

La recherche clinique en soins paramédicaux

Grands principes de rédaction d'un protocole

La recherche en soins paramédicaux s'inscrit dans une même démarche scientifique que la recherche médicale et a la même finalité d'améliorer l'état de santé des personnes. À ce titre, le cadre scientifique et logistique, mais également réglementaire et éthique, doit être défini en amont de la recherche. La rédaction du protocole de recherche permet de formaliser ce cadre et d'élaborer un document de référence pour justifier la recherche et prévoir la prise en charge des participants dans un contexte expérimental ou observationnel, en respectant les règles éthiques, déontologiques et la réglementation en vigueur [1,2].

Nous aborderons ici les différentes étapes de rédaction d'un protocole de recherche selon un plan standardisé [1].

Principaux chapitres devant figurer dans un protocole de recherche clinique :

- 1- Justification scientifique de la recherche
- 2- Objectifs
- 3- Schéma d'étude
- 4- Définition de la population d'étude
- 5- Définition des groupes de comparaison

- 6- Critère(s) d'évaluation
- 7- Aspects statistiques
- 8- Aspects éthiques et réglementaires
- 9- Organisation pratique de l'étude
- 10- Autres chapitres



Antoine Bénard 1,2; Gaëlle Coureau 1,3; Marthe-Aline Jutand 2; Paul Perez 1,2; Valérie Berger 4; Geneviève Chêne 1,2,3; Marianne Savès 1,3

1- Service d'information médicale - Pôle de santé publique - CHU de Bordeaux

2- Centre d'investigation clinique - Épidémiologie clinique - Bordeaux 7 - CHU de Bordeaux

3- Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED) - Université Bordeaux Segalen

4- Pôle Spécialités chirurgicales - CHU de Bordeaux

Pour illustrer nos propos, nous prendrons l'exemple de l'étude "DOSEXTEP" (Impact du positionnement du dosimètre extrémités sur le suivi dosimétrique des opérateurs au cours de la préparation du ¹⁸FDG pour les examens en TEP-TDM), financée dans le cadre du Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP) 2011, dont le coordonnateur scientifique est Fabien Salesses, manipulateur d'électroradiologie en médecine nucléaire au centre hospitalier universitaire de Bordeaux.

“ Cette étude a été présentée dans Le Manipulateur d'imagerie médicale et de radiothérapie en 2011 [3] ”

■ Justification scientifique de la recherche

Les projets de recherche clinique naissent d'une observation ou de nouvelles connaissances physiopathologiques qui suscitent une **interrogation**, une question pour la pratique.

>> La première étape est de délimiter et de justifier cette question. La justification de l'étude constitue ainsi le premier chapitre du protocole. Les investigateurs doivent y présenter la problématique de la recherche, c'est-à-dire identifier la lacune dans les connaissances disponibles que l'étude se propose de combler. Une justification bien argumentée, en particulier sur le plan de l'originalité, est une des clefs de l'intérêt de la recherche et de l'obtention d'un financement.

La justification de l'étude doit débiter par une présentation des connaissances disponibles concernant le phénomène de

santé étudié (fréquence, gravité, conséquences en termes de santé publique, modalités de prise en charge), en s'appuyant sur toutes les ressources pertinentes (articles et conférences scientifiques, chapitres de livre) référencées dans le texte.

Problématique résumée de l'étude DOSEXTEP :

Le TEP-TDM constitue une technique d'imagerie fonctionnelle reposant sur l'injection d'un radiotracteur, le ^{18}F FDG, dont l'emploi implique des dispositions particulières de radioprotection et de suivi dosimétrique du personnel [4]. Le moyen de surveillance utilisé actuellement est la bague équipée d'un dispositif de dosimétrie passive thermoluminescent, placée au niveau de la première phalange de l'index (P1) [5]. Cette bague dosimétrique ne fournit que des informations globales intégrant un ensemble de gestes et une mesure en un point unique (P1) qui ne rend pas compte de la distribution de la dose et de sa valeur maximale [6,7].

>> La question de la recherche est ainsi présentée dans ce contexte. Elle traduit ce que l'on veut savoir par une interrogation claire et précise. Une étude permet de répondre à une question principale, simple et spécifique.

Question de l'étude DOSEXTEP :

Le dosimètre porté au niveau de la première phalange de l'index mesure-t-il l'exposition réelle des extrémités des opérateurs ?

>> L'hypothèse de la recherche est intimement liée à la question. Alors que la question a une formulation neutre, l'hypothèse exprime le résultat attendu, affirme ce que le chercheur souhaite démontrer. Le protocole doit présenter les éléments qui rendent cette hypothèse crédible. Le soin apporté à la formulation de l'hypothèse est crucial car il s'agit d'une proposition qui sert de point de départ à un raisonnement admis à titre provisoire et que l'on souhaite mettre à l'épreuve des observations. En outre, l'objectif et le schéma d'étude découleront du contenu de l'hypothèse.

Hypothèse de l'étude DOSEXTEP :

De par sa position, le dosimètre placé en première phalange (P1) de l'index sous-estime la dosimétrie extrémités des opérateurs au cours de la préparation du ^{18}F FDG.

>> La justification de l'étude se conclut par une présentation des retombées attendues. Il s'agit de décrire les conséquences sur tous les acteurs impliqués (patients, soignants, décideurs) et éventuellement sur les projets de recherche ultérieurs si l'hypothèse de l'étude est confirmée.

Retombées attendues de l'étude DOSEXTEP :

Si une différence existait entre le niveau de radiations ionisantes mesuré à la première phalange (positionnement actuel) et celui mesuré à la troisième phalange (positionnement étudié), cela contribuerait directement à améliorer les pratiques professionnelles et la sécurité des manipulateurs en médecine nucléaire :

- adaptation des systèmes de mesure de la dosimétrie des extrémités et des obligations réglementaires ;
- adaptation du poste de prélèvement du ^{18}F FDG ;
- adaptation des organisations du travail.

■ Objectifs

L'objectif décrit l'action qui va être mise en place pour tester l'hypothèse, pour répondre à la question de recherche. Il s'énonce en commençant par un verbe à l'infinitif et doit mentionner la population de l'étude et préciser s'il s'agit d'une description (décrire, estimer) ou d'une comparaison (comparer). S'il existe plusieurs objectifs, il est nécessaire de les hiérarchiser et de définir l'objectif principal : celui qui découle de l'hypothèse de la recherche.

Objectif principal de l'étude DOSEXTEP :

Comparer les doses reçues par l'opérateur au cours d'un prélèvement de ^{18}F FDG et mesurées par deux dosimètres opérationnels, placés au niveau de première phalange et de la troisième phalange de l'index droit.

■ Schéma d'études

Le protocole doit décrire les méthodes les plus adaptées, c'est-à-dire celles qui limitent au mieux les biais possibles pour atteindre les objectifs et donc répondre à la question de recherche. Les composantes du schéma d'étude doivent être clairement formulées [8].

Trois types de schéma d'étude sont classiquement utilisés : études cas-témoins (pour comparer des malades et des non-malades vis-à-vis des expositions antérieures), étude de cohorte (pour comparer des participants exposés à d'autres, non exposés, vis-à-vis de la survenue d'un événement de santé au

cours du temps) et **étude transversale** (pour décrire une population ou comparer des individus selon des caractéristiques mesurées à un moment donné). **Les essais cliniques** sont une catégorie particulière d'étude de cohorte où l'exposition est contrôlée (début, fin, dose, modalités d'administration) et où une randomisation (attribution au hasard d'une des expositions comparées) peut-être mise en place.

Schéma de l'étude DOSEXTEP :

Étude multicentrique, nationale, transversale. Les dosimétries seront effectuées en même temps au niveau de la première et de la troisième phalange de l'index droit de chaque manipulateur.

■ Définition de la population d'étude

La formulation de l'objectif guide la **définition de la population d'étude**. Celle-ci doit caractériser précisément la population pouvant bénéficier des résultats de l'étude. Il s'agit donc de préciser **les critères d'éligibilité** (critères d'inclusion et de non-inclusion dans l'étude). Ceux-ci sont définis selon les caractéristiques des participants (âge, sexe...), du temps (période d'inclusion dans l'étude), du lieu (par exemple, services cliniques), de l'état de santé et des traitements, et certains aspects réglementaires.

Il faut veiller à ce que les caractéristiques de la population cible à laquelle **on veut généraliser les résultats**, et de l'échantillon sur lequel porte l'étude soient suffisamment proches, afin que les participants soient considérés comme **représentatifs de la population cible** (maîtrise des biais de sélection).

Critères d'éligibilité de l'étude DOSEXTEP :

Les manipulateurs d'électroradiologie médicale volontaires de plus de 18 ans devront, pour être inclus, être affiliés à la sécurité sociale, en activité, travaillant sur le poste de TEP-TDM dans le service de médecine nucléaire du centre hospitalier universitaire de Bordeaux ou du centre hospitalier de la Côte basque de Bayonne. Les femmes enceintes seront exclues en raison des conséquences de l'exposition aux rayonnements ionisants.

■ Définition des groupes de comparaison

Selon le schéma d'étude retenu, **les groupes de comparaisons** doivent être définis en fonction de la maladie ou en fonction de l'exposition.

>> Lorsque les groupes de comparaison sont définis **selon l'exposition**, celle-ci peut être un facteur de risque (tabac, rayons ultraviolets, radiations ionisantes) dont on veut étudier les conséquences sur la santé, ou une intervention préventive ou curative (traitement, procédure de rééducation, mode de contention lors d'un examen radiologique) dont on veut évaluer l'efficacité ou la tolérance. Lorsqu'il s'agit d'**une intervention préventive ou curative**, le protocole doit détailler ses caractéristiques et ses modalités d'administration.

Dans le cas de médicaments ou de dispositifs médicaux, le circuit des produits (fourniture, conditionnement, expédition, stockage) doit être présenté dans ce chapitre. Lorsque l'exposition est un facteur de risque, le mode de présentation est le même que pour les critères d'évaluation ci-après.

>> Lorsque les groupes de comparaison sont définis **selon la maladie**, on utilise également ce principe de présentation pour définir les malades et les non-malades.

■ Critère(s) d'évaluation

Toutes les mesures réalisées pour atteindre les objectifs de la recherche doivent être présentées dans ce chapitre. Le critère d'évaluation principal, correspondant à l'objectif principal, est présenté en premier.

Chaque critère d'évaluation doit être présenté selon le plan suivant présentant huit points précis :

- **Définitions** variables à partir desquelles le critère d'évaluation est construit. Elles doivent être pertinentes vis-à-vis du problème de santé étudié.
- **Méthodes et techniques** utilisées pour mesurer ces variables. Elles doivent permettre de classer correctement les participants vis-à-vis du critère mesuré (notion d'exactitude : limite les biais de biais de mesure) et être reproductibles.
- **Personne** qui recueille la variable.
- **Rythme** du recueil et temps de mesure.
- **Organisation** de l'insu de la mesure vis-à-vis des groupes comparés.

Critère principal d'évaluation de l'étude DOSEXTEP :

Dose de radiation ionisante exprimée en Sv et mesurée au moyen de dosimètres bagues électroniques (Unfors®NED). Le critère principal d'évaluation est la différence moyenne des doses reçues entre la première et la troisième phalange de l'index de la main droite. La dose reçue est la dose équivalente au niveau de la peau qui s'applique aux extrémités (Hp = 0,07 profondeur en mm).

- **Calcul** du critère d'évaluation à partir des variables mesurées.
- **Résumé** statistique pour exprimer le critère d'évaluation : proportion, moyenne, médiane, courbe de probabilité de survenue.
- **Nécessité** d'une validation par un comité ad hoc de l'étude.

■ Aspects statistiques

>> Il est impératif de calculer a priori **le nombre de participants à inclure dans l'étude** pour répondre à l'objectif principal. Ce calcul découle de l'hypothèse de l'étude (fréquence ou différence attendue entre les groupes comparés).

>> **Le plan d'analyse** présente les étapes principales de l'analyse et les méthodes statistiques adaptées au schéma d'étude et à l'objectif.

>> Il est nécessaire de vérifier **la représentativité de l'échantillon** finalement analysé par rapport à la population initialement visée (comparaison des participants inclus aux non-inclus, et des participants suivis aux perdus de vue). Il est indispensable de préciser les règles de prise en compte des données manquantes et des facteurs pouvant être à l'origine de tout ou partie des différences observées entre les groupes comparés (maîtrise des biais de confusion).

■ Aspects éthiques et réglementaires

Le **cadre réglementaire de la recherche** (étude non interventionnelle, évaluation de soins courants ou recherche biomédicale) doit être défini dans le protocole. Selon ce cadre, il faut déterminer le promoteur de la recherche (institution qui assure la gestion et d'autres responsabilités importantes, comme l'assurance des participants [9]). Le promoteur soumet le protocole au Comité de protection des personnes (CPP) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

>> **Dans le cas d'une recherche biomédicale** : il faut décrire les modalités de recueil du consentement écrit des participants par un docteur en médecine, après leur avoir expliqué l'étude et remis une note d'information.

>> **En matière de protection des données** : l'avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) doivent être obtenus.

■ Organisation pratique de l'étude

Pour chaque étape de l'étude, il faut préciser par qui, où, quand et comment elle doit être réalisée. Il est nécessaire de

décrire **le circuit des données** de la recherche, depuis le recueil jusqu'à l'informatisation. En vue de l'informatisation des données, le codage doit être réalisé suivant un manuel de codage (thesaurus) unique, fondé autant que possible sur des nomenclatures nationales ou internationales. **Les modalités de la saisie des données** devront être décrites (décentralisée - réalisée dans les services hospitaliers par exemple - ou centralisée, unique ou double).

>> **Pour le contrôle de qualité**, décrire comment est réalisée la recherche de doublons (informations recueillies deux fois pour un même sujet), de données aberrantes ou manquantes, de la non-inclusion de sujets éligibles, avec ou non retour aux documents source.

>> **Les conditions d'archivage** des données, de même que leurs conditions d'accès seront précisées (elles font l'objet d'obligations réglementaires).

>> **Un calendrier** est présenté, prévoyant les dates de réalisation des différentes étapes, notamment celles de début et de fin de la période d'inclusion, et de fin du suivi.

>> **Le respect du protocole** tout au long de l'étude pourra être évalué par un comité scientifique, qui se réunit régulièrement tout au long de l'étude.

■ Autres chapitres

>> **La communication des résultats** aux participants, aux investigateurs, au promoteur et aux financeurs doit être prévue, ainsi que la valorisation scientifique des résultats.

>> À la fin du protocole, **les références des articles**, rapports, etc. cités dans celui-ci sont présentées selon les règles bibliographiques internationales.

>> Enfin, **en annexe** seront présentés les outils de recueil, les procédures de mesure, la liste des centres participants, la note d'information et le formulaire de consentement éclairé, l'avis du CPP, l'autorisation de l'ANSM ainsi que l'assurance souscrite par le promoteur.

■ Conclusion

L'étape de conception du **protocole** est **une étape indispensable** dans la mise en œuvre d'un projet de recherche, car il constitue **le document de référence** tout au long de l'étude.

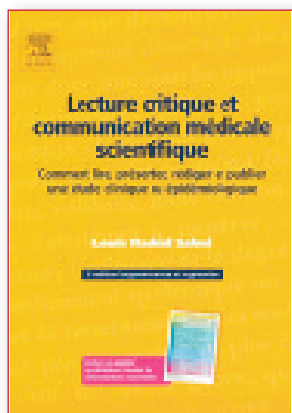
- Il permet d'évaluer la qualité scientifique, l'utilité et la faisabilité de la recherche.
- Il est requis pour les demandes de financement, les demandes de promotion et les demandes d'autorisation et d'avis, et il contient les informations nécessaires au calcul du budget de la recherche.
- Il sert de référence au comité scientifique pour veiller au bon déroulement de l'étude et au moment de la valorisation de la recherche.

>> **La rédaction d'un protocole doit être un travail collaboratif**, associant dès le début l'ensemble des professionnels impliqués dans la recherche afin d'assurer la richesse et la rigueur de réflexion indispensables à la conduite de toutes les étapes et l'adhésion des intervenants.

■ Références

- [1] Arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. *JORF*, 30 mai 2006, pp 45-162
- [2] ADELFI; ADEREST; AEEMA; EPITER. Recommendations for professional standards and good epidemiological practices (version France 2007). *Rev Epidemiol Santé publique*. 2008;56:S121-75
- [3] Salesses F, Mallard S. La recherche en soins paramédicaux, un axe de développement pour les manipulateurs d'électroradiologie médicale. *Le Manipulateur d'imagerie médicale et de radiothérapie*, 2011;201:16-18
- [4] Circulaire DGT/ASN N°4 du 21 avril 2010 relative aux mesures de prévention des risques d'exposition aux rayonnements ionisants (Fiche 5) ASN 21 avril 2010
- [5] Fiche de radioprotection. Médecine nucléaire. *Diagnostic In Vivo TEP au fluor 18 - INRS - mai 2006*
- [6] Carinou E, Donadille L. Dosimétrie d'extrémités pour les applications médicales: principaux résultats du contrat Européen CONRAD. Journées SFRP, mai 2008. CONRAD, EURADOS, IRSN
- [7] Sans Merce M, Ruiz N, Barth I, Carnicer A, Donadille L, Ferrari P, Fulop M, Ginjaume M, Gualdrini G, Krim S, Mariotti F, Ortega X, Rimpler A, Vanhavere F, Baechler S. Extremity exposure in nuclear medicine: preliminary results of a European study. *Radiat Prot Dosimetry*. 2011;144:515-20
- [8] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stucker I, Stengel B, Clavel J. *Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris: INSERM; 1995. 498 pages. ISBN 2-85598-553-6
- [9] Code Santé publique. Article L.1121-1. *JORF*, 11 août 2004

■ Se documenter : Lecture critique et communication médicale scientifique



>> **Lecture critique et communication médicale scientifique**
Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique de Louis Rachid Salmi

Broché : 488 pages - Éditeur : Elsevier Masson
Édition : 3^e édition revue et augmentée (4 avril 2012)
ISBN-10 : 2810101825 - ISBN-13 : 978-2810101825

Cette nouvelle édition largement revue et augmentée de l'ouvrage de référence de Louis Rachid Salmi se propose en 100 chapitres clairs et concis, agrémentés d'illustrations et d'exemples, de guider le professionnel de santé pour lui permettre de **mieux lire, présenter, rédiger et publier une étude scientifique**.

Lire : grâce à des éléments de lecture critique mis à jour pour tenir compte des dernières évolutions en la matière permettant de rationaliser ses lectures. **Présenter** : en utilisant les bons schémas pour mettre en valeur et rendre le plus explicite possible les résultats de son étude, que ce soit dans un article ou dans une présentation orale ou écrite de son étude. **Rédiger** : en s'appuyant sur un plan solide et efficace, et en évitant les pièges de langage. **Publier** : l'ouvrage guide pas à pas le spécialiste, du choix de la revue au processus de soumission, pour mettre toutes les chances de publication de son côté. **Inclus, un poster synthétisant toutes les informations essentielles**.