du fait du hasard (fluctuations d'échantillonnage). La question est de savoir si la différence observée sur un échantillon est le fait du hasard, dû à l'échantillon particulier issu de la population étudiée, ou indépendante du hasard : la même étude menée sur un autre échantillon dans les mêmes conditions aurait-elle donné le même résultat ? On recourt à des tests statistiques qui permettent de conclure si la différence observée sur un échantillon peut s'expliquer par le hasard ou ne peut pas s'expliquer par le hasard — avec un risque de conclure à tort, souvent fixé à 5 % : le risque alpha de première espèce.

2. Inférence statistique

Le plus souvent, la description concerne un échantillon dit représentatif de la population cible. Les vraies questions portent en réalité non sur ce que nous avons mesuré dans cet échantillon, mais sur la population dont est issu cet échantillon. Ce problème relève de l'inférence (ou extrapolation) puisque nous inférons des caractéristiques propres à des populations à partir des caractéristiques observées sur des échantillons. L'intérêt d'une étude n'est pas son résultat brut mais son inférence. Dès cet instant, nous prenons un risque : celui de nous tromper à cause des fluctuations d'échantillonnage. Ce risque est quantifiable grâce aux tests statistiques ou au calcul des intervalles de confiance. La seule difficulté est d'utiliser le bon test.

III. Protocole de recherche

Le protocole de recherche est un document décrivant très précisément les aspects fondamentaux et le déroulement d'une étude, avant la réalisation de celle-ci. Quelle que soit la nature de l'étude, un protocole suit toujours le même plan. Les principaux chapitres d'un protocole sont les suivants.

A. Justification

La formulation de l'objectif d'une recherche repose sur une analyse de la littérature justifiant la mise en œuvre de l'étude. Les références doivent être clairement rapportées.

B. Objectif

L'objectif principal doit être unique, clair, précis, consensuel, raisonnable. Dans le cas d'une étude analytique, l'objectif est d'établir l'existence d'un lien entre une maladie (phénomène de santé) et un facteur potentiel de risque (ou protecteur). Une étude descriptive aura pour objectif de préciser l'incidence ou la prévalence d'un phénomène de santé (maladie, marqueur...). Une étude expérimentale aura pour objectif de démontrer la supériorité (ou la non-infériorité) en termes d'efficacité ou de tolérance d'une stratégie comparée à une autre.

C. Matériel et méthode

C'est l'organisation pratique de l'étude planifiée *a priori* par les responsables de l'étude.

1. Méthode

C'est le plan d'étude mis en œuvre. Une étude descriptive porte sur une étude sur une période donnée (un jour, une semaine, une année). Elle n'implique pas de groupe comparateur et ne permet pas de conclusion autre que descriptive.

Les études explicatives reposent sur le principe de la comparaison afin d'étudier le lien entre un facteur (de risque ou protecteur) et un phénomène de santé (maladie). Selon que le facteur étudié est maîtrisé ou non par l'expérimentateur, c'est-à-dire randomisable (un médicament, une stratégie thérapeutique...), l'étude sera expérimentale ou étiologique (facteur non maîtrisable par l'expérimentateur comme le fait de fumer ou non). Les études expérimentales prévoient le plus souvent la randomisation du facteur étudié (cf. chapitre 20 – Item 169). Les études étiologiques reposent sur une comparaison à un groupe non issu d'une randomisation. Dans les enquêtes de cohorte exposés-non exposés, les sujets exposés au facteur étudié sont comparés aux sujets non exposés. Dans les enquêtes cas-témoins, les sujets atteints de la maladie étudiée (les cas) sont comparés aux sujets indemnes de la maladie étudiée (les témoins). Par leur schéma expérimental, les études d'épidémiologie expérimentale randomisées peuvent permettre d'établir un lien de causalité, alors que les études étiologiques ne peuvent conclure qu'à une suspicion de causalité — l'interprétation causale supposant de vérifier des critères de causalité.

2. Matériel

Groupe d'intérêt

Critères d'inclusion et de non-inclusion

La définition du groupe d'intérêt repose sur la description des caractéristiques de la population à étudier et donc à inclure. L'analyse de ces caractéristiques permettra d'envisager les possibilités d'extrapolation des résultats de l'étude. La population étudiée est définie au travers de critères d'inclusion et de non-inclusion. La définition de ces critères est étroitement liée à l'objet de l'étude. Cependant, il faudra vérifier de façon systématique les critères d'inclusion relatifs au sujet lui-même (âge, sexe...) et les critères relatifs à la pathologie étudiée, afin d'homogénéiser la population. Ainsi, la (les) forme(s) clinique(s) doit (doivent) être définie(s), de même que les critères diagnostiques : même localisation, même forme histologique... Ces critères doivent être reconnus par la communauté scientifique, disponibles pour tous les sujets à inclure.

Cas incidents, cas prévalents

Il faut discuter, le plan d'expérience, l'inclusion de cas incidents (nouveaux cas) ou de cas prévalents : l'inclusion de cas incidents est préférable, car elle évite les biais de survie élective. Concernant les cas prévalents, les sujets ont pu modifier leurs habitudes de vie par rapport au début de maladie et il devient alors difficile de distinguer si le facteur a précédé le début de l'affection ou s'il est apparu ultérieurement.

Lieu de recrutement

Le lieu de recrutement des patients doit aussi être précisé et discuté. Le plus souvent, le recrutement des patients s'opère en établissement de soins : il faut alors s'interroger sur la représentativité de ces cas (formes les plus graves, accès aux soins) et privilégier les études

avec plusieurs sites d'inclusion. Il est rare que l'échantillon d'étude soit issu d'un tirage au sort au sein de la population cible, souvent non dénombrable (population générale, population de l'ensemble d'une pathologie donnée), à l'exception de certaines études descriptives. Enfin, la sélection doit être la plus large possible et l'inclusion d'un patient ou cas ne doit pas être liée à un niveau particulier d'exposition aux facteurs étudiés.

Groupe comparateur

Dans les études descriptives, il n'existe pas de groupe comparateur. Dans les études expérimentales, le groupe comparateur est défini suite à la randomisation du facteur étudié. Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont donc partagés. C'est la randomisation qui assure la comparabilité initiale des caractéristiques à l'inclusion des deux groupes. Dans les études étiologiques, les sujets du groupe comparateur (cas ou sujets non exposés) doivent appartenir à la même population d'origine que la population étudiée (population des cas, population des exposés). Il convient donc que leurs critères d'inclusion (sociodémographiques, cliniques) et de non-inclusion soient précisés comme pour le groupe d'intérêt. Une attention particulière sera portée aux erreurs systématiques. La conclusion d'une enquête peut être faussée du fait de l'existence d'erreurs systématiques, dénommées biais (cf. chapitre 11 – Item 72), provenant soit du choix des personnes (biais de sélection) soit de la mesure des données recueillies (biais de mesure). Des procédures pour limiter ces biais doivent être discutées — par exemple, on s'interrogera sur la manière dont ont été définis les témoins : les témoins sélectionnés ne présentent-ils pas, par leur mode de sélection, un facteur susceptible d'altérer la comparaison ?

Procédures identiques

En cas de comparaison (dans une étude explicative), le protocole doit préciser le détail des procédures mises en œuvre pour offrir les meilleures garanties de comparabilité entre les groupes. Plus particulièrement, les modalités de recueil des données doivent être identiques (interrogatoire, revue rétrospective du dossier, recueil prospectif) et les mêmes variables doivent être recueillies suivant les mêmes procédures. Dans les études expérimentales, les procédures de double aveugle assurent la comparabilité de la prise en charge des patients et du recueil des variables pendant toute la durée de l'essai (cf. chapitre 20 – Item 169).

Critère de jugement

Quel que soit le type d'étude mise en œuvre, il convient d'identifier *a priori* un critère de jugement principal sur la base duquel sera justifié le nombre de sujets inclus dans l'étude. Ce critère doit être cohérent avec l'objectif de l'étude.

Dans les études descriptives, le critère de jugement est une fréquence ou une moyenne de la variable étudiée. Dans les études expérimentales, c'est un critère d'efficacité ou de tolérance. Dans les études cas-témoins, le critère est l'exposition, alors que dans les études exposés-non exposés le critère est la maladie.

On doit s'interroger sur la pertinence du critère de jugement. Ce critère de jugement doit répondre à une définition reconnue : quelle est la signification clinique du critère ? le critère retenu est-il en rapport avec l'objectif annoncé ? le moment du recueil de ce critère est-il précisé ?

Il faut également s'interroger sur la validité du critère de jugement, surtout si les données recueillies sont subjectives (consommation d'alcool, douleur...). Plus encore, on s'attachera à la disponibilité potentielle du critère de jugement recherché, ainsi qu'à sa fiabilité — par exemple, les enquêtes cas-témoins font souvent appel à des données auto-rapportées pouvant entraîner des biais de mémorisation (c'est-à-dire biais de classement par surévaluation ou sous-évaluation de l'exposition rapportée) (cf. chapitre 11 – Item 72).

3. Nombre de sujets nécessaire à étudier

Toute étude repose sur une hypothèse. Le nombre de sujets à inclure traduit la capacité à démontrer cette hypothèse.

Pour les études descriptives, le nombre de sujets est fonction de la précision souhaitée de l'estimation du paramètre évalué. Du fait des fluctuations d'échantillonnage, on ne peut pas se satisfaire d'une estimation ponctuelle du paramètre évalué. Celle-ci doit toujours être encadrée d'un intervalle de confiance (le plus souvent à 95 %). Le nombre de sujets nécessaire repose sur la précision de l'intervalle de confiance qui encadre l'estimation ponctuelle du paramètre évalué. Le nombre de sujets nécessaire est d'autant plus important que l'estimation souhaitée est précise (c'est-à-dire que l'intervalle de confiance à 95 % est resserré autour de l'estimation ponctuelle du paramètre).

Pour les études explicatives, le nombre de sujets nécessaire est déterminé à partir de l'importance de l'écart qu'on souhaite mettre en évidence entre les deux groupes comparés (niveau de risque relatif ou différentiel d'efficacité ou de tolérance), du risque statistique de première espèce alpha, de la puissance statistique (100 – risque statistique de seconde espèce bêta) et de la variabilité du critère étudié.

4. Analyse statistique

Le protocole d'étude comporte un chapitre décrivant l'analyse statistique planifiée *a priori*. L'analyse repose systématiquement sur une description de la population étudiée afin de décrire les écarts à la population prévue à l'inclusion (critères d'inclusion et de non-inclusion du protocole) permettant de juger des possibilités d'extrapolation des résultats de l'étude. En cas d'étude comparative, les deux groupes sont systématiquement comparés à l'inclusion afin de vérifier leur comparabilité. L'ensemble des écarts au protocole et des perdus de vue sont décrits sur l'ensemble de l'échantillon et dans chaque groupe (si comparaison). Pour les études comparatives, l'existence de différence entre les deux groupes constitue un biais (facteur de confusion) qui doit être pris en compte par les techniques d'analyse (ajustement). L'analyse statistique se fait au moyen de tests appropriés et porte toujours sur le critère de jugement principal. Toute autre analyse conduite sur d'autres variables non définies comme critère de jugement principal est produite à titre documentaire (du fait de l'inflation du risque de conclure à tort à une différence par multiplication des tests). Le résultat est exprimé en termes probabilistes (*P-value* : probabilité d'observer une différence au moins aussi importante sous l'hypothèse nulle d'absence d'association entre le facteur étudié et le critère de jugement) et doit être interprété en termes de pertinence ou d'intérêt clinique en cas de mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

D. Aspects éthiques et réglementaires

Le protocole d'étude doit préciser les conditions de réalisation et la conformité à la réglementation ou aux principes en vigueur :

- Loi sur la protection des personnes se prêtant à la recherche;
- Loi informatique et libertés;
- codes de déontologie;
- règles éthiques internationalement partagées (Déclaration d'Helsinki);
- recommandations de bonnes pratiques en recherche clinique.

Points clés

- La méthodologie de la recherche clinique couvre l'ensemble des méthodes à mettre en œuvre pour répondre aux objectifs de description ou d'explication d'un phénomène de santé.
- On distingue classiquement les études épidémiologiques descriptives et explicatives. Pour ces dernières, le facteur étudié est non maîtrisable dans les études étiologiques, alors qu'il est maîtrisable dans les études expérimentales.
- Ces différents types d'études aboutissent à des niveaux de preuve scientifique variables.
- La Loi de santé publique du 9 août 2004 définit :
 - le cadre légal de la recherche biomédicale;
 - les acteurs de la recherche biomédicale et leurs obligations.
- La recherche repose sur un protocole écrit qui décrit très précisément le rationnel scientifique et le déroulement planifié de l'étude, avant la réalisation de celle-ci. Quelle que soit la nature de l'étude, les principaux chapitres du protocole sont : justification scientifique, objectif, matériel et méthode, critère de jugement, nombre de sujets nécessaire, analyse statistique, aspects éthiques et légaux.

Pour en savoir plus

Czernichow P, Chaperon J, Le Coutour X. *Épidémiologie*. Paris : Masson ; 2001.

Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*. 4^e éd. Paris : Flammarion ; 2006.