

RESUME DU COURS DE LA METHODOLOGIE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

CEFA, 26 -30 MAI 2003

Mbombo W et L.Tshilolo
C.H. Monkole

Organisé en partenariat avec l'Université Campus Bio-Medico de Rome (CBM) et Farindustria, ce cours a réuni une trentaine de professionnels de la santé de domaines les plus divers et venant de plusieurs institutions du pays et même du Congo Brazzaville.

Les modules ont été animés par les intervenants suivant : **le Professeur AVVISATI** , professeur d'hématologie au CBM, **GAELA BERNINI**, économiste, responsable du management au CBM, **Dr GIOVANI MOTTINI** , secrétaire du comité d'éthique du CBM et **le Professeur Paul MULUMBA M** . de l'UNIKIN.

Ce cours entre dans les perspectives de collaboration Nord-Sud que le CBM en concert avec la FARMINDUSTRIA (l'association des industries pharmaceutiques italiennes) cherchent à promouvoir avec d'abord deux pays d'Afrique, la RDC et l'Ouganda. Cette initiative, a déclaré le Dr Mottini, peut ouvrir une voie d'accès au programme établi par l'Union Européenne pour lutter contre les maladies liées à la pauvreté « Poverty Related Diseases » notamment : la malaria, le SIDA et la tuberculose.

Ce projet a comme objectif le transfert des connaissances dans le domaine de la recherche bio-médicale à travers la création d'un partenariat permanent Nord-Sud ; et comme méta-objectif le démarrage des projets de recherche bio-médicale dans les pays en développement (PVD) pour la lutte contre les maladies liées à la pauvreté. Les activités de ce projet comprennent la réalisation des cours de formation en méthodologie de recherche dans les PVD et la création d'une communauté virtuelle pour la formation continue on-line.

Pourquoi faire de la recherche ?

Le Professeur AVVISATI a donné 4 raisons pour lesquelles on peut faire la recherche : le plaisir de la découverte, la chance d'ajouter des nouvelles connaissances, le prestige et le besoin de publier.

Faire de la recherche a toujours des avantages car cela permet : d'étudier à fond un sujet, d'apprendre à utiliser la bibliothèque, d'évaluer avec critique la littérature médicale et d'améliorer sa position professionnelle.

L'orateur a donné quelques conseils pour être chercheur : curiosité, optimisme, sens d'observation et sens critique.

Il existe 3 types de recherche :

- *La recherche de base* qui nécessite beaucoup de moyens et qui se fait essentiellement dans les pays du Nord .
- *La recherche appliquée* qui a besoin d'un personnel hautement qualifié, capable de traduire les progrès scientifiques dans le traitement des malades.
- *Les études cliniques* qui représentent le résultat final des recherches biomédicales et dont les firmes pharmaceutiques ont des intérêts...et c'est pourquoi elles devraient financer de telles études dont elles tirent des intérêts financiers. Mr Avvisati a lancé à l'intention des participants le slogan « *Tout médecin peut et même doit faire la recherche de base* ». Il a par ailleurs précisé que cette dernière étape ne peut le faire que le médecin qui n'est pas encore marié...

Comment trouver l'information scientifique ?

Les informations scientifiques peuvent être trouvées à la bibliothèque traditionnelle que tout chercheur devrait fréquenter régulièrement ou à la bibliothèque virtuelle sur le Web, et en particulier sur *Medline/Pubmed* dont l'accès est gratuit. Des exercices de démonstrations ont permis aux participants d'acquérir une certaine maîtrise pour rechercher un article sur Medline. Ainsi, il faut savoir introduire le mot clé qui convient et qui bien souvent doit être en anglais.

D'une façon générale, une bonne information doit être précise, pertinente, fiable, complète et actuelle.

Comment lire un article scientifique ?

Lorsqu'on lit un article scientifique, on doit avoir un *esprit critique et de doute*. Savoir quelle est la question à laquelle on veut répondre ? Est-elle répondue ? Quelle est l'évidence ? Et quelles sont les autres possibilités exclues ? Il faut analyser le titre, le résumé, l'introduction, les matériels et les méthodes qui doivent être détaillés, les résultats et les figures, la discussion et la bibliographie. On apprécie généralement la qualité d'un article sur base des rubriques « Matériel et méthodes » qui doit être bien faite.

La rédaction d'un projet de recherche

« *Un projet bien rédigé = article rédigé à 50%* » dit on. Et c'est vrai.

Lorsqu'on se met à rédiger un projet de recherche, il faut avoir beaucoup d'optimisme. L'histoire ne manque pas d'anecdotes de chercheurs qui ont manqué de l'optimisme et qui ont abandonné des recherches originales que d'autres plus audacieux se sont accaparés...

Le projet de recherche peut porter sur une idée originale, sa continuation ou une question. Avant de commencer un projet de recherche, il faut bien préparer le *protocole de recherche* et éviter de surestimer ou sous-estimer les ressources dont on dispose.

Voici les questions qu'on doit se poser :

- L'idée est-elle valable ? L'idée doit être simple, les objectifs bien définis, et il faut répondre à une question, tout au plus deux.
- L'idée est-elle pratique ? Ne pas planifier des projets impossibles à réaliser.
- Le temps est-il suffisant ? Il faut en général au moins six mois, en général deux à trois ans.
- Le projet est-il original ? Ce n'est pas très important car on peut continuer à étudier un problème pour vérifier les résultats trouvés par les autres.
- A quel résultats on s'attend ?
- Qu'en pensent les collègues ? C'est pour cela qu'il faut en parler avec les autres pour avoir des conseils et des critiques. Un conseil pratique, c'est de présenter son projet dans une réunion du staff ou une conférence avant la rédaction définitive. Il a été relevé que dans notre contexte, bien souvent, par manque d'un certain esprit sportif, on perçoit mal les critiques de la part des collègues : celui qui critique est vite perçu comme un ennemi !
- Est-il nécessaire d'avoir un statisticien ? Il est toujours préférable pour les études cliniques randomisées ou non de recourir aux services d'un statisticien, avant de trop s'engager dans le projet. C'est avec le concours du statisticien qu'on déterminera par exemple, l'échantillonnage idéal et les critères de sélection et d'inclusion, etc. L'idéal, c'est un médecin entraîné dans la recherche et qui connaît les statistiques.

- Quel sera le rôle du chercheur? Calculer le volume du travail pratique qu'on prévoit pour soi-même, et combien d'heures par jour seront consacrées à la recherche.

Structure d'un projet de recherche

Tout projet de recherche doit être écrit de façon concise pour être lu. Il doit comprendre les sections suivantes :

- Introduction* : Elle doit être brève (six lignes) pour expliquer les connaissances actuelles dans le domaine et le pourquoi de la recherche. Tout celui qui lit l'introduction doit avoir la sensation que la recherche va améliorer les connaissances.
- Objectifs de la recherche* : ils doivent être bien définis et bien précis (circonscrits).
- Organisation de la recherche* : Préciser les noms des autres investigateurs, les institutions participant à la recherche et le temps que prendra la recherche.
- Matériel et méthodes* : doivent être bien détaillés. Cette rubrique est fondamentale pour la réalisation de l'étude.
- Plan de la recherche* : Il faut spécifier :
La recherche commence quand ? et se termine quand ?
Les critères d'inclusion et d'exclusion .
La fréquence des contrôles.
- Bibliographie* : Essentielle et relevant 5 à 10 références importantes.

Si on cherche le financement, on doit en plus ajouter :

- Ressources disponibles :
 - Laboratoire de routine
 - Laboratoire de recherche
 - Equipements(instruments et appareils) dont on dispose
 - Possibilité de coopérer avec d'autres partenaires : universités, hôpitaux, instituts de recherche...
- Lieux de recherche : doivent être indiqués avec précision.
- Ressources nécessaires
Il faut enfin bien détailler les coûts qu'on prévoit pour :
 - Les instruments et les réactifs de laboratoire
 - La participation aux congrès
 - Le personnel employé pour la recherche
 - Ordinateurs, fournitures de bureau, etc...

Comment présenter un travail scientifique ?

Pour faire connaître son travail scientifique, on recourt généralement à trois possibilités : communication orale, communication écrite et communication sur Web.

Communication orale

Structure générale de l'exposé :

Il comprend en général, un Titre, une Introduction (qui comprend la définition des objectifs, la formulation des questions et des hypothèses, description de la méthode si elle est originale), les Résultats (avec des figures sans trop de texte,), une Conclusion et les remerciements.

Comment parler ?

Il faut répéter, répéter... à haute voix si possible devant quelqu'un.

La présentation, on pourra la faire par cœur ou sous forme de lecture, mais il faut toujours avoir le support écrit de la communication. C'est vraiment prudent d'avoir toujours avec soi un support qui permet généralement de ne pas trop improviser et de rester dans le délai du temps imparti.

L'attitude à prendre doit être correcte, il faut positionner les mains et ne jamais les mettre dans les poches, parfois, c'est mieux de tenir à la main un bâton.

Questions/réponses

Lors de la discussion avec l'auditoire, il faut parler des faits et rien que des faits. Il faut faire attention à l'emploi de temps et à la façon de formuler les hypothèses. Le langage utilisé doit être adapté à l'auditoire et il faut choisir les mots en fonction de l'auditoire (public, étudiants, scientifiques...)

Quel Support utiliser ?

Actuellement, il vaut mieux recourir au diaporama ; autrement, on peut se contenter des transparents qui devront avoir une police d'écriture assez grande pour permettre une lecture aisée à distance. Le temps mis pour présenter un diaporama dépend du nombre de lignes : quatre lignes ou 27 mots par diaporama prennent une minute par diapo s'il n'y a pas des figures. Il faut compter une minute par figure.

Communication écrite

Elle peut être sous forme d'un poster ou panneaux affichés (dont la structure est comme pour la rédaction d'un article de recherche), les organisateurs donnent généralement des orientations sur les dimensions des posters.

L'abstract est la forme la plus simple de la communication dont la structure est semblable à celle d'un article de recherche, l'article de recherche, l'article de synthèse, les livres et text-book, les mémoires et thèses et enfin le Web.

La rédaction d'un article scientifique

Pourquoi la publication scientifique ?

- Pour soumettre son apport à la communauté scientifique
- Sans publication, il n'y a pas d'avancée scientifique.

Avant de publier un article scientifique il faut savoir qui on veut convaincre et de quoi on veut parler?, il est conseillé de développer un schéma graphique de l'article et parler de l'idée autour de soi.

Comment écrire un article scientifique ?

Il y a deux aspects principaux à tenir compte lorsqu'on écrit un article: la rédaction et la soumission à la publication.

1) La rédaction scientifique

- a) Quelle langue ? l'anglais est la langue internationale depuis le 19^{ème} siècle. Il faut donc faire un effort pour s'entraîner à écrire en anglais, même si généralement, il est conseillé de soumettre la correction de son texte à une personne dont la langue maternelle est l'anglais.

Mais alors, faut-il encore publier en français ? Certainement que oui ! Et ce qui compte, c'est savoir écrire un français simple et correct. La qualité d'un article ne dépend pas de la langue, mais de la clarté et de la qualité de la rédaction. Il est vrai que plusieurs revues exigent un résumé en anglais et en français ou une autre langue afin de permettre une plus vaste diffusion des articles écrits dans une autre langue, autre que l'anglais.

b) La structure

Le titre : doit être critique, court, précis et donner les informations sur les données et les conclusions principales de l'article.

Le résumé : permet de lire ou non l'article ; généralement, on le rédige à la fin du travail et il faut y passer le temps. Il doit être court avec généralement pas plus de 250 mots ; il donne les informations sur les matériels et les méthodes, les résultats et les conclusions de l'article. On évitera de mettre dans le résumé des acronymes ni des abréviations.

L'introduction : donne les informations sur le contexte de l'étude, pourquoi on fait l'étude, ce que d'autres ont fait avant et démontre le besoin de l'étude.

Les matériels et les méthodes : doivent être bien détaillés pour qu'un autre chercheur du même domaine puisse obtenir les mêmes résultats (reproductibilité). C'est une des parties essentielles de l'article et qui permet au lecteur d'apprécier la qualité du travail réalisé.

Les résultats : présentent les données traitées. Utiliser des notations et unités classiques et simples, les tableaux et figures doivent être introduits dans le texte, la légende doit être critique (compréhensible sans lire le texte) , les axes détaillés et informatifs. Il ne doit pas avoir de redondance entre les tableaux et les figures et ils ne faut pas répéter dans le texte ce que disent déjà les figures et tableaux. Généralement, le nombre de tableaux et figures ne doit pas être excessif et certaines revues en limite expressément le nombre. On ne fait pas de commentaires dans la rubrique des résultats !

La discussion : C'est seulement ici que l'on peut s'adonner à l'interprétation des résultats, à la comparaison avec d'autres résultats publiés ; Quels concepts ont été renforcés ou sont à réviser ? Il ne faut pas plus de dix spéculations et il ne faut jamais laisser le lecteur avec la question « Et alors ? ». On ne présente pas non plus dans la discussion des nouveaux résultats qui n'ont pas été au préalable repris dans la rubrique « résultats ».

Les citations : 20 à 30 références suffisent ; elles doivent être à jour pour certains travaux et il faut minimiser les auto-citations et être positif pour les auteurs cités. Il existe des règles précises sur la façon de présenter les références bibliographiques et il faut veiller à respecter les abréviations des noms des revues.

Les auteurs : ne peuvent figurer comme auteurs ou co-auteurs que ceux qui ont réellement pris part au travail. Il faut que celui qui dirige le travail s'assure que tous les auteurs ont réellement contribué à la réalisation du travail ou à sa rédaction. Parfois, certaines personnes seront tout simplement citées dans la rubrique « remerciement » pour leur contribution, comme par exemple pour des avis, l'iconographie ou même parfois l'interprétation des examens. Certaines revues exigent de préciser ce que chacun des auteurs a fait dans le travail et que l'article soumis soit accompagné de la signature de tous les auteurs. Y a-t-il un nombre limité d'auteurs ? Non, mais cela dépend du genre de travail. Il y a de plus en plus de travaux multicentriques avec une dizaine d'institutions différentes et qui regroupent plusieurs chercheurs dont les noms devront nécessairement figurer dans l'article. Parfois, on regroupe les noms des co-auteurs dans un groupe de travail , comme par exemple « Club du Globule Rouge », etc. Et souvent, c'est le nom de celui qui dirige le travail qui figure en premier lieu et les autres sont repris dans l'annexe du groupe d'étude.

c) Le style scientifique

Il doit être simple, orienté vers le lecteur et facile à lire. Les phrases, les paragraphes et tout le texte doivent être bien structurés et les idées enchaînées logiquement. On doit éviter des exclamations du genre, « Heureusement que le médecin de garde était là ! », « Malheureusement, hélas, etc ». Il ne faut pas non plus recourir à un style littéraire, même le plus correct que possible. C'est ici que les articles en anglais peuvent servir de modèle par leur concision et précisions exprimées avec peu de mots.

2) *Soumission*

a. Conseils pratiques :

Il faut s'efforcer à ne faire aucune faute éditoriale ; il est bon de relire et attendre au moins une semaine après la fin de la rédaction.

Il faut faire lire à d'autres chercheurs l'article avant la diffusion et tenir compte de toutes les remarques.

L'article sera enfin soumis à la revue selon le format demandé. Généralement, on demande d'envoyer au moins trois copies de l'article ; et actuellement plusieurs éditeurs demandent de joindre une disquette avec le texte rédigé dans un format déterminé.

Le choix du journal est fonction de la spécialité, du domaine émergent, du taux d'acceptation et de la vitesse de publication.

Il faut connaître les revues, ce qu'elles publient, leurs évolutions et les comités de rédaction.

b. Révision

Il faut savoir que si un lecteur stupide n'a rien compris de votre article, c'est votre problème et pas le sien. C'est pour cela qu'il faut être le plus clair que possible dans ce que l'on écrit.

Pour la révision de l'article : on conseille d'étudier attentivement son papier et d'en discuter avec les autres, retravailler et faire lire par quelqu'un de nouveau. Trois mois plus tard renvoyer l'article revu au lecteur (via l'Editeur) en lui écrivant poliment sans l'attaquer ni engager des polémiques personnels. Il faut toujours rester humble quand on écrit un travail scientifique.

En définitive, les caractéristiques d'un bon article sont :

- De son contenu : pertinence et originalité de la question, qualité du protocole, qualité des résultats et des conclusions.
- De la forme : clarté, concision, organisation et cohérence.

Les aspects éthiques de la recherche biomédicale

Quelques définitions s'avèrent nécessaires pour comprendre l'intérêt de ce chapitre.

Un essai clinique c'est toute sorte de recherche dans laquelle l'être humain est le sujet /objet par lequel ou sur lequel on entend vérifier l'effet (inconnu ou connu de façon insuffisante) d'une intervention médicale (pharmacologique, diagnostique, technique).

L'éthique est une science pratique qui nous amène à vivre conformément à la nature humaine. **L'homme** étant un être doué d'intelligence et de volonté.

L'éthique médicale c'est l'application de l'éthique générale aux actes professionnels dans le domaine de la santé.

La bioéthique est l'éthique des actes qui entraînent une manipulation de la vie humaine.

Les conditions éthiques de l'essai sont :

- Bad science= bad ethics, mais l'inverse Good science= good ethics n'est pas toujours vrai.
- L'évaluation éthique et l'évaluation éthique ne peuvent être séparées de façon nette.
- Un essai qui est scientifiquement faible est ipso facto non éthique
- On ne peut exposer des sujets à un risque médical sans raisons valables.

En 1979, The BELMONT REPORT a identifié 3 *principes éthiques dans la recherche* :

1°) Principe d'autonomie (respect de la personne humaine)

Respecter ses décisions, lui fournir toutes les informations nécessaires à la décision, protéger ceux qui sont incapables de faire un choix libre : enfants, malades mentaux, sidéens, cancéreux, prisonniers, indigents, militaires.

2°) Principe du bénéfice

Ne pas exposer à un risque non nécessaire pour l'individu, maximiser le bénéfice et diminuer le risque/ dommage.

3°) Principe de justice

En général, donner à chacun ce qui lui est dû, donc distribuer charges et bénéfices de façon équitable et donner à chaque sujet en rapport avec ses besoins.

Le consentement éclairé

C'est une forme incomplète de tutelle du sujet, mais qui n'est pas une garantie suffisante de la qualité éthique. Les conditions fondamentales de ce consentement sont : la qualité de la communication de l'information écrite, la compréhensibilité de cette information, la liberté et la capacité décisionnelle du sujet.

Dans la déclaration d'HELSINKI (1964), modifiée à EDINBURGH en 2000 ; il est dit :

Il faut publier les données intégrales c'est à dire même les résultats négatifs et aussi la possibilité pour la population dans laquelle est conduite l'étude de bénéficier des résultats obtenus.

Récemment l'Union Européenne a ratifié un document appelé « Good practice clinic » dont les objectifs sont de garantir les droits et la sécurité du patient qui participe à l'étude et la fiabilité des données concernant les études expérimentales.

Il est actuellement recommandé d'avoir un *comité d'éthique indépendant* qui est constitué du personnel non médical et médical ayant la responsabilité de garantir la tutelle des droits, de la sécurité et du bien être des sujets impliqués à l'étude .

En conclusion , dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien être du sujet. Codes éthiques, lignes-guides, consentement éclairé... sont seulement un point de départ. La meilleure garantie pour les sujets est la conscience formée de l'investigateur.

La formation à distance (FAD)

La FAD est une forme didactique composée par une méthodologie et des technologies qui supportent l'apprentissage quand l'étudiant et les ressources sont séparés dans le temps et dans l'espace.

Les avantages de la FAD sont : pas des limites dans le temps et dans l'espace, opportunité de collaboration en ligne.

Les applications de la FAD sont : le réseau Internet pour avoir accès aux contenus et le réseau pour créer un environnement virtuel basé sur l'interaction.

Deux stratégies sont possibles : le télé-enseignement et la formation en réseau . Ainsi le Campus Biomedico de Rome et Farindustria en collaboration avec le CEFA vont créer une communauté virtuelle pour l'apprentissage en réseau de la méthodologie de recherche. L'accès sera dans un premier temps réservé seulement aux participants à ce cours.

Ce programme sera activé le 26 juin 2003 et communiqué par un message e-mail aux participants. C'est là un outil de travail qui devra certainement contribuer au transfert des connaissances et des échanges entre praticiens des quatre coins du monde.

Notions de bio statistique

Le Professeur P. MULUMBA a rappelé les notions essentielles pour le choix et la récolte des données, le choix des variables les plus pertinents en distinguant les variables qualitatives, quantitatives et composites . Il a par ailleurs rappelé qu'il est nécessaire de former les enquêteurs, les superviseurs et d'effectuer des pre-tests avant d'entreprendre un travail de recherche. Les données doivent être saisis par deux ou trois clavistes dans un logiciel adapté : Excel, Epi-info, SPSS etc..... Pour l'archivage, on peut utiliser le disque dur (trop risqué), la disquette (non recommandée) , le CD (recommandé) ou l'Internet (très recommandé).

Inférence statistique

L'inférence est une opération logique qui permet de passer du particulier au général. C'est donc une induction. En statistique, elle consiste à passer des caractéristique d'un échantillon (statistique) à celles d'une population (paramètres). Les statistiques (moyennes, écart-types...) sont déterminées sans erreur, alors que les paramètres sont déterminés avec une marge d'erreur, on parle alors d' intervalle de confiance.

Un échantillon représentatif est un modèle réduit de la population où chaque individu a une chance égale, connue et non nulle de faire partie de cet échantillon. Ainsi il n'y a que le tirage-sort qui permet d'obtenir un échantillon représentatif. Le calcul des différentes statistiques et les tests tant paramétriques que non (Student, Khi-Carré, Fischer, Krustal Wallis, Wilcoxon) ont été rappelés aux participants. Il s'est dégagé que la rédaction d'un article scientifique ne peut se passer d'un statisticien bien formé.

De la conférence du Professeur AVVISATI portant sur « l'intérêt des gènes du cancer : exemple de la leucémie aiguë promyélocytaire autre fois mortelle aujourd'hui curable. », nous retiendrons :

- Que la LMA Promyélocytaire a des caractéristiques particulières sur les plans cliniques, cytologiques, biologiques, cytogénétiques et thérapeutiques.

- L'entêtement des américains pendant 20 ans à croire à ces particularités et l'inutilité de la polychimiothérapie dans cette leucémie.
- Le rôle de la translocation entre le chromosome 15 et le chromosome 17 dans cette maladie et même dans la réponse thérapeutique .
- La double révolution chinoise en hématologie : d'abord la découverte de l'effet thérapeutique de *l'acide rétinoïque* et ensuite de celui de l'arsenic dans cette leucémie.
- Actuellement, le traitement de cette leucémie se fait par l'acide rétinoïque en induction et idarabine ou daunorubicine en consolidation et l'éventuelle transplantation des cellules souches en cas de rechute.
- On obtient une rémission complète dans plus de 80 % des cas avec ce traitement.
- Pour le futur, l'arsenic, les inhibiteurs de l'histone déacétylase et les anticorps antiCD33 ne sont pas moins prometteurs.

Enfin signalons que l'utilisation de l'idarabine est l'œuvre du Professeur AVVISATI.