

Université Paris 5 – René Descartes
Faculté de Médecine, René Descartes Paris 5 - Site Necker
Laboratoire d’Ethique Médicale et de Médecine Légale

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l’UNIVERSITE PARIS - DESCARTES

Ecole doctorale : Droit, Santé, Ethique médicale.
Discipline : éthique médicale et biologique.

Présentée et soutenue publiquement par
Christine MARCHAL SIXOU

le 19 décembre 2006

Titre :

Enjeux de la loi du 9 août 2004 dans le domaine de la recherche clinique en odontologie

Directeurs de Thèse

Monsieur le Professeur Christian HERVE
Monsieur le Professeur Gérard PALOUDIER

JURY

Monsieur le Professeur Bernard PELLAT
Monsieur le Professeur André SALVADORI
Monsieur le Docteur Jacques FAURE
Monsieur le Professeur Christian HERVE
Monsieur le Professeur Gérard PALOUDIER

Président
Rapporteur
Rapporteur
Co-directeur
Co-directeur

Remerciements

A Monsieur Le Professeur Christian Hervé de m'avoir accueillie dans son laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale, de m'avoir guidée sur les chemins de la réflexion éthique, de m'avoir témoigné sa confiance. Puissiez-vous trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère admiration pour votre combat sans faille auquel nous espérons apporter une modeste contribution.

A Monsieur Le Professeur Bernard Pellat de m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury en qualité de président. Votre présence me touche ici à double titre : vos qualités humaines et vos compétences professionnelles enrichissent l'évaluation de ce travail. Trouvez ici le témoignage de ma gratitude et du respect que je vous porte.

A Monsieur Le Docteur Jacques Faure d'avoir accepté de porter un jugement sur ce travail. J'ai beaucoup appris de votre rigueur professionnelle en orthopédie dento-faciale et votre large culture a nourri de nombreuses discussions tout au long de ces années d'apprentissage auprès de vous. Je suis honorée que vous puissiez évaluer et juger ce travail.

A Monsieur Le Professeur André Salvadori d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Votre expérience et vos nombreuses responsabilités dans le domaine de l'odontologie, particulièrement dans le domaine de l'orthopédie dento-faciale, font de vous un acteur privilégié qui apportez à ce travail un éclairage temporel et de spécialiste.

A Monsieur Le Professeur Gérard Paloudier de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Vous avez permis de tisser et de développer des liens forts avec l'équipe du Professeur Christian Hervé, construisant ainsi un pont entre laboratoires à l'image des bâtisseurs.

A Michel, mon époux, pour son soutien indéfectible et son aide rare et précieuse, sans lequel ce travail n'aurait pu voir le jour. Puisses-tu trouver ici le témoignage de mon amour.

A Olivier, presque un frère jumeau, qui soutient sa thèse en Ethique médicale et biologique un jour avant moi, pour son soutien fraternel dans ce beau parcours parallèle depuis presque quatre ans.

A toute l'équipe du laboratoire d'épidémiologie et de santé publique de la faculté d'odontologie de Toulouse, tout particulièrement à **Samer Nuwwereh** pour sa contribution à travers son travail de M2R.

A ma famille et à ma belle-famille.

A mes amis pour leur aide précieuse, leur réconfort, leur amitié tout simplement, particulièrement Géraldine et Franck, Catherine, Michèle, Isabelle et Philippe, Sophie et Christophe, Claire.

A Jules et Carla , mes enfants, à qui je dédie ce travail avec tout mon amour.

Table des matières

1 – AVANT-PROPOS	8
2 - INTRODUCTION.....	10
3 – ETAT DU DOMAINE.....	13
3.1 - LA RECHERCHE CLINIQUE.....	13
3.1.1 - DÉFINITIONS	13
3.1.1.2 - La recherche clinique	13
3.1.1.2 - La bioéthique.....	15
3.1.2 - MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE CLINIQUE	18
3.1.3 - ETHIQUE DE LA RECHERCHE.....	21
3.1.3.1 - Définition de l'éthique	21
3.1.3.2 – L'éthique médicale	22
3.1.3.2.1 - Historique.....	22
3.1.3.2.2 – Définition.....	23
3.1.3.3 - Ethique de la recherche	26
3.1.3.3.1 - La responsabilité éthique du chercheur.....	26
3.1.3.3.2 - L'éthique de la recherche : la protection de la personne	27
3.1.4 - LA LÉGISLATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE	27
3.1.4.1 - Ethique et droit.....	27
3.1.4.2 – Ethique judiciaire	29
3.1.4.3 - Statut juridique de la recherche.....	30
3.2 - L'ODONTOLOGIE ET SES PARTICULARITÉS.....	31
3.2.1 - HISTORIQUE DE L'ODONTOLOGIE	31
3.2.2 - PRÉSENTATION DE L'ODONTOLOGIE DANS LE SYSTÈME HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FRANÇAIS	33
3.2.2.1 - Effectif des personnels hospitalo-universitaires.....	33
3.2.2.2 - Les missions.....	34
3.2.2.2.1 - L'enseignement.....	35
3.2.2.2.1.1 - Les réformes.....	35
3.2.2.2.1.2 - Les volumes horaires	37
3.2.2.2.1.3 - Evolution du Numerus Clausus.....	38
3.2.2.2.2 - La clinique.....	39
3.2.2.2.3 - La recherche.....	40
3.2.2.2.3.1 - Les équipes de recherche labellisées.....	41
3.2.2.2.3.1.1 - Les équipes INSERM.....	41
3.2.2.2.3.1.2 - Les équipes d'accueil reconnues par le ministère de la recherche	41
3.2.2.2.3.2 - Analyse des laboratoires labellisés.....	42
3.2.2.2.3.2.1. Effectif des équipes labellisées.....	42
3.2.2.2.3.2.2 -. Thématiques développées dans les équipes labellisées	43
3.2.2.2.3.2.3 - Production scientifique.....	44
3.2.2.2.3.2.4 - Réseaux de recherche en odontologie	44
3.2.2.2.3.3 - La recherche clinique	44
3.2.2.2.3.3.1 - Les différents domaines d'activité de recherche clinique en odontologie	44
3.2.2.2.3.3.2 - La place de l'odontologie dans la recherche clinique	46
3.2.2.2.3.3.3 - Recensement des projets de recherche clinique de 2000 à 2005.....	47
3.2.2.2.3.3.4 - Evolution de la recherche dans le système hospitalo-universitaire.....	47

3.3 - LA LOI ET LA RECHERCHE CLINIQUE	49
3.3.1 - FAUT-IL LÉGISFÉRER LA RECHERCHE CLINIQUE ?	49
3.3.2 - HISTORIQUE DE LA RÉGULATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE	51
3.3.3 - LA LOI HURIET-SÉRUSCLAT	54
3.3.4 - LA LOI DU 9 AOÛT 2004 N°2004-806. (ANNEXE N°8).....	56
3.3.5 - LA LOI ET LA RECHERCHE CLINIQUE EN ODONTOLOGIE	57
<u>4 – PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF.....</u>	<u>59</u>
4.1 - PROBLÉMATIQUE	60
4.2 - OBJECTIFS	61
4.2.1 - OBJECTIF DU 1ER PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL	61
4.2.2 - OBJECTIF DU 2 ^{ÈME} PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL	61
<u>5 – PARTIE EXPÉRIMENTALE (DEUX PROTOCOLES SONT PROPOSÉS).....</u>	<u>62</u>
5.1 - EVALUATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN ODONTOLOGIE FRANÇAISE : ANALYSE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE SUR 5 ANS.	64
5.1.1 - INTRODUCTION	64
5.1.2 LA MÉDECINE FACTUELLE	65
5.1.2.1 Historique	65
5.1.2.2 - Définition	66
5.1.2.3 La lecture critique.....	67
5.1.2.2.1 - Qualité de la recherche médicale	69
5.1.2.2.1.1 - La validité interne	69
5.1.2.2.1.2 - La validité externe.....	70
5.1.2.2.1.3 - La validité éthique.....	70
5.1.2.2.2 - Outils d'évaluation de la qualité des articles.....	72
5.1.2.2.3 Le niveau de preuves des études	74
5.1.3 - OBJECTIF.....	76
5.1.4 - MATÉRIEL ET MÉTHODE	76
5.1.4.1 - Constitution de la base de données bibliographiques.....	77
5.1.4.1.1 - Sélection des bases de données.....	77
5.1.4.1.2 - Critères d'éligibilité : critères d'inclusion et de non-inclusion des articles	78
5.1.4.1.2.1 - Critères d'inclusion.....	78
5.1.4.1.2.2 - Critères de non inclusion.....	79
5.1.4.1.2.3 - Critères d'exclusion	79
5.1.4.1.3 - Descripteurs des critères d'éligibilité.....	79
5.1.4.1.3.1 - Descripteurs du domaine « Odontologie » :.....	79
5.1.4.1.3.2 - Descripteurs de la recherche clinique :	80
5.1.4.1.3.3 - Indicateurs de la participation française :	80
5.1.4.1.3.4 - Limiteurs de recherche :	80
5.1.4.1.4 - Sélection manuelle des articles	80
5.1.4.2 - Les grilles d'évaluation.....	81
5.1.4.2.1 - Recherche empirique des grilles	81
5.1.4.2.3 - Construction de grilles originales.....	83
5.1.4.2.3.1 - Validité de contenu : sélection des items	83
5.1.4.2.3.2 - Les domaines de qualité dans chaque grille	83
5.1.4.2.3.3 - Validité de construction ou validité convergente.....	84
5.1.4.3 - L'analyse des articles	86
5.1.4.3.1 - Procédure de l'analyse	86
5.1.4.3.1.1 - <i>Etude-pilote</i>	86
5.1.4.3.1.2 - Analyse des articles en aveugle.....	86

5.1.4.3.1.3 - Les cotateurs	87
5.1.4.3.1.4 - Le déroulement d'analyse : reproductibilité d'évaluation.....	87
5.1.4.3.2 - Classement des articles	87
5.1.4.4 - Analyse des données	89
5.1.5 – RÉSULTATS	90
5.1.5.1 - Résultats quantitatifs	90
5.1.5.2 - Résultats qualitatifs	91
5.1.5.2.1 - Analyse des études de question thérapeutique	91
5.1.5.2.1.1- Analyse descriptive	91
5.1.5.2.1.2 - Analyse qualitative globale	93
5.1.5.2.1.3 - La reproductibilité de classement.....	94
5.1.5.2.2 - Analyse des études de question diagnostique	94
5.1.5.2.2.1 - Analyse descriptive	95
5.1.5.2.2.2 - Analyse qualitative globale	96
5.1.5.2.2.3 - La reproductibilité de classement.....	96
5.1.5.2.3 - Analyse des questions étiologiques.....	97
5.1.5.2.3.1 - Analyse descriptive	97
5.1.5.2.3.2- Analyse qualitative globale	99
5.1.5.2.3.3 - La reproductibilité de classement.....	99
5.1.5.2.4 - Analyse des études de question pronostique	100
5.1.5.2.4.1 - Analyse descriptive	100
5.1.5.2.4.2 - Analyse qualitative globale	101
5.1.5.2.4.3 - La reproductibilité de classement.....	102
5.1.6 - DISCUSSION	104
5.1.6.1 - La production scientifique	104
5.1.6.2 - L'analyse descriptive	104
5.1.6.2.1 - Les items communs dans les quatre grilles	104
5.1.6.2.1.1 - L'objectif.....	104
5.1.6.2.1.2 - La population d'étude	105
5.1.6.2.1.3 - Le critère de jugement.....	106
5.1.6.2.1.4 - L'analyse statistique.....	106
5.1.6.2.1.5 - L'éthique	106
5.1.6.2.2 - Les items spécifiques à chaque grille.....	108
5.1.6.2.2.1 - Les études de question thérapeutique.....	108
5.1.6.2.2.2 - Les études de question diagnostique	109
5.1.6.2.2.3 - Les études de question étiologique	111
5.1.6.2.2.3 - Les études de question pronostique.....	112
5.1.6.3 - Analyse qualitative.....	113
5.1.6.3.1 - Validité interne.....	113
5.1.6.3.2 - Validité externe	113
5.1.6.3.3 - Validité éthique.....	114
5.1.6.3.4 - La qualité globale.....	114
5.1.6.4 - La méthodologie suivie et ces limites	115
5.1.6.4.1 - Une recherche bibliographique en binôme	115
5.1.6.4.2 - Le coefficient de corrélation Alpha de Cronbach	115
5.1.6.4.3 - La reproductibilité de classement.....	115
5.1.7 - CONCLUSION	116
5.2 - ENQUÊTE SUR L'INFLUENCE DE LA LOI DU 9 AOÛT 2004 SUR LES PRINCIPAUX ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN ODONTOLOGIE	119
5.2.1 - INTRODUCTION	119
5.2.1.1 - La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. (Annexe n°8)	119
5.2.1.2 - Les acteurs de la recherche clinique sous la loi du 9 août 2004.....	121
5.2.1.2.1 - Le promoteur.....	121
5.2.1.2.2 - L'investigateur	123
5.2.1.2.3 - L'Assistant de Recherche Clinique (ARC)	126

5.2.1.2.4 - Le Comité de Protection des Personnes (CPP)	126
5.2.1.2.5 - Les autorités compétentes	127
5.2.1.2.5.1 - L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).....	128
5.2.1.2.5.2 - La Direction Générale de la Santé (DGS).....	129
5.2.1.2.6 - L'agence Européenne de Médicaments (EMeA)	130
5.2.1.2.7 - La CNIL	131
5.2.2 - L' OBJECTIF	131
5.2.3 - MATÉRIEL ET MÉTHODE	132
5.2.3.1 - L'enquête : population étudiée.....	132
5.2.3.2 - Le questionnaire.....	132
5.2.3 - RÉSULTATS.....	133
5.2.4.1 - Aspect quantitatif.....	133
5.2.4.2 - Aspect qualitatif.....	133
5.2.4.2.1 - Question 1	133
5.2.4.2.2 - Question 2	133
5.2.4.2.3 - Question 3	134
5.2.4.2.4 - Question 4	134
5.2.4.2.5 - Question 5	134
5.2.4.2.6 - Question 6	135
5.2.4.2.7 - Question 7	135
5.2.4.2.8 - Question 8	136
5.2.5 - DISCUSSION	137
5.2.5.1 - Question 1	137
5.2.5.2 - Question 2	138
5.2.5.3 - Question 3	139
5.2.5.4 - Question 4	140
5.2.5.5 - Question 5	141
5.2.5.6 - Question 6	142
5.2.5.7 - Question 7	143
5.2.5.8 - Question 8	144
5.2.6 - CONCLUSION	147
<u>6 - CONCLUSION</u>	<u>150</u>
<u>7 – BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>151</u>
<u>8 – ANNEXES.....</u>	<u>160</u>
ANNEXE N°1.....	161
ANNEXE N°2.....	163
ANNEXE N°3.....	165
ANNEXE N°4.....	167
ANNEXE N°5.....	169
ANNEXE N°6.....	183
ANNEXE N°7.....	185
ANNEXE N°8.....	187
ANNEXE N° 9.....	234

1 – AVANT-PROPOS

La vie est brève
L'art est long
L'opportunité fugitive
L'expérience incertaine
Le jugement difficile

Hippocrate

Ce dont je suis sûre, c'est que je me suis engagée sur un chemin où tout retour en arrière est impossible et où le doute m'accompagne toujours au quotidien. Il y a un avant et un après cette prise de conscience. Le futur est incertain mais il ne m'inquiète plus car, faute de réponses, il me semble aujourd'hui susciter les bonnes questions.

Introduction

2 - INTRODUCTION

Médecine et recherche sont deux métiers différents, même s'ils sont accomplis par le même individu, parfois au même moment. Lorsque le médecin soigne un malade (et non une maladie, comme disait déjà Aristote en son temps), nous sommes dans le cadre du fameux colloque singulier entre le malade et son médecin. Ce dialogue établi dans une certaine confiance et un certain secret n'exclut pas que la loi ait son mot à dire en fixant quelques limites. Dans le cas de la recherche, la logique n'est plus celle du colloque singulier puisque la confiance importe moins ici que les garde-fous, le dialogue moins que la loi, le secret moins que la transparence et la démocratie. Le chercheur a affaire avec un citoyen, les laboratoires avec la loi, avec le peuple, avec la République. Et sans doute tout patient est aussi un citoyen, comme tout citoyen peut tomber malade. Mais la médecine ne saurait pour autant tenir lieu de démocratie, ni la démocratie de médecine. (33)

Dans le cadre de la politique de santé publique, la loi du 9 août 2004 (84) constitue un nouveau cadre juridique qui encadre la recherche biomédicale française en accord avec la directive européenne 2001/20/CE (45). Cette nouvelle loi est entrée totalement en application le 27 août 2006 par la disparition des CCPPRB et la création des CPP. (36)

L'odontologie est une discipline jeune qui a acquis son indépendance au début des années 70. La recherche clinique odontologique encore balbutiante semble s'être fortement structurée au cours des cinq dernières années. Les profondes modifications dans le cadre de la gestion de la recherche clinique peuvent constituer pour l'odontologie une opportunité rare pour évoluer, s'adapter et rapidement mettre en applications les procédures, recommandations et bonnes pratiques associées à la nouvelle loi.

La première partie de ce travail définit et décrit les différentes notions et concepts abordés dans cette étude : recherche clinique, recherche biomédicale, éthique, bioéthique. Elle décrit le cadre juridique de la recherche clinique française et son histoire. Les relations entre la recherche biomédicale, la bioéthique et la loi seront développées.

La seconde partie de ce travail est une étude expérimentale originale qui cherche à évaluer l'état actuel de la recherche clinique odontologique française par l'analyse de la production scientifique publiée de 2001 à 2005. Cette évaluation quantitative et qualitative, tant sur le

plan méthodologique que sur celui de la prise en compte des principes éthiques nécessitera la construction de grilles d'analyses originales, présentée dans ce travail.

La troisième partie de ce travail évalue l'influence de la loi du 9 août 2004 sur la recherche clinique odontologique par l'interview des principaux acteurs de cette recherche par des entretiens semi-directifs. L'analyse des entretiens permettra de mieux évaluer le degré d'information, de sensibilisation, de compréhension et d'adaptation de ces acteurs essentiels pour l'avenir de la recherche clinique odontologique.

Ce travail s'inscrit dans une démarche générale de l'odontologie, d'évaluation de sa production et de positionnement de sa recherche en compétition avec la production internationale scientifique et médicale. Cette attitude volontariste nécessite de disposer régulièrement d'indicateurs permettant d'évaluer l'évolution de cette recherche dans le temps et l'espace. Ce travail constitue un point de repère pour l'odontologie française permettant de mieux percevoir son évolution et ainsi mettre en œuvre des politiques scientifiques adaptées en fonction de ses ambitions.

Etat du domaine

3 – ETAT DU DOMAINE

3.1 - La recherche clinique

Les définitions de la recherche clinique sont nombreuses et diffèrent selon les auteurs. D'autres termes tels que « recherche biomédicale », « recherche médicale », « étude clinique », ou encore « essai clinique » sont plus souvent employés comme synonymes, entretenant alors une confusion sur le véritable sens de ces termes.

Cette diversité de termes mérite que l'on redéfinisse précisément ces différents termes, et ainsi faire le lien entre eux.

3.1.1 - Définitions

3.1.1.2 - La recherche clinique

« La recherche clinique est l'étape faisant suite à la recherche fondamentale et à l'expérimentation sur l'animal . Elle est réalisée sur l'Homme par des équipes réunies de médecins, de pharmaciens, de techniciens, d'infirmières et d'autres personnels de santé. Elle se fait le plus souvent à l'hôpital, mais de plus en plus, elle est prise en charge par des sociétés privées, qui sont majoritairement des prestataires de l'industrie pharmaceutique. » (1)

Autre définition provenant du site Web de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Département de la Recherche Clinique et du Développement Ile de France (37):

« On entend par recherche clinique une recherche menée sur l'être humain dans le domaine de la santé. Plus précisément, la loi du 20 décembre 1988, dite Huriet-Sérusclat (85) avait défini selon l'article L.1121-1, les recherches de ce type sous le vocable recherches biomédicales, tout essai ou expérimentation organisé ou pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. »³

En d'autres termes : ce sont des recherches sur l'être humain, obéissant à un protocole. Ces recherches visent à déboucher sur une publication, une communication et/ou la diffusion d'un

rapport. Ces recherches sont utiles au progrès des soins parce qu'elles permettent de trouver des nouveaux moyens pour mieux connaître ou traiter des maladies. Elles ne sont réalisées qu'à plusieurs conditions :

- être menées pour augmenter les connaissances médicales*
- être menées par des personnes compétentes*
- prendre toutes les mesures pour protéger les personnes qui se prêtent aux essais*
- les responsables de ces recherches doivent avoir accompli toutes les obligations légales et réglementaires nécessaires.*

Les recherches ne peuvent être entreprises que si les personnes qui s'y prêtent sont informées, volontaires, et ont donné leur consentement par écrit. Il ne s'agit en aucun cas d'un engagement. Autrement dit, il est possible à tout moment de se retirer de la recherche.

Le recherche clinique est souvent synonyme dans l'esprit du public d'essais de médicaments ou de nouveaux dispositifs médicaux.

Elle comporte d'autres dimensions :

- la comparaison entre plusieurs stratégies médicales*
- le recherche et l'évaluation de nouvelles thérapies cellulaires, géniques ou faisant intervenir des technologies de pointe*
- l'identification des mécanismes moléculaires ou cellulaires impliqués dans des pathologies humaines*
- l'observation sur des groupes importants de personnes pour mieux comprendre la part des facteurs génétiques ou ceux de l'environnement qui interviennent dans la cause ou les symptômes d'une maladie. »*

La recherche clinique constitue donc un trait d'union entre la recherche fondamentale (effectuée sur des échantillons cellulaires ou sur des animaux) et les soins de santé. La recherche clinique va permettre la mise au point de nouvelles stratégies diagnostiques, thérapeutiques et préventives et, ainsi, améliorer la connaissance d'une maladie, d'une méthode d'investigation ou d'un traitement. La recherche clinique peut se faire sur des patients ou sur des sujets sains. Elle peut ainsi donner lieu à des essais cliniques de traitements, de dispositifs médicaux, d'interventions chirurgicales ou de nouveaux médicaments, de la recherche en épidémiologie, en génétique, recherche à partir de dossiers, de banques de données ou de tissus, etc....

Il est important de préciser que les essais cliniques constituent une proportion importante de la recherche clinique effectuée. De même, un grand nombre de ces essais cliniques visent le

développement de nouveaux médicaments, bien que les essais cliniques puissent porter sur différents types d'intervention diagnostiques ou thérapeutiques.

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (99) définit la recherche clinique comme la recherche médicale appliquée aux soins, étant l'activité de génération et de validation scientifique d'une activité médicale innovante préalable à sa diffusion. Il s'agit d'une recherche effectuée chez l'homme malade ou non, dont la finalité est l'amélioration de la santé humaine et le progrès des techniques de soins dans le respect de la personnalité et de l'intégrité de chaque individu. Centrée sur l'hôpital et gérée par lui, elle constitue une recherche au lit du patient qui vient en complément des recherches institutionnelles, fondamentales ou expérimentales. Située en aval de la recherche fondamentale qui lui est totalement indispensable, elle utilise les nouveaux concepts et les nouveaux outils que cette dernière aura développés.

Ces diverses définitions positionnent clairement notre problématique dans le champ de la bioéthique. Il nous semble important de définir la bioéthique pour camper le décor de notre propos sur la recherche clinique.

3.1.1.2 - La bioéthique

Paul Ricoeur (105), dans sa préface du Code de Déontologie médicale écrit : « La bioéthique forme un ensemble constitué par « l'éthique médicale orientée vers la clinique et l'éthique médicale orientée vers la recherche, auxquelles s'ajoute la dimension légale ».

La bioéthique désigne un ensemble de recherches, de discours et de pratiques normatives, généralement pluridisciplinaires, ayant pour objet de clarifier ou de résoudre des questions à portée éthique suscitées par l'avancement et l'application des technosciences.

La bioéthique recouvre des recherches théoriques, les pratiques quotidiennes de professionnels de santé, des avis et déclarations d'institutions spécialisées et des lois qui les norment.

La bioéthique n'est pas à proprement parler, ni une discipline, ni une science, ni une éthique nouvelle. Selon Dominique Folscheid (53), il s'agirait de l'ensemble des problèmes éthiques posés à la biologie et à la médecine. Pour France Quéré (100), la bioéthique ne décrirait que la vocation même de l'éthique, qui est de se pencher sur la vie et ses problèmes.

La pratique et le discours de la bioéthique se situent à l'intersection de plusieurs sciences comme la médecine et la biologie, des sciences humaines et d'autres disciplines qui ne sont pas exactement des sciences comme l'éthique, le droit, la philosophie ou encore la théologie ou l'épistémologie.

La pluridisciplinarité soulève toujours des problèmes d'ajustement de langages entre spécialistes. D'abord, parce que les disciplines confrontées relèvent de domaines très différents du savoir. Ensuite, parce que les questions de bioéthique concernent des conflits de valeurs envisagés à partir d'horizons idéologiques pas nécessairement homogènes.

La bioéthique est donc le reflet du besoin d'une régulation démocratique des pratiques portant sur l'être humain.

Tous les problèmes de bioéthique, dès qu'ils sont posés en milieu ouvert comme l'est notre société pluraliste conduisent à une interaction communicationnelle forte. L'origine même des problèmes bioéthiques est à chercher dans la société pluraliste, ouverte. La plupart de ces problèmes sont suscités par une science et une technique indépendantes de tout dogme et développées dans une société laïque qui ménage un espace public neutre où les croyances communautaires et individuelles peuvent coexister et débattre du sens et de la valeur de la vie et de la mort.

La bioéthique désigne des discours et des pratiques :

- discours : monographies, thèses, articles, ouvrages collectifs qui ont généralement une dimension pratique, c'est-à-dire une visée normative destinée à induire des choix et donc à orienter l'action.
- pratiques : comités, commissions, conseils, collectifs divers, et aussi : fonctions, professions, expertises (bioéthicien, éthicien). La bioéthique est à la source de toute une série de nouvelles institutions, spécialement les comités et commissions d'éthique qui se sont multipliés au cours de ces deux dernières décennies du XX^e siècle, aux plans local, national et international. Ces institutions ont contribué à accentuer les dimensions juridiques et politiques du phénomène « bioéthique ».

La complexité de la bioéthique est triple :

- elle est à la croisée d'un grand nombre de disciplines
- elle est l'espace de rencontre, plus ou moins conflictuel, d'idéologies, de morales, de religions, de philosophies
- elle est un lieu d'enjeux importants pour un grand nombre de groupes d'intérêts et de pouvoirs constitutifs de la société civile : associations de patients, corps médical, industries pharmaceutiques et de technologies médicales....

Pour certains, la bioéthique n'est qu'un nouveau nom pour l'éthique médicale, confirmant par là que le pouvoir médical dans son monopole éthique traditionnel. Les autres décentrent ce monopole éthique en soulignant la nécessité et la légitimité d'une concertation pluridisciplinaire et pluraliste où de plus en plus de non-médecins ont leur mot à dire sur la « chose » biomédicale.

En réalité, l'avènement de la bioéthique reflète une mutation profonde de la nature et de la place de la médecine :

- parmi les sciences et les techniques : dès le XIX^e siècle, la médecine se fait science expérimentale ; dans la deuxième moitié du XX^e siècle, elle est devenue l'une des technosciences les plus « armées » technologiquement en se trouvant toujours davantage associée à d'autres technosciences (de la biologie aux nanotechnologies en passant par la cybernétique)
- dans la société : coût gigantesques sur la plan des applications et de la recherche ; présence dans des secteurs de plus en plus nombreux ; paramètre important de toute politique et de tout projet de société ; utilisation politique, portée économique
- dans la représentation philosophique générale de l'être humain et de la nature : pouvoir croissant d'intervention sur le vivant avec capacités toujours plus vastes de modifier des aspects essentiels de l'être humain ; multiplication des interventions et des recherches excédant la visée proprement thérapeutique.

La bioéthique décentre le point de vue médical dans la direction de la société, en tenant compte des mutations des sciences et techniques médicales et de la transformation de cette société où ces technosciences se développent. (69)

L'intervention de différentes disciplines dans ce concept de bioéthique explique la multiplicité des termes, chaque corps de métier ayant son propre langage.

Une seule définition, hors cadre législatif, de la *recherche biomédicale* par le CISMEF (Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones) dit qu'elle est la recherche concernant l'application des sciences naturelles, la biologie et la physiologie en particulier, à la médecine, et donne comme synonyme la *recherche clinique*. (25)

On peut considérer ces 2 termes équivalents.

Il semble se dégager le fait que « recherche clinique » appartienne au langage médical, alors que le terme « recherche biomédicale » appartienne au langage juridique.

Ces quelques définitions s'accordent pour dire que la recherche clinique est donc une recherche :

- effectuée chez l'homme,
- dont la finalité est l'amélioration de la santé humaine,
- dans le respect fondamental de la personne et de l'intégrité de chaque individu.

La définition du Professeur Hervé Allain (6) résume de façon concise la définition de la recherche clinique qui servira de base à notre travail :

« La recherche clinique est une activité médicale visant à améliorer la connaissance soit d'une maladie, soit d'une thérapeutique. Elle concerne l'être humain. Les études chez l'homme obéissent à une *technique* (méthodologie des études cliniques), à une *éthique* et à une *législation*. Ces études peuvent se dérouler soit en médecine de ville, soit dans les centres hospitaliers soit dans des structures de recherche agréées publiques ou privées. »

3.1.2 - Méthodologie de la recherche clinique

Le projet de recherche clinique naît d'une question que le clinicien se pose. Pour être justifié, un projet de recherche doit être pertinent, nouveau, faisable (nombre de sujets, contraintes technologiques, coût en temps et en argent, ambition du projet) et éthique (4 principes fondamentaux sont à respecter : principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche, principe du respect de la personne, principe de justice).

Chaque projet de recherche nécessite la conception d'un protocole qui va décrire la méthodologie utilisée dans l'étude proposée, de la justification aux objectifs, de l'hypothèse aux contraintes méthodologiques et éthiques, définissant les conditions de réalisation et son déroulement. (78)

Les étapes principales de l'élaboration du protocole sont :

- *Le ou les objectifs*

Il en existe quatre grands types concernant le pronostic, l'étiologie ou la causalité, la performance des tests diagnostiques, ou encore l'impact d'une intervention (thérapeutique, dépistage, prévention, éducation).

- *La justification de l'étude*

Elle nécessite une recherche bibliographique complète sur le sujet, afin d'identifier les faiblesses de l'information disponible sur la question qu'on se propose d'étudier.

- *La ou les hypothèses*

Chaque projet de recherche naît d'une question, elle-même sous-tendue par une hypothèse. Cette hypothèse signe la volonté et la possibilité de généraliser les résultats. Une hypothèse est une affirmation, sur une possible relation entre le(s) facteur(s) étudié(s) et le(s) critère(s) de jugement. Cette affirmation doit découler logiquement de l'argumentation contenue dans la justification.

- *Le type d'étude*

Le choix du type d'étude dépend des objectifs et de la question posée. Il existe deux grands types d'étude : les études descriptives et les études analytiques.

- *Les études descriptives* sont représentées par les études de prévalence dites transversales.

- *Les études analytiques* sont représentées d'une part par les études d'observation : études cas-témoin et études de cohorte et d'autre part par les études expérimentales, c'est-à-dire les essais cliniques avec ou sans comparaison avec un groupe témoin, avec ou sans répartition aléatoire (randomisés ou non), en simple ou double insu.

L'essai de référence est l'essai randomisé. On peut penser qu'il existe une hiérarchie entre les différents types d'études, avec l'essai randomisé situé au sommet. Cependant, on ne peut parler de bon ou de mauvais type d'étude sans prendre en compte la question à laquelle on essaie de répondre. Certains types d'étude conviennent mieux à certaines questions.

Le chercheur doit trouver la meilleure adéquation entre l'objectif de sa recherche et le type d'étude choisi, mais aussi le meilleur compromis entre un niveau de preuve optimal lié à un plan d'étude très complexe et la faisabilité du projet.

- *Le(s) facteur(s) étudié(s)*

Il se définit comme un événement, un état, une exposition ou une intervention susceptible, d'après l'hypothèse, d'être associé à un problème de santé, une maladie ou tout autre critère de jugement digne d'intérêt. Il s'agit donc d'une variable à mesurer.

- *Le(s) critère(s) de jugement*

Il se définit comme la situation ou l'événement supposé être le résultat du facteur étudié. Un critère de jugement est aussi une variable : c'est la variable dépendante, par rapport au facteur étudié, ce dernier étant la variable indépendante.

- Les biais et facteurs de confusion

Ce sont des facteurs qui vont modifier les effets du facteur étudié sur le critère de jugement. Le chercheur doit établir, lors de la rédaction du protocole, la liste des variables connues susceptibles de se comporter comme des facteurs de confusion, et choisir un type d'étude, ainsi qu'une stratégie d'analyse, pour contrôler leur éventuelle influence. C'est la contrainte des études d'observation. Celle-ci n'existe pas dans les essais randomisés qui offrent la possibilité de contrôler ces facteurs de confusion, du fait de la randomisation.

- Les sujets

La population étudiée et les sujets impliqués dans l'étude doivent être décrits avec présentation des critères d'inclusion, des critères de non inclusion et des critères d'exclusion.

- La taille de l'échantillon

L'échantillon doit être représentatif de la population à laquelle les conclusions de l'étude vont s'appliquer. La détermination de la taille de l'échantillon est un élément essentiel du protocole. D'elle dépend en partie la validité des résultats.

- L'analyse des données

Le protocole doit comporter une description des analyses statistiques programmées dans l'étude et leur justification. Les analyses statistiques sont de deux ordres :

- statistiques descriptives, qui analysent la distribution des variables
- statistiques analytiques, pour tester l'hypothèse originale et fournir des informations sur le caractère significatif de l'association mise en évidence entre les variables étudiées.

- Les implications éthiques

Au stade de la réalisation du protocole, les considérations éthiques mettent l'accent sur la protection de la personne. Elles découlent du respect des principes fondamentaux universels de l'éthique, indépendamment du cadre institutionnel :

- principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche

- principe de l'innocuité de la recherche : balance bénéfices/risques
- principe du respect de la personne
- principe de justice

Chaque protocole de recherche devra respecter des critères éthiques essentiels, tels que :

- l'évaluation de la balance bénéfices/risques
- la soumission du protocole à un Comité de Protection des Personnes (CPP) et à l'Autorité Compétente (AC).
- le recueil du consentement éclairé après information complète et adaptée

3.1.3 - Ethique de la recherche

3.1.3.1 - Définition de l'éthique

L'éthique ressortit à la philosophie morale. Les définitions de l'éthique peuvent être innombrables.

Pour la définir, on compare ou on oppose l'éthique à la morale. On dit pour les différencier que l'éthique est de l'ordre de la réflexion et que la morale est de l'ordre de l'obligation.

Les spécialistes de la philosophie morale ne s'entendent pas sur la répartition du sens de ces deux termes. L'étymologie est sans utilité dans la mesure où l'un des termes vient du latin et l'autre du grec, et où tous deux se réfèrent au domaine commun des mœurs.

Notre référence dans le domaine de l'éthique est le philosophe contemporain Paul Ricoeur (106). Ce n'est pas uniquement en hommage à ce grand philosophe qui nous a quitté en 2005 que notre travail rapporte sa conception de l'éthique, mais bien parce que cette conception force l'adhésion. Ricoeur conjugue l'éthique aux trois premières personnes. L'éthique ou plutôt la visée éthique a pour lieux l'action et l'interaction dans l'institution. Pour faire évoluer la morale, la visée éthique d'interrogation est nécessaire.

Ricoeur dit qu'il y a nécessité de disposer de ces deux termes, sans, forcément leur attribuer un ordre hiérarchique.

Selon lui, la morale est un concept qui a double fonction, celle de désigner d'une part la région des normes, autrement dit des principes du permis et du défendu, d'autre part, le sentiment d'obligation en tant que rapport d'un sujet face à des normes. Ricoeur tient à cette acception du concept de morale comme le point fixe, par rapport auquel il va fixer un emploi

au terme d'éthique. Ainsi, l'éthique, selon Paul Ricoeur (104) est un concept clivé à deux branches :

- l'éthique antérieure désignant l'amont des normes qui pointe vers l'enracinement des normes dans la vie et dans le désir : il s'agit de l'éthique fondamentale.
- l'éthique postérieure désignant l'aval des normes qui, elle, vise à insérer les normes dans des situations concrètes. Il s'agit des éthiques régionales, lieux de la sagesse pratique.

L'emploi du seul terme éthique désignant alors l'amont et l'aval du royaume des normes peut désigner tantôt quelque chose comme une méta-morale, une réflexion de second degré sur les normes, tantôt des dispositifs pratiques invitant à mettre le mot éthique au pluriel et à l'accompagner d'un complément : éthique médicale, éthique judiciaire, éthique des affaires.....

Le seul moyen de donner visibilité et lisibilité au fond primordial de l'éthique fondamentale est de le projeter au plan postmoral des éthiques appliquées. Cette nécessité de transfert de l'éthique antérieure aux éthiques postérieures est déjà présente chez Aristote (9), mais aussi chez Kant (75).

La morale, dans son déploiement de normes privées, juridiques, politiques, constitue donc la structure de transition qui guide le transfert de l'éthique fondamentale en direction des éthiques appliquées.

Dans son étude intitulée « *De la morale à l'éthique et aux éthiques* », Ricoeur (104) apporte un complément et un correctif à sa « petite éthique », où il s'attache à reformuler l'articulation des différents moments composant les deux axes, téléologique et déontologique, de son éthique. Il fait alors de la déontologie le « noyau dur » de toute l'entreprise éthique. C'est à partir de ce point focal que doivent être pensées, en amont, l'éthique fondamentale qui s'enracine dans le souhait, formulé dans *Soi-même comme un autre*, de « vivre bien avec et pour les autres dans des institutions justes » et, en aval, les éthiques appliquées qui, dans le cadre de jugements en situation s'inscrivant dans le tragique de l'action, tentent de dire et de faire le juste.

L'intention éthique, à son niveau le plus profond de radicalité, s'articule donc dans une triade où le soi, l'autre proche et l'autre lointain sont également honorés. (55)

L'éthique médicale s'inscrit de la même façon dans cette triade.

3.1.3.2 – L'éthique médicale

3.1.3.2.1 - Historique

Historiquement, l'éthique médicale n'est pas récente : dans l'Antiquité, un certain Hippocrate en parlait déjà. Plus proche de nous, dans les années 50, des théologiens comme Joseph Fletcher (52) réfléchissent sur l'éthique médicale du point de vue du patient. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la bioéthique, particulièrement américaine, a été d'abord une création de théologiens (J Fletcher, J.F. Childress, H. Jonas...) (69)

Dans les années 60, apparaît, aux Etats-Unis, le mouvement bioéthique. Ce mouvement de protestation s'inscrit dans le champ social, en interpellant scientifiques, juristes, philosophes et professionnels des sciences de l'homme et de la société. Les revendications de ce mouvement social complexe demandent plus de transparence, de dignité et de respect les uns envers les autres, de reconnaissance et d'humanité, notamment dans la relation médecin-patient. Le rapport Belmont (13) sera une des composantes du mouvement de bioéthique américain donnant lieu au principisme selon lequel tout acte et toute décision concernant un patient, doivent, avant toute mise en œuvre, être confrontés à une grille d'analyse permettant d'en établir, par ordre d'importance, *l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice*. Aux Etats-Unis, s'est alors développée une démocratie de type contractuel, dans laquelle toute limitation d'informations à l'une des parties s'avère impossible : il s'agit de transparence devant caractériser toute transaction. Dans cette démocratie contractuelle, tout peut se négocier, même les éléments et produits du corps humain. En France, par la mission de service public qu'assume tout établissement sanitaire, public ou privé, et par la loi, l'exercice de la médecine échappe encore à cette conception.

Hannah Arendt (8) dit qu'« il s'agit de la reconnaissance d'une activité qui a toujours existé. Les médecins ont toujours eu à penser les conséquences de leurs prescriptions ».

L'éthique médicale est avant tout un champ d'étude multidisciplinaire, un champ de recherche et un champ de pédagogie nécessaire pour réhumaniser une médecine devenue trop technicienne dans sa course au progrès. Cela passe par l'intégration des sciences molles (l'anthropologie, l'histoire de la médecine, sociologie des maladies, psychologie de la relation médecin-malade) dans le cursus médical, et rendre ainsi aux médecins une capacité d'éveil à leur finalité professionnelle et à leur visée humaine.

3.1.3.2.2 – Définition

L'éthique médicale est le souci de recherche, dans l'exercice de la médecine, d'un supplément d'humanité à l'égard des personnes malades, du souci d'une meilleure prise en charge de leurs souffrances, de leur espoirs en une intervention de cet autre, professionnel de santé, jusque dans l'arbitrage, en termes d'économie de santé, en fonction des capacités de la société

à délivrer des soins de qualité. Le professionnel de santé doit, en outre, du fait de l'apparition de nouvelles technologies et donc de leur application, mais aussi du changement des cadres de la société évoluer pour renouer sans cesse des liens sociaux adaptés. (64)

L'éthique médicale est une éthique de l'action, une éthique de la responsabilité, une éthique de la décision. Elle est tout le contraire d'une éthique de conviction. L'éthique médicale est dynamique, déstabilisante : elle doit se poser en anticipation ou en rétro-action pour faire évoluer la morale.

Selon Ricoeur (104), l'éthique médicale appartient au domaine des éthiques postérieures appliquées situées en aval de la région des normes où se redéploie la sagesse pratique. Elle va viser à insérer les normes, la morale, ou encore la déontologie dans des situations concrètes. L'éthique médicale est une vertu intellectuelle, une phronésis, une sagesse pratique qui, selon la théorie aristotélicienne est la capacité et l'aptitude à discerner la droite règle dans les circonstances difficiles de l'action. La phronesis, c'est aussi la capacité de confronter son désir de connaissances à la raison. Il doit ordonner et contrôler ce désir positif tout en combattant la violence qu'il contient en lui : « primum non nocere » (non malfaisance du rapport Belmont).

L'acte médical comporte la formation du jugement et la prise de décision. Il s'agit de passer d'un savoir constitué de normes et de connaissances théoriques à une décision concrète en situation : la prescription médicale. Cette application s'opère dans le jugement singulier à partir d'une souffrance. Cette souffrance va susciter la demande de soins et la conclusion du pacte de soins entre tel malade et tel médecin. Ce pacte de soins est placé sous différentes règles :

- des règles morales rassemblées dans le Code de Déontologie médicale, comme l'obligation du secret médical, le droit du malade à savoir la vérité de son cas, l'exigence du consentement éclairé
- des règles ressortissant au savoir biologique et médical et que le traitement en situation clinique met à l'épreuve de la réalité
- des règles administratives régissant au plan de la santé publique le traitement social de la maladie.

Tel est le triple encadrement de l'acte médical concret aboutissant à une décision concrète, la prescription et, d'un plan à l'autre, le jugement, la phronesis médicale.

L'éthique médicale donne visibilité et lisibilité à la sollicitude, appartenant à l'éthique fondamentale, qui demande que secours soit porté à toute personne en danger. Mais cette

sollicitude n'est rendue manifeste qu'à travers le crible du secret médical, du droit du malade à connaître la vérité et du consentement éclairé, et de toutes règles qui confèrent au pacte de soins les traits d'une déontologie appliquée.

L'éthique médicale a pour lieu l'action (réalisée selon le mode de l'excellence, adaptée à chaque situation), plus encore l'interaction responsable, dans l'institution.

L'action de soigner ne peut se faire sans conscience et sans les références de la morale : l'obligation, l'évaluation et la compassion.

Les soignants ont à bien connaître leurs pratiques : ils doivent savoir manier l'autocritique pour évaluer leurs pratiques. Ils doivent aussi rester vigilants et sachant anticiper sur les conséquences de leurs actes : principe de *responsabilité* et de *précaution* (au sens de prudence). L'éthique médicale est bien une éthique de la responsabilité. Il s'agit là d'une responsabilité moins dépendante de l'idée de l'obligation que dans les différents usages courant ou juridique. Ricoeur a tenté de reconstruire, dans le cadre de la théorie de l'action, un concept de l'idée de spontanéité libre en retenant la théorie de l'ascription qui ressortit à la philosophie du langage. L'ascription est un terme qui désigne l'opération prédicative d'un genre unique consistant à attribuer une action à quelqu'un. Cette théorie de l'ascription permet de considérer le rapport entre l'action et l'agent comme l'attribution de prédicats spécifiques à des particuliers de base spécifiques, sans considération du rapport à l'obligation morale, et du seul point de vue de la référence identifiante à des particuliers de base.

L'éthique médicale doit amener la décision médicale comme un passage à l'action raisonnable, après avoir procédé à une délibération personnelle et collective, c'est-à-dire après s'être soumis à une éthique de la discussion. (61)

L'éthique médicale apporte au soignant prudence et vertu, en tenant compte de la complexité de chaque situation. Elle lui permet de statuer sur le moindre mal.

L'éthique médicale, c'est aussi ressentir de la compassion. En s'ordonnant autour de l'amour, la compassion est le lieu de la sollicitude, mais aussi le moyen de transgresser la norme.

L'éthique médicale peut avoir des implications différentes, selon que le médecin se trouve dans une pratique de soin ou dans une pratique de recherche. La différence de nature entre les sciences cliniques et les sciences de recherche appliquées en médecine fait que la position dans l'ordre de la connaissance n'est pas la même. Dans les premières, l'expérience a validé des pratiques qui répondent, précisément, à la demande du patient venu en consultation médicale. Dans les secondes, c'est le médecin qui, n'ayant pas validé ses pratiques, les

expérimente et cherche un volontaire pour cela. Dans ce cas, le « savoir » n'est pas le moyen adapté dont le médecin va se servir pour soigner, sa finalité étant de le constituer.

C'est en cela que l'éthique de soins est différente de l'éthique de la recherche.

3.1.3.3 - Ethique de la recherche

3.1.3.3.1 - La responsabilité éthique du chercheur

La recherche et l'éthique interagissent. Elles s'influencent l'une l'autre. Elles co-évoluent, chacune représentant, à tour de rôle, l'environnement nouveau dans lequel l'autre va se modifier.

La réflexion éthique représente une dimension intrinsèque de l'activité de recherche : le questionnement éthique devrait débiter non pas au moment du développement des applications techniques, concrètes de la science, mais le plus en amont possible, au moment même où s'élaborent les projets et les programmes de recherche. (67)

La démarche éthique procède, par nature, d'un questionnement, d'une recherche approfondie. Elle se situe donc au principe même de la vocation et des missions du chercheur. (67)

A l'excellence de la pratique scientifique doit correspondre une rigueur de la démarche et du jugement critique, faute de quoi l'incertitude, les peurs, la défiance pervertissent la perception sociale d'une démarche alors contestée.

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme » disait Rabelais il y a 5 siècles. (101)

Il s'agit de l'engagement éthique de la communauté des chercheurs, illustrant leur capacité d'être à l'écoute de l'autre, de l'accueillir, et de le placer au cœur de la démarche de recherche. Il relève d'une conception de la vie démocratique, en termes de respect et de dignité de la personne, de justice dans l'accès au bénéfice de la connaissance, de promotion dans l'affirmation de ses valeurs et de ses droits.

Le progrès social ne peut se concevoir que dans le respect d'une éthique scientifique rigoureuse.

« Les scientifiques ne peuvent avoir pour seule obligation que celle de rendre public le résultat de leurs recherches, laissant aux politiques et au public le soin d'en faire ce qu'ils veulent » Joseph Rotblat, prix Nobel de la paix en 1995.

Tout chercheur, en tant que citoyen, est comptable de ses propres actions face à la société (67).

3.1.3.3.2 - *L'éthique de la recherche : la protection de la personne*

Quand on parle de l'éthique de la recherche, c'est de la question de la protection des personnes dans les pratiques de recherche qu'on aborde le plus fréquemment.

Elle découle de l'application des principes fondamentaux de l'éthique à toute recherche clinique impliquant des personnes humaines. Quatre grands principes peuvent être individualisés :

- le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche
- le principe de l'innocuité de la recherche, avec mise en balance du bénéfice et du risque.
- le principe du respect des personnes: le sujet impliqué dans un protocole de recherche doit rester un collaborateur libre et autonome. Cela implique la nécessité de l'obtention d'un consentement éclairé sur la base d'une information complète et adaptée.

Ce principe met l'accent sur le respect du caractère privé et confidentiel des données dans certaines situations de recherche, liées à la fois à l'objectif et à l'état du sujet participant à l'étude. Ces données peuvent être détournées de leur objectif primitif si elles sont portées à la connaissance d'autorités judiciaires, d'assurances, de banques ou même de proches.

- le principe de justice: les bénéfices et les risques de la recherche médicale doivent être équitablement assumés et distribués.

Au stade de la réalisation du protocole, les considérations éthiques mettent l'accent sur le respect de la personne et le principe de minimalisation du risque, avec la garantie de l'obtention d'un consentement éclairé.

3.1.4 - La législation de la recherche clinique

3.1.4.1 - Ethique et droit

Pour beaucoup de juristes, le terme « éthique » n'est rien d'autre que la morale, avec distinction entre la notion d'éthique collective générée par un groupe et celle d'éthique individuelle, fruit d'une conscience individuelle. Les juristes considèrent le plus souvent que la recherche n'est pas méta-juridique.

Intuitivement, on pressent que l'éthique n'est pas indifférente au droit mais qu'elle n'est pas, non plus, consacrée par lui. L'éthique ne joue aucun rôle comme source formelle de règles juridiquement reconnues. Pour autant, l'éthique exerce une influence importante, quoiqu'indirecte, sur le contenu substantiel de la règle de droit : elle inspire en effet cette règle en amont (avant la production de la norme législative, réglementaire, internationale, ...)

ou participe à sa mise en œuvre en aval (l'argument éthique pourra être pris en compte par le juge chargé de trancher un différend). L'éthique ne joue ainsi aucun rôle formel autonome, mais elle est dotée d'un rôle substantiel considérable. A ce titre, on regrettera que les lois relatives au statut du corps humain votées en 1994 soient désignées comme des lois « bioéthiques » car l'expression atteste une singulière confusion des genres.

L'éthique inspire, par divers processus, la règle de droit. Ainsi, le Comité Consultatif National d'Éthique joue un rôle considérable dans le processus normatif, influençant en amont la production des normes et agissant en aval sur leur mise en œuvre. Le questionnement éthique peut susciter la réflexion juridique et, ainsi, le cas échéant, conduire à une réforme du droit existant. Surtout, l'argument éthique est important dans la détermination de la réponse apportée par le système juridique à telle ou telle difficulté. La raison qualitative de cette inspiration réside dans le fait que le droit consacre assez souvent les mêmes valeurs que l'éthique retient et sur lesquelles l'argument éthique repose. La raison quantitative de cette inspiration tient au fait que l'argument éthique bénéficie parfois d'un poids, dans une société démocratique, tenant moins à sa valeur intrinsèque qu'au poids de ceux qui l'invoquent. Ce poids de l'argument éthique peut être lié au fait qu'il est partagé par le plus grand nombre, soit au fait qu'il est défendu par des groupes de pression influents dans la société. On peut comprendre que le droit d'une société démocratique ne puisse que malaisément être en opposition avec les croyances du plus grand nombre, avec la morale dominante, et qu'il est assez naturel que les valeurs correspondant à l'éthique majoritairement partagée aient plus de chance d'être retenues par l'ordre juridique que celles qui ne sont adoptées que par le plus petit nombre.

L'éthique peut jouer un rôle d'inspiration en amont des règles juridiques édictées, lors du travail prénormatif, les arguments que la discussion a permis de dégager dans l'ordre éthique pouvant fort bien convaincre les pouvoirs publics chargés de faire la règle de droit. Il peut y avoir reprise pure et simple de la règle éthique par la norme étatique. Cette intégration de la norme éthique dans la norme étatique peut aussi bien être le fait de la loi que du règlement, des normes nationales que des normes internationales. Une telle possibilité d'intégration explique l'importance déterminante du stade prénormatif et confère aux organismes investis d'une fonction de réflexion éthique un rôle considérable : le CCNE, le comité directeur pour la bioéthique, l'Académie de médecine pèsent sur les choix politiques ultérieurs.

L'éthique peut jouer un rôle d'inspiration en aval des règles juridiques édictées, lors de leur application. L'éthique peut influencer le juge lors du règlement d'un litige.

3.1.4.2 – Ethique judiciaire

L'éthique judiciaire est, au même titre que l'éthique médicale, une éthique régionale, une éthique appliquée appartenant à l'éthique postérieure, selon la théorie de Ricoeur (104) qui définit l'éthique comme un concept clivé.

Paul Ricoeur a mis en lumière le parallélisme frappant entre l'ordre médical et l'ordre judiciaire qui tendent à se rejoindre « dans quelque chose comme une thérapeutique des corps et du corps social ». Ainsi, il trouve une « parenté phronétique » entre les deux éthiques appliquées que sont l'éthique médicale et l'éthique judiciaire. L'analogie formelle remarquable se situe au niveau de la formation du jugement et de la prise de décision. Des deux côtés, il s'agit de passer d'un savoir constitué de normes et de connaissances théoriques à une décision concrète en situation : la prescription médicale d'un côté, la sentence judiciaire de l'autre. Cette application s'opère dans le jugement singulier. La différence des situations est pourtant considérable : du côté médical, c'est la souffrance qui suscite la conclusion du pacte de soins. Du côté judiciaire, la situation initiale typique est le conflit qui suscite la demande de justice et trouve dans le procès son encadrement codé. La progression du jugement est semblable de part et d'autre, mais les deux actes terminaux que sont la prescription médicale et la sentence judiciaire sont très différents.

Dans le cadre du procès judiciaire, il y a mise à nu des opérations d'argumentation et d'interprétation qui conduisent à la prise de décision finale, la sentence. Ces opérations sont réparties entre des protagonistes multiples et régies par une procédure rigoureuse. Mais, comme dans le jugement médical, l'enjeu est l'application d'une règle juridique à un cas concret, le litige en examen. L'application consiste à la fois dans une adaptation de la règle au cas, à travers la qualification délictueuse de l'acte, et du cas à la règle, par le biais d'une description narrative tenue pour véridique. L'argumentation qui guide l'interprétation tant de la norme que du cas, puise dans les ressources codifiées de la discussion publique. Mais la décision reste singulière : tel délit, tel accusé, telle victime, telle sentence. Celle-ci tombe comme la parole de justice prononcée dans une situation singulière.

La prise de décision aboutissant à la sentence dans le cadre du procès judiciaire incarne dans une formulation concrète de l'idée de justice qui ressortit au souhait de vie bonne. Dans le souhait de « vivre bien, avec et pour les autres, dans des institutions justes » dans lequel s'enracine l'éthique fondamentale, l'éthique médicale s'autorise du second terme de la séquence, en donnant visibilité et lisibilité à la sollicitude. L'éthique judiciaire trouve dans le vœu de vivre dans des institutions justes la requête qui relie l'ensemble des institutions judiciaires à l'idée de vie bonne. C'est ce souhait de vivre dans des institutions justes qui

trouve visibilité et lisibilité dans la parole de justice prononcée par le juge dans l'application des normes.

Ce parallélisme illustre bien le transfert de l'éthique fondamentale en donnant visibilité et lisibilité de certains de ses traits par projection au plan postmoral de chacune de ces éthiques appliquées. Ce transfert se fait par le passage au crible de la norme, qu'elle soit déontologie ou loi, ressortissant au noyau dur de la moralité privée et publique.

3.1.4.3 - Statut juridique de la recherche

La recherche a un statut assez flou dans notre société contemporaine. Pour de nombreux chercheurs, la recherche relève d'une liberté qui devrait rester absolue, les seules limites acceptables procédant de l'avis des pairs. La recherche se prêterait donc à une auto-régulation extra-juridique mais elle serait soustraite au droit.

La recherche scientifique est une activité humaine qui a des retombées considérables, tant sur les intérêts privés que sur l'intérêt général. Ceci explique que la recherche soit une activité saisie par le droit qui, en même temps qu'il affirme la liberté de la recherche, apporte à cette liberté diverses limites.

La recherche est une liberté protégée par diverses sources juridiques, nationales, ou internationales : les articles 4, 10, 11 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789, l'article 27 de la Déclaration universelle des droits de l'homme de 1948, l'article 9 de la Convention européenne des droits de l'homme et du citoyen, la Déclaration universelle sur le génome de 1997, les articles 1, 2, 15 de la Convention pour la protection des droits de l'homme et la biomédecine, dite convention d'Oviedo de 1997. (77)

Cette liberté admet des limites, difficiles à déterminer précisément car l'accord ne règne pas, en doctrine, sur la qualification de cette liberté, son fondement, sa portée.

En premier lieu, il semble que ces limites tiennent principalement au fait que la recherche n'est pas que « pensée », mais qu'elle est aussi exploration, « action ». Si, dans l'ordre de la pensée, on conçoit mal qu'une limite puisse être apportée à la liberté de la recherche, en revanche, dans l'ordre de l'action, on peut aisément comprendre que cette liberté puisse être limitée.

En deuxième lieu, deux sortes de considérations justifient de telles limites :

- les unes tiennent à la protection des intérêts privés : dès lors que la personne qui se prête à la recherche biomédicale prend un risque, l'encadrement de cette recherche semble inévitable.

- les autres limites procèdent de la nécessaire protection de l'intérêt général : tel est d'ailleurs le point de vue de la plupart des textes qui reconnaissent la liberté de la recherche.

En dernier lieu, la source de ces limites semble bien être l'Etat lui-même. Même si la communauté scientifique génère un certain nombre de règles, de nombreuses limites procèdent du droit étatique. En outre, celles qui émanent de la collectivité scientifique ne sont juridiquement sanctionnées qu'après avoir été directement ou indirectement reprises par les règles juridiques étatiques ou internationales. (67)

3.2 - L'odontologie et ses particularités

3.2.1 - Historique de l'odontologie

Il y a 40 ans, sont créées les Ecoles Nationales de Chirurgie Dentaire (ENCD) (décret 65801 du 22 septembre 1965) dotées d'un statut hospitalo-universitaire (décret 65803 du 22 septembre 1965). La fin des mesures transitoires est fixée au 31 décembre 1970. Les conséquences sont l'uniformisation des structures d'enseignement de l'odontologie et la suppression des Instituts Dentaires des Facultés de Médecine et des Ecoles Privées. L'odontologie s'impose en tant qu'activité médicale majeure, sans renoncer à sa spécificité.

Les événements de mai 1968 bousculent l'ensemble des structures universitaires en France. Ces bouleversements ont un effet bénéfique sur l'intégration universitaire des ENCD et leur accession au statut de Faculté de Chirurgie Dentaire, administrativement indépendante des Facultés de Médecine mais rattachées à des universités pluridisciplinaires.

L'arrêté ministériel d'avril 1969 affirme : « L'art dentaire comporte la pratique du diagnostic et du traitement des maladies des dents, de la bouche et des maxillaires ». La loi de décembre 1971 reconnaît la chirurgie dentaire un droit de prescription plein et entier puisqu'elle précise que « les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les médicaments nécessaires à l'exercice de l'art dentaire ». L'Organisation Mondiale de la Santé prend en compte, dans ses définitions de l'odontologie, des paramètres psychosociaux des patients en intégrant les principes d'éthique de l'American Dental Association (ADA) modifiés en 1998 : « L'obligation professionnelle première du chirurgien-dentiste doit être le service au patient. La qualité et l'opportunité des soins doivent être compatibles avec l'état clinique du patient tout en considérant ses besoins et ses desiderata, la compétence du praticien et son efficacité à délivrer les soins sont des aspects importants de cette obligation ».

L'enseignement clinique et théorique ont été organisés en premier. Puis, les enseignements de troisième cycle ont également été structurés, puis les outils de recherches (laboratoires). Ce troisième cycle d'enseignement et de recherche prenant le nom de Doctorat de troisième cycle en Sciences Odontologiques (DSO) voit le jour par arrêté du 29 août 1972. De 1984 à 1988, une série de trois textes, comportant la loi du 26 janvier 1984 relative à l'enseignement supérieur, le décret du 5 juillet 1984 relatif aux diplômes nationaux de l'enseignement supérieur et l'arrêté du 3 novembre 1988 relatif aux études doctorales, uniformise les procédures, les doctorats et les titres requis pour devenir professeur des universités françaises, quelle que soit la discipline. Ces textes créent les diplômes d'études approfondies (DEA) d'une durée de un ou deux ans, et l'habilitation à diriger les recherches (HDR) pour l'ensemble des disciplines universitaires. On retrouve les mêmes diplômes pour le recrutement des enseignants (DEA, Doctorat d'Université, HDR) et les mêmes statuts pour les praticiens hospitalo-universitaires. Ces mesures ont été déterminantes sur la quantité et la qualité des étudiants et des enseignants en odontologie formés à la recherche et par la recherche. Pendant toute cette période, seules deux unités INSERM associées à des facultés de Chirurgie Dentaire sont reconnues sur le plan national et international.

Aujourd'hui, la France est dotée de 16 Facultés de chirurgie dentaire dont 2 en Ile de France dépendantes de deux universités différentes, Paris V et VII, et une dans chaque université de Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Reims, Rennes, Strasbourg et Toulouse. Dans ces seize Unités de Formation et de Recherche (UFR) d'Odontologie sont enseignées neuf disciplines : biologie, biomatériaux, épidémiologie, chirurgie buccale, odontologie conservatrice, odontologie pédiatrique, parodontologie, prothèse et orthopédie dento-faciale.

La recherche clinique a toujours fait partie de l'activité de recherche de l'odontologie. Malheureusement, les bases méthodologiques les plus fréquemment utilisées faisaient plus souvent appel à l'empirisme qu'à la pratique factuelle.

L'odontologie étant une spécialité médicale à part entière, la pratique basée sur des niveaux de preuve s'applique également à l'odontologie.

L'odontologie factuelle également appelée Evidence-Based Dentistry (EBD) est d'apparition bien postérieure à l'EBM. Effectivement, nous constatons l'apparition des premières revues d'EBD telles que *Evidence-based dental practice* ou encore *Evidence-Based Dentistry* en 1999. L'ambition de l'EBD est de permettre l'intégration à l'expertise de l'odontologiste des meilleures preuves issues d'une recherche méthodique pour sa pratique clinique quotidienne.

(54) Les bonnes études de recherche clinique sont malheureusement trop rares et sont le fait de quelques équipes très impliquées dans la recherche clinique ou l'épidémiologie.

Une tendance émerge, cependant, vers la pratique fondée sur les preuves, plutôt que sur des opinions. On observe, de plus, une augmentation de la production des publications de recherche en odontologie.

Cependant quel est le niveau de cette recherche clinique ? Sur quelles bases s'appuient les concepts thérapeutiques ? Les considérations éthiques sont-elles intégrées dans les protocoles de recherches cliniques ? Les concepts de la convention d'Helsinki (révision d'Edimbourg 2000) (10) sont-ils intégrés dans les études cliniques internationales ?

3.2.2 - Présentation de l'odontologie dans le système hospitalo-universitaire français

3.2.2.1 - Effectif des personnels hospitalo-universitaires

Le personnel hospitalo-universitaire titulaire en odontologie est au nombre de 543 pour 5424 en médecine. Le rapport PU-PH/MCU-PH en médecine est de 2, alors qu'en odontologie il est inversé. Il est de l'ordre de 0,26 soit 3,8 MCU-PH pour 1 PU-PH.

Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire	Nombre de titulaires (2004)			Nombre de non titulaires (2004)
	PU-PH	Pr 1er Grade	MCU-PH	AHU
BORDEAUX	5	2	31	24
BREST	2	0	10	11
CLERMONTFERRAND	6	1	18	18
LILLE	7	2	25	27
LYON	8	2	29	29
MARSEILLE	8	1	32	34
MONTPELLIER	7	1	24	29
NANCY	4	2	18	21
NANTES	8	0	21	20
NICE	6	0	14	19
PÄRIS VII	12	4	45	40
PARIS	11	4	54	69
REIMS	7	1	18	18
RENNES	7	1	20	21
STRASBOURG	7	0	22	21
TOULOUSE	8	3	25	28
TOTAL	113	24	406	429

- Le statut des MCU-PH : à l'issue du concours, le MCU-PH, par usage, plus que par dispositions strictement statutaires, sauf lorsqu'il est issu de l'internat, intègre ses fonctions à temps partiel hospitalier. Une grande disparité existe entre les différents CHRU et le traitement des demandes de temps plein se fait au cas par cas, ce qui représente pour les facultés et leur stratégie de recrutement un handicap. Lorsque le temps plein n'est pas accordé la première année, dès la titularisation du MCU-PH, le candidat s'engage rapidement dans une activité libérale difficilement réversible. Concilier la recherche avec l'activité libérale, l'enseignement et l'activité de soin hospitalier devient alors mission impossible. Aujourd'hui en France, 76% des MCU-PH en odontologie sont à temps partiel avec une grande disparité entre les différentes facultés. Un protocole d'accord entre le CHRU et les facultés qui fixerait le pourcentage des temps plein devrait être établi, à l'instar du CHRU de Strasbourg qui limite les MCU-PH temps partiel à 30 %. Le temps partiel constitue également un handicap pour les MCU-PH qui, pour postuler aux emplois de PU-PH, doivent satisfaire aux conditions de mobilité d'une année et à l'HDR. Le statut des MCU-PH devrait donc être adapté pour permettre l'ouverture des emplois hospitaliers à temps plein ou à temps partiel. En ce qui concerne le recrutement des MCU-PH, les CNU devraient exiger un projet de recherche au même titre que le projet pédagogique et le projet hospitalier, ce projet de recherche s'inscrivant dans la politique et la stratégie de recherche de la faculté et préalablement validé par le directeur du laboratoire labellisé dans lequel s'inscrit le projet.

- Le statut des PU-PH : aujourd'hui, on dénombre 113 PU-PH en odontologie par rapport à 3671 PU-PH en médecine. Ce nombre reste très insuffisant pour assurer la direction de la recherche, les différentes tâches administratives, universitaires et hospitalières (CNU, chefferie de service, décanat, commissions, conseils locaux ou nationaux, ...). Un réajustement des emplois PU-PH demeure à ce jour un objectif urgent. La recevabilité des candidatures à un emploi de PU-PH est notamment conditionnée par l'obtention d'une HDR et la validation d'une année de mobilité qui peut être effectuée dans un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

3.2.2.2 - Les missions

Les trois missions qui sont statutairement dévolues au personnel hospitalo-universitaire odontologiste français sont l'enseignement, le soin et la recherche. Ces missions, aussi bien universitaires qu'hospitalières, convergent toutes vers un seul objectif : l'amélioration *in fine*

de la qualité des soins dispensés au patient. La qualité de la recherche est intimement liée, tant à la qualité des soins dispensés au malade qu'à la qualité de la formation dispensée aux professionnels et futurs professionnels. Elle est à ce titre un marqueur d'excellence.

3.2.2.2.1 - L'enseignement

3.2.2.2.1.1 - Les réformes

L'année 1994 apparaît comme une année charnière dans la formation initiale des chirurgiens dentistes, avec l'arrêté du 27 septembre 1994 relatif aux études en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Chirurgie Dentaire, et le décret N°94735 du 19 août 1994 qui crée l'internat en odontologie. L'arrêté du 27 septembre 1994 prévoit la mise en place des cycles suivants :

- un premier cycle de 2 ans (PCEO1, PCEO2)
- un deuxième cycle de 3 ans
- un troisième cycle comportant :
 - soit une sixième année, un troisième cycle court, voie suivie par la plus grande majorité des étudiants
 - soit trois années pour les étudiants reçus au concours d'internat en odontologie

La deuxième année du premier cycle et la première année du deuxième cycle sont les années dites « pré-cliniques ». Outre les enseignements fondamentaux, la formation est essentiellement axée sur la préparation des étudiants à la pratique clinique et s'attache au caractère professionnalisant des études odontologiques. La transversalité des enseignements est un objectif fort de la mise en place de cette réforme.

Pendant les deuxième et troisième années du second cycle, les étudiants qui ont acquis par le décret N°99-1111 du 27 décembre 1999 le statut d'étudiants hospitaliers, participent directement à l'activité hospitalière. Leur acquis clinique est sanctionné par le Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique (CSCT) et validé par un examen à la fin de la troisième année du second cycle.

A l'issue du second cycle, après validation du CSCT, les étudiants sont autorisés à faire des remplacements (décret N° 99852 du 1^{er} octobre 1999 modifiant le décret N°94120 du 4 février 1994 pris pour l'application de l'article L 359 du code de Santé Publique et relatif à l'exercice de la médecine et de l'art dentaire pour les étudiants en médecine et en chirurgie dentaire).

Le troisième cycle court, tel que le définit l'arrêté du 27 septembre 1994 « est consacré à

l'approche globale du patient et à la préparation à l'exercice autonome de la profession ». Cette sixième année d'études doit permettre à l'étudiant de soutenir sa thèse d'exercice.

L'internat généraliste en odontologie, d'une durée de 3 ans, est sanctionné par l'attestation d'études approfondies (AEA). L'interne peut soutenir sa thèse d'exercice après deux semestres validés. Les passerelles, mises en place par les arrêtés du 28 août 1995 et du 26 février 1998, permettent aux internes un accès aux formations de spécialités en orthopédie dento-faciale et en chirurgie buccale.

L'internat doit permettre l'accès aux carrières hospitalo-universitaires, avec l'autorisation d'exercice à temps plein pour les AHU, anciens internes. Le « Conseil Scientifique des Concours d'Internat », dans son analyse, montre que l'internat a été détourné de ses premiers objectifs en servant de passerelle pour la spécialité de l'orthopédie dento-faciale à environ 30% des internes, contournant ainsi le concours d'accès à la première année de cette formation.

L'année de recherche pour les internes qui constitue un véritable tremplin pour accéder à la carrière hospitalo-universitaire concerne un nombre très réduit d'odontologistes en raison du quota non adapté par rapport au nombre de postes d'internes ouvert par an. Une Commission Permanente Odontologie a été créée par la tutelle hospitalière en octobre 2004. Cette commission a pris en main les réflexions sur l'internat en général, sur l'année recherche en particulier et sur la mise en place d'un internat qualifiant et d'un assistantat recherche et clinique débouchant sur des postes d'enseignants.

L'arrêté du 25 mai 2005 modifie l'arrêté du 27 septembre 1994, avec une ouverture sur la formation LMD et un dispositif renforcé sur la pratique professionnelle, les actions de prévention, d'intérêt général ou de santé publique.

Les stages d'initiation à la recherche d'un volume horaire de 100 heures concernant les étudiants dès la première année du premier cycle et jusqu'à la troisième année du second cycle sont à généraliser dans toutes les facultés. Ces stages, effectués dans un laboratoire labellisé, donnaient l'équivalence d'un certificat de maîtrise pour valider la MSBM. Aujourd'hui, ces stages sont pris en considération dans la validation du M1 dans le cadre des masters.

L'implication des enseignants en odontologie dans la formation LMD ne se limite pas qu'aux stages d'initiation et à la recherche. Ils participent directement aux masters, mis en place par le secteur Santé des Universités. Tous les laboratoires labellisés font partie des Ecoles Doctorales et sont partie prenante de plusieurs masters (M2) aussi bien au niveau de l'enseignement que de la formation à, et par la recherche. Les étudiants accueillis dans ces différents laboratoires sont issus de l'odontologie mais aussi d'autres spécialités (médecine,

chimie, physique, biologie,...)

Demeurent, sous la responsabilité des facultés d'odontologie, les diplômes de troisième cycle que sont les CES de groupe A et de groupe B. La modification de ces diplômes mis en place par l'arrêté du 2 mai 1974, se fait encore attendre.

Le Certificat d'Etudes Cliniques Spéciales Mention Orthodontie (CECSMO) reste, à ce jour en France, la seule spécialité reconnue en odontologie pour une moyenne de 7 spécialités reconnues dans les autres pays européens. Paradoxalement, en médecine, on observe en France une sur-spécialisation avec 54 spécialités et une sous-spécialisation, comparativement aux 18 spécialités en moyenne dans les autres pays européens.

3.2.2.2.1.2 - Les volumes horaires

Volumes horaires d'enseignement fixés par l'arrêté du 27 septembre 1994 modifié, relatif aux études en vue du diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire.

Année / Cycle d'Etude	Volume Horaire Global	Enseignements Fondamentaux et/ou Théoriques	Travaux Pratiques et/ou Cliniques
1ère année du 1er cycle 1ère année du 2ème cycle	Minimum 1000h Maximum 1100h	Minimum 200h Maximum 300h	Minimum 800h Maximum 900h + 100h de stage clinique d'initiation aux fonctions Odontologiques
2ème et 3ème années du 2ème cycle	Minimum 2000h Maximum 2200h	Minimum 1000h Maximum 1100h	Minimum 1000h Maximum 1100h
3ème cycle court	Minimum 850h	Minimum 400h	Minimum 450h

Les réformes qui se sont succédées au cours des dernières années ont eu pour effet d'accroître la durée des études, le volume de l'enseignement qui s'effectue plus volontiers sous forme de travaux dirigés et par conséquent mobilise plus d'enseignants. Les travaux pratiques pré-cliniques et l'enseignement clinique nécessitent un fort encadrement qui constitue un véritable compagnonnage accaparant pour les enseignants qui restent peu disponibles pour la recherche. Le CHRU a tendance, dans ses tableaux de service, à ne prendre en considération que l'activité de soin alors qu'il revendique la formation et la recherche comme faisant partie

de ses missions.

1.2.2.2.1.3 - Evolution du Numerus Clausus

FACULTES	2003	2004	2005	2002/2005
BORDEAUX	62	68	70	+11= 19%
BREST	16	18	19	+7= 58%
CLERMONTFD	45	50	53	+11= 26%
LILLE	61	67	70	+12= 21%
LYON	68	74	76	+11= 17%
MARSEILLE	57	63	66	+12= 22%
MONTPELLIER	47	51	54	+9= 20%
NANCY	49	53	56	+10= 22%
NANTES	53	58	61	+11= 22%
NICE	28	30	32	+6= 23%
PARIS V	88	95	97	+10= 12%
PARIS VII	69	75	77	+10= 15%
REIMS	48	53	56	+11= 24%
RENNES	45	49	52	+10= 24%
STRASBOURG	49	54	57	+11= 24%
TOULOUSE	56	61	65	+12= 23%

Le *numerus clausus*, à la demande de la profession, est en augmentation depuis 2003; il a évolué de 800 à 977 en 2005, ce qui représente une augmentation de 22%. Cette augmentation du nombre d'étudiants, qui va se poursuivre, se fait sans aucune mesure d'accompagnement en moyens humain et technique. Cette évolution du *numerus clausus* augmente les charges d'encadrement et de formation des futurs professionnels et, par conséquent, réduit la disponibilité des enseignants pour les activités de recherche.

3.2.2.2.2 - *La clinique*

Dans les 16 villes dotées d'une faculté de Chirurgie Dentaire, on retrouve un ou plusieurs service d'odontologie. A cela, se rajoutent les services d'odontologie de Nîmes, de Metz et de Dijon.

Ces services se donnent plusieurs missions complémentaires qui s'inscrivent pleinement dans la nouvelle gouvernance : missions d'enseignement, de recherche, de recours et d'innovation (MERRI) :

- assurer pleinement leur rôle en santé publique
- assurer, en association avec les UFR, la formation des chirurgiens dentistes, la formation médicale continue et participer à des projets de recherche clinique
- organiser les activités de recours en rapport avec la spécificité de l'odontologie hospitalière qui est en situation de monopole par certaines activités (personnes âgées dépendantes, personnes porteuses de pathologies lourdes, personnes en situation de précarité, personnes handicapées dépendantes,...)

Les services d'odontologie, dans la nouvelle gouvernance, essaient de trouver leur place en se constituant en pôles d'activité ou en participant à la formation de ces pôles avec d'autres services de médecine. Dans cette mouvance, les services d'odontologie hospitalière mènent des réflexions sur :

- le développement des outils de pilotage qualitatifs de nos activités qui font défaut en odontologie ;
- la reconnaissance dans le cadre de la nomenclature des outils et techniques modernes
- la reconnaissance des missions spécifiques de santé publique en Odontologie hospitalière

Il est regrettable que la mission relative aux spécificités des CHRU (avril 2003) dans le cadre Hôpital 2007 dans son rapport « Restaurer l'attractivité des CHRU avec le monde de la santé et l'Université » ne se soit intéressée qu'à la Médecine et aux facultés de Médecine. Aucune rencontre n'a eu lieu avec la Conférence des Doyens d'Odontologie ou la Conférence des Chefs de Service d'Odontologie. Le rapport a été réalisé à partir des travaux des Assises Nationales Hospitalo-Universitaires réunissant les Conférences des Directeurs Généraux, des Présidents de CME et des Doyens de facultés de médecine qui ont eu lieu à Nice en mars 2003. Ces assises nationales qui ont lieu tous les 2 ans réunissent tous les décideurs des ministères de tutelle, les conférences et l'INSERM. La Conférence des Doyens d'Odontologie devrait naturellement trouver sa place à côté des autres conférences.

3.2.2.2.3 - La recherche

La recherche fait partie intégrante de l'identité des personnels hospitalo-universitaires odontologistes français dont elle constitue, avec le soin et l'enseignement, l'une des trois missions qui lui sont statutairement dévolues. Ces missions qui sont aussi bien universitaires qu'hospitalières, convergent toutes vers un seul objectif : l'amélioration in fine de la qualité des soins apportés au patient. Cette recherche s'inscrit dans un continuum entre une recherche en amont fondamentale et expérimentale, une recherche pré-clinique ou de transfert et une recherche finalisée ou clinique. La recherche n'est pas seulement une des missions des Universités, mais aussi une des missions des CHRU. « Le service public hospitalier concourt : ...à la recherche médicale, odontologique et pharmaceutique » (Code de la Santé Publique : Art.L.61121) La qualité de la recherche est intimement liée, tant à la qualité des soins dispensés au malade, qu'à la qualité de la formation dispensée aux professionnels et futurs professionnels. Elle est à ce titre un marqueur d'excellence.

A l'initiative de la conférence des doyens en odontologie de 2002, le livre blanc de la recherche médicale en odontologie a été élaboré et diffusé en septembre 2005. Ce document informatif éclaire bien la situation de la recherche médicale en odontologie en France. **(62)** Dans le cadre de notre travail, nous avons sélectionné certaines informations de ce document, en apportant des modifications et des mises à jour en relation avec notre thématique.

La recherche est un indicateur du dynamisme scientifique des facultés d'odontologie et de leur capacité d'innovation appliquée aux soins et aux technologies diagnostiques et thérapeutiques. Les facultés d'odontologie avec les Services d'Odontologie Hospitalière ont, sur ce point, des spécificités à faire valoir et des ambitions à faire partager avec et à côté de leurs partenaires naturels que sont les facultés de médecine et l'INSERM.

La recherche en odontologie a atteint un niveau de maturité qui s'est concrétisé ces six dernières années par la reconnaissance de onze laboratoires labellisés dont cinq unités INSERM et une équipe ESPRI. Ces 11 laboratoires labellisés sont répartis dans 8 facultés de chirurgie dentaire. Dans les 8 autres facultés ne disposant pas d'un laboratoire labellisé, les odontologistes ont des activités de recherche qui s'inscrivent dans des projets d'équipe d'accueil (EA), des unités INSERM ou CNRS des facultés de médecine et de pharmacie

Dans les facultés ne disposant pas, à l'heure actuelle, d'un laboratoire labellisé, sont identifiés des odontologistes « crédibles » qui ont une activité de recherche lisible dans d'autres laboratoires contractualisés habilités à accueillir des doctorants.

3.2.2.2.3.1 - Les équipes de recherche labellisées

3.2.2.2.3.1.1 - Les équipes INSERM

Jusqu'en 1999, seules deux unités INSERM rattachées aux facultés d'odontologie de Nantes et de Strasbourg étaient reconnues.

Aujourd'hui, on dénombre une unité pluri-thématique à Strasbourg, quatre unités monothématiques à Clermont-Ferrand, Paris VII, Reims, Nantes et une équipe soutenue par l'INSERM et la région (ESPRI) à Lyon.

Ce renforcement tient à la maturité des équipes et des projets, au regroupement des thématiques, à l'attractivité des chercheurs EPST et à la volonté politique du conseil scientifique de l'INSERM et de son Directeur Général. Les Unités INSERM sont :

- Unité U 595, Strasbourg : Biomatériaux, Processus Biologiques et Biophysiques aux Interfaces
- Unité U 714, Paris 7 : Laboratoire de Biologie Orofaciale et Pathologie
- EMI 216, Clermont-Ferrand : Neurobiologie de la Douleur Trigéminal
- EMR 203, Reims : Interface Biomateriaux / Tissus Hôte
- EMI 9903 Nantes : Matériaux d'intérêt biologique
- ESPRI / EA1892, Lyon : Développement et Régénération des Tissus Dentaires

3.2.2.2.3.1.2 - Les équipes d'accueil reconnues par le ministère de la recherche

Toutes les équipes INSERM sont reconnues comme Equipe d'Accueil (EA) ce qui leur confère le caractère d'Unité Mixte de Recherche (UMR) : Clermont-Ferrand, Lyon, Nantes, Paris VII, Reims et Strasbourg. On trouve également une Equipe d'Accueil (EA) à Paris V, une Jeune Equipe à Clermont-Ferrand et trois Equipes de Recherche Technologique (ERT) à Marseille, Nantes et Strasbourg. Les équipes sont :

- EA 3847, Clermont-Ferrand : Déficience, Incapacité, Désavantage en santé Orale (DIDO)
- EA 2496, Paris V : Réparation et remodelage des tissus oro-faciaux
- ERT 30, Marseille : Interface, matrices extracellulaires et biomatériaux
- ERT 1051, Nantes : Recherche clinique dentaire et ostéo-articulaire
- ERT int 1061, Strasbourg : Applications biomédicales des films multicouches de poly-électrolytes

3.2.2.2.3.2 - Analyse des laboratoires labellisés

3.2.2.2.3.2.1. Effectif des équipes labellisées

Chercheurs EPST/ ETP	12 INSERM, 3 CNRS, 1 INRA
Enseignants Chercheur	108 (37 ETP)
Personnels IATOS	30 ETP
MASTERS (M2)	27
Doctorants	61
Post-doctorants	15

Ces données montrent une augmentation de l'attractivité de l'odontologie pour les chercheurs EPST: leur nombre est passé de 6 en 1999 à 16 en 2005. La grande faiblesse reste le nombre en équivalents temps plein des hospitalo-universitaires qui est de moins d'une trentaine pour toute la France. Ces données sont à relativiser par rapport au nombre d'hospitalo-universitaires titulaires qui est de 543 dont 62% à temps partiel. Dans cette étude, environ 20% des hospitalo-universitaires odontologistes, ont une activité de recherche. Ces chiffres minorent les effectifs, dans les 8 facultés de Chirurgie Dentaire disposant d'un laboratoire labellisé. En effet, plusieurs hospitalo-universitaires qui ont des activités de recherche dans d'autres laboratoires labellisés non rattachés aux facultés de Chirurgie Dentaire n'ont pas été recensés.

-Les doctorants et post-doctorants, essentiellement des scientifiques, sont localisés dans les unités INSERM. Cette attractivité des post-doctorants est liée aux thématiques pluridisciplinaires développées, à la recherche fondamentale et aux supports budgétaires offerts (Assistants associés, Maîtres de Conférences associés et Professeurs associés).

Le Ministère soutient la recherche en odontologie par l'ouverture annuelle de 3 emplois de Professeur associé. Cette politique qui mérite d'être maintenue ou renforcée, a fait progresser la recherche en odontologie, plusieurs laboratoires INSERM en ont bénéficié par le recrutement de post-doctorants.

Une centaine d'étudiants en master ou en doctorat sont recensés, et une grande partie est constituée d'étudiants non odontologistes.

- Les personnels IATOS, en nombre nettement insuffisant (30 équivalents temps plein), sont issus essentiellement de l'Université et qu'en partie de l'INSERM. Une politique de

renforcement de ce potentiel technique serait à mener au niveau de chaque site par les facultés de Chirurgie Dentaire.

3.2.2.2.3.2.2 -. *Thématiques développées dans les équipes labellisées*

Les projets de recherches peuvent être regroupés en quatre thématiques principales.

Les thématiques ingénierie tissulaire et biologie du développement ont le vent en poupe et bénéficient d'un soutien logistique qui mérite d'être renforcé par les facultés de Chirurgie Dentaire. Un réseau thématique devrait être développé sur le plan national regroupant les différentes équipes concernées. Les différentes thématiques sont :

- Interface :

Tissus- Cellules- Matrice Extracellulaire - Biomatériaux-Ingénierie Tissulaire

- Unité Mixte INSERM à Strasbourg
- Equipe Mixte INSERM à Reims et Nantes
- ERT à Marseille et Strasbourg

- Développement dentaire et biologie oro-faciale :

Développement-Réparation-Régénération-Pathologie

- Unité Mixte INSERM à Strasbourg
- Equipes Mixte INSERM à Paris VII et à Lyon
- Equipe d'Accueil à Paris V

- Physiologie oro-faciale :

Neurobiologie de la douleur trigéminal

- Equipe Mixte INSERM à Clermont-Ferrand

- Santé publique :

Déficiences-Dépendances

- Jeune Equipe à Clermont-Ferrand

3.2.2.2.3.2.3 - *Production scientifique*

Si, seules les publications des responsables d'équipes de laboratoires labellisés sont prises en considération, il est important de préciser que cela minore la production scientifique globale de chaque laboratoire. Ces dernières années, la production scientifique est en nette augmentation tant en quantité qu'en qualité. La majorité des publications se fait dans des journaux de spécialités (odontologie, chimie, matériaux...). Cependant, les publications dans des journaux généralistes (PNAS, Lancet, FASEB) sont de plus en plus nombreuses. Les publications du laboratoire de Strasbourg par exemple, ont été citées environ 500 fois en un an (période 2004-2005), ce qui témoigne du rayonnement international de la recherche odontologique qui dépasse largement les frontières de l'odontologie.

3.2.2.2.3.2.4 - *Réseaux de recherche en odontologie*

En France, 7 réseaux de recherche, un institut de recherche dentaire et un comité interface INSERM-Odontologie sont recensés :

- Réseau européen action de recherche concertée
- Réseau national d'étude des anomalies dentaires et oro-faciales 2003-2006
- Réseau français en odonto-génétique 2003-2005
- Réseau de recherche clinique et fondamentale sur la douleur
- Réseau INSERM sur les cellules souches somatiques
- Réseau international « Frontier research project H 15 on tooth morphogenesis » 2003-2007 (Japanese ESSCT Ministry)
- Réseau de recherche franco-allemand sur les « Fluides complexes en dimension deux et demi »
- Institut de recherche en odontologie
- Comité d'interface INSERM-Odontologie

3.2.2.2.3.3 - La recherche clinique

3.2.2.2.3.3.1 - *Les différents domaines d'activité de recherche clinique en odontologie*

3.2.2.2.3.3.1.1 - *Evaluation des pratiques*

L'odontologie s'est historiquement développée sur la base d'écoles de pensées et de leaders d'opinion à l'origine de nombreuses pratiques. L'évaluation de pratiques est aujourd'hui une

nécessité pour permettre de définir les meilleures stratégies préventives et thérapeutiques en s'appuyant sur les faits.

3.2.2.2.3.3.1.2 - Dispositifs médicaux

Les stratégies préventives et thérapeutiques mise en œuvres en odontologie font appel à de très nombreux dispositifs médicaux (thérapeutiques orthodontiques fixes et mobiles, dispositifs prothétiques, implants). Ce domaine d'activité sous l'impulsion de nombreuses sociétés de biotechnologie est à l'origine de nombreux protocoles de recherche dont bon nombre sont encore hors la loi car non déclaré aux autorités compétentes.

3.2.2.2.3.3.1.3 - Nouveaux médicaments

La cavité buccale est un territoire anatomique dans lequel se développe des pathologies infectieuses, inflammatoires, auto-immunes, tumorales,... La prise en charge médicale, de la plupart de ces pathologies est de la compétence du chirurgien-dentiste (article du code de déontologie de chirurgien dentiste). Dans ce cadre thérapeutique, le chirurgien-dentiste utilise de nombreuses molécules. Il intervient également dans le cadre expérimental pour développer et évaluer de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses aux travers d'essais cliniques dans le cadre de sa compétence.

3.2.2.2.3.3.1.4 - Cosmétique

La cavité buccale joue un rôle social important par l'aspect et la disposition des organes dentaires. Les chirurgiens-dentistes disposent de moyens plastiques, esthétiques et cosmétologiques pour redonner la fonction, la forme ou l'aspect. L'odontologiste intervient fréquemment dans des études cliniques concernant des produits ayant un statut de cosmétique (dentifrice, bain de bouche, gel à usage topique, ...)

3.2.2.2.3.3.1.5 - Chirurgie

La chirurgie buccale fait partie des domaines de compétence de l'odontologiste. La chirurgie d'exérèse des tumeurs bénignes, l'avulsion de dents sur arcade, la chirurgie des tissus mous, la mise en place d'implants maxillaires et l'exérèse d'organes dentaires inclus constituent les principales indications chirurgicales. La mise au point de nouvelles stratégies d'approche chirurgicale, l'évaluation de pratiques chirurgicales différentes pour une même indication ou le développement de nouveaux instruments d'intervention sont à l'origine de protocoles de recherche clinique menés par les odontologistes.

3.2.2.2.3.3.2 - *La place de l'odontologie dans la recherche clinique*

Jusqu'à un passé récent, la recherche clinique était peu considérée dans les structures ministérielles et ce n'est que récemment qu'une sous-section « recherche clinique » est apparue au sein de la Division « Santé, Science de la vie » du Ministère de l'Éducation Nationale. Les PHRC ont joué un rôle de dynamisation de la recherche clinique dans les CHRU et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins a clairement affiché son soutien à cet objectif.

Cette recherche, financée et gérée par l'Hôpital, est une recherche près du lit du malade ou près du fauteuil dentaire qui vient dans la continuité des recherches institutionnelles, fondamentales et expérimentales. En 2002, les CHRU se sont portés promoteurs de près d'un millier de projets, pour un engagement financier de 60,6 millions d'euros.

Ces quatre dernières années, le Directeur Général de l'INSERM auquel se sont associés les Présidents d'Université, a développé des structures d'interface facilitant les interrelations avec les CHRU (contrats avenir/jeunes chercheurs INSERM, contrats interface INSERM/services cliniques, contrats en Santé favorisant l'intégration des carrières d'ingénieurs des grandes écoles, école de l'INSERM...). Ces propositions de médicalisation et de mise en place d'un continuum visent à susciter des vocations et à former précocement des chercheurs médecins ou odontologistes à la recherche.

Cette recherche devrait s'appuyer sur les 31 Centres d'Investigation Clinique (CIC) créés par l'INSERM en partenariat avec les CHRU. Le Directeur Général de L'INSERM insiste sur le continuum entre la recherche menée en amont par les unités INSERM et celle menée dans les CIC constitués en formation de recherche équivalente à une unité de recherche. Cet appel renforce la pluridisciplinarité et l'implication de tous les acteurs de la recherche dans les structures qui ont été créées pour identifier clairement et valoriser ce continuum.

La présence des odontologistes dans les instances scientifiques d'évaluation nous semble déterminante. A l'heure actuelle, les commissions scientifiques sont composées en parité entre des représentants nommés par la CME et des représentants nommés par le Conseil de faculté de Médecine. Lorsqu'un odontologiste est présent dans ces commissions, il ne l'est qu'à titre d'invité. Il serait souhaitable qu'au moins un membre de cette commission soit désigné par le Conseil de nos Facultés.

Les CHRU affirment un engagement fort et volontaire dans la recherche en Santé. Ils

s'emploient ainsi à définir aujourd'hui une meilleure cohérence entre projet médical, projet de recherche et projet de formation, dans le cadre d'une indispensable demande politique et stratégique en concertation avec les Présidents des CME et les Doyens de Médecine. Il est regrettable que les CHRU n'intègrent pas les Doyens des Facultés d'Odontologie dans les instances de concertation comme le Comité de Coordination Hospitalo-Universitaire en Recherche. Alors que dans le livre blanc de la recherche clinique dans les CHRU, en 2004, il est écrit que « l'appui des Doyens des Facultés de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie a permis le développement de synergies entre l'enseignement, la clinique et la recherche et de créer ainsi des dynamiques favorables à l'émergence ou au développement de thématiques structurées ». Dans la nouvelle gouvernance de la recherche, l'odontologie devrait trouver toute sa place dans la constitution d'un « Comité de Coordination de Recherche Biomédicale », instance de coordination regroupant l'ensemble des acteurs locaux de la recherche.

3.2.2.2.3.3.3 - Recensement des projets de recherche clinique de 2000 à 2005

Les odontologistes s'investissent de plus en plus dans la recherche clinique, particulièrement sur les cinq dernières années : ainsi, on dénombre 53 projets correspondant à des PHRC régionaux et des financements internes des CHRU et 13 projets financés par l'industrie pharmaceutique. Le nombre de PHRC nationaux obtenus est de 6, ce qui est très insuffisant, mais qui traduit surtout l'absence de réseaux de recherche clinique en odontologie et l'absence de thématiques pluridisciplinaires associant les spécialités de Médecine et les Sciences de l'ingénieur. Les projets nationaux ayant une chance d'aboutir sont ceux qui associent les pathologies buccodentaires et la santé générale (obésité, nutrition, vieillissement, cancérologie, maladies cardiovasculaires, accouchements prématurés, qualité de vie, maladies génétiques...) Cette recherche clinique est à développer en collaboration avec les équipes INSERM rattachées aux facultés de Chirurgie Dentaire, les meilleurs exemples sont ceux de Nantes et de Paris VII. Les thématiques transdisciplinaires et pluridisciplinaires sont à développer avec les spécialités de médecine.

3.2.2.2.3.3.4 - Evolution de la recherche dans le système hospitalo-universitaire

La tendance actuelle de la recherche est le regroupement des structures en pôles dans une logique d'économie et d'efficacité en termes de compétitivité, de lisibilité et de valorisation. Il est désormais primordial de concentrer les moyens humains et techniques pour atteindre les

seuils de masse critique qu'impose aujourd'hui la complexité de la recherche, afin de disposer d'avantages comparatifs à fort impact dans la compétition internationale. La constitution de pôles d'excellence scientifique et technologique réunissant une masse critique suffisante de recherche et de développement est à l'ordre du jour.

La recherche en odontologie, qui a progressé ces dernières années par la qualité et le niveau de publication, sa cohérence, son rayonnement international, n'échappera pas à cette évolution. L'enjeu sera de garder sa spécificité tout en s'inscrivant dans une recherche pluridisciplinaire dans le domaine médical. L'odontologie dispose d'un atout majeur en développant davantage une recherche pluridisciplinaire et d'interface (sciences du vivant, sciences de l'ingénieur). Elle devra surmonter son handicap majeur qui est la multiplicité des thématiques, frein à la constitution d'une masse critique suffisante. Une seule thématique par faculté d'odontologie devrait être prioritaire et fléchée pour renforcer la structuration existante et encourager l'émergence de nouvelles équipes dans les facultés ne disposant pas d'un laboratoire labellisé.

3.3 - La loi et la recherche clinique

Parce que la science change la vie de l'Homme, les règles juridiques qui gouvernent cette vie évoluent elles aussi. C'est ainsi que, au fil des temps, s'est affirmé le droit de la bioéthique, c'est-à-dire « celui des pratiques découlant des sciences de la vie qui supposent une réflexion pluridisciplinaire et non de véritables règles juridiques, qui diffèrent tant de la stricte règle morale que de la pure règle de droit, même s'il existe des liens évidents entre la bioéthique et le droit ». (15) Dans ce contexte la réflexion (bio)éthique remplit la fonction de rappeler aux juristes et aux scientifiques que si la technique, juridique pour les premiers et scientifique et médicale pour les seconds, reste essentielle car elle témoigne de la compétence, elle doit être toutefois rapprochée de la finalité commune du droit et de la science biomédicale, à savoir « être au service de l'Homme ». C'est la nécessité de protéger juridiquement l'être humain contre les risques de son instrumentalisation face au progrès de la recherche scientifique qu'a porté à l'affirmation progressive d'une législation européenne de la bioéthique. La bioéthique communautaire est à présent devenue une réalité puisque la nécessité de coller à l'actualité scientifique a incité le législateur européen à s'exprimer à travers des dispositions liant juridiquement les Etats, que ce soit dans le cadre de directives, de résolutions ou de règlements.

3.3.1 - Faut-il légiférer la recherche clinique ?

L'encadrement de la médecine par le droit est aussi ancien que la médecine elle-même, et l'histoire de la médecine se calque sur celle de l'énoncé de ses devoirs et de l'élaboration de sa déontologie. Par conséquent, l'idée d'encadrer la pratique de la recherche est bien antérieure à ces dix années où le droit s'est doté d'une législation en bioéthique (Juillet 1994 : loi de bioéthique – Août 2004 : loi relative à la bioéthique).

Cet intérêt du législateur pour des questions, qui jusqu'alors lui étaient étrangères, est un phénomène qui trouve son origine tant dans le développement actuel de l'éthique, des morales et autres déontologies dont notre société est en demande, mais également dans l'idée d'une crainte, face au pouvoir médical vis-à-vis des dangers des progrès scientifiques.

Le droit serait-il la réponse à ce dilemme paradoxal de la médecine : progrès et angoisse ?

Le risque sous-jacent est celui d'un encadrement législatif trop coercitif de la science biomédicale. Jean Bernard parlait de « rigueur glacée de la science » qui s'accommoderait fort

mal de la rigidité figée de la loi. D'autre part, la bioéthique est, par essence même, tout à l'inverse de la législation, porteuse d'un encadrement universel qui est tout sauf statique. La norme de bioéthique, imposée par le droit, ne laisserait plus de place au questionnement qui en conscience et au cas par cas devrait mieux que la loi répondre à des questions qui ne peuvent être uniformes.

D'après Marceau Long, vice-président du Conseil d'Etat, cette caricature de la fonction du droit comme une « conception d'un droit incapable d'évoluer au fur et à mesure des progrès scientifiques est une conception mutilante du droit. Au contraire, elle n'est ni inerte ni intangible en exprimant à chaque époque l'état d'une société. Elle enregistre lorsque leur force les impose, mais aussi elle devance, oriente ou trace, dès qu'il est prévisible qu'elles portent l'avenir, les voies des mutations qui vont naître du mouvement des idées, des changements sociaux, des progrès des sciences et des techniques. » (112)

L'absence totale d'encadrement spécifique juridique se révélerait source d'anarchie et conférerait un pouvoir totalitaire à la science, frustrant ainsi la société de son légitime droit de regard. Ce dernier n'est pas systématiquement synonyme de censure. Au contraire, toute liberté, et la liberté de la recherche en particulier, ne peut trouver son accomplissement dans un désordre laxiste, mais peut-être, au contraire, commence t-elle à s'épanouir là où il y a des frontières.

La France est un vieux pays de droit écrit. On y est, plus qu'ailleurs préoccupé de la définition précise des autorités, des règles qu'il leur incombe d'établir dans le champ de leur compétence respective, de la hiérarchie des unes et des autres. On n'imagine pas qu'il existe un domaine des activités humaines pour lequel il serait impossible d'élaborer des obligations juridiques et de les faire appliquer. (109)

Le droit contemporain des sociétés démocratiques repose sur un principe essentiel qui est celui de la séparation du droit et de la morale, du droit et de la religion. Le droit ne se mêle ni de morale ni de religion. Il se borne à limiter son ambition au domaine social : il n'entend saisir que les relations sociales. Le statut de la recherche n'échappe pas à cette séparation. La détermination du domaine abandonné à la liberté de la recherche par le droit procède du droit, du droit seul, et non de la morale ou de la religion ou de l'éthique de la collectivité scientifique. Ainsi donc, l'indifférence de l'éthique collective dans la détermination du statut de la recherche apparaît comme principe fondamental.

Le second principe est l'indifférence de la conscience individuelle. Cette dernière est en effet impuissante tant à faire naître le devoir juridique qu'à l'écarter. Et cette impuissance repose à la fois sur la liberté de conscience et sur l'exigence de sécurité juridique.

La solution procède alors de la technique de détermination des règles juridiques. Les devoirs juridiques sont déterminés abstraitement, par référence à une norme extérieure à chacun de nous et commune à tous, le but étant d'assurer la sécurité juridique et la prévisibilité des solutions. L'existence d'une société postule en effet que la règle juridique est commune à tous et qu'elle ne varie pas en fonction des croyances et convictions propres à chacun.

La norme éthique ne bénéficie pas d'une intégration systématique à la règle de droit. Ni l'éthique collective, la morale ou la religion ou l'éthique de la communauté des chercheurs, ni l'éthique individuelle, l'impératif de conscience propre à chaque chercheur, ne sont compétentes pour déterminer les règles auxquelles sont soumis, en droit, les chercheurs. La recherche est une liberté, reconnue par le droit, protégée par lui, mais aussi limitée par lui, et ces limites ne sont déterminées, formellement, que par lui. L'éthique n'est donc pas source formelle de l'encadrement juridique de la recherche. Il serait pourtant inexact de lui dénier toute influence. L'éthique inspire en effet la règle de droit, et ce de façon parfaitement légitime. (67)

L'éthique inspire la règle juridique par divers processus. Le questionnement éthique peut d'abord susciter la réflexion juridique et, parfois conduire à une réforme du droit existant. Surtout, l'argument éthique est important dans la détermination de la réponse apportée par le système juridique à telle ou telle difficulté.

L'éthique peut jouer un rôle d'inspiration en amont des règles juridiques édictées, lors du travail prénormatif. Il peut parfois y avoir reprise pure et simple de la règle éthique par la norme étatique.

L'éthique peut aussi jouer un rôle d'inspiration en aval des règles juridiques édictées, lors de leur application.

3.3.2 - Historique de la régulation de la recherche clinique

Georges Canguilhem (24) situe l'émergence de l'attitude expérimentale de la médecine en 1865, en y associant le nom de Claude Bernard (17) qui fait paraître cette année-là son « Introduction à la médecine expérimentale ».

A cette époque, il n'y a pas de loi pour réguler la recherche. L'Académie de Médecine est alors le seul organe facultatif de jugement de la recherche par les pairs du chercheur, sans disposer d'un pouvoir contraignant.

Il n'y aura aucune règle éthique claire et obligatoire pour pallier à l'insuffisance de l'auto-contrôle, basé sur leur propre morale, exercé par les chercheurs jusqu'au Code de Nuremberg. **(31)** Après la barbarie nazie, le Code de Nuremberg va fonder l'éthique médicale contemporaine **(103)**. Publié en août 1947, ce texte s'efforce de définir les conditions dans lesquelles une expérimentation humaine peut être admise. Le premier principe insiste sur le caractère essentiel du consentement volontaire du sujet humain. Ce sera le principe de base de l'éthique de la recherche. Ces règles inscrivent l'éthique de la recherche dans le cadre des droits de l'Homme dont les Nations-Unies adopteront, en 1948, la Déclaration Universelle.

L'on sait que l'histoire de la médecine après Auschwitz est loin de satisfaire aux concepts moraux, éthiques et légaux énoncés par le Code de Nuremberg. En 1966, le Docteur Henry Beecher **(12)**, occupant la chaire de recherche en anesthésie de l'université d'Harvard, publie dans le *New England Journal of Medicine* un article répertoriant 22 recherches aux Etats-Unis au mépris de tout principe éthique.

Pour ces raisons, la communauté internationale promulgue dès 1964 un texte adopté par les pays démocratiques à Helsinki. La déclaration d'Helsinki **(10)**, conçue par l'Association Médicale Mondiale va apporter un progrès décisif dans la maîtrise de la recherche biomédicale. La dernière révision de la déclaration d'Helsinki date de 2000 à Edimbourg. Elle va fixer des principes forts auxquels les médecins et autres chercheurs engagés dans la recherche biomédicale doivent se référer dans la conduite de leurs travaux.

L'émergence de la société civile dans la régulation de la recherche biomédicale apparaît en 1973 dans le monde anglo-saxon. Ainsi, on assiste à la création de comités locaux composés de chercheurs et de profanes chargés d'évaluer les projets des scientifiques d'une institution : ce sont les Institutional Review Board (IRB). La publication du rapport Belmont **(13)**, en 1979, prendra une place importante dans l'historique de la régulation de la recherche biomédicale car il apporte aux chercheurs les règles pour l'écriture d'un protocole.

En France, les principes d'Helsinki sont reconnus comme essentiels. Les années 80 vont être émaillées de certains événements qui vont aboutir à la mise en place d'un cadre législatif régissant la recherche biomédicale. Tout d'abord, en 1983, le Comité Consultatif National

d'Éthique (CCNE) est créé par décret. Puis, en 1986, à la demande du 1^{er} ministre, un groupe de travail, constitué du Conseil d'Etat, de professeurs de médecine, de droit et de membres de la Cour de Cassation dirigée par Guy Braibant, en lien avec le Professeur Jean Bernard, alors président du CCNE, souligne la nécessité d'une loi. Cette loi est rendue nécessaire par l'existence d'une contradiction où, d'une part, l'article 16-3 du Code Civil dit qu'« il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique » et, d'autre part, le Code de déontologie, dans son article 19, précise que les recherches sont nécessaires, à condition de présenter un intérêt pour la personne. Par ailleurs, l'ordonnance du 23 septembre 1967 concernant les Autorisations de Mise sur le Marché stipulait que le fabricant devait vérifier l'innocuité des produits dans des conditions normales d'emploi et leur intérêt thérapeutique.

Le rapport Braibant (19) rappelle les principes fondamentaux du droit français : indivisibilité, inviolabilité et indisponibilité du corps et de l'esprit qui ne peuvent faire l'objet de commerce. Il définit les critères généraux des principes de la recherche biomédicale sur l'être humain qui devraient figurer dans la loi : le consentement, la gratuité, l'évaluation du rapport avantage/risque et le fonctionnement de comités d'éthique.

Le 2 juin 1988, le Professeur Claude Huriet dépose au Sénat une proposition de loi relative aux essais chez l'homme. Le Sénat, dans sa séance du 12 octobre 1988, adopte une proposition de loi « relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale », transmise à l'Assemblée Nationale. La loi n° 88-1138 est adoptée le 20 décembre 1988. Elle va lever les contradictions antérieures et place la France en conformité avec les règles d'Helsinki. Elle instaure des Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CCPRB) dans chaque région.

La circulaire n°90-4 du 24 octobre résume bien les objectifs de la loi Huriet : « le législateur a voulu donner à la recherche biomédicale des règles exigeantes, susceptibles de favoriser la qualité éthique, scientifique et technique de cette recherche. Ces règles visent un triple objectif : protéger les personnes qui se prêtent à des essais ou à des expérimentations, contribuer, en définissant un ensemble de bonnes pratiques, à renforcer la qualité scientifique de la recherche, au bénéfice de la santé publique, enfin, donner un atout supplémentaire à nos industries de santé pour leur développement européen et international. »

Cette loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est un dispositif novateur visant à combler un vide juridique. La loi Huriet-Sérusclat met un terme à une situation paradoxale tenant au fait que les textes réglementant la procédure d'autorisation de mise sur le marché aient imposé depuis 1975 que des essais contrôlés soient

pratiqués chez l'homme, alors même que de tels essais étaient illicites. Cette loi protège les personnes qui se prêtent aux essais et recherches, et protège les promoteurs et investigateurs pour autant qu'ils respectent la loi. La loi du 20 décembre 1988 permet le progrès des connaissances dans le domaine médical pour l'amélioration de la santé des hommes.

La loi du 20 décembre 1988 modifiée les 23 janvier 1990, 18 janvier 1991 et 25 juillet 1994 et le décret d'application du 27 septembre 1990 forment le livre II bis du Code de la Santé Publique. Elle définit les conditions de réalisation des recherches biomédicales en France. Elle prévoit les responsabilités pénale et civile qui s'appliquent à tous ceux qui s'impliquent dans une recherche sur l'être humain sain ou malade.

En outre, la recherche biomédicale en France tient compte de textes internationaux tels les «International Conference on Harmonisation» of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Les conférences ICH ont pour but de faciliter la reconnaissance mutuelle des études conduites sur les nouveaux médicaments. Ces conférences sont organisées sous la co-responsabilité des états américains, européens et japonais. Ainsi le guide des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC guide ICH E6) a été adopté en 1996. Il constitue une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais auxquels participent des êtres humains.

Ces BPC ICH E6 sont des lignes directrices, elles ne constituent pas des textes contraignants, et bien qu'elles aient valeur de référence, leur application dans les divers états membres n'est pas identique. Les différents états membres restent en effet compétents en matière de réglementation législative et l'élaboration d'un cadre législatif unique a donc été nécessaire. C'est pourquoi la directive 2001/20/CE qui concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été adopté en avril 2001 et devra être transposée en droit national avant avril 2003.

L'harmonisation porte sur 2 types de dispositions : celles visant à garantir la protection des participants et celles régissant les comités d'éthique.

3.3.3 - La loi Huriet-Sérusclat

La loi du 20 décembre 1988, dite loi de Huriet-Sérusclat et ses évolutions (85), notamment en 1994, ont joué un rôle précurseur en Europe en matière de recherche biomédicale sur l'être humain. Cette loi soulevait des questions relevant de la bioéthique : ainsi le consentement libre et éclairé qui plaçait le sujet se prêtant à des recherches biomédicales au centre du

dispositif et une forme de balance bénéfices/risques au travers des notions de recherche avec ou sans bénéfice individuel direct.

La loi Huriet-Sérusclat visait à protéger les personnes qui se prêtaient à des recherches biomédicales, en établissant la légitimité de la recherche. Selon l'article L. 1121-2 aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- «si elle ne se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante»,

-« si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou pour l'intérêt de cette recherche »,

-« si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ».

La loi Huriet contribue, en définissant un ensemble de bonnes pratiques, à renforcer la qualité scientifique de ces recherches, au bénéfice de la santé publique. **(28)**

La philosophie initiale de la loi Huriet-Sérusclat était essentiellement centrée sur les recherches sur le médicament. Son application a été élargie à l'ensemble de la recherche biomédicale, en définissant clairement 2 champs : avec bénéfice individuel direct (BID), et sans bénéfice individuel direct (SBID). Même si, dans son esprit, la loi n'établit pas de distinction a priori entre les personnes qui se prêtent à une recherche, elle introduit une différence notionnelle : avec ou sans « bénéfice individuel direct » qui départage le champ des participants en deux sous-ensembles (les recherches avec bénéfice individuel direct ne concernant pas les volontaires sains).

Son fondement était que la recherche ne pouvait se faire qu'avec des personnes consentantes. A défaut, en cas d'incapacité à fournir un consentement, la recherche SBID était interdite. Ce fait a empêché pendant 15 ans des champs entiers de recherche (recherche SBID chez l'enfant, par exemple). La prise en considération nouvelle de la balance bénéfices/risques, imposée par la Directive Européenne et intégrée dans la loi du 9 août 2004 est une évolution sémantique importante, sur le plan scientifique et éthique, qui suscite cependant un examen des conséquences pour les personnes ne pouvant consentir.

3.3.4 - La loi du 9 août 2004 n°2004-806. (Annexe n°8)

La loi relative à la politique de santé publique n°2004-806 (**84**) correspond à la modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale sur l'être humain dans le cadre de la transposition de la Directive Européenne relative aux essais cliniques de médicaments.

Outre l'obligation pour la France comme pour tous les Etats membres d'harmoniser ses dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux essais cliniques de médicaments, la nécessité de modifier le droit français existant apparue dans le cadre d'évaluations a abouti à la modification de tout le dispositif existant par l'élaboration de la loi du 9 août 2004.

C'est la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988, déjà adaptée en 1994 dans la loi de « bioéthique », encadrant la recherche biomédicale, qui est au cœur de cette réforme. Le dispositif encadrant les recherches biomédicales est resté quasi-inchangé depuis 1988. En effet, seules quelques adaptations ont été apportées par la loi du 4 mars 2002 (**87**) : l'information des participants sur les résultats globaux, le rôle de la personne de confiance dans les recherches en situation d'urgence, la dispense d'autorisation préalable de lieu pour certaines recherches sans bénéfice individuel direct.

Cette nouvelle loi de santé publique doit donc permettre une mise en conformité avec la directive européenne tout en respectant les fondements et les grands principes encadrant la recherche médicale en France depuis 1988. Mais elle doit aussi intégrer certaines modifications apparues dans le cadre d'évaluations lors de travaux parlementaires, universitaires, de sociétés savantes, d'associations, d'actes de la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP). (**22**)

Les principaux points d'évolution de la nouvelle loi par rapport à la loi Huriet-Sérusclat sont :

- une modification du champ d'application : la loi remplace les termes « essais ou expérimentations » par celui de « recherches ». Ce terme correspond mieux au champ d'application de la loi, celle-ci s'appliquant non seulement aux essais ou expérimentations de nouvelles techniques ou de nouveaux produits, mais aussi aux recherches à visée cognitive.
- une exception en faveur des essais non interventionnels, à l'instar de la Directive, dans le cadre de laquelle le dispositif n'est pas applicable. Il s'agit des recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.
- l'abandon de la distinction de recherches « avec » et « sans » bénéfice individuel direct (BID), pour introduire la notion d'estimation de la balance « bénéfique/risque ».

- le renforcement des conditions préalables à toute recherche comme la réduction au minimum de la douleur, des désagréments, de la peur et tout autre inconvénient lié à la recherche.
- l'adaptation des conditions que toute recherche doit respecter : respect des bonnes pratiques cliniques.
- l'extension des compétences des CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes se prêtant à la recherche Biomédicale) ,transformés en CPP (Comités de Protection des Personnes), extension rendue nécessaire par la disparition de la notion de « recherches sans BID » et la suppression à peu près totale de « l'autorisation préalable des lieux de recherches » effectuées sur des volontaires sains, en considérant que tout lieu de soins est habilité à pratiquer les recherches correspondant au domaine du soin (loi du 4 mars 2002).
- l'obligation d'inscription au fichier national toute personne se prêtant à des recherches .
- la possibilité pour les personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement à la recherche de participer à la recherche si la balance bénéfice/risque est favorable.

3.3.5 - La loi et la recherche clinique en odontologie

Dans l'article L1121-3, on trouve un alinéa concernant les recherches biomédicales dans le domaine de l'odontologie qui oblige le chirurgien-dentiste à être associé à un médecin. La loi stipule dans cet article :

« Les recherches biomédicales 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 ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.
- Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.
- Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.... »

Cet alinéa concernant les recherches biomédicales dans le domaine de l'odontologie n'a pas été modifié dans la loi du 9 août 2004. Cet alinéa était donc présent, dans les mêmes termes dans la loi Huriet-Sérusclat. Mais cette spécification concernant l'odontologie n'apparaissait

pas dans la loi N°88-1138 du 20 décembre 1988. Elle n'apparaît que lors de sa modification par la loi N° 91-73 du 18 janvier 1991 qui restreint les attributions du chirurgien-dentiste.

La compétence du chirurgien-dentiste unanimement reconnue dans le domaine du soin est, semble-t-il, mise en doute lorsqu'il s'agit de recherche biomédicale. Le chirurgien-dentiste a-t-il besoin d'un médecin pour extraire une dent de sagesse incluse, faire de la chirurgie parodontale ou encore exécuter un traitement d'orthopédie dento-faciale ?

La recherche biomédicale appartient-elle aux seuls médecins ?

Il semble que la présence et l'implication plus forte des odontologistes dans certaines structures et dans certains débats en amont de l'élaboration des lois est nécessaire. Les odontologistes ont à bien connaître leurs pratiques pour faire évoluer le droit par anticipation, sans avoir à subir une situation inadéquate.

Problématique et objectif

4 – PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF

4.1 - Problématique

Avec la loi du 9 août 2004 **(84)**, le dispositif législatif concernant la recherche biomédicale et donc la recherche clinique est révisé dans sa globalité.

L'odontologie est une spécialité médicale jeune. Sa recherche clinique est encore balbutiante, certains travaux l'ont montré. A un niveau quantitatif, la production reste faible, mais aussi au niveau qualitatif, particulièrement dans l'intégration des critères éthiques.

L'odontologie arrive à une certaine maturité et se pose des questions à un moment où de nouveaux textes entrent en application (décret du 26 avril 2006). **(36)**

Au moment de ce bouleversement du cadre législatif que représentent les trois lois d'août 2004 (loi du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, loi du 6 août 2004, relative à la bioéthique et loi du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel) **(83)** révisant globalement le dispositif législatif de la recherche biomédicale en France, à l'occasion, notamment, de la transposition en droit français de la Directive Européenne 2001/20/CE **(45)**, l'odontologie va-t-elle savoir s'impliquer davantage dans la recherche clinique ? Va-t-elle savoir s'adapter et prendre ce grand virage ? Va t-elle profiter de ce bouleversement législatif qui, notamment, facilite l'évaluation des pratiques pour mettre en place une recherche quantitativement et qualitativement digne de ce nom et, ainsi, abonder la littérature scientifique, le corpus d'enseignement théorique et clinique de résultats prouvés par les faits. L'empirisme régnant encore aujourd'hui en odontologie doit laisser place à une pratique factuelle.

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de commencer par faire, d'une part, l'état des lieux de cette recherche clinique, et, d'autre part d'évaluer, par questionnaire semi-directif, le ressenti des principaux acteurs de la recherche clinique en odontologie face à ce changement de cadre législatif de la recherche biomédicale. Ces différents acteurs interviewés peuvent avoir un rôle différent dans la recherche clinique odontologique, que ce soit à un niveau politique, administratif ou scientifique. Ils peuvent donc être directeurs de laboratoire, chefs d'équipe, chefs de service, chercheurs ou encore cliniciens.

4 – PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF

4.2 - Objectifs

Ils sont au nombre de deux

4.2.1 - Objectif du 1er protocole expérimental

La recherche clinique est indispensable en odontologie pour améliorer *in fine* la qualité des soins dispensés aux patients. La qualité de cette recherche est intimement liée tant à la qualité des soins qu'à la formation dispensée aux professionnels et futurs professionnels.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la méthodologie et la prise en compte de l'éthique de la recherche clinique française en odontologie par une analyse de la production scientifique en termes de publications durant la période 2001-2005. Cette évaluation nécessite la construction d'une grille d'évaluation originale.

4.2.2 - Objectif du 2^{ème} protocole expérimental

L'objectif principal de ce travail est de recueillir les avis de différents acteurs de la recherche clinique odontologique française au sein des différentes UFR d'odontologie, concernant la mise en place de la nouvelle loi de bioéthique du 9 août 2004 et de son influence sur la recherche clinique odontologique.

L'enquête réalisée doit permettre d'évaluer le ressenti de ces acteurs face à ces nouveaux textes et « leur état de veille scientifique » sur les plan législatif et bioéthique.

L'analyse des entretiens devrait permettre de mieux cerner certains aspects de la prise en compte scientifique, bioéthique et législative de la nouvelle loi par les acteurs majeurs odontologistes interrogés en analysant :

- la perception de la nouvelle loi par les odontologistes
- l'évolution des aspects éthiques de la recherche clinique en odontologie
- l'évolution de la recherche clinique en odontologie de 1988 à nos jours
- l'évolution souhaitée de la recherche clinique odontologique dans les prochaines années.

Partie expérimentale

5 – PARTIE EXPÉRIMENTALE (deux protocoles sont proposés)

Première partie expérimentale

5.1 - Evaluation de la recherche clinique en odontologie française : analyse systématique de la littérature scientifique sur 5 ans.

5.1.1 - Introduction

Les progrès de la médecine sont rapides et nombreux. La littérature les rapportant est abondante et augmente de façon exponentielle ces dernières années. Devant cette masse d'informations, l'investigateur justifiant son projet de recherche, ou le clinicien cherchant (à travers la lecture régulière de la littérature médicale) une aide à la décision pour sa pratique quotidienne, ou encore l'organisme de santé publique voulant utiliser ses ressources pour des actions dont l'utilité est démontrée, doit savoir « séparer le bon grain de l'ivraie ». La lecture de la littérature médicale nécessite du temps pour la sélectionner, puis l'évaluer. C'est ainsi que se sont développés les méthodes de lecture critique et le concept de médecine factuelle.

Ainsi, la médecine factuelle (evidence-based medicine ou EBM) est une approche récente de la pratique clinique ou de santé publique qui marque une étape majeure de la médecine, nécessaire à son entrée dans l'ère de l'information. L'EBM part du principe que chaque décision doit être prise sur des arguments explicites. La médecine factuelle se fonde donc sur les développements de la recherche clinique et l'intégration de résultats de cette recherche. La succession de prises de décision caractérisant toute pratique clinique résulte donc d'une analyse critique de la littérature disponible.

L'EBM est donc un outil de progrès qu'il faut maîtriser sans qu'elle conduise aux excès d'une régulation normative et totalitaire.

L'odontologie, étant une spécialité médicale à part entière, ni plus ni moins, s'intègre totalement dans le concept d'EBM.

Ces différentes considérations m'ont amenée, dans le cadre de ce travail à évaluer, dans une première partie expérimentale, la recherche clinique en odontologie, par une analyse de la production scientifique française des cinq dernières années. L'absence d'outils adaptés dans la communauté scientifique a nécessité de notre part la construction d'une grille originale permettant l'évaluation tant sur le plan méthodologique que sur celui de la prise en compte des principes éthiques inhérents à toute recherche clinique.

5.1.2 La médecine factuelle

5.1.2.1 Historique

L'idée d'une pratique médicale fondée sur la preuve n'est pas nouvelle. Déjà, en 1620, le britannique Francis Bacon **(11)** assurait dans son ouvrage « Novum Organum » que la découverte de la juste connaissance passe par « la méthode et l'induction vraie aidées d'expériences ». Plus près de nous, au dix-neuvième siècle, en France, Pierre-Charles-Alexandre Louis introduisait déjà une forme élémentaire d'analyse statistique pour évaluer la valeur thérapeutique de la saignée dans les différentes phases de la pneumonie. **(56)**.

L'évolution de la médecine au cours du siècle dernier a été marquée par de profonds bouleversements. L'enseignement de la médecine était basé sur des certitudes. Cela a profondément marqué le raisonnement et les attitudes de plusieurs générations de médecins (raisonnement physio-pathologique, expérience professionnelle ou généralisation à partir de cas anecdotiques, ritualisme médical, force de la routine, attachement crédule à la tradition, autorité d'un maître...). Puis les notions d'incertitude, de probabilité et d'admission de la possibilité d'erreurs sont apparues dans les sciences exactes. Les prises de décision en tiennent de plus en plus compte.

Les déterminants de nos pratiques médicales, et particulièrement thérapeutiques n'ont donc pas toujours été fondés sur la force de l'évidence (constatation de faits indiscutables et d'interprétation indiscutable), ni de notre esprit critique. **(18)**

Nos pratiques médicales ressortissaient davantage au domaine de l'opinion que du fait réellement démontré. Elles étaient à la fois sensibles au poids des traditions et aussi à l'attrait de la nouveauté. Canguilhem dit que croire au progrès conduit souvent à confondre valeur et dernier cri. **(23)**

Les développements de la recherche clinique et l'intégration de résultats de cette recherche dans la pratique clinique va beaucoup faire évoluer la pratique médicale. On parle même de changement paradigmatique dans les modalités de la pratique de médecine.

En 1992, l'Evidence-Based Medicine (EBM) dite médecine factuelle ou médecine basée sur les faits se conçoit à l'origine d'une forme d'exercice médical dont les déterminants légitimes et justifiés concernent le diagnostique, le pronostique, la prévention et la thérapeutique. Elle tient ses concepts d'un modèle pédagogique initié au cours des années 80 au Canada.

5.1.2.2 - Définition

L'EBM est définie par ses fondateurs par « the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of EBM means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research and patient values ». **(48)**

« Utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient ». **(114)**

« Consciencieuse » suppose une démarche méthodique visant à éliminer toute subjectivité dans la collection et l'interprétation des données de la recherche clinique.

« Judicieuse » suppose de rechercher, interpréter et apprécier avantages et inconvénients de toutes les preuves disponibles et de les comparer à la situation spécifique de chaque patient pris individuellement.

« Meilleures données actuelles » suppose une accessibilité facile aux bases de données pour en réaliser le tri et l'évaluation critique.

La médecine factuelle n'est pas un nouveau modèle de médecine, elle serait plutôt de l'ordre de la démarche : une démarche critique et une méthode qui permet de pratiquer une médecine fondée sur les faits prouvés. C'est à la médecine factuelle que revient le mérite de fonder ses décisions sur des preuves, en utilisant une gradation de ces preuves. La médecine factuelle exclut les stratégies intuitives, les convictions enthousiastes ou encore les seules recommandations d'experts.

La médecine factuelle vise à transposer les seuls résultats validés de la recherche à la pratique quotidienne, en consacrant le triomphe des faits sur les opinions.

La raison à l'œuvre derrière la médecine factuelle est une intelligibilité statistique du monde.

La méthode propose 5 étapes :

- formulation de la question par la traduction du besoin d'information lié au problème clinique
- recherche de l'information pertinente (si possible aller à la source la plus éloignée qu'à l'opinion de son voisin)
- analyse critique de l'information aux plans de leur validité (degré de fiabilité) et de leur utilité (faisabilité)
- passage de la preuve dans la pratique, dans le contexte clinique, en tenant compte de l'expertise du praticien et des choix du patient.
- étape de l'auto-évaluation ou méta-cognition, permettant un point de situation dans la maîtrise d'une compétence pour prévoir l'amélioration ultérieure. **(111)**

La médecine factuelle est définie comme la capacité d'accéder, de résumer et d'appliquer l'information disponible dans la littérature à des problèmes cliniques quotidiens.

Cette approche pratique de la médecine clinique repose sur des outils complémentaires :

- outils d'exploration des bases de données bibliographiques biomédicales, pour utiliser les faits scientifiques disponibles dans la littérature pertinente sur un sujet.
- outils de lecture critique pour extraire l'information pertinente de chaque article retrouvé.
- outils de synthèse de l'information extraite pour traduire les faits en une décision clinique (synthèse difficile quand on dispose de plusieurs études parfois contradictoires).

L'EBM est une méthode d'information et de synthèse des données. Comme pour toute approche scientifique, des questions importantes d'ordre méthodologiques sont posées. Sa limite principale est liée à la qualité des données sur lesquelles elle s'appuie. Pour éviter les écueils de la méthode, une démarche rigoureuse doit être appliquée. L'EBM peut et doit intégrer dans sa démarche la diversité des malades, des choix, des points de vue et valeurs. Elle ne produit pas un recueil de recettes miracles et de réponses universelles. Elle n'est pas non plus antinomique de la pratique de l'art médical en intégrant les meilleures données issues d'une recherche systématique à l'expérience individuelle.

Face au progrès médical et à la prolifération des informations, le besoin d'une synthèse critique, basée sur une méthodologie et des critères explicites et reproductibles, s'impose à l'esprit. L'EBM est devenue un outil irremplaçable pour intégrer les avancées médicales dans la pratique, améliorer la qualité des soins et leur évaluation, et fournir des informations utilisables pour alimenter les réflexions et les orientations des décideurs. (102)

Selon Paolaggi (97), « malgré les critiques, il est probable que le développement de l'EBM marque une étape majeure de la médecine, nécessaire à son entrée dans l'ère de l'information ».

L'EBM est un outil de progrès qu'il faut maîtriser sans qu'elle conduise aux excès d'une régulation normative et totalitaire.

5.1.2.3 La lecture critique

La lecture critique est un des outils indispensables de la pratique clinique factuelle. Des nouvelles options diagnostiques et thérapeutiques apparaissent et progressent rapidement, et, depuis la dernière décennie, le volume de la littérature médicale est en progression constante. La difficulté est donc d'extraire la publication de bonne qualité. L'identification de la

recherche à haut niveau de preuve est un exercice difficile, surtout lorsque nous sommes face à des publications aux conclusions parfois contradictoires. C'est ainsi que s'est développé le concept de lecture critique. (78)

La lecture critique doit permettre au lecteur d'apprécier la qualité des études publiées. Pour cela, il doit être capable d'identifier rapidement, en fonction du type d'étude, les différentes étapes du protocole qui l'a sous-tendues et leurs composants, en les évaluant de façon à définir le niveau de preuves des informations fournies.

La lecture critique est fondée sur les principes méthodologiques de la recherche clinique ou épidémiologique de qualité. La formalisation de ces principes a d'abord été faite dans le cadre de recommandations pour la pratique des études épidémiologiques par le groupe canadien Epidemiology Work Group of the Interagency Regulatory Liaison Group en 1981. (47) C'est à l'équipe canadienne de l'université McMaster (Hamilton, Ontario) que l'on doit les premières listes de critères appliquant ces principes à la lecture des articles médicaux. Ces critères étaient regroupés en critères de lecture rapide et critères de lecture approfondie. Les premiers sont adaptés pour le lecteur ultime des revues médicales, mais insuffisants pour le lecteur de comité de lecture.

Les critères de lecture approfondie ont été:

- d'abord développés pour critiquer les essais de médicaments (91). Leur objectif était de juger la qualité d'un essai pour garantir la réalité des résultats d'efficacité avant la mise sur le marché du médicament.
- aussi utilisés en amont, dans le processus de développement des médicaments, pour juger de la qualité des protocoles d'essais randomisés. La vérification de ces critères peut se faire par l'application d'une grille plus ou moins détaillée permettant d'attribuer un score de qualité à l'étude.(98) Ces scores permettent de pondérer les études en fonction de leur qualité, notamment dans les méta-analyses. (46).
- utilisés dans le cadre de groupes de travail chargés de faire de la synthèse de littérature. L'objectif est alors de doter les experts d'un vocabulaire commun pour expliciter comment un jugement sur la qualité des études est obtenu. Les premières synthèses fondées sur une telle approche critique ont été menées par des équipes canadiennes (89). Leur développement s'est accompagné d'une adaptation progressive des grilles de lecture critique à des problèmes divers.

Puis, des critères plus élaborés ont été développés dans le but d'intégrer des critères explicites d'analyse de la littérature dans un vrai processus de consensus sur la qualité des études et sur l'utilité des informations disponibles. Cela a nécessité le développement de grilles beaucoup

plus complexes que celles trouvées dans la littérature. Chaque grille est accompagnée d'un glossaire méthodologique.

L'utilisation de critères et donc de grilles élaborées doit permettre l'évaluation de la qualité de la recherche médicale, en appréciant le niveau de preuve par l'intégration de la gradation des faits.

5.1.2.2.1 - Qualité de la recherche médicale

5.1.2.2.1.1 - La validité interne

Définir objectivement la qualité de la recherche reste pour certains auteurs une illusion (16) malgré les différentes tentatives pour y parvenir. Jadad (70) et Lohs (82) définissent la qualité comme « *the confidence that the trial design, conduct and analysis has minimized or avoided biases in its treatment comparaisons* » étant l'assurance qu'une étude dans son design, la conduite de son protocole et ses analyses a minimisé ou évité au maximum les différents biais. Landrivon résume la qualité de la recherche par la fiabilité de l'étude liée à la crédibilité des informations. Cette qualité dépend des mesures prises en compte pour minimiser les biais de classement et de confusion. (78)

- Les biais de classement sont des erreurs sur les informations recueillies sur l'exposition à la maladie. Ils peuvent porter sur l'exposition ou sur la maladie survenue en cours de suivi. Il en découle que les sujets ne sont pas classés dans la catégorie qui leur correspond.

- Les biais de confusion sont les facteurs associés à la fois au facteur de risque supposé et à la maladie étudiée. Ils causent la maladie, mais ne sont pas apparents dans l'étude et contribuent à attribuer faussement la causalité de la maladie au facteur de risque supposé qui, lui, est mesuré. Pour contrôler ces biais de confusion prévisibles, une des solutions est la mesure de ces facteurs de confusion en tenant compte de leur présence dans l'analyse des données. Contrairement aux biais de classement et de sélection, les biais de confusion peuvent donc être, s'ils sont identifiés, corrigés au moment de l'analyse statistique.

Ces définitions de la qualité de la recherche ont été critiquées par Verhagen (115) parce qu'elles ne s'intéressent qu'à la validité interne. Une définition complète de qualité doit prendre en compte, outre la *validité interne*, la validité externe de la recherche, mais aussi le respect des principes éthiques inhérents à toute recherche.

5.1.2.2.1.2 - La validité externe

La *validité externe* de la recherche est la reproductibilité ou l'extrapolation des résultats à d'autres populations que celle de l'étude. La validité externe rend compte de la pertinence des résultats publiés. Pour juger de la reproductibilité d'une étude, deux éléments sont indispensables : l'analyse de la sélection des sujets et donc des mesures prises en compte pour minimiser les biais de sélection et la qualité du rapport écrit des résultats.

- Les biais de sélection sont les erreurs d'échantillonnage qui entraînent la formation d'une population non représentative des populations que l'on souhaite étudier, empêchant toute généralisation. L'échantillonnage doit être représentatif de la population initiale et de taille suffisante pour permettre des conclusions valables. La représentativité de l'échantillon ne peut être assurée que par tirage au sort des personnes, à condition que toute personne a une probabilité égale à toute autre personne d'être tirée au sort. Ceci suppose de disposer d'une liste complète et actuelle de la population. Mais les bases de données habituelles sont approximatives et leur utilisation entraîne des biais d'échantillonnage systématiques.

- La qualité du rapport écrit des résultats d'une recherche est un élément important dans l'évaluation de la qualité de la recherche vis-à-vis de sa validité externe. Jadad dit que ce rapport doit fournir des informations sur le design, la conduite du protocole et les analyses statistiques de l'étude. Ainsi, un rapport bien fait permettra de mettre en perspective les résultats, même s'il existe des faiblesses méthodologiques par ailleurs.

5.1.2.2.1.3 - La validité éthique

La validité éthique est liée au respect des principes éthiques inhérents à toute recherche clinique.

Nous avons évalué cinq principes fondamentaux de l'éthique biomédicale :

- *Le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche* : la recherche n'a de sens que si elle apporte des bénéfices pour l'ensemble de la population, mais le bénéfice attendu doit être en rapport avec les risques encourus par les sujets impliqués dans l'étude.

- *Le principe de l'innocuité de la recherche* : il s'agit de la mise en balance du bénéfice et du risque, en réduisant ce dernier au maximum. En effet, des sujets participant à une recherche biomédicale peuvent être mis dans une situation à risques (dommage physique, psychologique, ou encore contrainte), justifiée par la promesse de bénéfice, éventuellement pour eux, mais surtout pour la collectivité : il s'agit du concept de « généralisabilité » des résultats de l'étude.

- *Le principe du respect des personnes* : le sujet impliqué dans un protocole de recherche doit rester un collaborateur libre et autonome. Cela implique la nécessité de l'obtention d'un consentement éclairé sur la base d'une information complète et adaptée. Ce principe met l'accent sur le respect du caractère privé et confidentiel des données dans certaines situations de recherche liées à la fois à l'objectif de recherche et à l'état du sujet participant à l'étude. Ces données peuvent être détournées de leur objectif primitif si elles sont portées à la connaissance d'autorités judiciaires, d'assurances, de banques ou même de proches.

- *Le principe de justice* : les bénéfices et les risques de la recherche médicale doivent être équitablement assumés et distribués. Au stade de la réalisation du protocole, les considérations éthiques mettent l'accent sur le respect de la personne et le principe de minimalisation du risque, avec la garantie de l'obtention d'un consentement éclairé.

- *Le principe de conflit d'intérêt* : la recherche clinique doit être conduite en toute objectivité pour servir le seul but d'améliorer la qualité de vie de nos patients. Tout conflit d'intérêt doit être évité, ou, au moins, être déclaré.

Les items de la validité éthique sont : la soumission du protocole de recherche à un comité d'éthique, évaluation de la balance bénéfices/risques, taux de refus, recueil du consentement, justification de l'emploi d'un groupe de contrôle (en particulier placebo), mention d'une règle d'arrêt précoce, déclaration de financement.

D'autre part, soulignons le *problème éthique lié à l'utilisation de la statistique* dans toute étude de recherche clinique. La statistique va manipuler une multitude de données chiffrées pour pouvoir répondre à la question soulevée dans cette étude.

- La contrainte statistique impose dans un premier temps un nombre suffisant de sujets à inclure pour se donner les moyens de conclure. Cela nécessite que le calcul de ce nombre de sujets soit intégré dès la conception du protocole de recherche. Le calcul du nombre de sujets est donc un élément fondamental qui peut engendrer des implications éthiques importantes :

- si le nombre de sujets est insuffisant, ces derniers auront été placés pour rien dans une situation à risques.

- si le nombre de sujets est excessif, l'excédent de sujets est aussi exposé inutilement à une situation à risque.

Si le nombre de sujets nécessaires à une étude de recherche clinique n'est pas ou mal calculé, la statistique ne pourra pas apporter de réponse concluante à la question posée par cette étude.

Il y aura eu une mauvaise utilisation des ressources humaines, matérielles et économiques. Cela pose un problème d'éthique.

Parallèlement à la mauvaise utilisation des ressources, il peut y avoir également une mauvaise utilisation de l'outil statistique. Elle peut produire des résultats incorrects pouvant conduire à des comportements cliniques erronés, allant à l'encontre des intérêts des patients.

Ainsi, des résultats faussement positifs ou faussement négatifs peuvent entraîner d'inutiles travaux de recherche complémentaires, et, donc un gaspillage des ressources de la recherche. **(78)**

L'évaluation de la qualité globale d'une recherche prend en compte la qualité méthodologique (tant au niveau de la validité interne que de la validité externe) et la qualité éthique.

5.1.2.2.2 - Outils d'évaluation de la qualité des articles

Les usagers de la recherche utilisent des outils standardisés de lecture critique évaluant la qualité et l'utilité des rapports publiés. Ces outils sont des grilles qui permettent une évaluation analytique de l'étude. Cette analyse met en évidence les biais potentiels présents dans l'étude. **(95)** Les grilles d'évaluation sont des questionnaires applicables aux articles afin de déterminer leur qualité méthodologique (validité interne et externe),

Il existe deux grands types de grilles plus ou moins détaillées, permettant une évaluation de la qualité de la recherche: ce sont les échelles (scales) et les check-lists.

Les scales ou échelles

La première tentative de développement d'une échelle pour mesurer la qualité des études date de 1981 avec Chalmers. **(26)**

En 2004, 20 échelles pour les essais thérapeutiques, 4 échelles pour les études d'observations et 9 échelles évaluant les tests diagnostiques sont dénombrées. **(5)**

Une échelle comporte un certain nombre de points à évaluer ou item. Le principe de l'échelle est d'associer chaque item à un score numérique : il s'agit de scoring. Les items n'ayant pas tous la même importance, on pondère le score de chaque item en fonction de cette importance. La sommation des scores numériques pondérés permet d'obtenir un score total, lequel donne le niveau de qualité.

Persis Katrak **(76)** rapporte qu'une échelle qui ne pondère pas ses scores, en donnant la même importance à chaque item, biaise l'évaluation en question. Juni et al. a également remis en question la fiabilité des échelles. Il a mis en évidence une différence importante entre des scores issus d'échelles différentes évaluant le même article. **(74)**

Les échelles sont à privilégier plutôt dans le cadre de l'évaluation de la qualité d'une étude regroupant plusieurs recherches traitant la même question comme les méta-analyses. **(46)**

Les Check-lists :

Leur histoire est plus ancienne. La première check-list est publiée en 1961. En 2004, 11 check-lists des essais thérapeutiques, 8 check-lists des études d'observation et 6 check-lists évaluant les tests diagnostiques, sont dénombrées. (5)

Les Check-lists permettent d'évaluer la présence ou l'absence de certaines informations nécessaires pour juger la validité de l'étude. Elles ne donnent pas de valeur numérique à chaque item ni de score total.

Il existe d'autres outils standardisés (« users guides » ou guides d'utilisateur) évaluant les critères généraux de qualité. Les guides les plus connus sont ceux de l'EBM Working Group. (48) L'objectif de ces guides est de faire gagner du temps en ne retenant que l'essentiel de la littérature publiée. Les critères utilisés dans ces guides sont des critères de lecture rapide, adaptés au lecteur ultime des revues médicales, mais insuffisants pour une lecture approfondie.

Malgré la nécessaire efficacité de ces outils, il semble n'exister aucun consensus pour l'utilisation d'un seul type de grille spécifique de lecture critique des articles de recherche. Il n'existe pas de grille « gold standard », « universelle » en matière d'évaluation de la qualité d'un article de recherche clinique.

Néanmoins, il existe des recommandations pour la construction de grilles de lecture critique. (50) (76) (88) (110). Ces recommandations portent sur:

- *la définition de la qualité à évaluer par la grille*
- *la définition du domaine d'application de la grille :*

Cette grille peut être :

- spécifique à un type d'étude ou à un domaine médical particulier
- générique pour tout type d'étude ou toute discipline médicale.

- *la définition des utilisateurs des grilles :*

- sont-ils de même niveau professionnel ou de niveaux différents (étudiants, praticiens, tuteurs) ?
- un guide d'utilisation ou une formation spécifique sont-ils nécessaires pour utiliser la grille ?

- *la recherche empirique des items* :

C'est une recherche exhaustive des grilles déjà existantes :

- soit par des revues critiques de ces outils qui étudient les critères des grilles disponibles dans la littérature
- soit par la technique Delphi (proposant une liste d'items) avec la recherche de consensus dans un groupe d'experts. **(115)**

- *la validation de la grille par une étude pilote*

- *le mode d'évaluation des rapports écrits* :

L'évaluation en aveugle, consistant à masquer le titre des revues et le nom des auteurs, produit un score moins élevé et plus exact que ceux évalués en ouvert. **(70) (73)**

5.1.2.2.3 Le niveau de preuves des études

L'étape de gradation des faits vient compléter la lecture critique puisqu'elle consiste à déterminer le niveau de preuves qui qualifie les études de recherche ainsi sélectionnées et évaluées.

Il s'agit donc de l'étape précédant l'étape ultime de prise de décision clinique dans le cadre de la pratique médicale factuelle.

La gradation des faits est l'outil qui permet de clarifier l'incertitude au moment de la traduction des faits pertinents en décision clinique,

Il s'agit de grader le degré de confiance que l'on peut avoir dans l'information disponible, c'est-à-dire d'apprécier le niveau de preuve de cette information. Le degré de confiance résulte essentiellement de la qualité méthodologique des études dont est issue l'information.

La gradation des faits doit aussi prendre en compte le type d'étude.

Différents types d'études sont à la disposition des chercheurs, qu'elles soient descriptives (prévalence) ou analytiques d'observation (cas-témoin, cohortes) ou expérimentales (essais) avec ou sans groupe témoin, avec ou sans distribution aléatoire, en simple ou double insu. Chacune d'entre elles présente des avantages et des défauts en termes de niveau de preuves, de contraintes méthodologiques et éthiques.

On peut penser qu'il existe une hiérarchie entre les différents types d'études, l'essai contrôlé randomisé (RCT) y étant situé au sommet, car il fournit le plus haut niveau de preuves. On ne

peut cependant pas parler de bon ou mauvais type d'étude sans prendre en compte la question à laquelle on essaie de répondre. Certains types d'études conviennent mieux à certaines questions.

Toute étude apporte des informations utiles dans la mesure où son type est approprié à la question posée et où son protocole est bien conçu et bien exécuté. Contrairement aux idées reçues, le prospectif n'est pas, par principe, meilleur que le rétrospectif. La randomisation n'est pas toujours réalisable, en particulier dans les études de recherche de causalité, car elle peut se heurter aux règles éthiques. Les études cas-témoins sont indispensables pour établir une relation de causalité des maladies rares

Il existe différentes classifications concernant la gradation des faits en ne tenant compte que du type d'études. Un exemple de classification proposée par les membres du groupe de travail sur l'examen médical périodique (Canadian Task-Force on the Periodic Health Examination) (89) en 1984 et adaptée ultérieurement par différents groupes de travail comme en France, par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) définit les grades ou niveau de preuve suivants par ordre décroissant de confiance dans les sources d'information :

Niveau I → Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés
Essais randomisés de forte puissance

Niveau II → Essais comparatifs randomisés de faible puissance
Etudes comparatives non randomisées bien menées
Etudes de cohorte

Niveau III → Etudes cas-témoin

Niveau IV → Etudes comparatives comportant des biais importants
Etudes rétrospectives
Séries de cas

Les classifications proposées sont criticables, car :

- elles sont fondées principalement sur le type de l'étude, et secondairement sur des critères généraux de qualité comme la puissance ou la présence de biais. Ces seuls critères sont importants, mais pas suffisants. Ainsi, on trouve les études rétrospectives reléguées au rang de

niveau de preuve le plus faible, alors que de telles études apportent des informations utiles dans le cadre de certaines questions.

- elles ne sont pas adaptées pour tous les types de questions. Les méta-analyses d'études diagnostiques ou pronostiques sont beaucoup plus rares que celles d'études thérapeutiques. Et les essais randomisés sont assez rarement considérés comme les études les plus appropriées pour évaluer les tests diagnostiques, et encore moins pour évaluer les études pronostiques.

(107)

5.1.3 - Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer la recherche clinique française en odontologie, par l'analyse de la production scientifique publiée de 2001 à 2005. Cette évaluation quantitative et qualitative, tant sur le plan méthodologique que sur celui de la prise en compte des principes éthiques nécessitera la construction d'une grille originale, présentée dans ce travail en raison de l'absence d'outil performant permettant cette évaluation.

5.1.4 - Matériel et méthode

Ce travail comprend trois volets:

- dans un premier temps, une recherche bibliographique de la production scientifique (articles) issue de la recherche clinique en odontologie

Pour garantir l'objectivité de la sélection des articles, cette étape a été réalisée par deux groupes indépendants de personnes et a abouti à un consensus entre les deux groupes.

- puis, la construction de grilles d'évaluation originales adaptées à notre objectif d'évaluation. Cette étape a été réalisée en suivant les conseils et les recommandations de comités scientifiques internationaux concernant la construction et la validation des méthodes d'évaluation de la recherche médicale. (76) (94) (110)

.

- La dernière étape a consisté à évaluer la qualité de la recherche clinique française en odontologie en appliquant nos grilles originales sur les articles sélectionnés.

5.1.4.1 - Constitution de la base de données bibliographiques

La constitution de la base de données va se faire en cinq phases :

- sélection des bases de données
- établissement de critères d'éligibilité : inclusion, non-inclusion et exclusion
- utilisation de descripteurs des facteurs d'éligibilité et de limiteurs de recherche
- sélection manuelle exhaustive des articles par titres et abstracts
- sélection par lecture rapide des articles sélectionnés.

5.1.4.1.1 - Sélection des bases de données

Trois bases de données ont été sélectionnées pour constituer notre base de travail : Medline, Pascal et Bibliodent.

- Medline (Index Medicus) :

Medline est une base de données bibliographique couvrant seulement le domaine médical. Sa couverture débute en 1950. Elle contient plus de 14 millions de références. De nouvelles références sont ajoutées tous les jours dans la base, indexées à l'aide du MeSH (Medical Subject Headings). Ce MeSH est une liste de mots-clés répertoriés et hiérarchisés par le système de la base qui permet de travailler aussi par exclusion. Cette base est accessible depuis n'importe quel ordinateur sans abonnement. Il est possible de télécharger des articles complets depuis certains postes.

- Pascal :

Pascal est une base de données bibliographiques multidisciplinaire (à la fois scientifique, technique et médicale) et multilingue (87% anglais, 8% français, 3% allemand) produite par l'Institut de l'Information Scientifique et Technique (INIST). Elle couvre l'essentiel de la littérature mondiale en Sciences, Technologie et Médecine depuis 1973 (15,9 millions de références et 3 500 revues internationales analysées). La base de données PASCAL est accessible sur serveurs, sur Internet avec le portail ConnectSciences et sur cédéroms. Elle est réalisée en partenariat avec différents organismes nationaux et internationaux. Elle est reconnue comme une des bases de première approche pour toute recherche d'informations scientifiques et techniques. La couverture documentaire de Pascal est internationale, avec une place importante accordée à la littérature française et européenne qui représente 45% des documents signalés. Les documents analysés sont essentiellement des articles de périodiques, avec la répartition des domaines suivants :

Sciences médicales	31 %
Sciences de la vie, biologie	22 %
Sciences pour l'ingénieur	18 %
Sciences physiques et mathématiques	18 %
Sciences de l'univers	7 %
Sciences Chimiques	4 %

Critique de la base Pascal :

- Cette base ne possède pas de Mesh. La recherche se fait avec des mots-clés représentatifs.
- Cette base de données n'a pas d'accès libre : il faut la consulter dans des organismes abonnés
- Il n'existe pas de possibilité de téléchargements directement un article complet sélectionné.

- Bibliodent

Bibliodent est une banque de données bibliographiques francophone dans le domaine de l'odontostomatologie. Créée en 1987, elle est co-produite par l'Association Dentaire Française, le Conseil National de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes, l'Université de Lille 2. La Faculté d'Odontologie de Lille héberge le centre de contrôle et de saisie de Bibliodent depuis l'origine de la banque de données et son centre serveur depuis 1994.

Critique de la base Bibliodent :

- Cette base possède une sorte de MeSH, un thésaurus de 2500 descripteurs mais sans véritable hiérarchisation. La recherche ne peut être que manuelle. L'interrogation est du type multicritères permettant de multiples combinaisons.
- Les publications ne sont qu'en français.
- Il est impossible de connaître l'origine de l'auteur.
- Aucun article n'est directement disponible en ligne.

5.1.4.1.2 - Critères d'éligibilité : critères d'inclusion et de non-inclusion des articles

5.1.4.1.2.1 - Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre recherche les articles satisfaisant aux conditions suivantes :

- Articles identifiés comme *odontologiques* : selon le Code de Santé Publique, « la pratique de l'art dentaire comporte le diagnostic et le traitement des maladies de la bouche, des dents et des maxillaires, congénitales ou acquises, réelles ou supposées, dans les conditions prévues

par le Code de Déontologie. *Appartiennent à l'art dentaire la prise d'empreintes, la prise d'articulés, les essais, la pose et l'adaptation de dispositifs adjoints et conjoints neufs, modifiés ou réparés.* »

- Articles identifiées comme *recherche clinique* : selon la loi *Huriet-Sérusclat*, « *tout essai ou expérimentation organisé ou pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales recherches sur l'être humain, obéissant à un protocole* ». Autrement dit, nous avons sélectionné les articles traitant dans leurs objectifs des questions cliniques concernant l'étiologie ou le pronostic d'une maladie, la performance de tests diagnostiques ou encore l'impact d'une intervention, qu'elle soit thérapeutique, de dépistage, de prévention ou d'éducation.
- Articles de recherche clinique en odontologie dans lesquelles il y a au moins une participation française.
- Articles publiés en texte complet, en français ou en anglais, dans la période allant du 01/01/2001 au 31/12/2005

5.1.4.1.2.2 - Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre recherche les articles mentionnant l'un des critères suivants

- Articles de type méta-analyses, articles de revue, rapports d'experts et séries des cas, lettres, commentaires, éditoriaux.
- Articles de recherche *in vitro* ou sur les animaux.
- Articles de recherche descriptive sans visée analytique.

5.1.4.1.2.3 - Critères d'exclusion

L'utilisation de critères d'exclusion a été rendue nécessaire par la double sélection qui caractérise notre recherche : après la première phase de sélection exhaustive, une deuxième phase de sélection par lecture complète des articles sélectionnés permet d'éliminer :

- les articles jugés à posteriori d'affiliation non française.
- les articles qui s'avèrent ne pas être de recherche clinique en odontologie

5.1.4.1.3 - Descripteurs des critères d'éligibilité

Des descripteurs sensitifs sont cherchés dans chaque base de données pour obtenir une base la plus exhaustive possible.

5.1.4.1.3.1 - Descripteurs du domaine « Odontologie » :

- pour Medline : à l'aide de l'arbre [MeSH], l'odontologie est définie par ; *Stomatognathic system, Stomatognathic disease, Mouth, Dental Material , Dentistry, Dental Physiology.*
- pour Pascal : à l'aide d'index, l'odontologie est définie par ; *Dentistry, Dental, Dent, Mouth et Stomatologie.*
- pour Bibliodent : à cause de la particularité de cette base qui manque de sensibilité dans ses *Thesaurus* , nous sommes obligés de réviser 2500 descripteurs un par un, disponibles sur leur site Web « <http://www.bibliodent.com/bibdent/index.php> ».

5.1.4.1.3.2 - Descripteurs de la recherche clinique :

Malheureusement, la recherche clinique n'est pas actuellement identifiée comme un type de publication spécifique dans les trois bases de données. Ce problème est contourné partiellement sur Medline grâce à une stratégie d'exclusion concernant les publications de type méta-analyses, articles de revue, lettres, analyses de cas et commentaires et articles historiques.

5.1.4.1.3.3 - Indicateurs de la participation française :

- pour Medline et Pascal , la combinaison « *[affiliation] France* » est utilisée.
- pour Bibliodent, la vérification d'affiliation est faite *a posteriori*.

5.1.4.1.3.4 - Limiteurs de recherche :

On appliquera des :

- limites de temps : entre 01/01/2001 et 13/12/2005
- limites de langue : Anglais et Français
- limite de recherche des articles avec « *abstract* »
- limite de recherche par des tag « *human* » et « *in vivo* »

5.1.4.1.4 - Sélection manuelle des articles

Le terme « recherche clinique » n'étant pas un descripteur identifié par les différentes bases de données, une sélection manuelle des articles répondant à cet item est donc nécessaire. Cette sélection manuelle comporte deux phases : une première phase de sélection exhaustive et une deuxième phase de lecture rapide des articles sélectionnés.

5.1.4.1.4.1 - Sélection par titres et résumés

Ce tri sélectif de l'ensemble des articles est réalisé de manière indépendante par deux groupes de lecteurs distincts et calibrés, de même niveau académique. Le premier groupe est constitué de l'investigateur principal et le deuxième, par deux lecteurs de niveau respectif Master 1 et Master 2. Ces deux lecteurs s'occupent respectivement des articles issus de Pascal et d'une partie de Medline, et l'autre des articles issus de Bibliodent et de la partie restante de Medline. Après une sélection manuelle indépendante des articles par les deux groupes, un consensus est établi. Il permet l'élaboration d'une liste d'articles répondant aux critères d'éligibilité de notre étude, jugés par les titres et les abstracts.

5.1.4.1.4.2 - Sélection secondaire par lecture rapide

Les articles de la liste précédente sont commandés et une deuxième vérification des critères d'éligibilité est effectuée par lecture rapide.

Cette lecture rapide nous a permis de classer les études en quatre catégories, chacune correspondant à un type de question clinique : études thérapeutiques, études diagnostiques, études étiologiques ou études pronostiques.

5.1.4.2 - Les grilles d'évaluation

Une grille d'évaluation doit analyser la qualité globale d'une étude de recherche : prise en compte de la qualité méthodologique, tant par sa validité interne qu'externe, et de la qualité éthique.

5.1.4.2.1 - Recherche empirique des grilles

Une recherche bibliographique nous a permis d'identifier trois revues systématiques sur le sujet des grilles de lecture critique. (5), (70), (76), (91) Ces revues ont classé les grilles déjà existantes selon les critères suivants :

- Domaine(s) de qualité évalué(s)
- Domaine d'application (générique ou spécifique pour une question donnée)
- Méthodologie suivie pour les construire
- Méthodes d'évaluation des articles (score global, sous-scores, présence ou absence de certains critères)
- Critères psychométriques des grilles (facilité d'utilisation, temps nécessaire pour l'évaluation)

Ces revues nous ont permis d'accéder aux grilles originales, parmi lesquelles nous avons trouvé :

- 25 échelles (27) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (70)
- 15 checklists (81) (91) (95) (40) (41) (42) (43)
- 13 guides d'utilisateurs (30) (57) (58) (59) (60) (71) (72) (79) (80)

Après avoir étudié l'ensemble de ces grilles, on constate que, contrairement à la qualité méthodologique, la qualité éthique des études de recherche clinique n'a pas fait l'objet d'une évaluation, faute d'instrument de mesure adéquat.

C'est Berdeu (14) qui va proposer et valider, pour la première fois, un tel outil. Son travail va ainsi permettre l'évaluation conjointe des qualités éthique et méthodologique des essais contrôlés randomisés (ECR). Cette évaluation conjointe a été réalisée en utilisant deux grilles, l'une pour l'évaluation de la qualité méthodologique (proposée par Chalmers en 1981) et l'autre pour l'évaluation de la qualité éthique proposée par l'auteur et validée dans son travail. La grille d'évaluation de la qualité éthique des ECR proposée par Berdeu est une échelle composée de 10 items indépendants, de même poids dans le score total de la grille. Ces critères ont été largement inspirés des recommandations des codes d'éthique internationaux comme le Code de Nuremberg et les déclarations d'Helsinki et de Tokyo. Les deux premiers critères relatifs au recueil des consentements et à la soumission du protocole à un comité d'éthique représentent les critères éthiques réglementaires, légaux. Les deux suivants comme l'évaluation préalable du rapport bénéfice/risque et le respect de la clause d'équivalence a priori (crédibilité de l'hypothèse d'égalité entre les traitements comparés) représentent les critères théoriques fondamentaux. Les suivants sont des critères éthiques accessoires, tels le taux de refus de consentement, la justification éthique de l'emploi d'un placebo, l'existence de règles d'arrêt précoce et la justification éthique de l'existence de telles règles, ou encore les critères d'exclusion abusifs ou non justifiés.

La grille d'évaluation de la qualité de Berdeu a été élaborée pour les ECR. Elle est donc trop restrictive pour notre objectif.

Au final, l'étude de ces grilles existantes montre qu'aucune d'entre elles ne prend en compte, dans une forme unique et de façon générique, la qualité dans sa définition exhaustive : qualité méthodologique et qualité éthique.

Ce constat rend nécessaire la construction originale de grilles originales adaptées à notre définition de qualité et à notre objectif.

5.1.4.2.3 - Construction de grilles originales

Pour atteindre notre objectif, nous avons besoin d'une grille spécifique par type de question clinique: thérapeutique, étiologique, diagnostique ou pronostique. Ces grilles devront couvrir toute l'étendue des trois domaines de qualité, tenant compte, à la fois, de la qualité méthodologique et éthique. On y trouve donc des items relatifs à la validité interne, des items relatifs à la validité externe et ceux relatifs à l'éthique.

Les quatre grilles seront génériques : appliquées aux différentes spécialités odontologiques.

5.1.4.2.3.1 - Validité de contenu : sélection des items

La validité de contenu se définit par la capacité d'un instrument de mesure à bien représenter tous les aspects importants du concept à mesurer.

Pour construire nos grilles, nous avons sélectionné les items répondant aux domaines de qualité parmi les grilles déjà publiées et validées soit :

- par un consensus d'experts, comme, par exemple, les guides d'utilisateurs issus de McMaster Working Group. **(40) (41) (42) (43)**
- par une évaluation empirique **(81)**

puis, nous avons fait trois tours de table selon la procédure Delphi avec les différents investigateurs pour aboutir à un consensus sur les items les plus adaptés à chaque domaine de qualité.

Les grilles finales sont dans l'annexe n°1, n°2 , n°3, n°4.

5.1.4.2.3.2 - Les domaines de qualité dans chaque grille

Chaque type de question clinique génère la conception d'un protocole adapté : la liste d'items de chaque grille sera donc adaptée en fonction de la question clinique. Le nombre des items variera (31 pour les questions thérapeutiques, 29 pour les questions étiologiques, 31 pour les questions diagnostiques et 26 pour les questions pronostiques). Chaque item est numéroté.

Certains items sont communs aux quatre grilles (formulation et pertinence de la question, critères d'éligibilité et mode de recrutement de la population, calcul du nombre de sujets, et l'ensemble des critères éthiques : soumission du protocole à un comité d'éthique, recueil de consentements, taux de refus, évaluation de la balance bénéfiques/risques, justification

d'exclusion ou de non-inclusion, comité de contrôle indépendant, déclaration de conflit d'intérêt).

Pour faciliter leur utilisation, les items sont donc classés en fonction de chacune des quatre questions cliniques et sont regroupés au sein de chaque grille en fonction des trois domaines de qualité : qualité interne, qualité externe et qualité éthique. (**tableau 1**) (5).

Domaine de question clinique			
Thérapeutique	Diagnostique	Etiologique	Pronostique
Qualité Interne - Mode d'allocation - Travail en aveugle - L'intervention - Facteur de jugement - Analyse statistique	Qualité Interne - Nouveau test - Travail en aveugle - Vérification - Analyse statistique	Qualité Interne - Mode d'allocation - Les cas - Le suivi - Facteur de jugement - Les mesures - Analyse statistique	Qualité Interne - Le suivi - Facteur de jugement - Analyse statistique
Qualité Externe - Population d'étude - Objectif - Items divers	Qualité Externe - Population d'étude - Objectif - La maladie - Test de référence - Items divers	Qualité Externe - Population d'étude - Objectif - Facteur(s) de risque - Items divers	Qualité Externe - Population d'étude - Objectif - La maladie - Items divers
Qualité Ethique	Qualité Ethique	Qualité Ethique	Qualité Ethique

Tableau 1 : domaines de qualité dans chaque grille.

5.1.4.2.3.3 - Validité de construction ou validité convergente

La validité convergente vérifie la force de la corrélation entre les différents items censés mesurer un même concept. La fiabilité de nos questionnaires est liée à cette validité convergente.

Pour vérifier la validité convergente de chacune de nos quatre grille, nous mesurons la force de corrélation entre les différents items de chaque domaine de qualité.

Pour étudier cette validité nous avons regroupé, dans chaque grille, les items correspondant à chaque domaine de qualité, par leur numéro de classement respectif. (**Tableau 2**)

Nous utilisons le coefficient de corrélation « Alpha de Cronbach » pour mesurer la corrélation entre les scores des réponses aux différents items d'un même domaine de qualité après application des questionnaires aux articles inclus. Ce coefficient vérifie la cohérence entre les différents items d'un même domaine de qualité et nous renseigne aussi sur la maîtrise des différents aspects de la qualité de la recherche en odontologie.

Ainsi, une valeur d'Alpha de Cronbach proche de 1 indique une bonne cohérence entre les différents items du même domaine de qualité, mais peut indiquer soit une bonne maîtrise des différents aspects de la qualité de la recherche en odontologie, soit, au contraire, un manque de maîtrise.

Si une valeur proche de 1 montre que les items choisis vont dans la même direction (soit tous positifs, soit tous négatifs), une valeur faible ne traduit pas forcément le contraire. Elle traduira le fait que tous les items d'un même domaine de qualité ne sont pas maîtrisés : parfois, certains items d'un même domaine de qualité peuvent donner des résultats opposés .

Il n'existe cependant pas de valeur arbitraire (valeur de cut-off) de l'Alpha de Cronbach à partir de laquelle le domaine de qualité étudié est validé ou non. Par contre, il permet l'estimation de la confiance dans les résultats issus de la grille.

Le coefficient de corrélation Alpha de Cronbach permet donc :

- d'évaluer la cohérence entre les questions des différents items de chaque domaine de qualité
- d'évaluer la maîtrise des différents aspects de la qualité de la recherche clinique en odontologie

Domaine de Grille d'Evaluation	Qualité Méthodologique		Qualité Ethique
	Validité Interne	Validité Externe	
Essai Thérapeutique	Items : 1-13 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.63$	Items : 14-22 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.42.$	Items:23-31 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.58$
Etude Etiologique	Items : 1-14 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.54$	Items : 15-23 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.62$	Items:24-30 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.47.$
Essai Diagnostique	Items : 1-9 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.49$	Items : 10-19 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.49$	Items:20-31 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.56.$
Etude Pronostique	Items :1-9 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.75$	Items: 10-19 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.71$	Items:20-26 - $\alpha^{\diamond} \rightarrow 0.72.$

Tableau 2 : Validité de construction de chaque grille par l'utilisation de l'Alpha de Cronbach.

5.1.4.3 - L'analyse des articles

5.1.4.3.1 - Procédure de l'analyse

5.1.4.3.1.1 - Etude-pilote

Nous avons effectué une étude-pilote sur quarante articles. Les objectifs sont de:

- déterminer les modalités des réponses les plus adaptées pour chaque item. Les items sont tous à réponse fermée pour augmenter la puissance de l'analyse. Les différentes réponses sont « non », « oui », ou « partiellement ». Puis, nous donnons un score à chaque réponse : 1 à la réponse « non », 2 à la réponse « partiellement » et 3 à la réponse « oui ». Aucun système de pondération de ces scores n'est mis en place.

- estimer le temps nécessaire pour analyser l'article et remplir les grilles. Le temps moyen nécessaire pour analyser un article et remplir la grille de lecture est de 20 minutes.

- estimer la corrélation entre les évaluateurs

5.1.4.3.1.2 - Analyse des articles en aveugle

Pour éviter tout préjugé, nous avons analysé les articles sélectionnés préparés par la technique de la photocopie différentielle décrite par Chalmers. (26) Ce procédé consiste à photocopier les publications en masquant sur l'original tous les éléments susceptibles d'influencer le jugement du cotateur (nom du périodique, titre de l'article, noms et affiliations des auteurs).

5.1.4.3.1.3 - Les cotateurs

Les cotateurs ou observateurs ou encore évaluateurs sont au nombre de 4, dont un cotateur principal. Ces 4 cotateurs indépendants vont soumettre à la lecture critique les publications sélectionnées ainsi rendues anonymes.

5.1.4.3.1.4 - Le déroulement d'analyse : reproductibilité d'évaluation

Chaque article a été analysé par le cotateur principal deux fois à un mois d'intervalle, ce qui permet d'évaluer la fiabilité de classement intra-évaluateur (test-retest).

Une troisième analyse pour chaque article a été faite, et cette analyse a été partagée par les 3 autres observateurs. L'objectif de cette analyse est l'évaluation de la reproductibilité de classement entre ces différents observateurs.

Le degré de concordance inter-observateur a été évalué pour chaque classement par la statistique du coefficient de corrélation « Kappa ». (51)

Ce coefficient de corrélation évalue la reproductibilité de classement des études selon des critères de qualité précis. La valeur de ce coefficient varie de 0 à 1 : une valeur proche de 1 indique une reproductibilité forte entre les différents évaluateurs.

5.1.4.3.2 - Classement des articles

Ce classement des articles est basé sur la validation ou non de chacun des domaines de qualité, en distinguant chacun des quatre types de questions cliniques.

La lecture critique de chaque article consiste en l'application d'une grille d'évaluation adéquate, en fonction de la question clinique posée dans la recherche. Nous procédons alors à l'attribution d'un score non pondéré, à la réponse faite à chaque question posée par chaque item. La somme algébrique des scores issus des réponses aux items d'un même domaine permet d'obtenir un score total pour chaque domaine de qualité.

Nous avons choisi une valeur arbitraire (valeur de cut-off) correspondant au score total minimum à obtenir dans chaque domaine de qualité de chaque type de question clinique pour être validé. Idéalement, le choix de valeurs de cut-off exige l'utilisation d'une courbe de

ROC, mais le fait de ne pas disposer de grille “gold-standard” ne permet pas de calculer la sensibilité et la spécificité de nos grilles.

Ainsi, pour valider un domaine de qualité, le score des réponses aux items de ce domaine doit être supérieur à la valeur de cut-off. Ce choix a été fait de manière à être discriminant et, ainsi, pouvoir classer les études. Cependant, si les différentes valeurs choisies permettent d'exclure les articles ne répondant pas du tout aux critères, elles sélectionnent des articles qui répondent à la majorité des items regroupés pour valider le domaine de qualité. **(tableau 3)**

Domaine de Grille d'Évaluation	Qualité Méthodologique		Qualité Éthique
	Validité Interne	Validité Externe	
Thérapeutique	Cutoff ≥ 30	Cutoff ≥ 17	Cutoff ≥ 18
Etiologique	Cutoff ≥ 26	Cutoff ≥ 18	Cutoff ≥ 14
Diagnostique	Cutoff ≥ 16	Cutoff ≥ 24	Cutoff ≥ 16
Pronostique	Cutoff ≥ 16	Cutoff ≥ 16	Cutoff ≥ 14

Tableau 3 : valeurs minimum de score pour la validation de chaque domaine de qualité de chaque type de question clinique.

Nous avons ainsi classé les articles en fonction de leur qualité globale. Cette qualité globale prend en compte à la fois des trois domaines de qualité : validités interne, externe et éthique. **(Tableau 4)**.

Nous obtenons quatre niveaux de qualité globale :

- très bonne : les trois domaines de qualité sont valides dans l'étude
- moyenne : l'étude présente une validité interne et éthique, mais pas de validité externe
- faible mais acceptable : l'étude présente seulement une validité interne
- inacceptable : l'étude ne présente même pas de validité interne.

Ce type de classement est basé sur la présence ou l'absence d'un ou plusieurs critères.

Classification	Critères de qualité
1 - Très bonne	Validité interne + Validité externe + Validité éthique
2 - Moyen	Invalidité externe + Validité interne + Validité éthique.
3 - Faible mais acceptable	Validité interne + Invalidité éthique
4 - Inacceptable	Invalidité interne

Tableau 4 : Classement des articles selon leurs niveaux de qualité globale

5.1.4.4 - Analyse des données

Les items sont codés et les réponses sont saisies sur Excel (Microsoft Office Edition professionnelle), puis transférées sur Stata 7.

Nous présenterons tout d'abord :

- les résultats quantitatifs bruts, puis :
- les résultats analytiques

Ces résultats analytiques seront présentés pour chacune des questions cliniques avec:

- une analyse descriptive des résultats sous la forme
- de pourcentages de réponses aux items en fonction des modalités de réponse
- de pourcentages d'articles en fonction de leur qualité globale

Puis, nous étudierons :

- la reproductibilité du classement entre les différents évaluateurs par la statistique du coefficient de corrélation Kappa
- le degré de concordance intra-observateur ou « test-retest » de l'observateur principal exprimée également par le même coefficient de corrélation Kappa.

5.1.5 – Résultats

5.1.5.1 - Résultats quantitatifs

Les deux groupes de recherche ont vérifié indépendamment les critères d'éligibilité de plus de 40 000 titres et abstracts issus des trois bases de données. Ce tri manuel a permis d'obtenir une sélection de 455 articles après fusion.

Ce processus de fusion a consisté à éliminer les références communes dans les trois bases de données. Les stratégies et les résultats sont résumés dans le **tableau 5**.

Critère de Tri		Mots-clé en fonction de base de données	Nombre de références	Tri manuel
Descripteurs	Medline	Stomatognathic System Stomatognathic Disease Mouth & Dental Materials Dentistry Dental Phys' NOT :Review Letter Meta analyse <i>InVitro</i> Case Report Historical Article Comment Affiliation France	373265	-
	Pascal	Dentistry Dental Dent. Mouth Stomatologie	134921	-
	Bibliodent	2500 descripteurs	-	-
Limiteurs	Medline	Date de publication 2001-05 Langue : Anglais/ Français Abstract seulement <i>human / In vivo</i>	33495	397
	Pascal	Date de publication 2001-05 Abstract 'AB' Affiliation 'France'	1706	125
	Bibliodent	Type de doc. 'Article de <i>Periodique</i> ' Période 2001-2005	-	139
Résultats de tri après fusion			455 Articles	

Tableau 5 : Stratégies et résultats de la recherche bibliographique en logique booléenne

L'analyse des trois principales bases de données bibliographiques par l'utilisation de mots-clés et de limiteurs a permis d'obtenir par une opération de fusion et de tri manuel une base de travail finale de 455 articles.

La lecture rapide des articles nous a permis d'exclure 197 articles. Les raisons de l'exclusion de ces articles étaient qu'ils ne présentaient pas de participation française ou qu'il s'agissait

d'articles de revue bibliographiques et non de recherche clinique . Ces articles avaient été inclus à tort lors de la sélection manuelle sur les titres et résumés. D'autre part, sur les articles commandés, 35 n'ont pu être obtenus.

La liste finale comporte une base de données bibliographique de 258 articles. (**Annexe n°5**)

Cette lecture rapide nous a permis également de classer les articles par domaine d'étude. (**Tableau 6**)

Type de l'étude	Nombre d'articles
Question thérapeutique	82
Question diagnostique	26
Question étiologique	62
Question pronostique	13
Articles non obtenus	35
Total	258

Tableau 6 : Résultats de la recherche bibliographique classés par type de question traitée

5.1.5.2 - Résultats qualitatifs

Pour chacun des quatre types de questions cliniques, nous résumerons les résultats obtenus (sur le plan qualitatif) :

- sous la forme d'un tableau d'analyse descriptive rapportant les pourcentages (sur la base de la fréquence) des différentes réponses proposées à chaque lecteur pour chaque item. Nous insisterons sur les points les plus significatifs.
- sous la forme d'un histogramme, rapportant les pourcentages d'articles par classe de qualité globale.
- puis sous la forme d'un tableau rapportant la reproductibilité de classement intra- et inter-évaluateur grâce au calcul du coefficient de corrélation inter-classe Kappa.

5.1.5.2.1 - Analyse des études de question thérapeutique

5.1.5.2.1.1- Analyse descriptive

Cette analyse descriptive se fait sous la forme d'un tableau qui donne le pourcentage des réponses en fonction de chaque modalité de réponse concernant l'analyse d'articles de question thérapeutique. (**Tableau 7**)

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Nombre total = 82 articles		
	Non	Partiellement	Oui
Qualité interne			
• Mode d'allocation			
1. Y a-t-il comparaison entre groupes ? (1)	06,1	41,4	52,4
2. Dans le cas de 2 groupes, le mode d'allocation est-il randomisé ?	25,6		74,3
3. Si non randomisée, y a-t-il une méthode de balance?	12,2		87,8
• Aveugle			
4. Les intervenants ont-ils travaillé en aveugle?	09,7		90,2
5. Les sujets étaient-ils en aveugle ?	09,6		90,3
6. Les évaluateurs d'intervention étaient-ils en aveugle?	32,9		67,0
• Intervention			
7. Le suivi est-il complet?	03,6	24,3	71,9
8. Tous les groupes ont-ils reçu un traitement égal?	18,2		81,7
• Critère de jugement			
9. La mesure de ce critère est-elle validée ?	46,3		53,6
• Analyse statistique			
10. Le nombre de sujets a-t-il été calculé?	96,3		03,6
11. La comparabilité des groupes a-t-elle été vérifiée après l'allocation?	36,5		63,4
12. Si non, y a-t-il un ajustement statistique ?	70,7		29,2
13. Tous les sujets sont-ils analysés dans leur groupe d'allocation?	13,4		86,5
14. L'importance de l'effet d'intervention a-t-elle été calculée?	13,4	02,4	84,1
15. Sa précision est-elle calculée?	25,6		74,3
Qualité externe			
• La Population			
16. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits?	28,0	31,7	40,2
17. Le recrutement a-t-il été fait par un sondage aléatoire ?	73,1		26,8
• Objectif			
18. La question est-elle bien formulée?	08,5	39,0	52,4
19. La pertinence de la question posée est-elle bien montrée?	09,7	23,1	67,0
• Items divers			
20. Description démographique et clinique des sujets recrutés ?	14,6	28,0	57,3
21. L'intervention est-elle bien décrite?	01,2	10,9	87,8
22. Le critère de jugement est-il bien décrit?	06,1	15,8	78,0
Qualité éthique			
23. Le protocole a-t-il été approuvé par un comité d'éthique?	78,0		21,9
24. Y a-t-il eu recueil de consentements?	62,2		37,8
25. Le taux de refus a-t-il été mentionné?	97,5		02,4
26. Trouve t-on une évaluation préalable de risque/ bénéfice?	92,6		07,3
27. L'utilisation du placebo est-elle justifiée?	18,2		81,7
28. Y a-t-il une règle d'arrêt précoce?	97,5		02,4
29. Y a-t-il la justification d'exclusions et non inclusions?	80,4		19,5
30. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant?	96,3		03,6
31. Y a-t-il une déclaration de financement?	84,1		15,8

Tableau 7 : Tableau d'analyse descriptive des articles de question thérapeutique

(1) : la réponse « partiellement » est utilisée lorsque les sujets sont leur propre témoin et la réponse « oui » est utilisée lorsqu'il y a comparaison entre des groupes indépendants.

Les plus forts pourcentages de réponse « oui » correspondent aux items relatifs à la qualité méthodologique, à l'exception du calcul du nombre de sujets pour lequel la réponse est « non » à 96,34%.

En ce qui concerne le domaine éthique, les plus forts pourcentages sont pour la réponse « non ».

5.1.5.2.1.2 - Analyse qualitative globale

Nous avons calculé le pourcentage des articles de question thérapeutique dans chacune des quatre classes de qualité globale. (**Figure 1**)

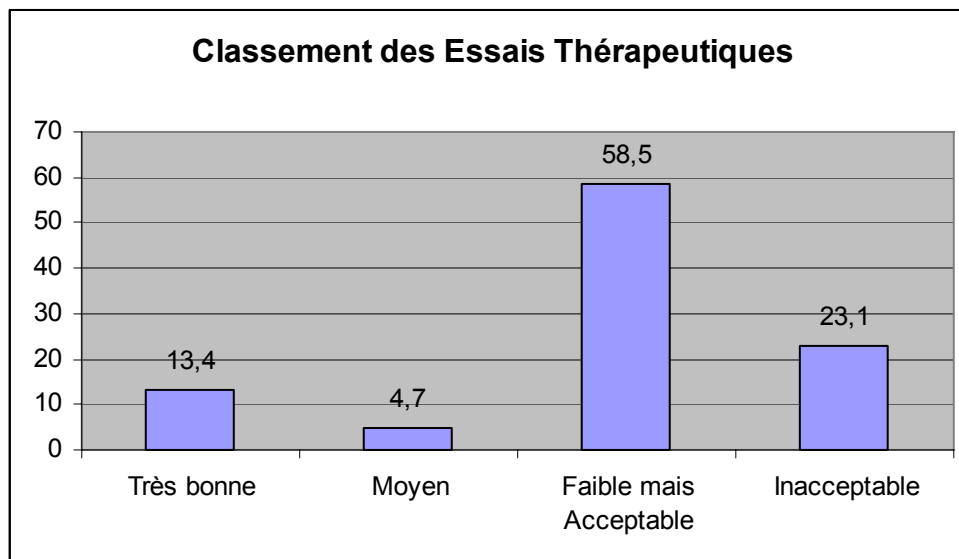


Figure 1 : Qualité globale des articles de question thérapeutique

Seules, 13% d'études type « thérapeutique » sont de très bonne qualité, intégrant donc à la fois la qualité méthodologique et éthique.

5% des études sont de qualité moyenne : elles comportent des biais de confusion et, parfois des défauts dans leur validité externe, mais respectent les principes éthiques.

58% des études « thérapeutiques » sont de qualité faible mais acceptable. La raison principale est le non respect des principes éthiques : la soumission à un comité d'éthique n'a été effectuée que dans 21% des cas.

23% des études sont de qualité inacceptable. Elles ne présentent aucune qualité méthodologique ni éthique.

5.1.5.2.1.3 - La reproductibilité de classement.

Le coefficient de corrélation inter-classe a été calculé entre les différents classements issus de la lecture multiple, dont les résultats en nombre d'articles dans chaque classe de qualité et la valeur de Kappa sont résumés dans le **tableau 8**.

La reproductibilité de classement inter-évaluateur (inter-classe) et intra-classe est bonne, puisque les coefficients de corrélation Kappa¹ (80%) et Kappa² (91%) sont élevés et proches de 1.

	Lecteurs				
Classe de Qualité	Test cotateur principal	Retest groupe	Kappa ¹ 0.80	Retest cotateur principal	Kappa ² 0.91
Très Bonne	10	11		9	
Moyen	7	4		4	
Faible mais Acceptable	46	35		49	
Inacceptable	19	32		20	

Tableau 8 : Reproductibilité du classement qualitatif des articles de question thérapeutique

Kappa¹ est le coefficient de corrélation Kappa inter-classe entre le classement « test » du cotateur principal et celui issu de celui du groupe d'investigateurs.

Kappa² est le coefficient de corrélation Kappa intra-classe entre le classement « test » du cotateur principal et son classement « retest ».

5.1.5.2.2 - Analyse des études de question diagnostique

5.1.5.2.2.1 - Analyse descriptive

Cette analyse descriptive se fait sous la forme d'un tableau qui donne le pourcentage des réponses en fonction de chaque modalité de réponse concernant l'analyse d'articles de question diagnostique. (**Tableau 9**)

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Nombre Total = 26 articles		
Qualité Interne	Non	Partiellement	Oui
• Le nouveau test			
1. Y a-t-il un contrôle de reproductibilité ?	46,1		53,8
2. Une valeur de « cut-off » est-elle précisée ?	19,2		80,7
• Aveugle			
3. Les intervenants étaient-ils en aveugle ?	53,8		46,1
4. Les sujets étaient-ils en aveugle ?	07,6		92,3
5. Si l'aveugle n'est pas réalisable, y-t-il a un design de Cas/Témoin ?	26,9		73,0
• La vérification			
6. La vérification est-elle complète ?	19,2		80,7
• Analyse statistique			
7. Le nombre de sujets a-t-il été calculé?	96,1		03,8
8. Y a-t-il un calcul de probabilité ou un tableau de contingence ?	15,3		84,6
9. La courbe de Roc a-t-elle été utilisée pour décider la valeur de Cut-off ?	30,7		69,2
Qualité Externe			
• La Population			
10. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits ?	15,3	38,4	46,1
11. L'échantillon st-i, représentatif ?	19,2		80,7
12. Le recrutement est fait-il par un sondage aléatoire ?	53,8		46,1
• Objectif			
13. La question est t-elle bien formulée ?	03,8	34,6	61,5
14. La question posée est-elle pertinente ?	00,0	26,9	73,0
• Maladie			
15. Le facteur étudié est-il bien décrit, sa valeur diagnostique ?	00,0	23,0	76,9
• Le test de référence			
16. Sa description est-elle suffisante ?	03,8	15,3	80,7
17. La preuve « bibliographique » qu'il est le meilleur existe-t-elle?	03,8	23,0	73,0
• Items divers			
18. La description démographique et clinique des sujets recrutés ?	26,9	34,6	38,4
19. Le nouveau test a-t-il une description suffisante ?	07,6	03,8	88,4
Qualité éthique			
20. Le protocole a-t-il été approuvé par un comité d'éthique ?	88,4		11,5
21. Y a-t-il eu recueil de consentements ?	80,7		19,2
22. Le taux de refus a-t-il été mentionné?	100		00,0
23. Trouve t-on une évaluation préalable de risque/ bénéfique ?	84,6	03,8	04,5
24. La non utilisation d'un « Gold Standard » est-elle justifiée ?	38,4	00,0	61,5
25. Y a-t-il une règle d'arrêt précoce?	100		00,0
26. Y a-t-il une justification d'exclusions et non inclusions ?	84,6	00,0	15,3
27. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant ?	100		00,0
28. Y a-t-il une déclaration de financement ?	84,6		15,3

Tableau 9 : Tableau d'analyse descriptive des articles de question diagnostique

Les plus forts pourcentages sont pour la réponse « oui » aux questions d'ordre méthodologique, hormis pour le calcul du nombre de sujets où la réponse est « non » pour 96,15%. Les forts pourcentages de réponses « non » concernent les questions d'ordre éthique.

5.1.5.2.2.2 - Analyse qualitative globale

Nous avons calculé le pourcentage des articles de question diagnostique dans chaque classe de qualité globale. (**Figure 2**)

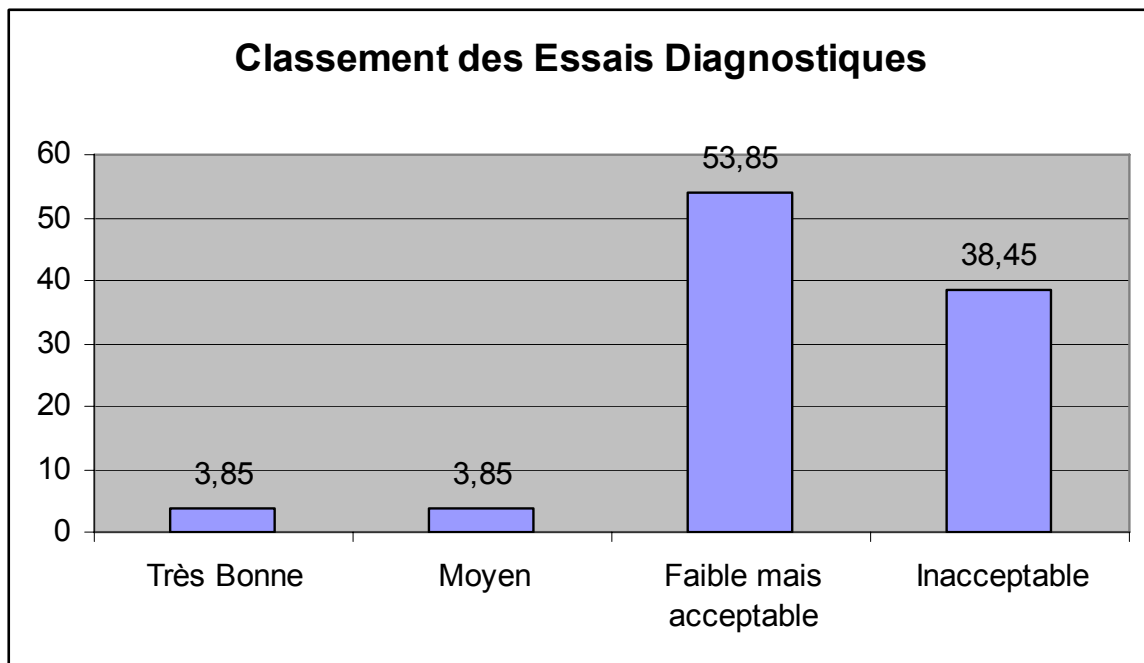


Figure 2 : Qualité globale des articles de question diagnostique

Seules, 4% des études de question diagnostique sont de très bonne qualité.

4% de ces études sont de qualité moyenne.

La moitié des études sont de qualité faible, mais acceptable (53%)

40% des études de question diagnostique sont de qualité inacceptable.

5.1.5.2.2.3 - La reproductibilité de classement

Le coefficient de corrélation inter-classe a été calculé entre les différents classements issus de la lecture multiple, dont les résultats en nombre d'articles dans chaque classe de qualité et la valeur de Kappa sont résumés dans le **tableau 10**.

La reproductibilité de classement inter-évaluateur (inter-classe) et intra-classe est bonne, puisque les coefficients de corrélation Kappa¹ (88%) et Kappa² (100%) sont élevés et proches de 1.

	Lecteurs				
Classe de qualité	Test cotateur principal	Retest groupe	Kappa ¹ 0,88	Retest cotateur principal	Kappa ² 100%
Très Bonne	1	0		1	
Plutôt Bonne	0	1		0	
Faible mais Acceptable	1	0		1	
Inacceptable	24	25		24	

Tableau 10 : Classement qualitatif des articles de question diagnostique

Kappa¹ est le coefficient de corrélation Kappa inter-classe entre le classement « test » du cotateur principal et celui issu du groupe d'investigateurs.

Kappa² est le coefficient de corrélation Kappa intra-classe entre le classement « test » du cotateur principal et son classement « retest ».

5.1.5.2.3 - Analyse des questions étiologiques

5.1.5.2.3.1 - Analyse descriptive

Cette analyse descriptive se fait sous la forme d'un tableau qui donne le pourcentage des réponses en fonction de chaque modalité de réponse concernant l'analyse d'articles de question étiologique. (**Tableau 11**)

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Nombre total = 62 articles		
	Non	Partiellement	Oui
Qualité Interne			
• Mode d'allocation			
1. Y a-t-il une comparaison entre groupes ?	01,5	60,3	38,1
• Les Cas			
2. Les groupes sont-ils égaux au départ ?	28,5	12,7	58,7
• Le Suivi			
3. La durée de suivi est-elle justifiée ?	03,1	95,2	01,59
4. Le suivi est-il complet ?	04,7	03,1	92,0
• Critère de jugement			
5. La mesure est-elle validée ?	15,8		84,1
6. La mesure est-elle faite en aveugle ?	77,7		22,2
• Les Mesures			
7. L'exposition et le facteur du jugement sont-ils mesurés de la même façon dans les groupes de comparaison ?	04,7		95,2
8. La relation temporelle est-elle correcte ?	47,6		52,3
9. La relation dose/réponse est-elle estimée ?	47,6		52,3
• Analyse statistique			
10. Le calcul du nombre de sujets a-t-il été calculé ?	96,8		03,1
11. Y a-t-il un ajustement statistique sur les facteurs pronostiques ?	63,5		36,5
12. Y a-t-il prise en compte des données censurées ?	07,9		92,0
13. L'importance d'association est-elle calculée ?	09,5		90,4
14. Sa précision est-elle calculée ?	09,5		90,4
Qualité Externe			
• La Population			
15. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits ?	31,7	33,3	34,9
16. Le recrutement est-il fait par un sondage aléatoire ?	66,6		33,3
17. La description démographique et clinique des sujets recrutés ?	11,1	22,2	66,6
• Objectif			
18. La question est-elle bien formulée ?	01,5	15,8	82,5
19. La question posée est-elle pertinente ?	01,5	19,0	79,3
• Exposition/ Facteur(s) de Risque			
20. Le facteur en question est-il bien décrit ?	01,5	07,9	90,4
• Items divers			
21. Y a-t-il description de critères à partir desquels un sujet est considéré comme un « Cas » ?	03,1	15,8	80,9
22. Y a-t-il description de critères à partir desquels un sujet est considéré comme un « Témoin Ou Non cas » ?	12,7	20,6	66,6
23. Le critère de jugement est-il bien décrit ?	04,7	07,9	87,3
Qualité Ethique			
24. Le protocole est-il approuvé par un comité d'éthique ?	76,1		23,8
25. Y a-t-il eu recueil de consentements ?	61,9		38,1
26. Le taux de refus a-t-il été mentionné ?	93,6		06,3
27. Y a-t-il eu évaluation préalable du risque/ bénéfice ?	96,8	01,5	01,5
28. Y a-t-il la justification d'exclusions et non inclusions ?	69,8	07,9	22,2
29. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant ?	98,4		01,5
30. Y a-t-il une déclaration de financement ?	60,3		39,6

Tableau 11: Tableau d'analyse descriptive des articles de question étiologique

Les plus forts pourcentages sont pour la réponse « oui » aux questions d'ordre méthodologique, sauf pour le calcul du nombre de sujets où la réponse est « non » à 96,83%.

Les plus forts pourcentages de réponses « non » correspondent aux questions d'ordre éthique.

5.1.5.2.3.2- Analyse qualitative globale

Nous avons calculé le pourcentage des articles de question étiologique dans chaque classe de qualité globale. (**Figure 3**)

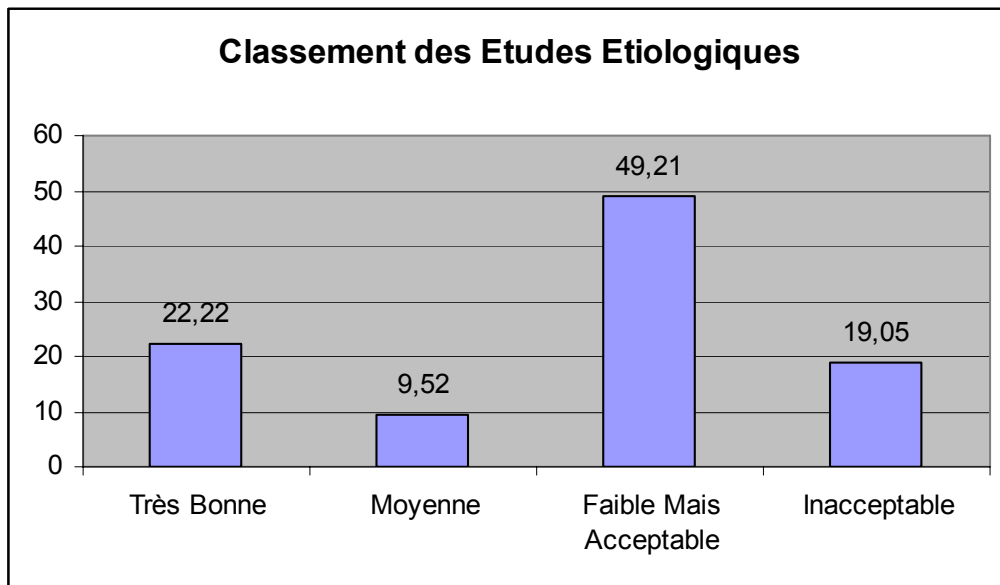


Figure 3 : Qualité globale des études de question étiologique

On trouve 22% d'études de très bonnes études de questions étiologiques.

10% de ces études sont de bonne qualité.

La moitié des études sont de qualité faible, mais acceptable.

20% des études de question étiologique est de qualité inacceptable.

5.1.5.2.3.3 - La reproductibilité de classement

Le coefficient de corrélation inter-classe a été calculé entre les différents classements issus de la lecture multiple, dont les résultats en nombre d'articles dans chaque classe de qualité et la valeur de Kappa sont résumés dans le **tableau 12**.

La reproductibilité de classement inter-évaluateur (inter-classe) et intra-classe est bonne, puisque les coefficients de corrélation Kappa¹ (65%) et Kappa² (89%) sont élevés et proches de 1.

	Lecteurs				
Classe de qualité	Test cotateur principal	retest groupe	Kappa ¹ 0,65	Retest cotateur principal	Kappa ² 0,89
Très Bonne	12	11		14	
Moyenne	8	4		6	
Faible mais Acceptable	28	20		31	
Inacceptable	15	28		12	

Tableau 12 : Classement qualitatif des articles de question étiologique

Kappa¹ est le coefficient de corrélation « inter-classe » entre le classement « test » du cotateur principal et celui issu du groupe d'investigateurs.

Kappa² est le coefficient de corrélation « intra-classe » entre le classement « test » du cotateur principal et son classement « retest ».

5.1.5.2.4 - Analyse des études de question pronostique

5.1.5.2.4.1 - Analyse descriptive

Cette analyse descriptive se fait sous la forme d'un tableau qui donne le pourcentage des réponses en fonction de chaque modalité de réponse concernant l'analyse d'articles de question pronostique. (**Tableau 13**)

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / modalité de réponse		
	Nombre total = 13 articles		
Qualité Interne	Non	Partiellement	Oui
Le suivi			
1. La durée de suivi est-justifiée?	07,6	38,4	53,8
2. Le suivi est-il complet ?	23,0	23,0	53,8
Critère de jugement			
3. La mesure est-elle validée			
Analyse statistique			
5. Y a-t-il eu calcul du nombre de sujets?	100		00,0
6. Y a-t-il un ajustement statistique sur les facteurs pronostiques ?	53,8		46,1
7. Les données censurées ont-elles été prises en compte ?	53,8		46,1
8. L'importance d'association est-elle calculée ?	23,0		76,9
9. Sa précision est-elle calculée?	38,4		61,5
Qualité Externe			
La Population			
10. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits?	53,8	23,0	23,0
11. Le recrutement est-il fait par un sondage aléatoire ?	69,2		30,7
12. Les sujets ont-ils le même état dans leurs maladies ?	46,1	38,4	15,3
Objective			
13. La question est-elle bien formulée?	00,0	46,1	53,8
14. La question posée est-elle pertinente?	07,6	30,7	61,5
La Maladie			
15. La maladie et ses critères diagnostiques ont-ils été bien décrits ?	00,0	23,0	76,9
16. Le point de départ du suivi est-il décrit ?	07,6	15,3	76,9
17. Recherche bibliographique sur les facteurs pronostiques concernés ?	23,0	30,7	46,1
Items Divers			
18. Description démographique et clinique des sujets recrutés ?	00,0	46,1	53,8
19. Le critère de jugement est-il bien décrit?	07,6	15,3	76,9
Qualité Ethique			
20E. Le protocole est-il approuvé par un comité d'éthique?	100		00,0
21E. Y a-t-il eu recueil de consentements?	100		00,0
22E. Le taux de refus a-t-il été mentionné?	100		00,0
23E. Y a-t-il eu évaluation préalable du risque/ bénéfice?	92,3		07,6
24E. Y a-t-il la justification d'exclusions et non inclusions?	92,3		07,6
25E. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant?	100		00,0
26E. Y a-t-il déclaration de financement?	100		00,0

Tableau 13 : Tableau d'analyse descriptive des articles de question pronostique

De très forts pourcentage proches de 100% de réponse « non » correspondent aux questions d'ordre éthique.

On trouve également un 100% de réponses « non » pour le calcul du nombre de sujets.

5.1.5.2.4.2 - Analyse qualitative globale

Nous avons calculé le pourcentage des articles de question pronostique dans chaque classe de qualité (**Figure 4**)

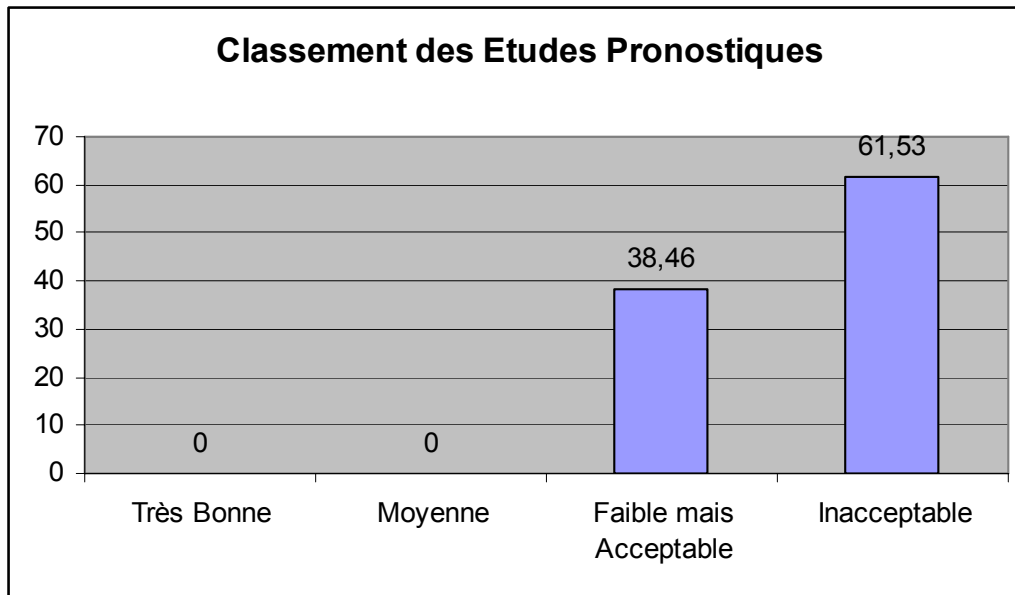


Figure 4 : Qualité globale des études de question pronostique

On remarque que toutes les études de question pronostique sont de faible qualité (40%) ou inacceptable pour 60%.

5.1.5.2.4.3 - La reproductibilité de classement

Le coefficient de corrélation inter-classe a été calculé entre les différents classements issus de la lecture multiple, dont les résultats en nombre d'articles dans chaque classe de qualité et la valeur de Kappa sont résumés dans **tableau 14**.

La reproductibilité de classement inter-évaluateur (inter-classe) et intra-classe est bonne, puisque les coefficients de corrélation Kappa¹ (70%) et Kappa² (84%) sont élevés et proches de 1.

	Lecteurs				
Classe de qualité	Test cotateur principal	Retest groupe	Kappa ¹ 0,70	Retest cotateur principal	Kappa ² 0,84
Très Bonne	0	0		0	
Plutôt Bonne	0	0		0	
Faible mais Acceptable	5	3		6	
Inacceptable	8	10		7	

Tableau 14 : Classement qualitatif des articles de question pronostique

Kappa¹ est le coefficient de corrélation « inter-classe » entre le classement « test » du cotateur principal et celui issu du groupe d'investigateurs.

Kappa² est le coefficient de corrélation « intra-classe » entre le classement « test » du cotateur principal et son classement « retest »

5.1.6 - DISCUSSION

5.1.6.1 - La production scientifique

L'exploration des trois bases de données bibliographiques Medline, Pascal et Bibliodent a permis d'obtenir, après fusion et élimination des doublons 258 références (**Annexe n°5**), sur la période allant entre 2001 et 2005, classables en études de recherche clinique dans le domaine : odontologie française. Medline a été la base qui a contribué le plus à constituer l'échantillon d'articles. Ce fait révèle deux points :

- la production scientifique française cible la reconnaissance internationale comme objectif principal.
- les bases de données françaises Pascal et Bibliodent ont du mal à suivre la production scientifique française dans le domaine de la recherche clinique en odontologie.

La fusion des trois bases sur les cinq dernières années permet de distinguer 82 études thérapeutiques, 26 études diagnostiques, 62 études étiologiques et 13 études pronostiques,

5.1.6.2 - L'analyse descriptive

5.1.6.2.1 - Les items communs dans les quatre grilles

5.1.6.2.1.1 - L'objectif

- *Formulation de l'objectif*

Il s'agit du premier item de chaque grille qui est : « La question est-elle bien posée ? » Cette formulation de l'objectif est une étape essentielle dans la conception d'une étude. Elle conditionne la validité du protocole tout entier. En effet, un objectif mal identifié ou incohérent rend l'étude inexploitable, inutile, voire dangereuse pour les sujets, exposés alors inutilement.

Dans notre étude, l'analyse montre que le plupart des recherches (entre 90 et 98%) formulent leurs objectifs de manière satisfaisante ou partiellement satisfaisante. 80% des études étiologiques formulent clairement leur question. Les trois autres types d'études posent clairement leur question dans plus de 50% et de façon partielle pour les autres.

- *Pertinence de question :*

La pertinence de la question dépend de la lecture critique de la recherche bibliographique que l'investigateur de la recherche aura effectuée pour démontrer que sa question est nouvelle et pertinente et qu'elle peut justifier le développement d'un protocole.

Notre étude met en évidence qu'une moyenne de 75% des études démontrent cette pertinence. Les autres études y font référence partiellement.

5.1.6.2.1.2 - La population d'étude

- Description des critères d'éligibilité :

La description détaillée des sujets de l'étude par les critères d'éligibilité (inclusion, non-inclusion et exclusion), le mode de recrutement et leurs caractères démographiques est primordiale pour juger la validité externe de l'étude.

L'analyse montre que les critères d'éligibilité sont décrits de manière satisfaisante ou partiellement satisfaisante dans 85% des études diagnostiques, 70% des études thérapeutiques et étiologiques et 45% des recherches pronostiques. Ces critères d'éligibilité sont décrits complètement dans moins de 40% des études (seulement dans 23% des études de question pronostique).

- Le mode de recrutement des sujets :

Ce mode est important pour juger de la transposabilité des résultats d'une étude sur une autre population. Le recrutement peut se faire selon le mode consécutif ou de randomisation. La randomisation ou répartition aléatoire d'un échantillon reste la meilleure solution pour contrôler l'influence des facteurs de confusion.

Ce critère est non décrit ou non précisé dans une moyenne de 70% des études. (73% d'études thérapeutiques, 53% d'études diagnostiques, 66% d'études étiologiques et 69% d'études pronostiques.)

- Critères cliniques et démographiques :

Ces critères complètent la description de l'échantillon en participant au contrôle des biais de sélection. Il s'agit de données comme l'âge, le sexe ainsi que des données géographiques ou temporelles ou toute autre information pouvant caractériser les sujets recrutés.

80% en moyenne des études décrivent de façon plus ou moins partielle ces renseignements.

5.1.6.2.1.3 - Le critère de jugement

Le critère de jugement doit être clairement décrit pour permettre de répondre à l'objectif principal qui conditionne le design de l'étude. De 13 à 25% d'études analysées ne donnent pas une définition claire du critère de jugement.

La mesure du critère de jugement doit être effectuée avec des méthodes validées. On trouve 46% d'études thérapeutiques dont la mesure du critère de jugement n'a pas été validée. Par contre, elle l'a été dans 84% des études de question étiologique et 70% des études pronostiques.

5.1.6.2.1.4 - L'analyse statistique

Une étude sans analyse statistique valide n'a aucune valeur scientifique car elle est alors inexploitable. Elle est, de plus, non éthique car les sujets qui ont participé à l'étude ont été soumis à des risques de façon inutile, quelle qu'en soit leur importance.

Une étape très importante dans la conception des protocoles d'étude clinique est le calcul du nombre de sujets nécessaire, ce qui détermine la puissance et la fiabilité de l'étude. Dans le cas échéant, ce nombre étant sous-estimé, les résultats seront invalides. Dans le cas où ce nombre est sur-estimé, les résultats seront valides même si l'exposition de sujets à des risques inutiles n'est pas éthique. En effet, des sujets auront participé inutilement à une recherche clinique. Seules, 3% des quatre types d'études présentent un calcul du nombre de sujets : c'est peu !

L'importance de l'effet préventif d'un médicament ou l'effet nocif d'un facteur de risque est calculée, selon les recommandations des comités scientifiques, par la notion de risque relatif ou simplement par les tests uni-variés, après la vérification des facteurs de confusion potentiels. L'analyse montre que, dans 80 à 90% des études, il y a une forte tendance à utiliser les tests uni-variés et non pas les analyses multi-variées. 53 à 70% des études utilisent la modélisation statistique.

5.1.6.2.1.5 - L'éthique

- Soumission du protocole à un comité d'éthique

Dans notre analyse, nous avons considéré que si le protocole de la recherche avait été approuvé par un comité d'éthique, cela était suffisant pour considérer que l'ensemble des autres paramètres éthiques avaient été respectés.

Nos analyses montrent que 80% d'études thérapeutiques, 89% d'études diagnostiques, 77% d'études étiologiques et aucune étude pronostique n'avaient pas consulté de comité d'éthique.

Seules, 15% des études en moyenne soumettent leur protocole à un comité d'éthique.

- Recueil de consentements

Le recueil de consentement doit se faire après une information claire, complète et adaptée.

Nous avons constaté que le recueil de consentement n'était effectué que dans 37% des études thérapeutiques et étiologiques, dans 20% des études diagnostiques et dans aucune étude pronostique.

- Taux de refus de consentir

Le taux de refus de consentement permet d'avoir un reflet de l'acceptabilité du protocole par les sujets . Ce taux de refus n'était mentionné que dans 3% des études thérapeutiques et dans 7% des études diagnostiques.

- Evaluation de la balance bénéfices/risques

L'évaluation de la balance bénéfices/ risques va remplacer la notion de bénéfice individuel direct (BID) et sans bénéfice individuel direct (SBID) de la loi Huriet-Sérusclat, suite à l'application de la loi de Santé Publique du 9 août 2004.

Notre analyse montre que, seulement 5% d'études en moyenne abordent cette évaluation.

- Justification d'exclusion et de non-inclusion

En moyenne un peu plus de 15% des études de question thérapeutique, diagnostique et étiologique justifient leurs exclusions et non-inclusions.

- Comité d'éthique indépendant

2% d'études thérapeutiques et étiologiques mentionnent la soumission de leur protocole à un comité d'éthique indépendant. La constitution de ces comités est souhaitée dans la nouvelle loi du 9 août 2004.

- La déclaration de financement ou « conflit d'intérêt »

Cette déclaration est exigée dans les comités scientifiques anglo-saxons.

Elle est mentionnée dans 15% d'études thérapeutiques et étiologiques, et dans 40% d'études diagnostiques.

5.1.6.2.2 - Les items spécifiques à chaque grille

5.1.6.2.2.1 - Les études de question thérapeutique

- *Le mode d'allocation*

Il existe plusieurs types de comparaison : comparaison croisée (combinaison de plusieurs groupes observés avant et après), puis la comparaison avec 2 groupes parallèles séparés (avec possibilité de randomisation) et l'observation « avant-après » (avec possibilité d'une méthode de balance).

Dans notre étude, on constate que 52% des études de question thérapeutique ont utilisé le mode de comparaison avec 2 groupes parallèles séparés et dans 75% de ces cas ont effectué une randomisation.

42% des études de question thérapeutique optaient pour l'observation « avant-après » pour lesquelles aucune méthode de balance n'avait été effectuée.

6% des études n'ont utilisé aucun mode de comparaison.

On remarquera qu'aucune étude de question thérapeutique n'a utilisé le mode de comparaison croisée.

- *Le recours à l'aveugle*

Le recours à l'aveugle permet d'éviter tout préjugé en minimisant l'effet placebo du produit testé. Il permet donc de contrôler les biais de classement. L'aveugle peut s'adresser aux sujets, aux intervenants ou encore aux évaluateurs de l'intervention. Le recours à l'aveugle n'est pas toujours possible.

Nous constatons que dans 90% des études de question thérapeutique ont effectué le travail en aveugle quand cela était possible. Ce recours à l'aveugle concerne alors sujets et intervenants (il s'agit de double aveugle ou double insu)

- *L'intervention thérapeutique*

Une description détaillée de l'intervention va permettre le contrôle des biais de sélection.

L'intervention est bien décrite dans 87% des études de question thérapeutique. Le suivi de l'intervention est complet dans 71% de ces études. Dans 80% de ces études, les différents groupes ont reçu le même traitement.

- Le facteur de jugement

Le facteur de jugement est bien décrit dans 80% des études de question thérapeutique, mais dans la moitié des cas, sa mesure n'a pas été validée.

- L'analyse statistique

Le calcul du nombre de sujets n'a pas été effectué ou, en tout cas, renseigné dans plus de 96% des études de question thérapeutique. Ce qui revient à dire que, seulement 3 de ces études avaient fait ce calcul de puissance.

37% des études de question thérapeutique n'ont pas vérifié la comparabilité des groupes après allocation, et, dans ce cas, sans faire pour autant d'ajustement statistique.

85% des études de question thérapeutique ont calculé l'importance de l'effet de l'intervention, ainsi que sa précision.

- La justification de l'utilisation du placebo

La justification de l'utilisation d'un placebo est un item éthique caractéristique des études de question thérapeutique.

Près de 80% de ces études justifient l'utilisation du placebo.

On ne trouve dans aucune de ces études thérapeutiques de règle d'arrêt précoce (97%). Une seule étude la mentionne.

5.1.6.2.2.2 - Les études de question diagnostique

- La population

La représentativité des sujets recrutés devrait présenter un spectre approprié par rapport aux patients auxquels on souhaite appliquer le test diagnostique. Ces paramètres permettent de limiter les biais de sélection.

80% des études de question diagnostique possèdent une population de spectre approprié.

- La maladie

La maladie doit être bien décrite pour limiter les biais de classement.

77% des études de question diagnostique donnent une bonne description de la maladie à diagnostiquer.

- Le nouveau test

Le nouveau test diagnostique en question devrait présenter une bonne description, un contrôle de reproductibilité et une valeur discriminative (ou cut-off value) entre malades et sujets sains.

Près de 90% des études décrivent bien ce nouveau test. Ce qui revient à dire que 10% de ces études ne le font pas.

Seulement 50% de ces études font un contrôle de reproductibilité et un peu plus choisissent la valeur de cut-off.

- Le test de référence

Le test de référence ou « Gold standard » est un élément déterminant dans les études diagnostiques pour calculer les caractères de sensibilité et de spécificité du nouveau test.

80% des études décrivent bien le test de référence en fournissant conjointement la preuve bibliographique qu'il est le meilleur.

- Le recours à l'aveugle

La procédure permet de limiter les biais de mesure et d'information.

Dans 92% des études de question diagnostique, les sujets sont en situation d'aveugle et 45% pour les intervenants.

Dans le cas où l'aveugle n'est pas réalisable, la comparaison entre les cas et les contrôles est faite dans 70% des cas.

- La vérification

Le mode de vérification peut être partiel (seuls quelques sujets ont subi le test de référence), soit différentiel (tous les sujets ont eu le même test de référence).

Dans 80% des études, le mode de vérification est complet. Pour les 20% restants, le mode de vérification est partiel ou non précisé.

- L'analyse statistique

Le calcul de probabilité, le tableau de contingence et la courbe ROC permettent d'évaluer la capacité d'un test diagnostique à différencier les sujets sains des sujets malades.

Dans 85% de ces études, on trouve un calcul de probabilité ou des données permettant de construire un tableau de contingence et dans 70%, une courbe ROC est utilisée pour décider de la valeur de cut-off.

Une seule étude de question diagnostique (3%) présente le calcul du nombre de sujets.

- Règle d'arrêt précoce

Aucune étude de question diagnostique ne mentionne de règle d'arrêt précoce.

5.1.6.2.2.3 - Les études de question étiologique

- Le mode d'allocation

Le mode d'allocation est, dans les études à question étiologique à 60% de cas-témoin et à 38% exposés-non exposés. Ce qui signifie que 2% ne précisent pas leur mode d'allocation.

- L'exposition au facteur de risque

L'exposition est définie par la proximité ou le contact avec un facteur qui peut avoir un effet nuisible ou protecteur sur le sujet exposé.

90% des études à question étiologique donnent une description satisfaisante de cette exposition.

- Le critère de jugement

- Le critère de jugement est défini comme la situation ou l'événement supposé être le résultat de l'influence du facteur étudié. La définition de ce critère de jugement doit être la plus précise possible pour limiter les biais de classement.

85% des études de question étiologique décrivent bien ce critère de jugement et, ce, avec une méthode validée. Près de 80% de ces études ne renseignent pas sur le recueil des résultats en aveugle, alors qu'il représente un des moyens de lutter contre les biais de mesure.

- Description des cas et des témoins

Les études étiologiques sont des études comparatives, soit entre des sujets sains (témoins) et des sujets malades (cas), ou bien entre des sujets exposés au facteur de risque et des sujets non exposés. Pour limiter les biais de confusion, les différents groupes devraient être comparables. Notre analyse montre que les chercheurs définissent mieux les cas (80%) que les témoins (66%).

60% des études étiologiques présentaient des groupes comparables au départ.

- Les mesures

La relation temporelle est la preuve que le facteur de risque était bien présent avant la survenue de la maladie participe à la validité externe d'une étude.

Les mesures de l'exposition et du facteur de jugement devraient être faites de la même façon dans les groupes de comparaison.

C'est le cas dans 95% des études étiologiques avec une corrélation entre le degré d'exposition au facteur de risque et la gravité de la maladie.

La moitié de ces études présentent une relation temporelle correcte.

- L'analyse statistique

3% seulement des études étiologiques font état du calcul du nombre de sujets.

90% de ces études présentent un calcul précis de l'importance de l'association entre l'exposition et le critère de jugement.

5.1.6.2.2.3 - Les études de question pronostique

- La maladie

77% des études pronostiques décrivent bien la maladie, ainsi que le stade de la maladie à partir duquel le suivi commence. De même, la description comporte les critères diagnostiques de la maladie. Cela signifie que, avec les informations données par les articles, on est capable de diagnostiquer et repérer les malades parmi nos patients..

Une petite moitié de ces études (46%) apportent la preuve scientifique bibliographique qu'ils ont inclus tous les facteurs pronostiques associés à la maladie.

- Le suivi

54% des études pronostiques ont justifié la durée de leur suivi, lequel n'était complet que dans la moitié des cas, ou partiel dans 25% des études pronostiques.

- Le facteur de jugement

77% des études pronostiques décrivent correctement ce critère de jugement et la mesure utilisée était validée. Cette mesure a été faite en aveugle dans 20% de ces études.

- L'analyse statistique

Aucune étude pronostiques n'a effectué le calcul du nombre de sujets.

46% de ces études présentent un ajustement statistique sur les facteurs pronostiques.

46% des études prenaient en compte les données censurées.

77% des études pronostiques mentionnent le calcul de l'importance d'association, dont la précision a été calculée dans 61% des études.

5.1.6.3 - Analyse qualitative

Notre lecture critique avait pour objectif d'évaluer le niveau de qualité globale des articles, en distinguant des domaines de qualité (par l'attribution de score associé à une valeur de cut-off par domaine de qualité), et, ainsi examiner les validités interne, externe et éthique. La valeur de cut-off a été choisie de manière à être discriminante et pouvoir bien séparer les différents champs de qualité. Cependant, si cela a permis d'exclure les articles ne répondant pas du tout aux critères, ils sélectionnent des articles qui répondent à la majorité des items regroupés pour valider le champ. Ces études peuvent donc ne pas répondre à l'un des items composant le champ évalué, mais être classées comme valide dans ce champ. Le choix de valeurs de cut-off plus discriminantes entraînerait une trop forte spécificité. (**tableau 3**)

5.1.6.3.1 - Validité interne

La validité interne a trait aux biais de sélection, de classement et de confusion.

L'analyse montre que 53% des études thérapeutiques et diagnostiques, 49% des études étiologiques ont une méthodologie valide.

D'autre part, aucune étude pronostique ne présente cette validité interne. Cette défaillance peut être partiellement expliquée par la difficulté méthodologique imposée par ce type d'études de question pronostique. En effet, ces études nécessitent un suivi plus ou moins long des sujets, ce qui génère forcément des biais. De plus, le recrutement des sujets à des stades différents de la maladie est également à l'origine de biais de sélection.

5.1.6.3.2 - Validité externe

Des erreurs au moment de la conception de l'étude ou au moment de la rédaction du rapport peuvent invalider l'étude en question. Les résultats de cette étude ne seront pas pertinents et non reproductibles.

L'analyse montre des résultats encourageants en matière de validité externe. Ainsi, 76 à 85% des études thérapeutiques étiologiques et pronostiques sont valides . Par contre, seules 50% des études diagnostiques le sont.

5.1.6.3.3 - Validité éthique

La validité éthique est le reflet de la qualité éthique d'une étude de recherche clinique.

La qualité éthique est indissociable de la qualité méthodologique de ces études de recherche clinique. La qualité éthique est liée au respect des principes éthiques fondamentaux à toute recherche clinique, qui, par définition, se fait sur des êtres humains.

L'évaluation éthique montre que 38% des études étiologiques et 21% des études thérapeutiques ont une qualité éthique valide. Par contre, il n'y a que 3% des études diagnostiques et aucune étude pronostique qui respectent les principes éthiques.

Il est très inquiétant de constater que les acteurs de la recherche clinique en odontologie française se préoccupent très peu de cette validité éthique.

5.1.6.3.4 - La qualité globale

Ce classement n'a pas pour objectif de quantifier la qualité mais de déterminer les implications issues de la qualité de l'étude.

La validité de ce classement est évaluée par la reproductibilité des résultats issus des différents évaluateurs grâce à la valeur du coefficient de corrélation intra-classe [79].

L'analyse montre donc que, seules 4% des études thérapeutiques et diagnostiques et 13% des études étiologiques sont de très bonne qualité. Les études de bonne qualité sont encore plus rares : on y trouve 5% des études thérapeutiques et 3% des études étiologiques.

Les pourcentages augmentent beaucoup pour dénombrer les études de qualité faible mais acceptable : cela intéresse 33% des études étiologiques, 45% des études thérapeutiques et 50% des études diagnostiques.

Les plus forts pourcentages sont pour les études de qualité inacceptable : on compte 46% des études thérapeutiques et diagnostiques, 51% des études étiologiques et la totalité des études pronostique.

Ceci s'explique principalement par l'absence de prise en compte des aspects éthiques dans les publications de recherche clinique en odontologie française.

5.1.6.4 - La méthodologie suivie et ces limites

5.1.6.4.1 - Une recherche bibliographique en binôme

L'objectif de cette recherche était de trouver tous les rapports publiés de recherche clinique française dans le domaine de l'odontologie. Pour rendre cette recherche exhaustive, nous avons détaillé des facteurs d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion des articles. Puis, nous avons trié manuellement les titres et les résumés des trois bases de données, et un deuxième tri manuel était nécessaire, cette fois-ci sur les textes intégraux des rapports sélectionnés par le premier tri.

Les étapes de tri manuel ont été effectuées par deux investigateurs indépendants, avec un seul élément en commun : celui les critères d'éligibilité.

5.1.6.4.2 - Le coefficient de corrélation Alpha de Cronbach

Le coefficient « alpha de Cronbach » a été utilisé dans l'étape d'évaluation de nos grilles en construction, pour en mesurer la validité convergente ou validité de construction. (**tableau 2**)

L'« Alpha de Cronbach » est un coefficient de corrélation qui mesure la cohérence entre des items ou des variables mesurant le même concept. Une valeur importante d' α (proche de 1) montre que les items choisis vont dans la même direction (soit tous positifs soit tous négatifs). Une valeur faible ne traduit pas forcément le contraire. Nous ne maîtrisons pas tous les items et, parfois, ces items donnent des résultats opposés. La conséquence est la diminution de la valeur d' α .

Il n'existe pas une valeur arbitraire (valeur de cut-off) de « Alpha de Cronbach » à partir de laquelle la grille est acceptée ou refusée. Par contre, il donne une estimation de la confiance dans les résultats issus de la grille.

Les résultats montrent des valeurs selon le domaine de qualité autour de 50%.

Quatre valeurs d'« Alpha » sont trouvées de moins de 26%, ce qui n'indique pas forcément une mauvaise sélection des items, mais qui signale un problème de regroupement, ou de la modalité des réponses.

5.1.6.4.3 - La reproductibilité de classement

Chaque article a été analysé par le cotateur principal deux fois à un mois d'intervalle, ce qui permet d'évaluer la fiabilité de classement intra-évaluateur (test-retest).

Une troisième analyse pour chaque article a été faite, et cette analyse a été partagée par les 3 autres observateurs. L'objectif de cette analyse est l'évaluation de la reproductibilité de classement entre ces différents observateurs.

Le degré de concordance inter-observateur a été évalué pour chaque classement par la statistique du coefficient de corrélation « Kappa ». (51)

Ce coefficient de corrélation évalue la reproductibilité de classement des études selon des critères de qualité précis. La valeur de ce coefficient varie de 0 à 1 : une valeur proche de 1 indique une reproductibilité forte entre les différents évaluateurs.

L'utilisation du coefficient de corrélation Kappa pour évaluer la reproductibilité des études selon des critères de qualité précis. Ce coefficient n'a pas de valeur de cut-off à partir de laquelle nous acceptons ou non la reproductibilité.

Il existe, cependant, un consensus informel adopté par plusieurs auteurs dans ce domaine qui juge une procédure non reproductible si la valeur de Kappa est inférieure à 35%.

Ceci implique que, dans notre étude, la reproductibilité inter-investigateurs dans le classement de toutes les études est acceptable et nous permet de tirer conclusions.

5.1.7 - Conclusion

L'odontologie factuelle repose sur les données publiées de recherche clinique odontologique. L'objectif de ce travail était d'évaluer cette recherche. Cette évaluation a été réalisée grâce à des grilles originales construites, évaluées et appliquées dans le cadre de ce travail.

Nous avons décrit précisément toutes les étapes différentes de la méthodologie de construction de ces grilles originales, puis nous les avons évaluées en les utilisant pour critiquer la production de recherche clinique en odontologie française des cinq dernières années.

La lecture critique de ces articles de recherche clinique odontologique a permis, dans un premier temps, de montrer la validité et la reproductibilité de nos grilles .

Notre étude a montré, dans un deuxième temps, que, dans le domaine de l'odontologie française, une production de recherche clinique existe. Son volume est faible, son niveau est inégal, le meilleur côtoyant le pire. L'existence d'études de très bonne qualité démontre qu'il est possible de conduire des études dans le domaine de l'odontologie, en France, en respectant les règles de bonnes pratiques de recherche clinique. Globalement, ces études sont

méthodologiquement valides, mais faibles dans leur validité éthique. Ceci explique que la qualité globale de l'ensemble de ces études en souffre.

A l'heure de l'application des décrets de la nouvelle loi de Santé Publique du 9 août 2004, modifiant largement les dispositions relatives à la recherche biomédicale, les acteurs de la recherche clinique en odontologie française sauront-ils en saisir l'opportunité et prendre le virage qui les mèneraient sur le chemin de la recherche clinique de qualité?

Notre travail servira de point de repère relatif à l'état de la recherche clinique en odontologie avant l'application de la loi du 9 août 2004.

Par ailleurs, grâce à la validité de notre méthodologie, ces grilles sont déjà utilisées dans d'autres études d'évaluation. La publication internationale de ce travail permettra l'utilisation par la communauté scientifique de ces grilles validées.

Deuxième partie

expérimentale

5.2 - Enquête sur l'influence de la loi du 9 août 2004 sur les principaux acteurs de la recherche clinique en odontologie

5.2.1 - Introduction

5.2.1.1 - La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. (**Annexe n°8**)

Tout récemment, le décret 2006-477 du 26 avril 2006 (**Annexe n°9**) modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales a présenté les modalités d'application de la loi du 9 août 2004. (**84**) La loi du 9 août 2004, en matière de recherche biomédicale, couvre :

- à la fois la transposition en droit français de la Directive Européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001- dite « essais cliniques médicaments »- sur l'harmonisation des dispositions des États membres relatives à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans la conduite des essais cliniques de médicaments (titre V, chapitre II, articles 88 à 97). Les 3 axes principaux de cette transposition sont :

- donner un cadre européen pour la recherche clinique et harmoniser les BPC entre les États membres.

- mettre à la disposition des états membres des outils pour la contrôle et la surveillance des essais cliniques : la base de données EUdraCT qui répertorie les essais cliniques de la communauté européenne et la base de données Eudravigilance qui répertorie les effets indésirables observés sur les médicaments mis sur le marché au sein des états membres.

- renforcer la protection des sujets et des données s'y afférant, en particulier les personnes vulnérables (mineurs, femmes enceintes, personnes sous tutelle, personnes incarcérées...)

- et la révision de l'ensemble du dispositif législatif- communément appelée loi Huriet-Sérusclat - qui encadre toutes les recherches biomédicales (physiopathologie, chirurgie, dispositifs médicaux...). Cette révision globale du dispositif français encadrant les recherches biomédicales consiste à :

- renforcer la protection des participants aux recherches biomédicales aussi bien les volontaires sains que les personnes malades

- d'assurer aux participants une protection liée au risque encouru

- maintenir des procédures harmonisées pour les promoteurs et les investigateurs.

La loi du 9 août 2004 modifie l'organisation et les champs d'application de la recherche clinique. Avant tout, la notion de «bénéfice individuel direct » disparaît. C'est ainsi que les notions d'« essai avec bénéfice individuel direct » et d'« essai sans bénéfice individuel direct » sont remplacées par les notions d'«essai interventionnel » et « essai non interventionnel ».

Elle redistribue et redéfinit également le rôle de chacun des acteurs de la recherche biomédicale :

- dans la phase de lancement d'une recherche biomédicale, on constate 2 modifications majeures : les CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales) sont remplacées par les CPP (Comités de Protection des Personnes). Les CPP donnent un avis décisionnel (l'avis des CCPPRB était consultatif) : la recherche ne pourra être mise en œuvre qu'après l'avis favorable du CPP assorti de l'autorisation de l'autorité compétente (AC). Avant cette loi, l'AC, qu'il s'agisse de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) ou la Direction de la Santé (DGS) ne produisait qu'une lettre d'intention. L'obligation de l'autorisation de l'AC conjointe à l'avis décisionnel du CPP implique l'Autorité compétente dans un rôle d'évaluation de d'autorisation des projets de recherche.

Ce n'est plus l'investigateur mais le promoteur qui devient le personnage central de la recherche clinique. Le promoteur est désormais l'interlocuteur du CPP et de l'Autorité Compétente.

-Une instance européenne, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), est chargée de protéger et de promouvoir la recherche clinique par l'évaluation et la surveillance des médicaments sur le territoire européen. Cette instance a mis en place une base de données concernant les essais cliniques en cours sur le territoire de l'Union Européenne.

Ce bouleversement concerne les acteurs de la recherche, le déroulement et les démarches administratives, l'enregistrement des essais sur la base de données européenne, l'augmentation du nombre d'autorisations et des échanges entre les équipes de recherche, les promoteurs et les différentes autorités.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'influence de cette nouvelle loi sur la recherche clinique odontologique.

Ce travail comprend deux grandes parties :

- la première partie décrit les acteurs de la recherche biomédicale
- la deuxième partie correspond à l'étude réalisée auprès de personnes représentatives de la recherche clinique odontologique française

Article L1121-3 : « Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. » (84)

5.2.1.2 - Les acteurs de la recherche clinique sous la loi du 9 août 2004

5.2.1.2.1 - Le promoteur

Le promoteur d'une recherche clinique est défini par le code de la santé publique comme étant la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Il assume toutes les démarches d'instruction et assure la responsabilité du projet.

Dans le cadre de la recherche biomédicale, il incombe au promoteur de souscrire au préalable à une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant (indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur).

Lorsque le promoteur est l'Etat, celui-ci, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance, mais il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur. Le promoteur est chargé d'informer le ou les directeurs d'établissements lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés et ce, avant que cette recherche ne soit mise en oeuvre.

La recherche biomédicale ne peut être mise en oeuvre qu'après autorisation du comité de protection des personnes et autorisation de l'autorité compétente (ces demandes d'autorisation peuvent ou non être présentées simultanément aux deux instances au choix du promoteur) :

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à un des comités de protection des personnes compétents où exerce l'investigateur (ou l'investigateur coordonnateur). Il ne peut solliciter qu'un seul comité par

projet de recherche. Toutefois, en cas d'avis défavorable du comité, le promoteur peut demander au ministre chargé de la santé de soumettre le projet de recherche, pour un second examen, à un autre comité désigné par le ministre, dans des conditions définies par voie réglementaire.

- Nul ne peut mettre en oeuvre une recherche biomédicale sans autorisation de l'autorité compétente. Cette autorisation est délivrée dans un délai fixé par voie réglementaire.

Si, dans ces délais, l'autorité compétente informe le promoteur par lettre motivée qu'elle a des objections à la mise en oeuvre de la recherche, le promoteur peut modifier le contenu de son projet de recherche et adresser une nouvelle demande. Cette procédure ne peut être appliquée qu'une seule fois à chaque projet de recherche. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée.

Un comité de surveillance du suivi de l'essai indépendant du promoteur peut être mis en place lors de la conception du projet. L'existence de ce comité doit être signifiée par le promoteur lors du dépôt de projet aux CPP et aux autorités.

Le promoteur mandate des personnes chargées du contrôle de qualité de l'étude, les assistants de recherche clinique (ARC). Ces ARC ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle et ils sont soumis au secret professionnel.

Une fois l'essai commencé, il incombe au promoteur la notification des événements et des effets indésirables définis pour chaque type de recherche à l'autorité compétente ainsi qu'au comité de protection des personnes compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur doivent prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

Le promoteur peut être amené à répondre à l'autorité compétente sur une demande d'information complémentaire de la recherche biomédicale ou sur une demande de modification des modalités de réalisation de la recherche (en cas de risque pour la santé publique ou de non-conformité avec la demande d'autorisation).

Par ailleurs, après le commencement de la recherche, toute modification substantielle du protocole à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, une autorisation du CPP et de l'autorité compétente. Dans ce cas, le comité s'assurera qu'un consentement (modifié) des personnes participant à la recherche est bien recueilli si nécessaire.

En fin de projet, le promoteur remet dans un délai fixé par la loi un rapport d'étude aux CPP et à l'autorité compétente. Il doit indiquer les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé.

5.2.1.2 .2 - L'investigateur

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs. Si l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur joue le rôle de chef d'équipe et peut être appelé « investigateur principal ».

Lorsque la réalisation de la recherche biomédicale est confiée à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur. L'investigateur doit justifier d'une expérience appropriée.

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche. Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Il s'assure que les conditions matérielles et techniques sont adaptées à l'essai et sont compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches. Cela implique qu'il doit avoir une connaissance parfaite du protocole d'étude ainsi que du produit (médicament, dispositif médical...) testé et qu'il doit mettre à jour ses connaissances pour générer des données de qualité. Il respecte la réglementation ainsi que « les Bonnes Pratiques Cliniques ».

L'investigateur est pleinement responsable du produit testé sur le site : il va gérer sa comptabilité, son enregistrement (délivrance, utilisation, retour), son stockage et son utilisation. S'il délègue, en les supervisant, des tâches importantes de l'essai à des membres de son équipe (assistant, interne, infirmier, secrétaire, personnel des laboratoires et des unités d'exploration) il s'assure de leur compétence et de leur disponibilité, supervise leur travail, et en garde toute la responsabilité.

Il devra maintenir à jour une liste de ce personnel impliqué. Par ailleurs il doit s'organiser pour être suffisamment disponible afin de concilier le bien-être, la santé des patients, et la rigueur de l'essai.

Il doit s'assurer du recrutement des sujets en conformité avec le protocole, et du suivi médical des sujets.

C'est à l'investigateur que revient la tâche d'informer le volontaire sur l'étude et de recueillir son consentement. Cette tâche est bien explicitée par la loi : « Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- les éventuelles alternatives médicales
- les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche
- l'autorisation du comité et de l'autorité compétente. Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient ;
- le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole et son inscription dans le fichier national.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.

Il doit expliquer l'utilisation correcte du produit à chaque sujet et obtenir leur collaboration.

Il est responsable du suivi des procédures (randomisation...) et de la levée d'aveugle, il doit éviter toute violation de protocole et données manquantes (risque d'erreur statistique avec conséquences sur les conclusions de l'essai).

Concernant la documentation il recueille les données dans le cahier d'observation (CRF : Case Report Form) le plus rapidement possible en s'assurant bien que les données sont exactes, complètes et lisibles. Il en est de même pour les corrections des données en cas d'erreur. Le CRF doit être en accord avec le document source. Une fois le recueil des données réalisé, il devra s'assurer de l'archivage des données (au moins deux ans après la fin de l'essai).

Il doit assurer une bonne interaction avec l'ARC (qui doit être considéré plus comme une aide que comme un contrôleur). L'accès des documents sources doit également être facilité pour les auditeurs, autorités compétentes et comité de protection. L'investigateur peut se préparer aux contrôles futurs, si les résultats devaient être vérifiés ou contestés, en classant ou archivant les documents de façon à les retrouver facilement.

Il doit se plier aux contraintes de déclaration des événements ou réactions indésirables graves (sachant qu'une centralisation des informations sur un produit ou une classe de produits permettra de déclencher une « alarme » avant qu'un problème ne s'aggrave).

L'investigateur rédigera le résumé de l'étude et le transmettra conjointement au promoteur et aux autorités compétentes. Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente ainsi qu'au comité de protection des personnes compétent.

Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées.

5.2.1.2.3 - L'Assistant de Recherche Clinique (ARC)

L'Assistant de Recherche Clinique (ARC) est chargé du bon déroulement des essais cliniques selon la législation en vigueur. Il est le lien entre le promoteur et l'investigateur. Son rôle principal est de garantir la qualité, la fiabilité et l'authenticité des données recueillies.

La recherche clinique réalisée auprès des patients a pour objectifs d'améliorer la prise en charge dans des conditions de sécurité et d'efficacité optimales. Pour mener à bien cette tâche, l'ARC est l'interface entre le promoteur et l'investigateur.

L'ARC est l'interlocuteur privilégié du médecin investigateur avec lequel il travaille en étroite collaboration à concevoir et réaliser ensemble le cahier d'observations. L'ARC peut participer à la rédaction du protocole, ce qui lui donne une vision globale des projets. C'est par son intermédiaire que la communication s'établit entre le promoteur et l'investigateur. L'ARC participe au suivi d'une ou plusieurs études cliniques et il est amené à travailler simultanément sur plusieurs études concernant des phases différentes (I à IV) et cela, dans des domaines thérapeutiques divers.

L'ARC gère chaque essai en conformité avec les Procédures Opératoires Standard (POS) du promoteur. Il prend en charge les visites de mise en place et le suivi des essais cliniques auprès des centres d'investigation, et gère le stock des médicaments utilisés pendant l'étude. L'ARC détecte les problèmes rencontrés par les investigateurs, recueille les cahiers d'observations, contrôle les données récoltées par rapport aux données sources, supervise leur correction le cas échéant, puis les transmet au Data Management.

L'attaché de recherche assure des missions variées, s'attachant aussi bien à l'aspect technico-réglementaire qu'au monitoring, au circuit du médicament ou encore à l'organisation et à la tenue des réunions d'information pour les investigateurs.

5.2.1.2.4 - Le Comité de Protection des Personnes (CPP).

Le Comité de Protection des Personnes est une instance officielle chargée d'analyser et de donner un avis sur les protocoles de recherche impliquant des personnes (recherches biomédicales). Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional ou interrégional pour une durée déterminée (6 ans) un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région dans laquelle le comité a son siège. Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique.

Comme décrit dans la loi, le comité rend son avis qui vaut autorisation sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

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

Avant de rendre son avis, le comité s'assure, que les recherches biomédicales seront réalisées dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. Le comité de protection des personnes peut décider, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche biomédicale, que les personnes qui y participent doivent être inscrites dans le fichier national recensant les participants aux recherches biomédicales.

Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire. En cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée.

5.2.1.2.5 - Les autorités compétentes

L'autorité compétente délivre l'autorisation préalable pour chaque recherche biomédicale

dans un délai qui sera fixé par décret. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) est l'autorité compétente pour les recherches biomédicales sur les produits de santé : médicaments, biomatériaux et dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, produits contraceptifs et contragestifs, produits sanguins labiles, organes tissus cellules et produits d'origine humaine ou animale, produits de thérapie génique et cellulaire, produits cosmétiques, aliments diététiques destinés à des fins médicales susceptibles de présenter un risque, etc... Pour toutes les autres recherches biomédicales, l'autorité compétente est la Direction Générale de la Santé (44) au ministère de la Santé.

5.2.1.2.5.1 - L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS)

L'AFSSaPS est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. L'agence participe à l'application des lois et règlements, et prend dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme, et des produits à finalité cosmétique notamment :

- les médicaments, y compris les préparations magistrales, hospitalières et officinales, les substances stupéfiantes, psychotropes ou autres substances vénéneuses utilisées en médecine, les huiles essentielles et plantes médicinales, les matières premières à usage pharmaceutique - - les produits contraceptifs et contragestifs ;
- les biomatériaux et les dispositifs médicaux ;
- les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- les produits sanguins labiles ;
- les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale ;
- les produits cellulaires à finalité thérapeutique ;
- le lait maternel collecté, qualifié, préparé et conservé par les lactariums ;
- les produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact ;
- les produits insecticides, acaricides et antiparasitaires à usage humain ;
- les procédés et appareils destinés à la désinfection des locaux et des véhicules ;
- les produits thérapeutiques annexes ;
- les lentilles oculaires non correctrices ;

- les produits cosmétiques ;
- les micro-organismes et toxines ;
- les produits de tatouage.

L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation de ces produits et objets à tout moment opportun, et notamment lorsqu'un élément nouveau est susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale. Elle assure la mise en oeuvre des systèmes de vigilance et prépare la pharmacopée. Elle rend publique une synthèse des dossiers d'autorisation de tout nouveau médicament.

Elle organise des réunions régulières d'information avec des associations agréées de personnes malades et d'usagers du système de santé mentionnées à l'article L. 1114-1 sur les problèmes de sécurité sanitaire des produits de santé.

Elle contrôle la publicité en faveur de tous les produits, objets, appareils et méthodes revendiquant une finalité sanitaire.

Elle prend ou demande aux autorités compétentes de prendre les mesures de police sanitaire nécessaires lorsque la santé de la population est menacée, dans les conditions prévues au présent code ou par toute autre disposition législative ou réglementaire visant à préserver la santé humaine.

Elle établit un rapport annuel d'activité qui est rendu public et adressé au Gouvernement et au Parlement.

Elle organise des auditions publiques sur des thèmes de santé publique.

5.2.1.2 5.2 - La Direction Générale de la Santé (DGS)

Les fonctions de la DGS (**44**) sont d'analyser les besoins de santé, de définir les grands programmes de santé publique et d'organiser leur mise en oeuvre, de maîtriser les risques sanitaires de l'environnement, de promouvoir la qualité de la sécurité des soins, de définir les normes professionnelles. Au coeur du dispositif de santé publique, la DGS articule des compétences administratives et scientifiques.

Pour réaliser ses missions, elle est amenée à préparer des lois et des textes réglementaires, à assurer la tutelle des agences de santé et de sécurité sanitaire, à préparer et à prendre des décisions en matière de gestion des risques, à rédiger des programmes, à coordonner et à évaluer leur mise en oeuvre.

Dans le cadre de ses missions, la direction générale de la Santé est notamment chargée de la mise en oeuvre des deux grandes lois qui ont été votées par le parlement en 2004, la loi du 6 août relative à la bioéthique et la loi du 9 août relative à la politique de santé publique.

5.2.1.2.6 - L'agence Européenne de Médicaments (EMeA)

L'Agence Européenne de Médicaments (EMeA) est une instance de l'Union Européenne dont la responsabilité principale est la protection et la promotion de la santé publique humaine et animale, et, cela, au travers de l'évaluation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elle est basée à Londres et a commencé son activité en 1995. L'EMeA rassemble les ressources scientifiques des 25 pays de l'union et dans un réseau de 42 autorités compétentes.

Concernant les médicaments à usage humain, une instance scientifique est chargée de préparer les avis de l'Agence sur toutes les questions relatives à l'évaluation des médicaments. Il s'agit du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP).

L'EMeA fonctionne en réseau et coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités nationales des États membres de l'Union européenne afin d'assurer une évaluation et supervision des médicaments du plus haut niveau en Europe.

L'Agence travaille en étroite collaboration avec des partenaires internationaux, renforçant la contribution de l'UE aux efforts d'harmonisation mondiale. Elle évalue en lieu et place des pays, au travers de procédures centralisées et de reconnaissance mutuelle, tous les médicaments innovants. Elle assure la coordination des activités d'inspection, notamment celles en rapport avec la vérification du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), et des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Par ailleurs elle a également compétence dans le cadre de la recherche clinique. Ainsi, elle assure la mise en place et la gestion d'un registre des essais cliniques en cours sur le territoire de l'Union Européenne. Ce registre a pour but de mieux informer les différents intervenants de la recherche biomédicale (équipe de recherche, laboratoires, promoteurs...) sur les essais cliniques en cours. A terme, ce registre sera consultable sur Internet par toute la population.

Dans le but de compléter cette base de données, il est désormais demandé d'inscrire tout nouveau projet de recherche clinique dans ce registre.

A l'inscription, le projet se voit attribuer un numéro spécifique (numéro EudraCT) véritable « plaque d'immatriculation » du projet de recherche. Toujours dans le cadre de la recherche biomédicale, l'EMeA assure la surveillance des médicaments au travers de la déclaration

obligatoire des Evènements Indésirables Graves et Inattendus (EIGI) survenus lors des recherches biomédicales, ainsi que lors de la mise sur le marché des produits. Pour cela une base de données a été développée.

Ce programme nommé Eudravigilance recueillera de la part de tous les promoteurs et/ou des laboratoires pharmaceutiques européens, les cas de survenue d'Evènements Indésirables Graves et Inattendus.

Il permettra aux experts de l'EMeA d'avoir connaissance des données de sécurité concernant les études en cours à la fois sur le terrain européen mais aussi dans les pays tiers.

Ce programme devrait ainsi permettre aux autorités d'être particulièrement réactif lors d'une alerte sanitaire sur un produit pharmaceutique en cours de développement ou commercialisé.

5.2.1.2.7 - La CNIL

La loi informatique et liberté avait établi en 1978 un contrôle très strict sur la constitution et la transmission de fichiers de « données nominatives ». La révision de 1994 a créé un comité consultatif (« sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé »), qui donne obligatoirement un avis sur les protocoles de recherche biomédicale en amont de la CNIL.

Une directive européenne de 1995 a rendu nécessaire l'adaptation de la loi de 1978 et sa transposition a été promulguée dans la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de « données à caractère personnel ». La constitution d'un fichier destiné à la recherche doit être déclaré à la Commission Consultative, avant de recevoir l'autorisation de la CNIL. Les personnes doivent être informées de sa finalité et donner un consentement écrit. Cette loi du 6 août 2004 a élargi le champ d'application par rapport à la loi de janvier 1978 en renforçant la protection en faveur du patient et confère à la CNIL des pouvoirs d'investigation et de sanction. (83)

5.2.2 - L' objectif

L'objectif principal de ce travail est de recueillir les avis de personnalités de la recherche clinique odontologique française au sein des différentes UFR d'odontologie, concernant la mise en place de la nouvelle loi du 9 août 2004 et de son influence sur la recherche clinique odontologique.

L'enquête réalisée doit permettre d'évaluer les réactions de ces chercheurs face à cette nouvelle loi et « leur état de veille scientifique » sur les plan législatif et bioéthique.

L'analyse des résultats doit permettre d'estimer :

- si l'information est bien perçue par les acteurs de la recherche,
- si la loi va dans le sens d'une meilleure éthique de la recherche clinique.
- la manière dont est perçue l'évolution de la recherche clinique en odontologie depuis la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988.
- les aspirations pour le futur, des différentes personnalités de la recherche clinique odontologique.

5.2.3 - Matériel et méthode

5.2.3.1 - L'enquête : population étudiée

Les 30 personnes retenues dans ce travail sont des chefs de service et/ou praticiens hospitaliers-enseignants-chercheurs, chefs d'équipe, directeurs de laboratoire ou encore doyens d'UFR d'odontologie, experts et consultants pour l'industrie et/ou cliniciens, sélectionnés à partir du livre blanc de la recherche médicale en odontologie. (62)

5.2.3.2 - Le questionnaire

Nous avons souhaité réaliser une enquête auprès de 30 odontologistes chercheurs. Un questionnaire a été mis au point, comprenant 8 questions selon le modèle de l'entretien semi-directif (**annexe n° 6**).

Un courrier a été élaboré pour accompagner le questionnaire, avec une proposition de rendez-vous téléphonique pour y répondre (**annexe n° 7**).

Ce courrier a été envoyé les semaines du 22 mai et du 29 mai 2006. Il a été tenu compte du fait que la loi se met en place actuellement et que les décrets d'application sont sortis le 26 avril 2006. Pour tenir compte de l'éloignement géographique, les entretiens auront lieu par téléphone,

L'entretien semi-directif est une des techniques qualitatives les plus fréquemment utilisées. Il permet de centrer le discours des personnes interrogées autour de différents thèmes définis au préalable par les enquêteurs. Il s'agit d'adopter une attitude d'intérêt, ouverte. Il faut également faire preuve d'une grande disponibilité et d'une absence de préjugés et d'a priori.

Les entretiens semi-directifs permettent une relative « flexibilité » dans le déroulement des entretiens.

L'anonymat est garanti à toutes les personnes interviewées.

Nous avons volontairement cherché à mettre à l'aise les personnes interrogées, en leur précisant qu'il n'y avait pas de « questions pièges » ou visant à « contrôler » de façon très précise l'état de leur connaissance sur le plan législatif et bioéthique. Nous avons mis en avant leur expérience dans le domaine de la recherche et qu'ils étaient donc les mieux placés pour donner leur avis concernant la mise application de cette nouvelle loi.

5.2.3 - Résultats

5.2.4.1 - Aspect quantitatif

Sur les 30 personnalités retenues au départ, 25 ont répondu au questionnaire : l'un avait cessé toute activité, 2 ont répondu ne pas être concernés car ne faisant pas de recherche clinique, 2 n'étaient pas contactables .

5.2.4.2 - Aspect qualitatif

Les contacts ont presque tous été extrêmement courtois, avec un intérêt marqué pour le sujet.

Les résultats sont traités par la technique de l'analyse par mots-clés

5.2.4.2.1 - Question 1

Pensez vous que les recherches biomédicales que vous menez entrent dans le cadre de cette nouvelle loi ?

On obtient 7 réponses négatives et 18 réponses positives

5.2.4.2.2 - Question 2

Pensez vous que cette loi représente une entrave à une recherche clinique de qualité ou inversement une amélioration ?

- 4 personnes estiment que cette loi est une entrave
- 10 personnes estiment que cette loi est une amélioration
- 11 personnes estiment que la loi est à la fois une entrave et une amélioration (amélioration contraignante)

5.2.4.2.3 - Question 3

Intégrez vous dans vos protocoles des personnes incapables à consentir (mineurs, patients handicapés...)?

50% ont répondu ne pas intégrer de personnes incapables à consentir. L'autre moitié des chercheurs interrogés intègre dans leur protocole des personnes incapables à consentir, en prenant les précautions suivantes :

- obtention de l'autorisation des tutelles et curatelles
- obtention du consentement des deux parents et la signature de l'enfant, dans le cas d'un mineur
- obtention du consentement et une participation la plus active possible des patients impliqués
- information loyale et claire aux patients
- respect du protocole

5.2.4.2.4 - Question 4

Avez-vous déjà soumis un protocole de recherche clinique à un CCPPRB ?

80% des personnes interrogées ont répondu avoir soumis un protocole de recherche clinique à un CCPPRB. La plupart ont parlé d'expérience enrichissante malgré la complexité de la démarche. Au bout du compte, le protocole en ressort toujours bonifié et enrichi. Certains ont évoqué le problème d'un délai trop long de la réponse D'autres ont parlé de course d'obstacles dissuasive Les 20% qui n'ont jamais présenté de protocole de recherche à un CCPPRB sont ceux qui ont répondu négativement à la première question, puisqu'ils disent que les recherches biomédicales qu'ils mènent ne rentrent pas dans le cadre de la loi.

5.2.4.2.5 - Question 5

La professionnalisation de la recherche vous semble-t-elle une évolution favorable ?

80% les acteurs ont répondu « oui » suivi de différentes suggestions:

- il faudrait modifier les structures
- il faudrait constituer une commission de recherche clinique
- il faudrait plus de moyens

On retrouve également ce commentaire :

- il est difficile pour un enseignant-chercheur-PH d'être compétent sur ces trois fronts :
- il lui est donc difficile de faire de la recherche professionnelle

5.2.4.2.6 - Question 6

Pensez vous qu'il soit opportun d'informer le sujet se prêtant à une recherche (...), le faites-vous ?

80 % ont répondu « oui » :

- par respect du sujet
- pour valoriser le sujet, l'impliquer véritablement dans le don fait en se prêtant à la recherche.
- pour continuer à informer le sujet sur sa contribution et le progrès de la recherche.
- permet de faire connaître au sujet sa contribution et le sens dans lequel a évolué la recherche
- mais l'information doit se faire en adaptant son langage

25% n'informent pas toujours le sujet sur les résultats globaux de la recherche, soit que l'expérimentation dure trop longtemps, soit en fonction de la demande.

Une seule personne estime qu'il n'est pas opportun d'informer le sujet sur les résultats globaux de la recherche, car pense qu'à trop être trop transparent, il existe un risque de déformation de l'information.

5.2.4.2.7 - Question 7

En termes de transparence (...), vous semble-t-il nécessaire d'enregistrer les essais cliniques auxquels vous participez sur une base de données nationale et internationale accessible à tous ?

80% ont répondu positivement, avec toutefois certaines nuances. Les commentaires sont les suivants :

- attitude éthique d'information
- obligation de la loi
- permet une centralisation des protocoles de recherche
- permet d'éviter les doublons

- la base de données est utile, c'est une bonne chose mais il ne faut pas qu'elle soit trop facilement accessible

Une personne a répondu négativement :

- erreur énorme
- risque de « pillage » des idées
- risque de se faire « griller » par des pays moins regardant sur le plan éthique

5.2.4.2.8 - Question 8

La question 8 est une question ouverte portant sur le jugement de la recherche clinique en odontologie et la formulation de propositions :

Concernant l'évolution de la recherche clinique depuis 10 ans :

- 70% trouvent l'évolution de la recherche clinique positive, exponentielle pour certains, depuis 10 ans : étant partis de très bas et très en retard, certains parlent de professionnalisation, de structuration de cette recherche.

La recherche clinique en odontologie n'est plus artisanale : l'augmentation du nombre de PHRC en est la preuve.

- 20% trouvent qu'elle n'a pas beaucoup évolué
- 10% trouvent la recherche clinique en odontologie faible.

Concernant les *propositions* :

- augmenter le nombre de chercheurs
- plus de formation à la recherche dès le second cycle
- développer un enseignement optionnel de recherche clinique
- intégrer la recherche clinique dans la formation continue
- constituer des équipes de recherche clinique
- laisser faire la recherche par ceux qui l'ont choisi
- favoriser la recherche clinique dans les centres de soins
- resserrer les liens entre les laboratoires et les cliniciens
- plus de coopération inter-universitaire
- faciliter les coopérations avec les entreprises
- plus de moyens humains et financiers
- suppression du temps partiel pour les MCU-PH

- instaurer des postes mono-appartenants de recherche dans les laboratoires
- arrêter le concept « jeunes équipes » et « équipes d'accueil »
- favoriser les contrats interface avec l'INSERM
- plus grande implication des hôpitaux grâce à une augmentation des moyens humains
- que le chirurgien-dentiste puisse être l'investigateur principal d'une recherche clinique sans association à un médecin
- qu'il y ait une plus grande implication des odontologistes dans la recherche clinique française
- réduire l'influence de « l'Impact Factor »

5.2.5 - Discussion

5.2.5.1 - Question 1

Pensez vous que les recherches biomédicales que vous menez entrent dans le cadre de cette nouvelle loi ?

Sur les 7 réponses négatives, l'une d'entre elles était liée à la mauvaise compréhension de la question. Sa réponse dit : « Non, car la loi vient juste d'être votée, mais je respectais la précédente loi Huriet ». Nous pouvons considérer qu'il n'y a eu que 6 réponses négatives.

Les autres n'ont pas compris ce qu'est la recherche biomédicale et justifient leur réponse négative en disant :

- ne faire que de la recherche expérimentale en laboratoire
- estimer ne travailler que sur des déchets hospitaliers,
- essayer de rester toujours en dehors du champ d'application de la loi, sachant qu'il semble mal connaître la dite loi.
- ne faire que de la recherche sans bénéfice individuel direct

Cette dernière réponse négative illustre bien la méconnaissance de la loi .

75% des chercheurs en odontologie admettent faire de la recherche biomédicale (18 réponses positives). Les odontologistes semblent donc pratiquer de nos jours la recherche biomédicale de façon habituelle et l'avoir identifiée en tant que telle. Ils sont également au courant de l'existence de nouvelles lois concernant cette recherche.

5.2.5.2 - Question 2

Pensez vous que cette loi représente une entrave à une recherche clinique de qualité ou inversement une amélioration ?

85% des chercheurs considèrent que la loi du 9 août 2004 est une amélioration. Pour eux, l'amélioration concerne essentiellement une meilleure prise en compte des principes éthiques comme la protection des personnes, et plus spécifiquement la balance bénéfices/risques. La moitié de ces chercheurs nuancent leurs réponses en ajoutant que cette amélioration se fait au prix de nouvelles contraintes méthodologiques et éthiques. Mais cette lourdeur supplémentaire de mise en oeuvre des protocoles aboutit finalement à une recherche de meilleure qualité globale, avec :

- une homogénéisation de la recherche avec l'utilisation d'un même cadre pour tous les chercheurs, en faisant office de filtre de qualité
- une meilleure crédibilité de la recherche en odontologie par rapport à la recherche médicale
- une obligation de mise en oeuvre des bonnes pratiques (ICH 1995), en limitant l'improvisation
- une meilleure faisabilité des projets permettant de donner plus de chances d'aboutir à des publications.

Quatre chercheurs considèrent que la loi du 9 août est une entrave à la recherche :

- il s'agit, pour eux, essentiellement de lourdeurs administratives qui handicapent la mise en place de projets de recherche.
- le caractère astreignant de cette loi, notamment en matière d'éthique pour le recrutement des volontaires, entraîne déjà une diminution du nombre de protocoles en France depuis la mise en place de la loi. Les projets de recherche français sont alors mis en oeuvre dans d'autres pays européens.
- l'un d'entre eux pense que le problème majeur est que l'investigateur principal ne peut pas être un médecin.

La loi Huriet Sérusclat était déjà perçue comme « décourageante » pour un certain nombre de chercheurs. Dans une enquête menée dans le cadre d'une réflexion éthique universitaire en odontologie, O. Hamel (63) avait questionné trois chefs de service qui avaient désigné cette loi comme responsable « de l'arrêt de la recherche dans leur département ». Nous pouvons nous interroger sur les chances d'aboutissement d'études que le cadre de la loi a découragées.

Les difficultés administratives et techniques liées à la loi peuvent être considérées comme un filtre éliminant les projets les plus faibles.

5.2.5.3 - Question 3

Intégrez vous dans vos protocoles des personnes incapables à consentir (mineurs, patients handicapés...)?

La moitié des chercheurs interrogés n'intègre pas de personnes incapables à consentir. La plupart d'entre eux disent éviter cette situation, car il y a trop de lourdeur et de difficulté. Pour les autres, le cas ne s'est pas présenté ou cela ne correspond pas à leurs préoccupations scientifiques.

L'autre moitié des chercheurs intègre dans leur protocole des personnes incapables à consentir.

L'odontologie est donc concernée par la recherche sur ces personnes, plus particulièrement les mineurs et les handicapés dans des disciplines telles que l'orthopédie dento-faciale ou la pédodontie ou encore l'implantologie.

La loi du 9 août 2004 représente une avancée importante en matière d'intégration de personnes incapables à consentir en élargissant considérablement le champ de la recherche clinique.

Jusqu'alors, sous la loi Huriet-Sérusclat, toutes ces personnes se trouvaient exclues de toute recherche clinique sans bénéfice individuel direct. Des champs entiers de la recherche odontologique sur les mineurs étaient impossibles à réaliser ou de façon illégale. De plus, la multiplication des familles recomposées rendait difficile l'obtention rapide du consentement des deux parents titulaires de l'autorité parentale, souvent séparés également géographiquement. La nouvelle loi autorise la signature d'un seul d'entre eux lorsque l'intérêt pour l'enfant est évident et les risques faibles. La notion de recherche de l'adhésion de l'enfant au protocole en utilisant, en autres, sa signature fait partie également des évolutions de ces nouveaux textes qui prennent mieux en charge la participation des mineurs à des essais cliniques.

Concernant le consentement, tous les chercheurs admettent qu'il doit être obtenu après une information adaptée à la capacité de compréhension des mineurs non émancipés, des majeurs protégés ou des majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

Une seule personne interrogée ne voit aucune utilité de cette avancée au niveau dentaire, sauf peut-être pour des études cliniques sur le MEOPA. Nous constatons, au travers de cette réponse restrictive et limitative, l'enfermement du chercheur dans sa ou ses thématiques. Cet enfermement est probablement peu favorable au questionnement éthique et à la réflexion sur l'intégration sociétale de sa propre thématique de recherche. Cette réflexion soulève la question de la responsabilité du chercheur.

5.2.5.4 - Question 4

Avez-vous déjà soumis un protocole de recherche clinique à un CCPPRB ?

80% des chercheurs interrogés disent avoir soumis un protocole à un CCPPRB.

Cette proportion importante montre déjà que la recherche clinique en odontologie s'intègre parfaitement dans le cadre (législatif) de la recherche clinique en général. D'autre part, ce résultat paraît surprenant lorsque l'on considère les résultats de l'évaluation bibliographique de la recherche clinique en odontologie. Cette évaluation bibliographique a mis en lumière un manquement au respect des critères éthiques inhérents à toute recherche clinique. La soumission du protocole de recherche à un comité d'éthique est l'un des principaux critères éthiques évalué : seules, 20% des études évaluées ont soumis leur protocole à un CCPPRB. Il s'agit là d'une contradiction forte qui pourrait admettre plusieurs explications :

- soit l'article ne rapporte pas la soumission du protocole de la recherche publiée : cela semble peu probable. De plus, cette information est de la responsabilité du chercheur qui doit impérativement, dans le cadre de la validation éthique de son protocole, faire état de l'avis favorable d'un comité d'éthique. Il serait également souhaitable que les éditeurs de revues scientifiques et les rapporteurs évaluant les articles imposent la présence de cette information.
- soit la personne interrogée ne dit pas la vérité : elle n'aurait en fait jamais soumis de protocole de recherche à un CCPPRB.
- soit la personne interrogée n'a soumis qu'une fois ou très peu un protocole à un CCPPRB sur un nombre important de recherches effectives (il aurait fallu peut-être formuler la question différemment).
- soit les protocoles de recherche ont été soumis à un CCPPRB mais n'ont pas abouti à une publication. Ce cas de figure peut être envisagé comme le plus probable et fréquent au vu du nombre relativement important de financements PHRC identifiés par le livre blanc de la recherche médicale odontologique.

Une seule personne parle de routine en matière de soumission de protocoles à un CCPPRB.

3.2.5.5 - Question 5

La professionnalisation de la recherche vous semble-t-elle une évolution favorable ?

80% des personnes interrogées estiment que la professionnalisation de la recherche clinique odontologique semble être une évolution favorable.

Compte tenu de l'importance prise par la recherche clinique dans le fonctionnement hospitalier, l'attribution de budgets ou le classement « notoriété » de l'hôpital, tout porte à croire que la recherche en amateur est vouée à disparaître. La recherche clinique semble avoir acquis ses lettres de noblesse en devenant plus professionnelle.

La recherche clinique est aujourd'hui extrêmement structurée, encadrée, et son financement fait appel aussi bien au domaine privé que public, voire à l'association des deux. Il est évident qu'il est inenvisageable de mener une recherche clinique de façon isolée, « seul dans son coin ». La recherche clinique ne peut se dérouler que dans le cadre d'équipes pluridisciplinaires faisant intervenir des cliniciens (investigateur-coordonnateur, investigateur principal, investigateur associé), des méthodologistes, des statisticiens, des biologistes, des assistants de recherche clinique, des chef de projet, des juristes et des éthiciens, ... La difficulté pour élaborer un dossier et les moyens de contrôle décisionnel par les CPP (anciennement CCPPRB) exclut tout amateurisme ou effort solitaire. Aujourd'hui, la recherche clinique s'organise en réseaux pour des résultats plus significatifs : la priorité est ainsi donnée aux études multicentriques par rapport aux simples études « locales ».

Certaines réponses ont toutefois soulevé un point important concernant le statut des praticiens-enseignants-chercheurs en odontologie. D'une part, ce statut implique que la recherche est sensée être faite par ces personnes, mais pas forcément par des gens qui en ont envie. D'autre part, il a été suggéré qu'il est difficile d'être « compétitif et compétent » sur les trois tableaux et que, bien souvent, la recherche fait les frais de ce cumul de fonctions : il est difficile de faire de la recherche professionnelle dans ce contexte. Ces personnes ont conscience de leurs limites.

Le rôle des attachés de recherche clinique a été alors mis en avant, dans le cadre de cette approche professionnelle de la recherche. Il est important de s'adjoindre des professionnels qui prennent en charge toute la logistique du protocole et participent ainsi à la mise en œuvre et au déroulement de la méthodologie de la recherche.

De plus en plus d'acteurs de la recherche clinique odontologique ont pris conscience de l'importance de la notion d'équipe pluridisciplinaire .

5.2.5.6 - Question 6

Pensez vous qu'il soit opportun d'informer le sujet se prêtant à une recherche (...), le faites-vous ?

80% des personnes interrogées trouvent opportun d'informer le sujet sur les résultats globaux de cette étude.

Cette proportion importante montre qu'il est largement admis pour ces chercheurs que l'information est un des principes éthiques élémentaires de la recherche clinique.

Pour eux, il est essentiel de continuer à informer le sujet se prêtant à une recherche biomédicale. L'information préalable à un consentement libre, éclairé et exprès est indispensable, mais l'information sur les résultats globaux de la recherche l'est tout autant. Cette information à l'issue de la recherche a déjà été abordée dans la loi du 4 mars 2002.

Plusieurs personnes interrogées ont pris conscience que la loi du 9 août 2004 a encore fait évoluer le droit à l'information durant et à l'issue du protocole : durant la recherche, les personnes doivent être informées du déroulement, des évolutions du protocole et des éventuelles orientations.

Cette information à tous les stades de la recherche constitue la base élémentaire du respect du sujet. Elle permet de respecter le sujet et de valoriser le don qu'il a fait en participant à la recherche, en lui donnant tout son sens. Cette information est devenue un droit avec la loi du 9 août 2004.

A cette question une personne a répondu qu'elle était gênée par le mot « globaux » dans le cadre d'une recherche sur des enfants . Dans cet exemple, les parents seraient plus intéressés par le cas individuel de leur enfant . Cela pose le problème de la communication des résultats individuels. La loi du 9 août 2004 n'a pas tranché cette question qui reste toujours en débat : d'un point de vue scientifique, il s'agit de résultats de recherche, donc pas toujours valides d'un point de vue méthodologique. On sait que certaines associations de malades s'appuient sur la loi du 4 mars 2002 selon laquelle un patient a droit à toute information concernant sa santé.

5.2.5.7 - Question 7

En termes de transparence (...), vous semble-t-il nécessaire d'enregistrer les essais cliniques auxquels vous participez sur une base de données nationale et internationale accessible à tous ?

L'accès aux bases de données nationale ou internationale, associé à une plus grande possibilité de pouvoir participer à des essais cliniques pour les patients sont des points perçus de façon très positive par les personnes interrogées. Ce point particulier correspondait à une demande très forte et motivée des associations de malades et d'usagers du système de santé.

Toutefois, pour certains cet accès doit être encadré et réglementé afin d'éviter des débordements.

Une personne a souligné ses craintes de voir les idées des équipes françaises « pillées » et que des équipes travaillant dans des pays étrangers sur des projets identiques puissent terminer et publier leurs résultats plus vite en raison d'une approche éthique moins rigoureuse et honnête que chez nous. Nous retrouvons là de vieux réflexes de crainte et de protection qui ont conduit longtemps les chercheurs dans un profond isolement et une stérilité de production. Ce comportement s'appuie sur le sentiment que nos projets de recherche nous appartiennent et que nous ne souhaitons pas les partager avec d'autres équipes. Cependant, il est vrai que nous sommes dans un système compétitif qui ne favorise pas toujours les échanges d'informations et la finalisation des projets de recherche clinique. Ces deux aspects contradictoires, ont été clairement évoqués dans les entretiens.

Le problème de fond est l'accessibilité à tous à un protocole de recherche. Le droit à l'information est, là encore, mis en avant. Il s'agit là d'une information très en amont, accessible à toute personne sur le site Internet de l'AFSSAPS. En effet, la création de cette base de données des essais s'est faite dans un souci de transparence et pour faciliter l'information des patients via les associations. Cela sous-entend la fin de la notion de « perte de chance » qui existait lorsque les patients n'avaient pas l'information ou la possibilité de participer à un essai clinique en ayant été informé de l'intérêt d'un protocole.

Parallèlement, la création d'un fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales va permettre une protection accrue des personnes par un contrôle du nombre de participations individuelles à des protocoles et par contrôle des indemnisations perçues, et, ainsi éviter des dérives et l'exploitation marchande des personnes. Il permet d'assurer le

respect de la période d'exclusion au cours de laquelle la personne ne peut se prêter à aucune autre recherche biomédicale.

L'accès à ce fichier concerne les investigateurs : il est subordonné à l'utilisation de codes d'accès confidentiels

Une des personnes interrogées a parlé de la « possessivité » du chercheur français vis-à-vis de sa recherche et de sa crainte de la voir « pillée », mais ces bases de données ont pour seul but une information et une protection accrues des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale.

5.2.5.8 - Question 8

La question 8 est une question ouverte portant sur le jugement de la recherche clinique en odontologie et la formulation de propositions :

Concernant l'évolution de la recherche clinique en odontologie depuis 10 ans, les personnes interrogées ont conscience du frémissement de l'activité de recherche clinique, et même d'un début de sa structuration dans leur secteur, même si elle reste encore embryonnaire et présente de grosses lacunes, tout particulièrement, en matière de formation spécifique à la recherche clinique.

L'hôpital est bien au centre du système de la recherche et certains y trouvent l'odontologie bien intégrée. La recherche clinique est un enjeu important pour les hôpitaux, l'accent étant mis sur la mise en œuvre de protocoles de recherche plutôt multicentriques, favorisant ainsi des collaborations inter-régionales, voire nationales.

On constate, à ce titre, qu'il existe un certain isolement des centres universitaires en odontologie entre eux et certains déplorent ce manque de communication inter-universitaire, tout particulièrement entre les différents départements de Santé Publique. Cette communication rétablie pourrait permettre, par exemple, le recensement et la centralisation des différents projets de recherche clinique en odontologie.

Par l'analyse des réponses, on constate également une inégalité d'activité de recherche entre les différentes facultés. Certaines semblent rompues à l'exercice de la recherche clinique, alors que d'autres évitent cette activité, en déplorant de trop importantes lourdeurs administratives. Pour d'autres, la recherche odontologique reste trop fondamentale, non valorisée par la recherche clinique.

Les propositions pour faire avancer la recherche clinique en odontologie sont très nombreuses. Elles vont toutes dans le même sens :

- demande de formation spécifique de la recherche à intégrer dès le second cycle du cursus universitaire en odontologie, mais plus particulièrement aux hospitalo-universitaires
- plus d'implication de l'hôpital par l'augmentation de moyens humains

Les personnes interrogées ont conscience de la nécessité de développer une recherche de qualité. Cette qualité est indissociable de l'acceptation de nombreuses contraintes édictées par les principes méthodologiques (validité interne et validité externe) et éthiques inhérents à toute recherche et la loi.

La loi du 9 août 2004 semble être, pour la plupart des chercheurs interrogés, l'opportunité pour adapter et fourbir leurs outils, en renforçant la cohésion entre les différents acteurs de la recherche clinique.

La recherche n'est plus une affaire d'individus ou même d'équipes isolés. De par son caractère pluridisciplinaire (en premier lieu scientifique et médical, puis logistique, réglementaire, éthique et financier) et sa complexité, elle impose une convergence de préoccupations à organiser.

Les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), en tant que promoteurs principaux de la recherche biomédicale en France, disposent de fait des possibilités de formation à la recherche clinique et d'outils adaptés à la production d'une recherche clinique de qualité répondant aux standards internationaux. (Livre blanc de la recherche clinique dans les CHU Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers régionaux et universitaires) Les CHU concentrent en un même lieu un certain nombre d'atouts pour promouvoir une recherche clinique de qualité. Ils disposent de :

- la compétence des investigateurs, notamment des hospitaliers et des hospitalo-universitaires
- de l'existence de structures spécifiques dédiées à la recherche comme les Délégations à la Recherche Clinique,(DRC) les Directions de la Recherche, regroupant du personnel administratif et scientifique comme des techniciens et attachés de recherche, personnel infirmier, data managers, chefs de projets qui disposent des compétences méthodologiques et techniques garantes de la qualité scientifique et de la bonne gestion du protocole de recherche en conformité avec les règles de Bonne Pratiques Cliniques

- la possibilité de recruter des patients et volontaires sains
- structures d'expertise et de soutien comme les Centres d'Investigation Clinique (CIC), les Unités Centres de Recherche Clinique (URC) ou les Centres d'Epidémiologie Clinique (CEC)
- l'existence de collections d'échantillons biologiques collectées par les Centres de Ressources Biologiques (CRB).

Les odontologistes hospitalo-universitaires ou encore les praticiens hospitaliers, de par leur statut, sont des investigateurs de recherche naturels des CHU. Il semble que le triple statut des hospitalo-universitaires intégrant soin, enseignement et recherche devrait comporter une formation spécifique à la recherche. A ce titre, le recrutement des odontologistes hospitalo-universitaires devrait exiger que le futur enseignant, maître de conférences ou professeur, ait une véritable compétence en recherche clinique. Le maître de conférences postulant devrait avoir acquis une compétence en recherche clinique après formation. Le professeur postulant devrait être titulaire d'une Habilitation à Diriger la Recherche clinique (HDR), en étant lui-même promoteur d'activités de recherche clinique et en participant à la formation de futurs chercheurs. Leur partenariat naturel avec l'Université, indispensable composante du continuum de la recherche fondamentale à sa valorisation par la recherche clinique, devrait permettre aux CHU de s'investir dans la promotion d'une véritable politique de formation à et par la recherche. Cette formation serait dispensée aux professionnels et aux futurs professionnels. La qualité de cette formation serait aussi un marqueur d'excellence pour la qualité de la recherche.

La politique de recherche des CHU devrait donc promouvoir une vision pluridisciplinaire des problématiques odontologiques. Elle devrait favoriser le partenariat avec les unités de recherche des Etablissements Publics à caractère Scientifique et Technologique (EPST) comme l'INSERM, le CNRS ou encore l'INRA , mais aussi un partenariat avec d'autres partenaires de recherche privés.

D'autre part, une information sur la loi mieux diffusée par les Comités de Protection des Personnes pourrait également faciliter et dynamiser cette recherche.

La rénovation du cadre législatif et réglementaire de la loi du 9 août 2004 est une opportunité historique pour adapter nos outils et renforcer le partenariat et la cohésion entre tous les

acteurs de la recherche biomédicale. Les enjeux sont fondamentaux pour l'évolution de la recherche clinique odontologique française dans une Europe élargie.

5.2.6 - Conclusion

L'analyse de la parole recueillie est toujours un exercice difficile. Cependant, la plupart des personnalités interrogées ont joué le jeu et certains se sont investis au-delà de notre sollicitation. La nouvelle loi de bioéthique du 9 août 2004 a été perçue par le monde de la recherche clinique odontologique d'une façon bipolaire et avec l'inquiétude liée à tout changement profond d'un mode de fonctionnement et la curiosité associée à l'attrait de la nouveauté.

Les principaux éléments positifs relevés par les acteurs odontologiques sont :

- la reconnaissance des travaux scientifiques odontologiques par la communauté scientifique et médicale
- le bon accueil apparent de cette nouvelle loi du 9 août 2004
- le souhait que cette nouvelle loi soit à l'origine d'un nouvel élan de la recherche clinique odontologique, se traduisant par une augmentation du nombre de protocoles de qualité et des publications associées
- l'harmonie existant entre cette nouvelle loi et les aspirations de la société.

Cependant, un certain nombre de points négatifs ont été également mis en exergue :

- la tutelle d'un médecin dans le cadre d'études odontologiques est difficilement acceptable pour une profession indépendante, responsable et mature, dont il semblerait que sa compétence soit mise en doute par l'article L. 1121-3 de la loi du 9 août 2004.
- l'alourdissement du processus administratif de déclaration, d'enregistrement, de validation et de mise en œuvre inquiète et pourrait constituer une barrière ou un frein pour certains investigateurs.
- l'augmentation de la charge de travail des investigateurs sans qu'il y ait pour autant une prise en compte humaine et économique par les principaux promoteurs institutionnels (CHU, INSERM, ...).
- l'évaluation de la recherche clinique se fait principalement par l'Impact Factor (IF) associé à la publication. La dictature de l'IF conditionne les thématiques de recherches et le fléchage des moyens financiers. Il est à noter l'absence totale des revues françaises et, à un degré moindre, européennes des IF supérieurs à 1. La recherche clinique a du mal à s'intégrer parfaitement dans le moule de l'IF.

D'une façon générale, les améliorations en termes de protection des personnes se prêtant aux

recherches biomédicales ont été appréciées. L'harmonisation européenne a été également considérée comme une évolution importante. La prise en compte éthique est une aspiration forte de la société que la recherche clinique en odontologie doit impérativement et urgemment intégrer dans chacune des phases de sa conception et réalisation.

Conclusion

6 - CONCLUSION

L'odontologie est une spécialité médicale à part entière qui s'est émancipée il y a peu de temps. Son degré de maturité associé à la mise en place d'un nouveau cadre juridique est une occasion rare et une situation très particulière favorable à un bilan et à une projection vers l'avenir de sa recherche clinique.

Tels étaient les deux principaux objectifs de ce travail : faire un bilan de la recherche clinique odontologique française par une analyse de la littérature et analyser le point de vue des acteurs de la recherche clinique française en les interviewant sur la nouvelle loi encadrant la recherche biomédicale.

Cette recherche clinique française odontologique existe, sa qualité méthodologique est honorable. Mais elle présente une totale ignorance des critères de qualité éthique indispensables aujourd'hui, tant dans le cadre du respect des sujets se prêtant à des recherches biomédicales que dans le respect du cadre juridique en vigueur.

A quelques exceptions près, la plupart des acteurs de la recherche clinique odontologique ont intégré l'importance grandissante du respect des critères éthiques dans tout protocole de recherche clinique.

Une évolution a donc très clairement eu lieu dans l'odontologie française. Une nouvelle conscience éthique est née et semble ne demander qu'à se développer dans un certain nombre de jeunes équipes de recherche.

Seules les futures évaluations des protocoles, aujourd'hui en gestation, permettront véritablement de connaître l'ampleur de ce phénomène et d'en mesurer les conséquences sur la qualité des recherches à venir. Certains signes semblent indiquer ce changement de paradigme dans l'odontologie par l'introduction des concepts de l'EBM, par des approches de plus en plus transversales et par une odontologie conquérante qui abandonne peu à peu ses complexes vis-à-vis d'une médecine qui est passé de statut de parent castrateur à celui de grande soeur bienveillante.

Bibliographie

7 – BIBLIOGRAPHIE

1. Advanced Drug Development Service, ADDS 2003-2006. <http://www.adds.com/site/index.asp?>
2. Agence européenne du médicament (EMA). www.emea.eu.int/
3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé AFSSAPS). www.afssaps.sante.fr
4. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE, SERVICE RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris : ANAES ; 2000
5. AGENCY FOR HEALTH RESEARCH AND QUALITY. Rating the strength of scientific research findings. AHRQ Publication No 02-E015
6. ALLAIN H. http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/recherche_clinque.htm
7. ALTAVILLA A. L'Europe face à la recherche sur les cellules souches : enjeux éthiques et juridiques. Les Etudes Hospitalières, Revue générale de droit médical, 2004 ;14 :159-96
8. ARENDT H. La condition de l'homme moderne. Travail, Œuvre, Action, Paris, Calmann-Lévy, 2^{ème} éd. 1961 (traduction française de The human condition, Chicago, Univ. Press, 1958, préface de Paul Ricoeur)
9. ARISTOTE. L'Ethique à Nicomaque. Flammarion, 2004
10. ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE. La déclaration de l'Association Médicale Mondiale adoptée par la 18^{ème} Assemblée Générale à Helsinki en juin 1964 et amendée par la 29^{ème} Assemblée Générale à Tokyo en octobre 1975, par la 35^{ème} Assemblée Générale à Venise en octobre 1983, par la 41^{ème} Assemblée Générale à Hong-Kong en septembre 1989, par la 48^{ème} Assemblée Générale à Somerset West en octobre 1996 et par la 52^{ème} Assemblée Générale à Edimbourg en octobre 2000. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique textes officiels.
11. BACON F. Aphorisme 7, Livre II, Novum Organum (2001), p 193
12. BEECHER H. K. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966 ;16 ;274(24) :1354-60
13. BELMONT REPORT. Rapport de synthèse publié en 1978 par la National Commission for The Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.
14. BERDEU D, ALRIC R, FOURCADE J, HERVE C. Qualité éthique et qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés. In : Ethique de la recherche et éthique clinique, L'Harmattan, Collection l'Ethique en Mouvement, 1998 ;p117-137

15. BERGEL J.L. Rapport de synthèse, in FEUILLET-LE MINTIER B. Normativité et biomédecine, *Economica* , 2003, p284
16. BERLIN A, DRUMMOND R. Measuring the quality of trials : the quality of quality scales *JAMA* 1999, 282 :1083
17. BERNARD C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Genève : Editions du Cheval ailé, 1945.
18. BOUVENOT G, VRAY M. Essais cliniques. Théorie, pratique et critique. Flammarion Médecine-sciences, 3^{ième} édition, 1999
19. BRAIBANT G. Rapport du Conseil d'Etat, Sciences de la vie : de l'éthique au droit. Paris, La documentation française, 1988, n°4855, 208p.
20. BYK C. Le droit français et la recherche biomédicale : l'épreuve de la pratique. Les cahiers du droit, vol 37, n°4, décembre 1996, p995-1014
21. CALLIES I. Introduction à un droit de la bioéthique, 2005. <http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/> Rubrique: Etudes et synthèse
22. CALLIES I. Modification des dispositions légales françaises applicables à la recherche biomédicale, 2005. <http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/> Rubrique: Etudes et synthèse
23. CANGUILHEM G. Problèmes et controverses : Etudes d'histoire et de philosophie des sciences. 2^{ième} édition, Paris : Librairie philosophique J. Vrin, 391p.
24. CANGUILHEM G.. Etudes d'histoire et de philosophie des sciences concernant les vivants et la vie : Thérapeutique, expérimentation, responsabilité. Paris,Vrin 2002, p 383-91
25. Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones. <http://www.chu-rouen.fr/ssf/tech/essaiscliniques.html>.
26. CHALMERS TC, CELANO P, SACKS HC, SMITH H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *The New England Journal of Medicine*, 1983, 309 : 1358-61
27. CHALMERS TC, SMITH H. *A method for assessing the quality of a randomised controlled trial*. *Controlled clin trials* 1981 ;2 :31-49
28. CHEMTOB CONCE M.C. La révision des lois de bioéthique. *Médecine et droit*, 2004 ; 66-67 :71-80
29. CHEMTOB-CONCE M.C. Le nouvel encadrement juridique et éthique de la recherche biomédicale en France. *Les études hospitalières, Revue générale de droit médical*, 2004 ; 14 :255-72

30. CLARKE M, OXMAN AD. Cochrane reviewer's handbook 2.4.0 Oxford. The Cochrane Collaboration, 2003
31. CODE DE NUREMBERG, 1946-1947 : <http://www.ethique.inserm.fr/> rubrique textes officiels
32. COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ. Avis n°79 intitulé Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme, 18 septembre 2003. <http://www.ccne-ethique.fr>
33. COMTE-SPONVILLE A. Médecine et recherche *in* De Nüremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale. Ellipses, 2001, p 81-9
34. Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers régionaux et universitaires. Le livre blanc de la recherche clinique dans les CHU. Des ambitions pour la Recherche Médicale Française, décembre 2004. www.reseau-chu.org
35. CROMBIE IK. The pocket guide to critical appraisal. A handbook for health care professionals London. BMJ Publishing Group, 1996
36. DECRET N°2006-477 DU 26 AVRIL 2006 portant application de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel de la République Française du 27 avril 2006 n°20060427. <http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/>
37. Département de le Recherche Clinique et du Développement, 2004. <http://www.drcc.aphp.fr/>
38. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS, McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER. How to read clinical journals :I. Why to read them and how to start reading them critically ? Can Med Assoc J 1981 ;124 :555-8
39. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS, McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER. How to read clinical journals :II. To learn about a diagnostic test. Can Med Assoc J 1981 ;124 :703-10
40. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS, McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER. How to read clinical journals :III. To learn the clinical course and prognosis of disease. Can Med Assoc J 1981 ;124 :869-72
41. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS, McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER. How to read clinical journals :IV. To determine etiology or causation. Can Med Assoc J 1981 ;124 :985-90
42. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS, McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER. How to read clinical

- journals :V. To distinguish useful from useless or even harmful therapy. Can Med Assoc J 1981 ;124 :1156-62
43. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIOSTATISTICS, McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER. How to read clinical journals :VI. To learn about the quality of clinical care. Can Med Assoc J 1984 ;130 :377-81
 44. Direction Générale de la Santé (DGS). www.sante.fr/presentation/
 45. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques des médicaments à usage humain. Journal officiel L121 34-44, 1^{er} mai 2001.
 46. EGGER M, SMITH GD, ALTMAN DG, editors. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. Second edition. London : BMJ Books ;2001
 47. EPIDEMIOLOGY WORK GROUP OF THE INTERAGENCY REGULATORY LIAISON GROUP . Guidelines for documentation of epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1981 ;114 :609-13
 48. EVIDENCE BASED MEDECINE WORKING GROUP. JAMA 1992 ;268 :2420-5
 49. FAURIEL I. Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés. Thèse d'université d'Ethique médicale et biologique, Paris 5, 2004.
 50. FEINSTEIN AR. Clinimetrics. New Haven, Yale University Press, 1987
 51. FERMANIAN J. Mesure de l'accord entre deux juges : cas quantitatif. Revue d'épidémiologie et de santé publique, 1984 :32 ;408-13
 52. FLETCHER J. *Morals and medicine*, 1954
 53. FOLSCHIED D, WUNENBURGER JJ. *Philosophie, éthique et droit de la médecine*, Themis Philosophie, PUF, 1997.
 54. GOLDSTEIN G. What is evidence-based dentistry ? Evidence-based dentistry. Dental clinics of North America ; 46, 1-9
 55. GRECO C. *La personne et sa signification*. Cours de DEA d'Ethique Médicale et Biologique d'octobre 2002. <http://www.inserm.fr/ethique>
 56. GRMEK M, SOURNIA JC. Les maladies dominantes. 1999, p 277
 57. GUYATT G, SACKETT D. User's guides to the medical literature II. How to use an article about therapy and prevention : B. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1993 ;271(1) :59

58. GUYATT GH, HAYNES RB, JAESCHE RZ, COOK DJ, GREEN L, NAYLOR CD, ET AL. Users'guides to the medical literature. XXV. Evidence-based medicine : principles for applying the users'guides to patient care . JAMA 2000 ;284 :1290-6
59. GUYATT GH, SACKETT DL, COOK DJ . User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention . A. Are the results of the study valid ? JAMA 1993 ;27 :2598-601
60. GUYATT GH, SACKETT DL,COOK DJ. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention . B. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994 ;271 :59-63
61. HABERMAS J. *De l'éthique de la discussion*. Manchecourt, Champs Flammarion, 1999.
62. HAIKEL Y. Le livre blanc de la recherche médicale en odontologie, Septembre 2005.
63. HAMEL O. Réflexion éthique universitaire en odontologie : évaluation et proposition. Mémoire de DEA d'Ethique médicale et biologique, Université René Descartes, Paris 5, 2004
64. HERVE C. Ethique, politique et santé. Paris, PUF, 2000
65. HERVE C. Il ne peut être d'Ethique en santé publique que dans la multidisciplinarité. Une responsabilité de santé publique ? Interfaces européennes industriels/utilisateurs. L'Harmattan, Collection l'Ethique en Mouvement, 1998, p 11-7
66. HERVE C. Ethique de la recherche et éthique clinique. L'Harmattan, Collection l'Ethique en Mouvement, 1998, p 9-20
67. HIRSCH E, DEBUIRE B, AMEISEN JC, CHAPUISAT X, FENOUILLET D,. La recherche peut-elle se passer d'éthique? Paris, Editions Espace éthique/AP-HP – Vuibert, 2004
68. HIRSCH E. Servir les valeurs de démocratie. Les cahiers du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, 2004 ;40 :42-4
69. HOTTOIS G, MISSA JN. *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*. De Boeck Université, 2001, p 124-131.
70. JADAD A, MOORE A. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials : is blinding necessary ? Controlled Clin Trials 1996.17 :1-12
71. JAESCHKE R, GUYATT G, SACKETT D . User's guides to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic : B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994 ;270(9) :703
72. JAESCHKE R, GUYATT GH, SACKETT DL. User's guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? JAMA 1994 ;271 :389-91

73. JOSEPH A, RANDALL N. The impact of blinding versus unblinded abstract review on scientific program content. *The Journal of Urology* 2002 ; 168 :2123-25
74. JUNI P, WITSCHI A et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis *JAMA* 1999, 282 :1054
75. KANT E. *Métaphysique des mœurs*. GF Flammarion, 1994
76. KATRAK P, BIALCERKOWSKI A et al. systematic review of the content of critical appraisal tools. *BMC, Medical Research Methodology* 2004 ;4 :22
77. LA DECLARATION UNIVERSELLE DES DROITS DE L'HOMME adoptée par l'ASSEMBLEE GENERALE dans sa résolution 217 A (III) du 10 décembre 1948. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique textes officiels.
78. LANDRIVON G, DELAHAYE. *La recherche clinique De l'idée à la publication*. Paris, Masson, 1995.
79. LAUPACIS A, WELLS G, RICHARDSON S, TUGWELL P. User's guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA* 1994 ;272 :234-7
80. LEVINE M, WALTER S, LEE H. User's guides to the medical literature : IV. How to use an article about harm ? *JAMA* 1994 ;271:1615-9
81. LIJMER JG, MOL BW, HEISTERCAMP S et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999 ;282 :1061-66
82. LOHS KN, CARY TS. Assessing best evidence : issues in grading the quality of study for systematic reviews. *Joint Commission J Qual Improvement*, 1999; 25 :470-479
83. LOI N°2004-800 DU 6 AOUT 2004 relative à la bioéthique, *Journal Officiel République Française* n°182 du 7 août 2004, p. 14040. www.legifrance.gouv.fr
84. LOI N°2004-806 DU 9 AOUT 2004 relative à la politique de santé publique, *Journal Officiel République Française* n° 185 du 11 août 2004, p. 14277. www.legifrance.gouv.fr
85. LOI N°88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988 relative à la protection des patients qui se prêtent à des recherches biomédicales. Paris, *Journal Officiel de la République française* du 22 décembre 1988 : p. 16032-16035
86. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée par la loi n°90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n°90-549 du 2 juillet 1990 (J.à. du 5 juillet 1990), la loi n°91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n°92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n°94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n°94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n°96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 (J.o. du 2

- juillet 1998), la loi n°2002-203 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002), http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/loi_huriet/textes.pdf
87. LOI N°2002-303 DU 4 MARS 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal officiel de la République Française n°54 du 5 mars 2002, p4118. <http://www.legifrance.gouv.fr>
 88. MC DOWELL I, NEWELL C. Measuring health : a guide to rating scales and questionnaires. New York, Oxford University Press, 1987
 89. MEMBRE DU GROUPE DE TRAVAIL SUR L'EXAMEN MEDICAL PERIODIQUE (1982_1984). Mise à jour(1984). Union Med Can 1984.113 :4-16
 90. MENINGAUD JP, BERDEU D, MOUDEL G, HERVE C. Ethical assessment of clinical research publications. Med Law 2001: 20(4) p595-603
 91. MOHER D, JADAD A, NICHOL G, PENMAN M, TUGWEL P, WALSH S. Assessing the quality of randomized controlled trials : an annotated of scales and checklists. Controlled Clin Trial 1995 ;16 :62-73
 92. MOUDEL G. La recherche biomédicale et la protection des personnes en France : état des lieux. Etudes et synthèses en Ethique Médicale et Biologique, Paris 5, 2006. <http://www.ethique.inserm.fr/>
 93. MOUDEL G. Le consentement dans les pratiques de soins et de recherche en médecine : entre idéalisme et réalités cliniques. L'Harmattan, Collection l'Ethique en mouvement, 2003, 99p
 94. NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL. How to use the evidence. Assessment and application of scientific evidence Canberra, 2000
 95. NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL. How to review the evidence : systematic identification and review of the scientific literature. Candberra, 2000
 96. OXMAN AD, SACKETT DL, GUYATT GH. User's guides to the medical literature . I. How to get started. JAMA 1993 ;270 :2093-5
 97. PAOLAGGI JB, COSTE J. Le raisonnement médical. Paris, Estem, 2001, p145
 98. POYNARD T. Evaluation de la qualité méthodologique des essais thérapeutiques randomisés. Presse Med 1988 ;17,7 :315-8
 99. Programme Hospitalier de Recherche Clinique, 2006(PHRC). <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/phrc2006/sommaire.htm>
 100. QUERE F. *L'éthique de la vie*. Paris, Odile Jacob, 1991.
 101. RABELAIS F. Gargantua, Gallimard Folio, 2000

102. RAMEIX S, DREYFUSS D, LEMAIRE F. Recommandations références médicales, accréditation : les enjeux éthiques. Journées d'éthique médicale Maurice Rabin. Paris, Medecine-Sciences Flammarion, 2000 ;
103. RAMEIX S. Fondements philosophiques de l'éthique médicale, Ellipses, 1999.
104. RICOEUR P. Le juste 2. Paris, Editions Esprit, 2001
105. RICOEUR P. Préface du Code de Déontologie médicale. Paris, Seuil, 1996.
106. RICOEUR P. *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990
107. SALMI LR. Lecture critique et communication médicale scientifique. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique. Paris , Elsevier, 2002
108. SAVARD G. Enjeux et limites de la médecine (Evidence-based medicine). Mémoire de DEA en Ethique médicale et biologique, Paris 5, 2003.
109. SICARD D. Travaux du Comité Consultatif National d'Ethique. Paris, Presses Universitaires de France, 1^{ère} édition, 2003
110. STEINER DL, NORMAN GR. Health measurement scales : a practical guide to their development and use. Oxford University Press, 1989
111. STRAUS SE, RICHARDSON WS, GLASZIOU P, HAYNES RB. Evidence based medicine : how to practice and teach EBM ? Edinburgh, Churchill Livingstone, Third Edition, 2005.
112. TERRIER E. La bioéthique, le droit et la morale. Revue générale de droit médical. Numéro spécial : Dix ans de lois de bioéthique en France. Les Etudes Hospitalières, 2006, p 93-111
113. THE NATIONAL COMMISSION for the protection of human subjects of biomedical and behaviour research. The Belmont Report, 4^{ième} ed., Laval, Quebec : Cahiers de Bioéthique, 1982,233-50.
114. TRUMBIC B. EBM Journal, 1998,13 :1
115. VERHAGEN AP, VET HCW et al. The Delphi list : a criteria list assessment of RCT for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. J Clin Epidemiol. 1998 ; 12 :1235

Annexes

8 – ANNEXES

Annexe n°1

Grille d'évaluation des articles de question thérapeutique

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Non	Partiellement	Oui
Qualité interne			
• Mode d'allocation			
1. Y a-t-il comparaison entre groupes ? (1)			
2. Dans le cas de 2 groupes, le mode d'allocation est-il randomisé ?			
3. Si non randomisée, y a-t-il une méthode de balance?			
• Aveugle			
4. Les intervenants ont-ils travaillé en aveugle?			
5. Les sujets étaient-ils en aveugle ?			
6. Les évaluateurs d'intervention étaient-ils en aveugle?			
• Intervention			
7. Le suivi est-il complet?			
8. Tous les groupes ont-ils reçu un traitement égal?			
• Critère de jugement			
9. La mesure de ce critère est-elle validée ?			
• Analyse statistique			
10. Le nombre de sujets a-t-il été calculé?			
11. La comparabilité des groupes a-t-elle été vérifiée après l'allocation?			
12. Si non, y a-t-il un ajustement statistique ?			
13. Tous les sujets sont-ils analysés dans leur groupe d'allocation?			
14. L'importance de l'effet d'intervention a-t-elle été calculée?			
15. Sa précision est-elle calculée?			
Qualité externe			
• La Population			
16. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits?			
17. Le recrutement a-t-il été fait par un sondage aléatoire ?			
• Objectif			
18. La question est-elle bien formulée?			
19. La pertinence de la question posée est-elle bien montrée?			
• Items divers			
20. Description démographique et clinique des sujets recrutés ?			
21. L'intervention est-elle bien décrite?			
22. Le critère de jugement est-il bien décrit? 0			
Qualité éthique			
23. Le protocole a-t-il été approuvé par un comité d'éthique?			
24. Y a-t-il eu recueil de consentements?			
25. Le taux de refus a-t-il été mentionné?			
26. Trouve t-on une évaluation préalable de risque/ bénéfice?			
27. L'utilisation du placebo est-elle justifiée?			
28. Y a-t-il une règle d'arrêt précoce?			
29. Y a-t-il la justification d'exclusions et non inclusions?			
30. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant?			
31. Y a-t-il une déclaration de financement?			

Annexe n°2

Grille d'évaluation des articles de question diagnostique

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Non	Partiellement	Oui
<p>Qualité Interne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le nouveau test 1. Y a-t-il un contrôle de reproductibilité ? 2. Une valeur de « cut-off » est-elle précisée ? • Aveugle 3. Les intervenants étaient-ils en aveugle ? 4. Les sujets étaient-ils en aveugle ? 5. Si l'aveugle n'est pas réalisable, y-t-il a un design de Cas/Témoin ? • La vérification 6. La vérification est-elle complète ? • Analyse statistique 7. Le nombre de sujets a-t-il été calculé? 8. Y a-t-il un calcul de probabilité ou un tableau de contingence ? 9. La courbe de Roc a-t-elle été utilisée pour décider la valeur de Cut-off ? 			
<p>Qualité Externe</p> <ul style="list-style-type: none"> • La Population 10. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits ? 11. L'échantillon st-i, représentatif ? 12. Le recrutement est fait-il par un sondage aléatoire ? • Objectif 13. La question est t-elle bien formulée ? 14. La question posée est-elle pertinente ? • Maladie 15. Le facteur étudié est-il bien décrit, sa valeur diagnostique ? • Le test de référence 16. Sa description est-elle suffisante ? 17. La preuve « bibliographique » qu'il est le meilleur existe-t-elle? • Items divers 18. La description démographique et clinique des sujets recrutés ? 19. Le nouveau test a-t-il une description suffisante ? 88,4 			
<p>Qualité éthique</p> <ul style="list-style-type: none"> 20. Le protocole a-t-il été approuvé par un comité d'éthique ? 21. Y a-t-il eu recueil de consentements ? 22. Le taux de refus a-t-il été mentionné? 23. Trouve t-on une évaluation préalable de risque/ bénéfice ? 24. La non utilisation d'un « Gold Standard » est-elle justifiée ? 25. Y a-t-il une règle d'arrêt précoce? 26. Y a-t-il une justification d'exclusions et non inclusions ? 27. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant ? 28. Y a-t-il une déclaration de financement ? 			

Annexe n°3

Grille dévaluation des études de question étiologique

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Non	Partiellement	Oui
Qualité Interne			
• Mode d'allocation			
1. Y a-t-il une comparaison entre groupes ?			
• Les Cas			
2. Les groupes sont-ils égaux au départ ?			
• Le Suivi			
3. La durée de suivi est-elle justifiée ?			
4. Le suivi est-il complet ?			
• Critère de jugement			
5. La mesure est-elle validée ?			
6. La mesure est-elle faite en aveugle ?			
• Les Mesures			
7. L'exposition et le facteur du jugement sont-ils mesurés de la même façon dans les groupes de comparaison ?			
8. La relation temporelle est-elle correcte ?			
9. La relation dose/réponse est-elle estimée ?			
• Analyse statistique			
10. Le calcul du nombre de sujets a-t-il été calculé ?			
11. Y a-t-il un ajustement statistique sur les facteurs pronostiques ?			
13. L'importance d'association est-elle calculée ?			
14. Sa précision est-elle calculée ?			
Qualité Externe			
• La Population			
15. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits ?			
16. Le recrutement est-il fait par un sondage aléatoire ?			
17. La description démographique et clinique des sujets recrutés ?			
• Objectif			
18. La question est-elle bien formulée ?			
19. La question posée est-elle pertinente ?			
• Exposition/ Facteur(s) de Risque			
20. Le facteur en question est-il bien décrit ?			
• Items divers			
21. Y a-t-il description de critères à partir desquels un sujet est considéré comme un « Cas » ?			
22. Y a-t-il description de critères à partir desquels un sujet est considéré comme un « Témoin Ou Non cas » ?			
23. Le critère de jugement est-il bien décrit ?			
Qualité Ethique			
24. Le protocole est-il approuvé par un comité d'éthique ?			
25. Y a-t-il eu recueil de consentements ?			
26. Le taux de refus a-t-il été mentionné ?			
27. Y a-t-il eu évaluation préalable du risque/ bénéfice ?			
28. Y a-t-il la justification d'exclusions et non inclusions ?			
29. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant ?			
30. Y a-t-il une déclaration de financement ?			

Annexe n°4

Grille d'évaluation des articles de question pronostique

Items de Qualité	Pourcentage des réponses / Modalité de réponse		
	Non	Partiellement	Oui
Qualité Interne			
• Le suivi			
1. La durée de suivi est-justifiée?			
2. Le suivi est-il complet ?			
• Critère de jugement			
3. La mesure est-elle validée?			
4. La mesure est-elle faite en aveugle ?			
• Analyse statistique			
5. Y a-t-il eu calcul du nombre de sujets?			
6. Y a-t-il un ajustement statistique sur les facteurs pronostiques ?			
7. Les données censurées ont-elles été prises en compte ?			
8. L'importance d'association est-elle calculée ?			
9. Sa précision est-elle calculée?			
Qualité Externe			
• La Population			
10. Les critères d'éligibilité sont-ils bien décrits?			
11. Le recrutement est-il fait par un sondage aléatoire ?			
12. Les sujets ont-ils le même état dans leurs maladies ?			
• Objective			
13. La question est-elle bien formulée?			
• 14. La question posée est-elle pertinente?			
15. La maladie et ses critères diagnostiques ont-ils été bien décrits ?			
16. Le point de départ du suivi est-il décrit ?			
17. Recherche bibliographique sur les facteurs pronostiques concernés ?			
• Items Divers			
18. Description démographique et clinique des sujets recrutés ?			
19. Le critère de jugement est-il bien décrit?			
Qualité Ethique			
20E. Le protocole est-il approuvé par un comité d'éthique?			
21E. Y a-t-il eu recueil de consentements?			
22E. Le taux de refus a-t-il été mentionné?			
23E. Y a-t-il eu évaluation préalable du risque/ bénéfice?			
24E. Y a-t-il la justification d'exclusions et non inclusions			
25E. Y a-t-il un comité de contrôle indépendant?			
26E. Y a-t-il déclaration de financement?			

Annexe n°5

Base de données bibliographique de 458 articles pour lecture critique

1. ABOUT I, MURRAY PE, FRANQUIN JC, REMUSAT M, SMITH AJ. The effect of cavity restoration variables on odontoblast cell numbers and dental repair. *J Dent.* 2001;29(2):109-17.
2. AKNIN J.J., GEBEILE S. La thérapeutique du "Distal Active Concept" appliquée à la denture mixte: une étude comparative. *Orthod. Fr.* 2001; 72(4):355-73
3. AKNIN JJ, GEBEILE-CHAUTY S. [Individualized clinical evaluation of tooth movement. Treatment of Class II: molar splints and structural effects]. *Orthod Fr.* 2005; 76(3):203-15.
4. ALTIERI A, BOSETTI C, GALLUS S, FRANCESCHI S, DAL -MASO L, TALAMINI R, LEVI F, NEGRI E, RODRIGUEZ T, LA-VECCHIA C. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral-oncology-1997.* 2004; 40 (9) : 904-9
5. AMBROSINI P, CHERENE S, MILLER N, WEISSENBACH M, PENAUD J. A laser Doppler study of gingival blood flow variations following periosteal stimulation. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):103-7
6. AMBROSINI P, MILLER N, BRIANCON S, GALLINA S, PENAUD J. Clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of the Nd:Yap laser for the initial treatment of adult periodontitis. A randomized controlled study. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(6):670-6
7. AMELINE M., CATHELINÉAU G., HERMAND O., HERCOUET B., MICHEL J.F. Etude comparative d'un nouveau bain de bouche et d'une pâte gingivale contenant un extrait de cichorium intybus linn. *J. Parodontol. Implantol. Orale.* 2001; 20(3) :227-34
8. ANTOUN H, SITBON JM, MARTINEZ H, MISSIKA P. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: onlay graft alone or associated with a membrane. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(6):632-9.
9. ARACTINGI S, SIBILIA J, MEIGNIN V, LAUNAY D, HACHULLA E, LE DANFF C, JANIN A, MARIETTE X. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1039-43.
10. ASSOULY-P. Etude prospective sur la dermite peri-orificielle : evaluation du role inducteur des corticoides et d' autres facteurs declenchants. *Les-Nouvelles-dermatologiques.* 2004; 23 (3) : 116-18
11. AZOGUI-LEVY S, LOMBRAIL P, RIORDAN PJ, BRODIN M, BAILLON-JAVON E. Evaluation of a dental care program for school beginners in a Paris suburb. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(4):285-91.
12. BABIN E, HAMON M, BENATEAU H, DESMONTS C, COMOZ F, GOULLET DE RUGY M, BEQUIGNON A, CHESNAY E. Interest of PET/CT scan fusion to assess mandible involvement in oral cavity and oro pharyngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2004;121(4):235-40
13. BACCAR MN, LAURE B, CHABUT A, BONIN B, ROMIEUX G, GOGA D. Stability of grafts and implants after bone grafting of the maxillary sinus. Retrospective analysis of 44 patients]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2005 Jun;106(3):153-6.
14. BADAWI FAYAD J, LEVY JC, YAZBECK C, CAVEZIAN R, CABANIS EA. Eruption of third molars: relationship to inclination of adjacent molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(2):200-2.
15. BALARAM P, SRIDHAR H, RAJKUMAR T, VACCARELLA S, HERRERO R, NANDAKUMAR A, RAVICHANDRAN K, RAMDAS K, SANKARANARAYANAN R, GAJALAKSHMI V, MUNOZ N, FRANCESCHI S. Oral cancer in Southern India: The influence of smoking, drinking, paan -chewing and oral hygiene. *International-journal-of-cancer.* 2002; 98 (3) : 440-445
16. BANDON D, PREVOST J, NANCY J, SUSINI G, BONFIL J.J. Prise en charge des enfants handicapés sous anesthésie générale. Lien avec différents paramètres cliniques. *Bull. Group. Int. Rech. Sci. Stomatol Odontol.* 2003; 45(2):45-51
17. BANDON D, PREVOST J, NANCY J, SUSINI G, BONFIL J.J. Care of handicapped children under general anesthesia in relation to different clinical parameters. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2004 ;46(1):1-7.
18. BARD E, LAIBE S, CLAIR S, BIICHLE S, MILLON L, DROBACHEFF C, BETTINGER D. Nonspecific secretory immunity in HIV-infected patients with oral candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(3):276-84.
19. BARRY B, BAUJAT B, ALBERT S, NALLET E, DEPOND T, GUEDON C, GEHANNO P. Total glossectomy without laryngectomy as first-line or salvage therapy. *Laryngoscope.* 2003;113(2):373-6.
20. BENATEAU H, BABIN E, SOUBEYRAND E, NICOLAS J, BLAIZOT X, COMOZ F, BEQUIGNON A, BOUVARD G, COMPERE JF, CHESNAY E. Detection of the sentinel node in squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Preliminary study. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2005; 106(5):281-6.

21. BETTEGA G, CINQUIN P, LEBEAU J, RAPHEL B. Computer-assisted orthognathic surgery: clinical evaluation of a mandibular condyle repositioning system. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(1):27-34; discussion 34-5
22. BLUMEN MB, DE LA SOTA AP, QUERA-SALVAMA, FRACHET B, CHABOLLE F, LOFASO F. Tongue mechanical characteristics and genioglossus muscle EMG in obstructive sleep apnoea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;140(2):155-64.
23. BODERE C, TEA SH, GIROUX-METGES MA, WODA A. Activity of masticatory muscles in subjects with different orofacial pain conditions. *Pain.* 2005 ;116(1-2):33-41
24. BOFFETTA P, YE W, ADAMI HO, MUCCI LA, NYREN O. Risk of cancers of the lung, head and neck in patients hospitalized for alcoholism in Sweden. *Br J Cancer.* 2001;85(5):678-82.
25. BOFFETTA P, AAGNES B, WEIDERPASS E, ANDERSEN A. Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. *Int J Cancer.* 2005 May 10;114(6):992-5.
26. BOISNIC S, BRANCHET MC, BEN SLAMA L, LICU D, RAGOT JP. Traitement du lichen plan buccal érythémateux et eau thermale d'Avène : étude pilote. *Special pathologies de la muqueuse buccale. Partie I. Actualités Odonto Stomatologiques.* 2004; (225) : 57-64
27. BOISNIC S, LIEU D, BEN SLAMA L, BRANCHET-GUMILA MC, SZPIRGLAS H, DUPUY P. Topical retinaldehyde treatment in oral lichen planus and leukoplakia. *Int J Tissue React.* 2002;24(4):123-30
28. BONNE-RIAH S, OUEISS A, FAURE J, GARNAULT G. Conservation sur l'arcade des troisièmes molaires dans le cas d'extractions de prémolaires : pronostic et modalités. *Rev. Orthop. Dento Faciale.* 2005; 39(3):367-88
29. BONTE E, DUPUIS S, BOUTER D, LASFARGUES JJ. Evaluation des restaurations coronaires posterieures en pratique generaliste. *Revue-d'odonto-stomatologie-Paris.* 2004; 33 (3) : 177-90
30. BOULETREAU P, JURDIC P, MAZZORANA M, BRETON P, FREIDEL M. Evaluation des réactions tissulaires locales à l'implantation de matériel d'ostéosynthèse résorbable en chirurgie maxillo-faciale. Essai prospectif randomisé de stratégie thérapeutique. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 2005; 106 (5):316-20
31. BOURDIOL P, MIOCHE L, MONIER S. Effect of age on salivary flow obtained under feeding and non-feeding conditions. *J Oral Rehabil.* 2004;31(5):445-52.
32. BOUSFIHA B, MSEFER S, TAHIRI MECHAKRA S, HAIKEL Y. Pulpotomie sur molaires temporaires : étude histologique de la réaction pulpaire au glutaraldéhyde et à l'oxyde de zinc eugénol. *Rev. Odontostomatol.* 2003; 32(4):303-16
33. BRODA S, FARGOU C, VACHER C, SEDDIKI B, BRETHAUX-BARDINON MP. Diagnostic contribution of minor salivary gland biopsy: statistical analysis in 100 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2003;104(4):206-8; discussion 208-9.
34. BRODA S.,FARGOU C.,VACHER C.,SEDDIKI B.,BRETHAUX-BARDINON M.P. Intérêt diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires. Etude statistique à propos de 100 cas. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 2003; 104(4):206-8
35. BRUNEL G, BROCARD D, DUFFORT J.F, JACQUET E, JUSTUMUS P, BENQUE E. Régénération osseuse guidée préimplantaire : à propos de 14 cas suivis sur 7 ans. *Chir. Dent. Fr.* 2001; 71(1036):42-8
36. CAMPS J, PASHLEY D. In vivo sensitivity of human root dentin to air blast and scratching. *J Periodontol.* 2003;74(11):1589-94.
37. CASTELLSAGUE X, QUINTANA MJ, MARTINEZ MC, NIETO A, SANCHEZ MJ, JUAN A, MUNNER A, CARRERA M, AGUDO A, QUER M, MUNOZ N, HERRERO R, FRANCESCHI S, BOSCH-F X. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *International-journal-of-cancer.* 2004; 108 (5) : 741-49
38. CERF-DUCASTEL B, VAN DE MOORTELE PF, MAC LEOD P, LE BIHAN D, FAURION A. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. *Chem Senses.* 2001;26(4):371-83.
39. CERUSE P, RABILLOUD M, CHARRIE A, DUBREUIL C, DISANT F. Study of cyfra 21-1, a tumor marker, in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005; 114(10):768-76.
40. CHAUSSAIN-MILLER C, SINDING C, WOLIKOW M, LASFARGUES JJ, GODEAU G. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr.* 2003;142(3):324-31.
41. CHAUSSAIN-MILLER C, DECUP F, DOMEJEAN-ORLIAGUET S, GILLET D, GUIGAND-KALAKA R, LABOUX O, LAFONT J, MEDIONI E, SERFATY R, TOURNELIN-CHEMLA F, TUBIANA. Clinical evaluation of the Carisolv chemomechanical caries removal technique according to the site/stage concept, a revised caries classification system. *Clin Oral Investig.* 2003;7(1):32-7.
42. CHAUX-BODARD AG, GOURMET R, MONTBARBON X, BODARD S, BRETON P. Postradiation dental extractions. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2004;105(5):269-73

43. CHEVRIER C, PERRET C, BAHUAU M, NELVA A, HERMAN C, FRANCANNET C, ROBERT-GNANSIA E, CORDIER S. Interaction between the ADH1C polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of nonsyndromic oral clefts: an evaluation of the contribution of child and maternal genotypes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005 Feb;73(2):114-22.
44. CHEYNET F, CHOSSEGROS C, RICHARD O, FERRARA JJ, BLANC JL. Complications infectieuses des ostéotomies mandibulaires. *Revue-de-stomatologie-et-de-chirurgie-maxillo-faciale.* 2001; 102 (1) : 26-33
45. CHIKHANI L, DICHAMP J, GUILBERT F, BERTRAND JC. Bruxisme, syndrome algodysfonctionnel des articulations temporo mandibulaires. Traitement par la toxine botulique. *Etude sur 1 150 cas. Implantodontie.* 2003; (50) :27-36
46. CHOBILLON MA, JANKOWSKI R. What are the advantages of the endoscopic canine fossa approach in treating maxillary sinus aspergillomas? *Rhinology.* 2004;42(4):230-5
47. CHOSIDOW O, DROUAULT Y, CARRAFFO R, VEYSSIER P. Valaciclovir as a single dose during prodrome of herpes facialis: a pilot randomized double-blind clinical trial. *British-journal-of-dermatology-1951.* 2003; 148 (1) : 142-46
48. CHOSSEGROS C, GUYOT L, CHEYNET F, BELLONI D, BLANC JL. Is lingual nerve protection necessary for lower third molar germectomy? A prospective study of 300 procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31(6):620-4.
49. CHRISTIAENS I, REYCHLER H. Complications after third molar extractions: retrospective analysis of 1,213 teeth]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2002;103(5):269-74
50. COBO J, CANUT M, DE CARLOS F, MACIAS E, FERNANDEZ-MONDRAGON MP. Utilisation de l'arc palatin de Nance associé à l'arc transpalatin de Goshgarian, comme ancrage après la distalisation de la première molaire à l'aide de l'appareil Pendulum. *Rev. Orthop. Dento Faciale.* 2001; 35(4):573-9.
51. COLLIN AC, GIROD A, PINET-ISAACS, BOULETREAU P, MORELEC I, CERUSE P, BRETON P. Detection of the sentinel node by lymphoscintigraphy in squamous-cell carcinoma of the oral cavity: a prospective study of 31 patients. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2005 Apr;106(2):69-74.
52. CONESSA C, HERVE S, FOEHRENBACH H, PONCET JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(8):628-35.
53. COSMIDIS A, RAME JP, DASSONVILLE O, TEMAM S, MASSIP F, POISSONNET G, POUPART M, MARANDAS P. Groupement d'Etudes des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(5):276-81
54. COUPPIE P, CLYTI E, NACHER M, AZNAR C, SAINTE-MARIE D, CARME B. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol.* 2002;41(9):571-6.
55. CUISINIER O, RIGHINI C, SORIANO E, BLANCHET C, BOLLA M, REYT E. Transmandibular buccopharyngectomy after radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2002;123(1):17-22
56. DAI M, CLIFFORD GM, LE CALVEZ F, CASTELLSAGUE X, SNIJDERS PJ, PAWLITA M, HERRERO R, HAINAUT P, FRANCESCHI S. IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res.* 2004;64(2):468-71.
57. DANIEL A, STOUF D, LANCELOT B, DEMOERSMAN J, LEMAITRE P, VERNER C. Intérêt d'un nouveau gel anesthésique non injectable en parodontologie. *Clinic Tome.* 2005; 26 (1) :420-23
58. DANINO A, GRADELL J, MALKA G, MOUTEL G, HERVE C, ROSILIO C. [Social adjustment in French adults from who had undergone standardised treatment of complete unilateral cleft lip and palate]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2005 ;50(3):202-5. Epub 2004 Dec 10.
59. DAVARPANA M, MARTINEZ H, ETIENNE D, ZABALEGUI I, MATTOUT P, MICHEL JF. A prospective multicenter evaluation of 1,583 3i implants: 1- to 5-year data. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(6):820-8.
60. DAVARPANA M, MARTINEZ H, CELLETTI R, ALCOFORADO G, TECUCIANU JF, ETIENNE D. Osseotite implant: 3-year prospective multicenter evaluation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(2):111-8.
61. DAVARPANA M, MARTINEZ H, TECUCIANU JF, ALCOFORADO G, ETIENNE D, CELLETTI R. The self-tapping and ICE 3i implants: a prospective 3-year multicenter evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16(1):52-60.
62. DAVARPANA M, CARAMAN M, SZMUKLER-MONCLER S, JAKUBOWICZ-KOHEN B, ALCOFORADO G. Preliminary data of a prospective clinical study on the Osseotite NT implant: 18-month follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005 May-Jun;20(3):448-54.

63. DEBLOCK L, WEISSENBACH M, WEISSENBACH O. Validation d'une nouvelle méthode de construction du plan occlusion fonctionnel servant à l'évaluation du "Wits". *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2001; 35(4):557-69
64. DELANIAN S, DEPOND J, LEFAIX JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005 Feb;27(2):114-23.
65. DENIS F, GARAUD P, BARDET E, ALFONSI M, SIRE C, GERMAIN T, BERGEROT P, RHEIN B, TORTOCHAUX J, CALAIS G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):69-76.
66. DENIS F, GARAUD P, MANCEAU A, BEUTTER P, GARAND G, LE FLOCH O, CALAIS G. Prognostic value of the number of involved nodes after neck dissection in oropharyngeal and oral cavity carcinoma. *Cancer Radiother*. 2001;5(1):12-22.
67. DIKSHIT RP, BOFFETTA P, BOUCHARDIT C, MERLETTI F, CROSIGNANI P, CUCHI T, ARDANAZ E, BRENNAN. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: a multicentric European study. *Int J Cancer*. 2005; 117(6):992-5.
68. DILLIER FL, FOUQUE-DERUELLE C, GLISE JM, LIEBART MF, SANTINI A, MONNET-CORTI V, BORGHETTI A. Minocycline d'action locale et surfaçage radiculaire : évaluation clinique et microbiologique. *J. Parodontol. Implantol. Orale*. 2005; 24 (4) : 243-50
69. DROBACHEFF C, MILLON L, MONOD M, PIARROUX R, ROBINET E, LAURENT R, MEILLET. Increased serum and salivary immunoglobulins against *Candida albicans* in HIV-infected patients with oral candidiasis. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(6):519-26.
70. DUFLO S, LIEF F, PARIS J, GIOVANNI A, THIBEAULT S, ZANARET M. Microvascular radial forearm fasciocutaneous free flap in hard palate reconstruction. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31(7):784-91
71. EDIER JM, MONNET P, FABRY R. Interet pour la prevention des caries dentaires, de la presence de fluor dans l'eau d'adduction. Suivi d'une population d'enfants scolarises, ages de 6 a 10 ans. *Presse-thermale-et-climatique*. 2001; 138 : 139-142
72. EGRET C, LEROY D, LORET A, CHOLLET D, WEBER J. Effect of mandibular orthopedic repositioning appliance on kinematic pattern in golf swing. *Int J Sports Med*. 2002;23(2):148-52.
73. EJEIL AL, GAULTIER F, IGONDJO-TCHEN S, SENNI K, PELLAT B, GODEAU G. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol*. 2003;74(2):196-201.
74. EL ALAM R, BEDHET N, MANIERE-EZVAN A. Modifications cutanées après chirurgie bi-maxillaire. *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2002 ; 36(4):413-34
75. EL KHATIBK, GRADEL J, DANINO A, MOUAFFAK M, MALKA G. Enteral feeding by nasogastric tube in mandibular fracture osteosynthesis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2005 Feb;106(1):13-5.
76. FABIE L, GUEDJ L, PICHAUD C, FABIE M. Concept implantaire C.L.G.: simplification de la phase chirurgicale en implantologie. *Revue-de-stomatologie-et-de-chirurgie-maxillo-faciale*. 2002; 103 (5): 275-80
77. FAURE J, BARON P, TREIL J. Analyse céphalométrique tridimensionnelle : diagnostic des dysmorphies antéropostérieures et verticales. *Orthod. Fr*. 2005; 76(2) :91-110
78. FERNANDEZ-GARROTE L, HERRERO R, REYES O, VACCARELLA S, ANTA J, FERBEYE L, MUNOZ N, FRANCESCHI S. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *British-journal-of-cancer*. 2001; 85 (1) : 46-54
79. FISCHER P, MALL C, STAPELMANN C, KREKELER G, TADDEI C. Couronnes télescopes sur implants, éléments de rétention de suprastructures amovibles. Une étude à long terme. *Cah. Proth*. 2003;122:7-15
80. FISHER J, SCOTT C, SCARANTINO CW, LEVEQUE FG, WHITE RL, ROTMAN M, MEREDITH RF, FOOTE R, BACHMAN DG, LEE N. Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):832-6.
81. FLEURY B, RAKOTONANAHARY D, PETELLE B, VINCENT G, PELLETIER-FLEURY N, MEYER B, LEBEAU B. Mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea: optimization of the procedure by combining clinical and oximetric parameters. *Chest*. 2004;125(5):1761-7.
82. FONTES V, MACHET L, HUTTENBERGER B, LORETTE G, VAILLANT L. Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. Etude ouverte de 54 cas. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2002; 129 (12) : 1365-1369
83. FONTES V, MACHET L, HUTTENBERGER B, LORETTE G, VAILLANT L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases]. *Ann Dermatol Venerol*. 2002;129(12):1365-9.

84. FORTIN T, CHAMPLEBOUX G, BIANCHI S, BUATOIS H, COUDERT JL. Precision of transfer of preoperative planning for oral implants based on cone-beam CT-scan images through a robotic drilling machine. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(6):651-6.
85. FORTIN T, BOSSON JL, COUDERT JL, ISIDORI M. Reliability of preoperative planning of an image-guided system for oral implant placement based on 3 dimensional images: an in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18(6):886-93.
86. FOUCAULT-BERTAUD A, LAMY E, SENNI K, GAULTIER F, EJEIL AL, PICCIRILLI A, PICCARDI N, MISSIKA P, GODEAU G, GOGLY B. Protective effect of a vegetable extract from *Lupinus albus* (LU 105) on human gingival elastic fibers degradation by human leukocyte elastase. *Clin Oral Investig.* 2003;7(4):206-11. Epub 2003 Sep 24.
87. FOURRIER F, DUBOIS D, PRONNIER P, HERBECQ P, LEROY O, DESMETTRE T, POTTIER-CAU E, BOUTIGNY H, DI POMPEO C, DUROCHER A, ROUSSEL-DELVALLEZ M, PIRAD Study Group. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med.* 2005; 33(8):1728-35.
88. FRACHON X, POMMEREUIL M, BERTHIER AM, LEJEUNE S, HOURDIN-EUDE S, QUERO J, MEZIERE X. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Mar;99(3):270-5.
89. FRANCO-VIDAL V, NGUYEN DQ, GUERIN J, DARROUZET V. Delayed facial paralysis after vestibular schwannoma surgery: role of herpes viruses reactivation--our experience in eight cases. *Otol Neurotol.* 2004;25(5):805-10.
90. FRAPIER L, FARMAKIS Y. Résultats orthodontiques après avulsions des molaires à visée endodontique. *Int. Orthod.* 2003; 1(1):9-20
91. FROMENTIN O, BOY-LEFEVRE ML. Quality of prosthetic care: patients' level of expectation, attitude and satisfaction. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2001;9(3-4):123-9.
92. FUSSINGER R, FUSSINGER K. Résultats cliniques et histologiques à long terme, après régénération osseuse avec du phosphate tricalcique bêta et mise en place d'implants. *Chir. Dent. Fr.* 2005; 75 (1228):59-63
93. GAGNOT G, LERAY AM, MEURIC V, CATHELINÉAU G, POBLETE MG. Etude comparative de deux instruments ultrasonores dans le traitement des surfaces radiculaires. *Revue-d'odontostomatologie-Paris.* 2005; 34 (2) : 125-137
94. GAGNOT G, MORA F, POBLETE MG, VACHEY E, MICHEL JF, CATHELINÉAU G. Comparative study of manual and ultrasonic instrumentation of cementum surfaces: influence of lateral pressure. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24(2):137-45.
95. GAILLARD C, PERIE S, SUSINI B, ST-GUILY JL. Facial nerve dysfunction after parotidectomy: the role of local factors. *Laryngoscope.* 2005 Feb;115(2):287-91
96. GAJDOS V, BAHUAU M, ROBERT-GNANSIA E, FRANCANNET C, CORDIER S, BONAITE-PELLIE C. Genetics of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: is there a Mendelian subentity? *Ann Genet.* 2004;47(1):29-39.
97. GALLE C, FAIVRE T, ROBIN O. Evaluation comparative de l'anxiété induite par un acte chirurgical odontologique et dermatologique. *Med. Bucc. Chir. Bucc.* 2005; 11(2) :87-96
98. GARCIA-DARENNE F, DARENNE J, FREIDEL M, BRETON P. Protocol for adapting treatment with vitamin K antagonists before dental extraction. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2003;104(2):69-72
99. GAUDY JF, ANKRI A, TAGER F, EL HADDIOUI A, BRAVETTI P, LAFONT A, GOGLY B. Anticoagulants and dental extractions. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98(9):859-66.
100. GAULT PC, WAROCQUIER-CLEROUT R. Tooth auto-transplantation with double periodontal ligament stimulation to replace periodontally compromised teeth. *J Periodontol.* 2002;73(5):575-83.
101. GEENEN L, MARKS LA, MARTENS LC. Evaluation clinique du système INJEX®, un système d'anesthésie locale sans aiguille : une étude d'évaluation. *Rev. Belge Med. Dent.* 2004 ; 59(3):149-55.
102. GENTY E, MARANDAS P, BEAUTRU R, SCHWAAB G, LUBOINSKI B. Mandibulotomy for cancer of the oral cavity and oropharynx: functional and carcinologic outcome in 107 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2001;118(1):26-34
103. GERARD E, MEMBRE H, GAUDY JF, MAHLER P, BRAVETTI P. Functional fixation of autotransplanted tooth germs by using bioresorbable membranes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):667-72.
104. GIBERT P, TRAMINI P, SIESO V, PIVA MT. Alkaline phosphatase isozyme activity in serum from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2003;38(4):362-5
105. GIROD A, BOULETREAU P, FREIDEL M, BRETON P. Vascularized osseous flaps for mandibular reconstruction after osteoradionecrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2004;105(5):255-68

106. GLISE JM, BLANC A, MONNET-CORTI V, BORGHETTI A. Résultats à 3 ans du traitement de lésions infra-osseuse à l'aide de protéines dérivées de la matrice amélaire. *J. Parodontol. Implantol. Orale*. 2004 ; 23(3) :189-96
107. GLISE JM, MONNET-CORTI V, BORGHETTI A. Traitement des lésions intraosseuses à l'aide de protéines dérivées de la matrice amélaire. Rapports de 35 sites à 1 an. *J. Parodontol. Implantol. Orale*. 2001; 20(3) :247-53
108. GOTTENBERG JE, BUSSON M, COHEN-SOLAL J, LAVIE F, ABBED K, KIMBERLY RP, SIBILIA J, MARIETTE X. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(7):1050-5. Epub 2005 Jan 7.
109. GREMEAU-RICHARD C, WODA A, NAVEZ ML, ATTAL N, BOUHASSIRA D, GAGNIEU MC, LALUQUE JF, PICARD P, PIONCHON P, TUBERT S. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. 2004;108(1-2):51-7.
110. GRIMOUD AM, MARTY N, BOCQUET H, ANDRIEU S, LODTER JP, CHABANON G. Colonization of the oral cavity by Candida species: risk factors in long-term geriatric care. *J Oral Sci*. 2003;45(1):51-5.
111. GRIMOUD AM, LODTER JP, MARTY N, ANDRIEU S, BOCQUET H, LINAS MD, RUMEAU M, CAZARD JC. Improved oral hygiene and Candida species colonization level in geriatric patients. *Oral Dis*. 2005 May;11(3):163-9
112. GUILLET G, GUILLET MH, DAGREGORIO G. Allergic contact dermatitis from natural rubber latex in atopic dermatitis and the risk of later Type I allergy. *Contact Dermatitis*. 2005;53(1):46-51
113. GUYOT L, RICHARD O, LAYOUN W, CHEYNET F, BELLOT-SAMSON V, CHOSSEGROS C, BLANC JL, GOLA R. Long-term radiological findings following reconstruction of the condyle with fibular free flaps. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004;32(2):98-102.
114. HASHIBE M, JACOB BJ, THOMAS G, RAMADAS K, MATHEW B, SANKARANARAYANAN R, ZHANG ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2003;39(7):664-71.
115. HASHIBE M, RITZ B, LE AD, LI G, SANKARANARAYANAN R, ZHANG ZF. Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Lett*. 2005 Apr 8;220(2):185-95
116. HAUTHUILLE C, TAHA F, DEVAUCHELLE B, TESTELIJN S. Comparison of two computer-assisted surgery techniques to guide a mandibular distraction osteogenesis procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Mar;34(2):197-201.
117. HENNEQUIN M, ALLISON PJ, VEYRONE JL, FAYE M, PEYRON M. Clinical evaluation of mastication: validation of video versus electromyography. *Clin Nutr*. 2005 Apr;24(2):314-20.
118. HENNEQUIN M, ALLISON PJ, FAULKS D, ORLIAGUET T, FEINE J. Chewing indicators between adults with Down syndrome and controls. *J Dent Res*. 2005; 84(11):1057-61.
119. HERRERO R, CASTELLSAGUE X, PAWLITA M, LISSOWSKA J, KEE F, BALARAM P, RAJKUMAR T, SRIDHAR H, ROSE B, PINTOS J, FERNANDEZ L, IDRIS A, SANCHEZ MJ, NIETO A, TALAMINI R, TAVANI A, BOSCH FX, REIDEL U, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ, VISCIDI R, MUNOZ N, FRANCESCHI S. IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1772-83.
120. HIRTZ C, CHEVALIER F, RAINGEARD I, EGEA JC, BRINGER J, ROSSIGNOL M, DEVILLE DE PERIERE D. Recherche préliminaire de marqueurs salivaires du diabète de type 1 chez l'homme. *Cah. Assoc. Dent. Fr*. 2005; 8(18):4-9
121. HITMI L, MULLER C, MUJAJIC M, ATTAL JP. An 18-month clinical study of bond failures with resin-modified glass ionomer cement in orthodontic practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001;120(4):406-15.
122. HOLSINGER FC, MC WHORTER AJ, MENARD M, GARCIA D, LACCOURREYE O. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: I. Technique, complications, and functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(7):583-91
123. HURIEZ C. Morphologie faciale et situation de l'os hyoïde : étude comparative céphalométrique sur 100 cas. *Orthod. Fr*. 2004 ; 75(4):354-54
124. ITTAH M, GOTTENBERG JE, PROUST A, HACHULLA E, PUECHAL X, LOISEAU P, MARIETTE X, MICELI-RICHARD C. No evidence for association between 1858 C/T single-nucleotide polymorphism of PTPN22 gene and primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun*. 2005; 6(5):457-8.
125. JACKSON ID, HEIDEMANN BH, WILSON J, POWER I, BROWN RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *British-Journal-of-Anaesthesia*. 2004; 92 (5) : 675-80

126. JACOB J, STRAIF K, THOMAS G, RAMADAS K, MATHEW B, ZHANG ZF, SANKARANARAYANAN R, HASHIBE M. Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers. *Oral-oncology-1997*. 2004; 40 (7) : 697-704
127. JARROSSON C, CORCIA P, GOGA D. Evaluation of sensory deficit of the inferior alveolar nerve after mandibular osteotomy]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2005 Jun;106(3):139-45.
128. JEGO A, CHASSAGNE P, LANDRIN-DUTOT I, CAPET C, HAVARD C, HELLOT MF, WEBER J, DOUCET J, BERCOFF E, BENICHOU J. Does age play a role in mylohyoideus muscle function? *Neurogastroenterol Motil*. 2001;13(1):81-7.
129. KANIA RE, SCHMITT E, PETELLE B, MEYER B. Radiofrequency soft palate procedure in snoring: influence of energy delivered. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1):67-72.
130. KATZ P. New techniques for the treatment of salivary lithiasis: sialoendoscopy and extracorporeal lithotripsy: 1773 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2004;121(3):123-32.
131. KETTANEH A, PARIES J, STIRNEMANN J, SŒTEICHEN O, ECLACHE V, FAIN O, THOMAS M. Clinical and biological features associated with taste loss in internal medicine patients. A cross-sectional study of 100 cases. *Appetite*. 2005 Apr;44(2):163-9
132. KHALFA S, BELLA SD, ROY M, PERETZ I, LUPIEN SJ. Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;999:374-6.
133. KHAYAT P, PEUCH-LESTRADE GR. Mesure de la stabilite immediate de 61 implants Screw-Vent coniques par analyse de la frequence de resonance. *Revue-d'odonto-stomatologie-Paris*. 2004; 33 (1) : 3-15
134. KIM TW, LITTLE RM. Evaluation après contention de la correction des supraclusions sévères dans les malocclusions de classe II, division 2 (nouvelles conclusions). *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2001; 35(2):107-28
135. KOHYAMA K, MIOCHE L. Chewing behavior observed at different stages of mastication for six foods, studied by electromyography and jaw kinematics in young and elderly subjects. *Journal-of-texture-studies*. 2004; 35 (4) : 395-414
136. KOHYAMA K, MIOCHE L, BOURDIOL P. Influence of age and dental status on chewing behaviour studied by EMG recordings during consumption of various food samples. *Gerodontology*. 2003;20(1):15-23.
137. KONAN E, BOUTAULT F, WAGNER A, LOPEZ R, ROCH-PAOLI JR. Clinical significance of the Krogh-Poulsen bite test in mandibular dysfunction. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2003;104(5):253-9
138. KRAFT T, BOULETREAU P, RABERIN M, ETIENNE C, BRETON P, FREIDEL M. Severe Class III malocclusion: long-term stability. Retrospective analysis of 12 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2004;105(3):153-9
139. KREIMER AR, CLIFFORD GM, SNIJDERS PJ, CASTELLSAGUE X, MEIJER CJ, PAWLITA M, Viscidi R, Herrero R, Franceschi S. HPV16 semiquantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2005 10;115(2):329-32
140. LAPEYRE M, BOLLET MA, RACADOT S, GEOFFROIS L, KAMINSKY MC, HOFFSTETTER S, DOLIVET G, TOUSSAINT B, LUPORSI E, PEIFFERT D. Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins. *Head Neck*. 2004;26(3):216-23.
141. LAUTROU A. Effets de version des incisives dans le traitement de la classe II, division 1, par activateur monobloc rigide associé à une force extra-orale : possibilités de contrôle. *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2003; 37(4):377-93
142. LAVIE F, MICELI-RICHARD C, QUILLARD J, ROUX S, LECLERC P, MARIETTE X. Expression of BAFF (BLyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Pathol*. 2004;202(4):496-502.
143. LE GOFF C, LAUTROU A. Modifications dento-squelettiques après traitement par activateur monobloc associé à une force extra-orale. *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2003; 37(4):407-27
144. LEFEBVRE JL, DOMENGE C, Study Group of Mucositis. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol*. 2002;38(4):337-42.
145. LEMIERE E, MAES JM, ROUSIE D, RUHIN B, VEREECKE F, FERRI J. Retrospective study of two years of surgery for temporomandibular joint pain dysfunction syndrome. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2002;103(3):148-50
146. LEVEQUE JL, GOUBANOVA E. Influence of age on the lips and perioral skin. *Dermatology*. 2004;208(4):307-13.
147. LEVY B, MOUILLAC F, QUILICHINI D, SCHMITZ J, GAUDART J, GOUIN F. Topical methylprednisolone vs lidocaine for the prevention of postoperative sore throat. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003;22(7):595-9

148. LISSOWSKA J, PILARSKA A, PILARSKI P, SAMOLCZYK-WANYURA D, PIEKARCZYK J, BARDIN-MIKOLAJCZAK A, ZATONSKI W, HERRERO R, MUNOZ N, FRANCESCHI S. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *European-journal-of-cancer-prevention*. 2003; 12 (1) : 25-33
149. LITTLE J, CARDY A, ARSLAN MT, GILMOUR M, MOSSEY PA. Smoking and orofacial clefts: A United Kingdom-based case-control study. *The-Cleft-palate-craniofacial-journal*. 2004; 41 (4) : 381-86
150. LOPEZ R, PAYOUX P, GANTET P, ESQUERRE JP, BOUTAULT F, PAOLI JR. Multimodal image registration for localization of sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(12):1497-504.
151. LOPEZ R, DEKEISTER C, SLEIMAN Z, PAOLI JR. Mandibular reconstruction using the titanium functionally dynamic bridging plate system: A retrospective study of 34 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):421-6.
152. LUGAZ O, PILLIAS AM, BOIREAU-DUCEPT N, FAURION A. Time-intensity evaluation of acid taste in subjects with saliva high flow and low flow rates for acids of various chemical properties. *Chem Senses*. 2005 Jan;30(1):89-103.
153. LUPI-PEGURIER L, MULLER-BOLLA M. Facteurs de risques et conséquences buccodentaires de la succion des doigts : enquête épidémiologique. *Int. Orthod*. 2004 ; 2(1):75/87
154. MACARIO-BARREL A, BALGUERIE X, JOLY P. Treatment of erosive oral lichen planus with thalidomide. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130(12 Pt 1):1109-12
155. MADINIER I, HARROSCHE J, DUGOURD M, GIRAUD-MORIN C, FOSSE T. The buccal-dental health of drug addicts treated in the University hospital centre in Nice. *Presse Med*. 2003 Jun 7;32(20):919-23
156. MAKEIEFF M, VENAIL F, CARTIER C, GARREL R, CRAMPETTE L, GUERRIER B. Continuous facial nerve monitoring during pleomorphic adenoma recurrence surgery. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1310-4
157. MALARD O, TOQUET C, JEGOUX F, BORDURE P, BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C, GAYET-DELACROIX M. Computed tomography in TN stage evaluation of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Clin Imaging*. 2004;28(5):360-7.
158. MALO P, RANGERT B, NOBRE M. Mise en fonction immédiate d'implants Branemark pour la restauration d'édentements unitaires et de faible étendue maxillaires et mandibulaires. Etude clinique rétrospective de 6 mois à 8 ans. *Implant Chir. Proth*. 2005; 11(1):23-32
159. MARCELIN AG, GORIN I, MORAND P, AIT-ARKOUBZ, DELEUZE J, MORINI JP, CALVEZ V, DUPIN N. Quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in blood, oral mucosa, and saliva in patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(7):704-8.
160. MAREC-BERARD P, AZZI D, CHAUX-BODARD AG, LAGRANGE H, GOURMET R, BERGERON C. Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 22(7):581-8.
161. MASSON E, HENRY JL, DUMAIS T, BUSSON O, GERARD P. Evaluation des thérapeutiques endodontiques: enquête de pratique à partir des radiogrammes. *Rev. Med. Assur. Mal*. 2002 ; 33(3) :215-24
162. MASSON E, HENRY JL, DUMAIS T, BUSSON O, GERARD P. Evaluation des thérapeutiques endodontiques: enquête de pratique à partir des radiogrammes. *Rev. Med. Assur. Mal*. 2002 ; 33(3) :215-24
163. MATYSIAK M, BROCHARD P, FOUILLEUL T, MERENTIER JL, PEYROT B, ROUCH M. Orthopédie dento-faciale : fréquences, répartitions géographiques et durées de traitement des dysmorphoses dento-maxillaires. Étude nationale à partir des données du régime général d'assurance maladie. *Rev. Med. Assur. Mal*. 2003; 34(1) :23-32
164. MAUCHAMP O, LEBRE G. Etude de la stabilité et de la fonctionnalité des traitements orthodontiques comportant des extractions asymétriques (premières molaires maxillaires, troisièmes molaires mandibulaires). *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2005; 39(3): 279-95
165. MCHEIK JN, LEVARD G, VERGNES P, BONDONNY JM. Réparation chirurgicale précoce des fentes labiales. Revue de 218 enfants (263 fentes labiales) opérés. *Annales-de-chirurgie-plastique-et-esthetique*. 2002; 47(3):204-209
166. MCHEIK JN, LEVARD G, VERGNES P, BONDONNY JM. Early repair for infants with cleft lip. Retrospective study of 263 cleft lip repairs. *Ann Chir Plast Esthet*. 2002;47(3):204-9.
167. MENINGAUD JP, POUPON J, BERTRAND JC, CHENEVIER C, GALLIOT-GUILLEY M, GUIBERT F. Dynamic study about metal release from titanium miniplates in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30(3):185-8.

168. MENVIELLE G, LUCE D, GOLDBERG P, LECLERC A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Epidemiol.* 2004;33(4):799-806.
169. MILER N, PENAUD J, AMBROSINI P, BISSON-BOUTELLIEZ C, BRIANCON S. Analysis of etiologic factors and periodontal conditions involved with 309 abfractions. *J Clin Periodontol.* 2003;30(9):828-32.
170. MILLET C, JEANNIN C, VINCENT B, MALQUARTI G. Report on the determination of occlusal vertical dimension and centric relation using swallowing in edentulous patients. *J Oral Rehabil.* 2003;30(11):1118-22.
171. MIOCHE L, BOURDIOL P, MONIER S. Chewing behaviour and bolus formation during mastication of meat with different textures. *Arch Oral Biol.* 2003;48(3):193-200.
172. MIOCHE L, HIIEMAE KM, PALMER JB. A postero-anterior videofluorographic study of the intra-oral management of food in man. *Arch Oral Biol.* 2002;47(4):267-80.
173. MIOCHE L, BOURDIOL P, MONIER S, MARTIN JF, CORMIER D. Changes in jaw muscles activity with age: effects on food bolus properties. *Physiol Behav.* 2004;82(4):621-7.
174. MISINO J, LAVIS JF, TARDIF A, PERON JM. Solitary bone cysts of jaws: surgical treatment and follow-up of six cases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2004; 105(6):317-21
175. MISSIKA P, SIIBON JM, SAFAR P, RIBES D. Essai clinique comparatif d' un bain de bouche veybirol-tyrothricine versus Chlorhexidine a 0,12 % dans les soins post-extractionnels. *Odontologie pediatrique (1<superscript>e<superscript>r<superscript>e Partie).* *Revue-d'odonto-stomatologie-Paris.* 2001; 30 (1) : 49-53
176. MOALIC E, GESTALIN A, QUINIO D, GEST PE, ZERILLI A, LE FLOHIC AM. The extent of oral fungal flora in 353 students and possible relationships with dental caries. *Caries Res.* 2001;35(2):149-55.
177. MOHENG P, FERYN JM. Clinical and biologic factors related to oral implant failure: a 2-year follow-up study. *Implant Dent.* 2005; 14(3):281-8
178. MOLLER P, JUHL-GITTE I, PAYEN-CHAMPENOIS C, SKOGLUND L. Intravenous acetaminophen (paracetamol) : Comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia-and-analgesia.* 2005; 101 (1) : 90-96
179. MORA F. Traitement des récessions gingivales localisées et profondes. Etude comparative à 6 mois. *J. Parodontol. Implantol. Orale.* 2001; 20(3) :235-46
180. MOREL E, ANDRIEU T, CASAGRANDE F, GAUCZYNSKI S, WEISS S, GRASSI J, ROUSSET M, DORMONT D, CHAMBAZ J. Bovine prion is endocytosed by human enterocytes via the 37 kDa/67 kDa laminin receptor. *Am J Pathol.* 2005; 167(4):1033-42.
181. MOREL M, DANINO A, MALKA G. Use of the lateral tongue flap for closure of cleft palate. Retrospective study of seven cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2001;46(1):5-9
182. MULLER M, LUPI-PEGURIER L, QUATREHOMME G, BOLLA M. Odontometrical method useful in determining gender and dental alignment. *Forensic Sci Int.* 2001;121(3):194-7.
183. N'DOBO-EPOY P, GNAGNE-AGNERO KOFFI ND, SESS ED, GUINAN JC, BAKAYOKO. Comparison of the clinical detection and the biological detection of dental caries. *Odontostomatol Trop.* 2001;24(96):5-8
184. NABET GUIVANTE C, BERDAL A, TREVOUX M. Pathologies infectieuses en geriatric exemple de la carie. *Special gerodontologie. Actualites-odonto-stomatologiques.* 2001; (215) : 315-329
185. NALLET E, AMELINE E, MOULONGUET L, BARRY B, GUEDON C, DEPONDY J, GEHANNO P. Cancers T3 et T4 de la cavite buccale, traitement chirurgical par amputation de la langue mobile. *Annales-d'oto-laryngologie-et-de-chirurgie-cervico-faciale.* 2001; 118 (2) :74-79
186. NAWROCKI L, LIBERSA P, POREE F, LAMBILLIOTTE A, MAZINGUE F, NELKEN B, LIBERSA JC. Chimiothérapie anticancéreuse et développement dentaire. *Med. Bucc. Chir. Bucc.* 2003; 9(1):7-20
187. NEVINS M.L, CAMELO M, LYNCH SE, SCHENK RK, NEVINS M. Evaluation de la régénération parodontale après greffe des défauts intra-osseux avec le Bio-Oss Collagen: étude histologique chez l'homme. *Parod. Dent. Restaur.* 2003; 23(1):8-17
188. NEYRAUD E, PEYRON MA, VIEIRA C, DRANSFIELD E. Influence of bitter taste on mastication pattern. *J Dent Res.* 2005 Mar;84(3):250-4.
189. NGOM-PAPA I, DALLEL R, DUBRAY C, WODA A. Evaluation de l' activite antalgique d' un bain de bouche. *Actualites-odonto-stomatologiques.* 2005; (231) : 235-242
190. NGOM-PAPA I, DUBRAY C, WODA A, DALLEL R. A human oral capsaicin pain model to assess topical anesthetic-analgesic drugs. *Neurosci Lett.* 2001;316(3):149-52
191. NIETO A, SANCHEZ MJ, MARTINEZ C, CASTELLSAGUE X, QUINTANA MJ, BOSCH X, CONDE M, MUNOZ N, HERRERO R, FRANCESCHI S. Lifetime body mass index and risk of oral

- cavity and oropharyngeal cancer by smoking and drinking habits. *British-journal-of-cancer*. 2003; 89 (9) : 1667-1671
192. OLIVIER V, LACOUR JP, MOUSNIER A, GARAFFO R, MONTEIL RA, ORTONNE JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138(10):1335-8.
193. PAILLAUD E, MERLIER I, DUPEYRON C, SCHERMAN E, POUPON J, BORIES PN. Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients. *Br J Nutr*. 2004;92(5):861-7
194. PAOLI JR, LAUWERS F, LACASSAGNE L, TIBERGE M, DODART L, BOUTAULT F. Craniofacial differences according to the body mass index of patients with obstructive sleep apnoea syndrome: cephalometric study in 85 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001;39(1):40-5.
195. PAPAGERAKIS S, SHABANA AH, DEPNODT J, PIBOUIN L, BILIN-WAKKACHC, BERDAL A. Altered plakoglobin expression at mRNA and protein levels correlates with clinical outcome in patients with oropharynx squamous carcinomas. *Hum Pathol*. 2004;35(1):75-85.
196. PARIS J, FACON F, PASCAL T, CRESTIAN MA, MOULIN G, ZANARET M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Jan;262(1):27-31.
197. PAYOUX P, DEKEISTER C, LOPEZ R, LAUWERS F, ESQUERRE JP, PAOLI JR. Effectiveness of lymphoscintigraphic sentinel node detection for cervical staging of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63(8):1091-5.
198. PENEL N, FOURNIER C, LEFEBVRE D, ROUSSEL-DELVALLEZ M, SARINI J, KARA A, MALLET Y, LEFEBVRE JL. Previous chemotherapy as a predictor of wound infections in nonmajor head and neck surgery: Results of a prospective study. *Head Neck*. 2004;26(6):513-7.
199. PENIN-LAMBERT M, PIERRISNARD L, PENIN X. Etude comparative des arcades dentaires par la méthode Procuste. 1e partie : forme de l'arcade maxillaire. *Int. Orthod*. 2003; 1(2):105-17
200. PERS JO, D'ARBONNEAU F, DEVAUCHELLE-PENSEC V, SARAUX A, PENNEC YL, YOUINOU P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjogren's syndrome? *Arthritis Rheum*. 2005; 52(8):2411-4.
201. PETELLE B, VINCENT G, GAGNADOUX F, RAKOTONANAHARI D, MEYER B, FLEURY. One-night mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):1150-3.
202. PETTENATI-SOUBAYROUX I, BONFIL JJ, BOETSCH G, FOTI B. Determining factors in the wearing of a removable prosthesis: the role of familial example. Prosthetic risk: the influence of parental behavior. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2002;44(1):19-27
203. PEYRON A, LASSAUZAY C, WODA A. Effects of increased hardness on jaw movement and muscle activity during chewing of visco-elastic model foods. *Exp Brain Res*. 2002;142(1):41-51
204. PEZIN F, SIMON Y, LAUTROU A. Effets de l'activateur associé à une force extra-orale sur les rotations de croissance. *Rev. Orthop. Dento Faciale*. 2005; 39 (4):427-38
205. PIANTONI P, DUFFORT JF, MARIN P, JUSTUMUS P, SIMONET T, BROCARD D, BAYSSE E, BENQUE E. Un insert ultrasonique de surface pour le débridement parodontal : étude clinique à 6 mois. *J. Parodontol. Implantol. Orale*. 2002 ;21(1) :15-22
206. PIOCHE-DURIEU C, KERYER C, SOUQUERE S, BOSQ J, FAIGLE W, LOEW D, HIRASHIMA M, NISHI N, MIDDELDORP J, BUSSON P. In nasopharyngeal carcinoma cells, Epstein-Barr virus LMP1 interacts with galectin 9 in membrane raft elements resistant to simvastatin. *J Virol*. 2005; 79(21):13326-37.
207. PIOT B, SIGAUD-FIKS M, HUET P, FRESSINAUD E, TROSSAERT M, MRECIER J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(3):247-50.
208. POISSONNET G, DASSONVILLE O, VALLICIONI J, DEBRUYNE S, SANTINI J, DEMARD F. Use of neck platysma myocutaneous flap for reconstruction substance defects after surgical resection of oropharyngeal tumors. Report of 70 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2001;118(2):102-9
209. POULET PP, DUFFAUT D, BARTHET P, BRUMPT I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Mar;55(3):347-51. Epub 2005 Feb 4.
210. POURDIEU M, RENOUEAU F. Analyse de la perte osseuse autour des implants de large diamètre : technique chirurgicale en un temps - Etude prospective sur 59 implants consécutifs MK II WP nobel Biocare. *Rev. Odontostomatol*. 2002 ; 31(1):45-54
211. PRIEST G. Prévisibilité de la morphologie des tissus mous autour des restaurations implanto-portées unitaires. *Parod. Dent. Restaur*. 2003; 23(1):18-27

212. RAGOT JP, GUILBERT F, PALESTRO B. Azithromycine. Efficacité dans les infections stomatologiques en 3 jours de prise. *Actual. Odontostomatol.* 2002 ; (217) :93-104
213. RAPHAEL B, MORAND B, BETTEGA G, LESNE C, LESNE V. Alveolar and hard palate repair by tibial periosteal graft in complete unilateral cleft lip and palate. Long-term follow-up of 51 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2002;47(3):196-203.
214. RENOARD F, NISAND D. Short implants in the severely resorbed maxilla: a 2-year retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7 Suppl 1:S104-10.
215. RICHTER S, BRUHN G, BRUNEL G, HOFFMANN T, NETUSCHIL L, BRECX M. Etude in vivo de l'efficacité d'un bain de bouche contenant 0,10% de digluconate de chlorhexidine. *J. Parodontol. Implantol. Orale.* 2002 ; 21(3) :253-59
216. RIFAI K. Association bruxisme-céphalée dans une population de patients dysfonctionnels. Etude rétrospective. *Cah. Proth.* 2003; (122):55-9
217. RIGNON-BRET C, DUPUIS R, GAUDY JF. Application of a 3-dimensional measurement system to complete denture impressions. *J Prosthet Dent.* 2002;87(6):603-12.
218. RODRIGUEZ T, ALTIERI A, CHATENOU L, GALLUS S, BOSETTI C, NEGRI E, FRANCESCHI S, LEVI F, TALAMINI R, LA VECCHIA C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults
219. ROMAGNA-GENON C. Comparative clinical study of guided tissue regeneration with a bioabsorbable bilayer collagen membrane and subepithelial connective tissue graft. *J Periodontol.* 2001;72(9):1258-64.
220. ROTTEN D, LEVAILLANT JM, MARTINEZ H, DUCOUI LE POINTE H, VICAUT E. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):122-30
221. ROTTEN D, LEVAILLANT JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(4):402-11.
222. ROULLEAU P, GALL O, DESJEUX L, DAGHER C, MURAT I. Remifentanyl infusion for cleft palate surgery in young infants. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(8):701-7.
223. SANNAJUST JP, THIERY C, POUMARAT G, VANNEUVILLE G, BARTHELEMY I, MONDIE J. Forces occlusales maximales isométriques et sport : Etude préliminaire. *Revue-de-stomatologie-et-de-chirurgie-maxillo-faciale.* 2002; 103 (3) : 141-147
224. SCHLEGEL N, BRETTE MD, CUSSENOT I, MONTEIL JP. La lithotripsie extra-corporelle dans le traitement de la lithiase salivaire : Une étude prospective à propos de 27 cas. *Annales-d'oto-laryngologie-et-de-chirurgie-cervico-faciale.* 2001; 118 (6) :373-377
225. SCHMITTBUHL M, LE MINOR JM, SCHAFF A, MANGIN P. The human mandible in lateral view: elliptical fourier descriptors of the outline and their morphological analysis. *Ann Anat.* 2002 Mar;184(2):199-207.
226. SEBILLE S, CAPRIOLI F, BENNANI K, BARALLE MM, MALLART A, FERRI J. Anomalies téléradiographiques et syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 2003; 104(3):133-8
227. SIMON Y. Les superpositions Procuste : intérêt dans l'étude de la typologie et de son évolution au cours d'un traitement Edgewise Tweed-Merrifield. *Orthod. Fr.* 2005; 76(4) : 333-343
228. SMATT Y, FERRI J. Retrospective study of 18 patients treated by maxillomandibular advancement with adjunctive procedures for obstructive sleep apnea syndrome. *J Craniofac Surg.* 2005; 16(5):770-7.
229. SOLER M, BOSETTI C, FRANCESCHI S, NEGRI E, ZAMBON P, TALAMINI R, CONTI E, LA-VECCHIA C. Fiber intake and the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *International-journal-of-cancer.* 2001; 91 (3) : 283-287
230. SORIANO E, RIGHINI C, FAURE C, LANTUEJOUL S, COLONNA M, BOLLA M, BRAMBILLA E, REYT E. Evolution et pronostic du carcinome basaloïde squameux des voies aéro-digestives supérieures : Etude cas-temoins à propos de 49 cas. *Annales-d'oto-laryngologie-et-de-chirurgie-cervico-faciale* 2005;122(4):173-180
231. SORIANA E, KANKOU V, MORAND B, SADEK H, RAPHAEL B, BETTEGA G. Fractures of the mandibular angle: factors predictive of infectious complications]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2005 Jun;106(3):146-8.
232. STRAUB B, CHAUMAZ D, ROBIN O. Influence de la présence d'alcool sur les modifications du goût induites par 2 bains de bouche à base de chlorhexidine à 0,12 %. *J. Parodontol. Implantol. Orale.* 2001; 20(4) :343-8
233. SZEKELY E, BARALLE MM, RAOUL G, MAREY A, FERRI J. [Dental avulsions and blood coagulation disorders. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2005; 106(5):276-80.
234. TANKERE F, GOLMARD JL, BARRY B, GUEDON C, DEPONDT J, GHANNO P. Prognostic value of mandibular involvement in oral cavity cancers. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2002;123(1):7-12

235. TARDIEU C, TASSERY H, COUDREAU I, ZYGOURITSAS S, DEJOU J. Restauration adhésive sur molaires : évaluation clinique d'un nouveau système. *Clinic*. 2005; 26(1) :304-8
236. TAROUNINE M, ITIC J, HOVANESSIAN J, ETIENNE D, OUHAYOUN JP. Evaluation clinique et bactériologique d'une irrigation sousgingivale unique d'héxétidine après détartrage surfaçage radiculaire dans les parodontites agressives. *J. Parodontol. Implantol. Orale*. 2002 ; 21(3) :261-71
237. TAVANI A, BERTUZZI M, TALAMINI R, GALLUS S, PARPINEL M, FRANCESCHI S, LEVI F, LA VECCHIA C. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral-oncology-1997*. 2003; 39 (7) : 695-700
238. TEMAM S, TRASSARD M, LEROUX G, BOSQ J, LUBOINSKI B, LENOIR G, BENARD. Cytology vs molecular analysis for the detection of head and neck squamous cell carcinoma in oesopharyngeal brush samples: a prospective study in 56 patients. *Br J Cancer*. 2003;88(11):1740-5.
239. THIERY G, CHOSSEGROS C, PARIS J, GUYOT L, CHEYNET F, BLANC JL. Should the lingual nerve be protected during germectomy? A prospective study apropos of 300 procedures. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2001;102(6):299-303
240. THOMAS G, HASHIBE M, JACOB J, RAMADAS K, MATHEW B, SANKARANARAYANAN R, ZHANG ZF. Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *International-journal-of-cancer*. 2003; 107 (2) : 285-291
241. THONE M, KARENGERA D, SICILIANO S, REYCHLER H. Reconstruction de la langue mobile après exérèse carcinologique. Evaluation de la qualité de vie dans 19 cas. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac*. 2003; 104(1):19-24
242. TIOLLIER E, GOMEZ-MERINO D, BURNAT P, JOUANIN JC, BOURILHON C, FILAIRE E, GUEZENNEC CY, CHENNAOUI M. Intense training: mucosal immunity and incidence of respiratory infections. *Eur J Appl Physiol*. 2005 Jan;93(4):421-8.
243. TIOLLIER E, SCHMITT L, BURNAT P, FOUILLOT JP, ROBACH P, FILAIRE E, GUEZENNEC C, RICHALET JP. Living high-training low altitude training: effects on mucosal immunity. *Eur J Appl Physiol*. 2005 Jun;94(3):298-304. Epub 2005 Mar 12.
244. TORABI-TEHERANI M, GABRIELE M, JOERGER R, HEDELIN G, PETIAU C, KRIEGER J, LEIZE M. Occlusion, muscles et ATM pendant le sommeil. Etude polysomnographique et clinique. *Cah. Proth*. 2001; (114):63-73
245. TOSELLO A, FOTI B, SEDARAT C, BRODEUR JM, FERRIGNO JM, TAVITIAN P, SUSINI G, BONFIL JJ. Oral functional characteristics and gastrointestinal pathology: an epidemiological approach. *J Oral Rehabil*. 2001;28(7):668-72.
246. TOUSSIROT E, LE HUEDE G, MOUGIN C, BALBLANC JC, BETTINGER D, WENDLING A. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2382-5.
247. TRAMINI P, BONNET B, SABATIER R, MAURY L. A method of age estimation using Raman microspectrometry imaging of the human dentin. *Forensic Sci Int*. 2001;118(1):1-9.
248. TROTTI A, GARDEN A, WARDE P, SYMONDS P, LANGER C, REDMAN R, PAJAK TF, FLEMING R, HENKE M, BOURHIS J, ROSENTHAD, JUNOR E, CMELAK A, SHEEHAN F, PULLIAM J, DEVITT-RISSE P, FUCHSH, CHAMBERS M, OSULLIVAN B, ANG K. A multinational, randomized phase III trial of iseganan hcl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *International-journal-of-radiation-oncology-biology-physics*. 2004;58(3):674-81
249. TUBERT-JEANNIN S, PEGON-MACHAT E, GREMEAU-RICHARD C, LECUYER MM, TSAKOS G. Validation of a French version of the Child-OIDP index. *Eur J Oral Sci*. 2005; 113(5):355-62.
250. TUBERT-JEANNIN S, RIORDAN PJ, MOREL-PAPERNOT A, ROLAND M. Dental status and oral health quality of life in economically disadvantaged French adults. *Spec Care Dentist*. 2004;24(5):264-9.
251. TUBERT-JEANNIN S, RIORDAN PJ, MOREL-PAPERNOT A, PORCHERAY S. Validation of an oral health quality of life index (GOHAI) in France. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31(4):275-84.
252. VALENTINI P, ABENSUR DJ. Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: a clinical report of long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;18(4):556-60.
253. VIALLE B. Le traitement de l'édentation mandibulaire totale par prothèse implantaire immédiate et permanente : technique de Bränemark-Novum. *Implant., Implant. Dent. Esthet*. 2004 ; 13(2) :117-24
254. ZIENOLDINNY S, AGUELON AM, MIRONOV N, MATHEW B, THOMAS G, SANKARANARAYANAN R, YAMASAKI H. Genomic instability in oral squamous cell carcinoma: relationship to betel-quid chewing. *Oral Oncol*. 2004;40(3):298-303.

255. ZNAOR A, BRENNAN P, GAJALAKSHMI V, MATHEW A, SHANTA V, VARGHESE C, BOFFETTA. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 2003;105(5):681-6.
256. ZWETYENGA N, PINSOLLE J, SIBERCHICOT F, MAJOUFRE-LEFEBVRE C. Reconstruction of lateral mandibular defects with dynamic bridging plates. *British-journal-of-oral-and-maxillofacial-surgery*. 2002; 40 (4) : 307-312
257. ZWETYENGA N, MAJOUFRE-LEFEBVRE C, SIBERCHICOT F, DEMEAUX H, PINSOLLE-J. Les carcinomes epidermoides de la langue : Resultats du traitement et pronostic. *Revue-de-stomatologie-et-de-chirurgie-maxillo-faciale*. 2003; 104 (1):10-17
258. ZWETYENGA N, MAJOUFRE-LEFEBVRE C, PINSOLLE V, RIVEL J, FAUCHER A, SIBERCHICOT F. Primary intraosseous carcinoma of the jaws: results of treatment of 9 cases and proposed classification. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2003;104(5):265-73.

Annexe n°6

Questionnaire relatif à la loi du 09 août 2004 et son influence sur la recherche clinique en odontologie

La directive européenne 2001/20/CE fait obligation aux Etats membres d'harmoniser leurs dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux essais cliniques de médicaments à usage humain. La nouvelle loi de bioéthique du 09 août 2004 qui entre en application au mois de mai 2006 entraîne entre autres, les conséquences suivantes :

- *L'abandon de la distinction de recherche « avec et sans bénéfice individuel direct », pour introduire la notion de balance « bénéfice/ risque ».*
- *Etendre les compétences des CCPPRB transformés en CPP*
- *Rendre obligatoire l'enregistrement de tout essai clinique sur une base de données européenne appelée EUDRACT.*
- *Possibilité d'inclure dans les essais cliniques des personnes vulnérables, avec la notion de « personne de confiance ».*

- 1) Pensez vous que les **recherches biomédicales** que vous menez entrent dans le cadre de cette loi ?
- 2) Pensez vous que cette loi représente une **entrave** à une recherche clinique de qualité, ou inversement une **amélioration** ?
- 3) Intégrez vous dans vos protocoles des personnes **incapables à consentir** (mineurs, patients handicapés...) ? Si oui, quelles **précautions** prenez vous ?
- 4) Avez-vous déjà soumis un **protocole de recherche clinique** à un **C.C.P.P.R.B** ? Si oui, qu'avez-vous pensé de cette « expérience » ?
- 5) La « **professionnalisation** » de la recherche clinique odontologique vous semble-t-elle une évolution favorable ?
- 6) Pensez-vous qu'il soit opportun d'**informer** le sujet se prêtant à une recherche sur les résultats globaux de cette étude ? Le faites-vous ?
- 7) En termes de **transparence** vis-à-vis des patients, des autorités et de la communauté médicale et scientifique, vous semble-t-il nécessaire d'enregistrer les essais cliniques auxquels vous participez sur une **base de données nationale et internationale** accessible à tous ?
- 8) En tant que chercheur expérimenté, comment jugez vous **l'évolution** de la recherche clinique odontologique depuis 10 ans ?
Auriez vous des **propositions** à faire pour faire avancer la recherche clinique en France ?

Annexe n°7

Lettre d'accompagnement du questionnaire relatif à la loi du 9 août 2004

Docteur Christine MARCHAL SIXOU
Spécialiste en Orthopédie Dento-Faciale
Chargée de Cours- Praticien Hospitalier
Sous-section d'Orthopédie Dento-Faciale
Faculté de Chirurgie Dentaire, Toulouse
Tel : 06 72 82 54 08
Courriel : sixou@cict.fr

Toulouse, le 19 juin 2006

Objet : Demande d'entretien.

Monsieur Le Professeur,

Dans le cadre d'un travail de Thèse d'Université (Laboratoire d'Ethique de Paris, responsable Pr Christian Hervé) réalisés sous la direction du Pr. Christian Hervé et du Pr. G. Paloudier, j'ai l'honneur de vous soumettre ce questionnaire.

L'objet de ce questionnaire est de recueillir l'avis des acteurs majeurs de la Recherche Clinique Odontologique en France, à propos de la mise en application de la nouvelle loi de bioéthique du 09 août 2004.

En effet, toute thématique de recherche clinique sur l'être humain menée dans les domaines médicaux et odontologiques, entre dans le cadre de cette nouvelle loi.

Vos responsabilités et votre expérience dans le domaine de la Recherche Clinique Odontologique font de vous un interlocuteur privilégié.

Je souhaiterais vous contacter dans quelques jours afin d'organiser une rencontre téléphonique que j'attends avec le plus grand intérêt.

Je vous remercie par avance de l'attention que vous voudrez bien porter à ma requête et du temps que vous consacrerez à y répondre.

Dans l'attente de vos réponses, je vous assure, Monsieur Le Professeur, de l'expression de ma plus haute considération.

Christine Marchal Sixou

Annexe n°8

LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

NOR : SANX0300055L

Chapitre II

Recherches biomédicales

Article 88

Le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. - Les articles L. 1121-7 et L. 1121-8 deviennent les articles L. 1121-10 et L. 1121-11.

II. - L'article L. 1121-1 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-1. - Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes “recherche biomédicale.

“ Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :

“ 1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;

“ 2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées.

“ La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

“ La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

“ Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur. ”

III. - L'article L. 1121-2 est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

“ - si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

“ L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

“ La recherche biomédicale ne peut débuter que si l’ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. ”

IV. - L’article L. 1121-3 est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : “ effectuées que ”, sont insérés les mots : “ si elles sont réalisées dans les conditions suivantes : ” ;

2° Il est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

“ Par dérogation au deuxième alinéa, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l’article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d’Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n’ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s’y prête, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d’une personne qualifiée.

“ Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l’article L. 5311-1.

“ Les personnes chargées du contrôle de qualité d’une recherche biomédicale et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l’accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. ”

V. - L’article L. 1121-4 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-4. - La recherche biomédicale ne peut être mise en oeuvre qu’après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l’article L. 1123-1 et autorisation de l’autorité compétente mentionnée à l’article L. 1123-12.

“ La demande d’avis au comité et la demande d’autorisation à l’autorité compétente peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur. ”

VI. - L’article L. 1121-5 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-5. - Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

“ - soit l’importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l’enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

“ - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d’autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d’une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. ”

VII. - L’article L. 1121-6 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-6. - Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l’article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d’autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

“ - soit l’importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

“ - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique ou administrative à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. ”

VIII. - L'article L. 1121-7 est ainsi rétabli :

“ Art. L. 1121-7. - Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

“ - soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

“ - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. ”

IX. - L'article L. 1121-8 est ainsi rétabli :

“ Art. L. 1121-8. - Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ne peuvent être sollicitées pour des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :

“ - soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

“ - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. ”

X. - L'article L. 1121-9 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-9. - Si une personne susceptible de prêter son concours à une recherche biomédicale relève de plusieurs catégories mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8, lui sont applicables celles de ces dispositions qui assurent à ses intérêts la protection la plus favorable. ”

XI. - 1. Les deux premiers alinéas de l'article L. 1121-10 sont ainsi rédigés :

“ Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

“ Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3. ”

2. Le même article est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

“ La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche biomédicale, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci.

“ Pour l'application du présent article, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du présent article. Il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur. ”

XII. - L'article L. 1121-11 est ainsi modifié :

1° Les mots : “ et sous réserve de dispositions particulières prévues par l’article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct ” sont supprimés ;

2° Il est complété par les mots et une phrase ainsi rédigée : “ et, le cas échéant, l’indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu’une personne peut percevoir au cours d’une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé ” ;

3° Il est complété par cinq alinéas ainsi rédigés :

“ Le versement d’une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l’objet d’une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d’état d’exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d’autres fins que la recherche.

“ Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d’un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l’intermédiaire du médecin de leur choix.

“ Par dérogation à l’alinéa précédent, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l’article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d’Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n’ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s’y prête peuvent être réalisées sans examen médical préalable.

“ Toute recherche biomédicale sur une personne qui n’est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d’un tel régime est interdite.

“ L’organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d’une action en paiement des prestations versées ou fournies. ”

XIII. - Il est complété par deux articles L. 1121-12 et L. 1121-13 ainsi rédigés :

“ Art. L. 1121-12. - Pour chaque recherche biomédicale, le dossier soumis au comité de protection des personnes et à l’autorité compétente détermine s’il est nécessaire que la personne ne puisse pas participer simultanément à une autre recherche et fixe, le cas échéant, une période d’exclusion au cours de laquelle la personne qui s’y prête ne peut participer à une autre recherche. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

“ Art. L. 1121-13. - Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s’y prêtent.

“ Ce lieu doit être autorisé, à cet effet, pour une durée déterminée, lorsqu’il s’agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d’exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu’ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Cette autorisation est accordée par le représentant de l’Etat dans la région ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

“ Cette autorisation, à l’exception de celle donnée à des lieux situés dans un établissement mentionné à l’article L. 5126-1, inclut, le cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d’approvisionnement, de conditionnement et d’étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l’article L. 5121-5. ”

XIV. - Il est complété par un article L. 1121-14 ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-14. - Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille.

“ Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l’autorité parentale. En cas d’impossibilité de consulter l’un des titulaires de l’autorité parentale, la recherche

peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente.

“ Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches. ”

XV. - Il est complété par un article L. 1121-15 ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-15. - L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales. Pour les recherches portant sur des médicaments, elle transmet les informations ainsi recueillies figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données.

“ Conformément aux objectifs définis à l'article L. 1121-1, l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes.

“ A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente fournit les éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales, après en avoir préalablement informé le promoteur qui peut s'y opposer pour des motifs légitimes. Toutefois, l'autorité compétente n'est pas tenue de donner suite aux demandes abusives, en particulier par leur nombre, leur caractère répétitif ou systématique. ”

XVI. - Il est complété par un article L. 1121-16 ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-16. - En vue de l'application des dispositions du premier alinéa de l'article L. 1121-11 et de l'article L. 1121-12 et pour les recherches biomédicales portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique.

“ Toutefois, le comité de protection des personnes peut décider dans d'autres cas, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche biomédicale, que les personnes qui y participent doivent être également inscrites dans ce fichier. ”

XVII. - Il est complété par un article L. 1121-17 ainsi rédigé :

“ Art. L. 1121-17. - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

“ 1° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-10 ;

“ 2° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1121-13 ;

“ 3° Les conditions d'établissement et de publication des répertoires prévus à l'article L. 1121-15. ”

Article 89

I. - L'intitulé du chapitre II du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : “ Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement ”.

II. - L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

“ Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment : ” ;

2° Les deuxième et troisième alinéas sont ainsi rédigés :

“ 1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;

“ 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d’arrêt de la recherche avant son terme ; ”

3° Après le troisième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

“ 3° Les éventuelles alternatives médicales ;

“ 4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d’arrêt prématuré de la recherche, et en cas d’exclusion de la recherche ; ”

4° Le quatrième alinéa est ainsi rédigé :

“ 5° L’avis du comité mentionné à l’article L. 1123-1 et l’autorisation de l’autorité compétente mentionnée à l’article L. 1123-12. Il l’informe également de son droit d’avoir communication, au cours ou à l’issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu’il détient ; ”

5° Le cinquième alinéa est ainsi rédigé :

“ 6° Le cas échéant, l’interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d’exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l’article L. 1121-16. ” ;

6° Le sixième alinéa est complété par les mots : “ ni aucun préjudice de ce fait ” ;

7° Dans le septième alinéa, les mots : “ au premier alinéa de l’article L. 1123-6 ” sont remplacés par les mots : “ à l’article L. 1123-6 ” ;

8° La deuxième phrase du neuvième alinéa est ainsi rédigée :

“ A l’issue de la recherche, la personne qui s’y est prêtée a le droit d’être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d’information. ” ;

9° Les deux derniers alinéas sont supprimés.

III. - Sont insérés, après l’article L. 1122-1 du même code, deux articles L. 1122-1-1 et L. 1122-1-2 ainsi rédigés :

“ Art. L. 1122-1-1. - Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l’information prévue à l’article L. 1122-1.

“ Le consentement est donné par écrit ou, en cas d’impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l’investigateur et du promoteur.

“ Art. L. 1122-1-2. - En cas de recherches biomédicales à mettre en oeuvre dans des situations d’urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l’avis du comité mentionné à l’article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n’est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l’article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l’article L. 1122-1-1, s’ils sont présents. L’intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Il peut également s’opposer à l’utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche. ”

IV. - L’article L. 1122-2 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1122-2. - I. - Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d’état d’exprimer leur consentement et qui ne font pas l’objet d’une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l’information prévue à l’article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l’investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d’autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l’investigateur.

“ Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation

à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

“ II. - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

“ - la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;

“ - la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;

“ - l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

“ Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne mineure ou majeure sous tutelle, l'autorisation est donnée par son représentant légal et, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

“ Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche biomédicale.

“ Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne majeure sous curatelle, le consentement est donné par l'intéressé assisté par son curateur. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'inaptitude, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche biomédicale.

“ Lorsqu'une recherche biomédicale satisfaisant aux conditions édictées par l'article L. 1121-8 est envisagée sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

“ III. - Le consentement prévu au septième alinéa du II est donné dans les formes de l'article L. 1122-1-1. Les autorisations prévues aux premier, cinquième, septième et huitième alinéas dudit II sont données par écrit.”
Article 90

I. - L'intitulé du chapitre III du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : “ Comités de protection des personnes et autorité compétente ”.

II. - L'article L. 1123-1 du même code est ainsi modifié :

1° Les deux premiers alinéas sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

“ Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région. ” ;

2° Le quatrième alinéa est supprimé.

III. - 1. Le premier alinéa de l'article L. 1123-2 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée :

“ Ils comportent, en leur sein, des représentants d’associations de malades ou d’usagers du système de santé agréées et désignés au titre des dispositions de l’article L. 1114-1. ”

2. Le deuxième alinéa du même article est supprimé.

IV. - A l’article L. 1123-3 du même code, il est inséré, après le premier alinéa, un alinéa ainsi rédigé :

“ Les membres du comité adressent au représentant de l’Etat dans la région, à l’occasion de leur nomination, une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les promoteurs et les investigateurs de recherches. Cette déclaration est rendue publique et actualisée à leur initiative dès qu’une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. ”

V. - L’article L. 1123-6 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est remplacé par deux alinéas ainsi rédigés :

“ Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l’être humain, le promoteur est tenu d’en soumettre le projet à l’avis de l’un des comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l’investigateur ou, le cas échéant, l’investigateur coordonnateur, exerce son activité. Il ne peut solliciter qu’un seul avis par projet de recherche.

“ Toutefois, en cas d’avis défavorable du comité, le promoteur peut demander au ministre chargé de la santé de soumettre le projet de recherche, pour un second examen, à un autre comité désigné par le ministre, dans des conditions définies par voie réglementaire. ” ;

2° Le deuxième alinéa est supprimé.

VI. - L’article L. 1123-7 du même code est ainsi modifié :

1° Son premier alinéa est remplacé par douze alinéas ainsi rédigés :

“ Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

“ - la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

“ - l’adéquation, l’exhaustivité et l’intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;

“ - la nécessité éventuelle d’un délai de réflexion ;

“ - la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d’exclusion ;

“ - la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l’évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;

“ - l’adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;

“ - la qualification du ou des investigateurs ;

“ - les montants et les modalités d’indemnisation des participants ;

“ - les modalités de recrutement des participants.

“ Dans le protocole de recherche soumis à l’avis du comité de protection des personnes et à l’autorisation de l’autorité compétente, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d’un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.

“ Le comité s’assure, avant de rendre son avis, que les conditions de l’article L. 1121-13 sont satisfaites. L’autorité compétente est informée des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande du comité de protection des personnes. ” ;

2° Il est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

“ Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.

“ En cas de faute du comité dans l’exercice de sa mission, la responsabilité de l’Etat est engagée. ”

VII. - L’article L. 1123-8 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1123-8. - Nul ne peut mettre en oeuvre une recherche biomédicale sans autorisation de l’autorité compétente délivrée dans un délai fixé par voie réglementaire.

“ Si, dans les délais prévus par voie réglementaire, l’autorité compétente informe le promoteur par lettre motivée qu’elle a des objections à la mise en oeuvre de la recherche, le promoteur peut modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l’autorité compétente. Cette procédure ne peut être appliquée qu’une seule fois à chaque projet de recherche. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée.

“ Le comité de protection des personnes est informé des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande de l’autorité compétente. ”

VIII. - Les articles L. 1123-10 et L. 1123-11 du même code deviennent les articles L. 1123-13 et L. 1123-14.

IX. - L’article L. 1123-9 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1123-9. - Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l’initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l’autorité compétente. Dans ce cas, le comité s’assure qu’un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire. ”

X. - Les articles L. 1123-10 et L. 1123-11 du même code sont ainsi rétablis :

“ Art. L. 1123-10. - Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l’investigateur au promoteur et par le promoteur à l’autorité compétente mentionnée à l’article L. 1123-12 ainsi qu’au comité de protection des personnes compétent. Dans ce cas, le comité s’assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu’elles confirment leur consentement.

“ Sans préjudice de l’article L. 1123-9, lorsqu’un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l’objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s’y prêtent, le promoteur et l’investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l’autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

“ Art. L. 1123-11. - L’autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.

“ En cas de risque pour la santé publique ou en cas d’absence de réponse du promoteur ou si l’autorité administrative compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en oeuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d’autorisation mentionnée à l’article L. 1123-8 ou ne respectent pas les dispositions du présent titre, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

“ Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l’autorité compétente ou une décision de suspension ou d’interdiction ne peut intervenir qu’après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.

“ Le promoteur avise l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 et le comité de protection des personnes compétent que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé. ”

XI. - Il est inséré, dans le même code, un article L. 1123-12 ainsi rédigé :

“ Art. L. 1123-12. - L'autorité compétente est l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les recherches portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, et le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

“ Lorsqu'une collection d'échantillons biologiques humains est constituée pour les seuls besoins d'une recherche biomédicale, elle est déclarée à l'autorité compétente pour cette recherche. ”

XII. - L'article L. 1123-14 est ainsi modifié :

1° Au deuxième alinéa, les mots : “ consultatifs ” et “ dans la recherche biomédicale ” sont supprimés et les mots : “ l'investigateur ” sont remplacés par les mots : “ le promoteur ” ;

2° Le troisième alinéa est ainsi rédigé :

“ 2° La durée des agréments des comités de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1 ; ”

3° Au quatrième alinéa, le mot : “ administrative ” est supprimé, les mots : “ lettre d'intention ” sont remplacés par les mots : “ demande d'autorisation ” et la référence : “ L. 1123-8 ” est remplacée par la référence : “ L. 1121-4 ” ;

4° Dans le dernier alinéa, les mots : “ consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ” sont remplacés par les mots : “ de protection des personnes ” ;

5° Il est complété par les 5° à 12° ainsi rédigés :

“ 5° Les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification de la recherche prévue par l'article L. 1123-9 ;

“ 6° Le délai dans lequel le promoteur fait part de ses observations à l'autorité compétente dans le cas prévu au deuxième alinéa de l'article L. 1123-11 ;

“ 7° La nature et le caractère de gravité des événements et des effets indésirables qui sont notifiés selon les dispositions de l'article L. 1123-10 ainsi que les modalités de cette notification ;

“ 8° Les modalités selon lesquelles le promoteur informe l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de l'arrêt de la recherche ;

“ 9° Les modalités d'évaluation prévues sur la base du référentiel d'évaluation des comités de protection des personnes élaboré par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et publié par arrêté du ministre chargé de la santé ;

“ 10° Les conditions dans lesquelles l'autorité compétente procède à l'information des autorités compétentes des autres États membres, de la Commission européenne et de l'Agence européenne du médicament, ainsi que le contenu des informations transmises ;

“ 11° Les délais dans lesquels le comité rend l'avis mentionné à l'article L. 1123-7 et l'autorité compétente délivre l'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ;

“ 12° Les modalités particulières applicables aux recherches biomédicales dont le promoteur est un organisme public de recherche, une université, un établissement public de santé ou un établissement de santé privé participant au service public hospitalier ou un établissement public portant sur :

“ - des médicaments bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 ou de

l'autorisation temporaire d'utilisation prévue au a de l'article L. 5121-12 ;

“ - des produits mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale ayant reçu le certificat mentionné à l'article L. 5211-3 ;

“ - des dispositifs médicaux ne disposant pas de ce certificat et autorisés à titre dérogatoire par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ”

Article 91

Le chapitre IV du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est abrogé.

Article 92

Le chapitre V du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° L'article L. 1125-1 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1125-1. - Ne peuvent être réalisées que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine, dans des hôpitaux des armées ou dans le centre de transfusion sanguine des armées, la greffe, l'administration ou la transfusion effectuées dans le cadre d'une recherche biomédicale portant sur les organes, les tissus, les cellules d'origine humaine, les spécialités pharmaceutiques ou tout autre médicament fabriqués industriellement de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou de thérapie cellulaire xénogénique, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1, les préparations de thérapie génique mentionnées au 12° de l'article L. 5121-1, les préparations de thérapie cellulaire xénogénique mentionnées au 13° de l'article L. 5121-1, ou les produits sanguins labiles. L'autorisation prévue à l'article L. 1123-8 vaut, le cas échéant pour la durée de la recherche et pour les produits en cause, autorisation selon les dispositions de l'article L. 1121-13.

“ Ces recherches biomédicales ne peuvent être mises en oeuvre qu'après autorisation expresse de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ” ;

2° L'article L. 1125-2 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1125-2. - L'utilisation à des fins thérapeutiques d'organes ou de tissus d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des médicaments n'est autorisée que dans le cadre de recherches biomédicales soumises aux dispositions du présent titre. Les recherches biomédicales portant sur l'utilisation thérapeutique de tels organes ou tissus chez l'être humain ne peuvent être mises en oeuvre qu'après autorisation expresse de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de l'Agence de la biomédecine. L'autorisation peut être assortie de conditions particulières, portant notamment sur la surveillance à long terme des patients. Le délai applicable à l'autorité compétente pour donner son autorisation et au comité de protection des personnes pour donner son avis est fixé par voie réglementaire.

“ Des règles de bonne pratique relatives au prélèvement, à la conservation, à la transformation, au transport et à l'utilisation des organes, tissus et cellules animaux sont préparées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de l'Agence de la biomédecine et homologuées par le ministre chargé de la santé.

“ Des arrêtés du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Agence de la biomédecine et de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments fixent :

“ 1° Les règles de bonne pratique relatives à la sélection, à la production et à l'élevage des animaux ;

“ 2° Les conditions sanitaires auxquelles doivent répondre les animaux dont proviennent les organes, tissus et cellules utilisés ;

“ 3° Les règles d'identification de ces animaux, organes, tissus et cellules permettant d'assurer la traçabilité des produits obtenus. ” ;

3° L'article L. 1125-3 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1125-3. - Ne peuvent être mises en oeuvre qu’après autorisation expresse de l’autorité compétente les recherches biomédicales portant sur des médicaments dont le principe actif contient des composants d’origine biologique humaine ou animale ou dans la fabrication duquel entrent de tels composants, sur des médicaments issus de procédés biotechnologiques mentionnés au 1 de l’annexe du règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l’autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne pour l’évaluation des médicaments et qui n’ont pas d’autorisation de mise sur le marché au sens de l’article L. 5121-8, sur des dispositifs médicaux incorporant des produits d’origine humaine ou animale, ou dans la fabrication desquels interviennent des produits d’origine humaine ou animale, sur des produits cosmétiques contenant des ingrédients d’origine animale dont la liste est fixée par voie réglementaire sur proposition de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou sur les produits mentionnés à l’article L. 5311-1 contenant des organismes génétiquement modifiés. Cette autorisation vaut, le cas échéant, autorisation selon les dispositions de l’article L. 533-3 du code de l’environnement. ” ;

4° L’article L. 1125-4 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1125-4. - Les modalités d’application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d’Etat. ” ;

5° L’article L. 1125-5 est abrogé.

Article 93

Le chapitre VI du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. - Dans le premier alinéa de l’article L. 1126-3, les mots : “ des articles L. 1121-4 à L. 1121-6 et du dernier alinéa de l’article L. 1122-1 ” sont remplacés par les mots : “ des articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et de l’article L. 1122-1-2 ”.

II. - L’article L. 1126-5 est ainsi modifié :

1° Les 1° à 3° sont ainsi rédigés :

“ 1° Sans avoir obtenu l’avis favorable d’un comité de protection des personnes et l’autorisation de l’autorité compétente conformément à l’article L. 1121-4 ;

“ 2° Dans des conditions contraires aux dispositions de l’article L. 1121-12 ;

“ 3° Dont la réalisation a été interdite ou suspendue par l’autorité compétente mentionnée à l’article L. 1123-12. ” ;

2° Au dernier alinéa, la référence : “ L. 1124-6 ” est remplacée par la référence : “ L. 1121-13 ”.

III. - L’article L. 1126-6 est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, les mots : “ à l’article L. 1121-7 ” sont remplacés par les mots : “ à l’article L. 1121-10 ” ;

2° Le deuxième alinéa est supprimé.

Article 94

A l’article 223-8 du code pénal, après le mot : “ tuteur ”, sont insérés les mots : “ ou d’autres personnes, autorités ou organes désignés pour consentir à la recherche ou pour l’autoriser, ”.

Article 95

L’article L. 1142-3 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1142-3. - Les dispositions de la présente section ne sont pas applicables au promoteur de recherche biomédicale, dont la responsabilité peut être engagée conformément au premier alinéa de l’article L. 1121-10 et

qui est soumis à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du même article.

“ Les personnes qui subissent des dommages dans le cadre de la recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits en application des deux premiers alinéas de l'article L. 1121-10 auprès des commissions régionales mentionnées aux sections 2, 3 et 4 du présent chapitre. Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées par l'office institué à l'article L. 1142-22, conformément aux dispositions du II de l'article L. 1142-1. Toutefois l'indemnisation n'est pas dans ce cas subordonnée au caractère de gravité prévu par ces dispositions. ”

Article 96

Le titre II du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Après l'article L. 5121-1, il est inséré un article L. 5121-1-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 5121-1-1. - On entend par médicament expérimental tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée. ” ;

2° A l'article L. 5124-1, les mots : “ médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme ” sont remplacés par les mots : “ médicaments expérimentaux ” ;

3° Au troisième alinéa de l'article L. 5126-1, après les mots : “ la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut être autorisée ”, sont insérés les mots : “ à titre exceptionnel ” ;

4° Au cinquième alinéa de l'article L. 5126-5, après les mots : “ ainsi que des dispositifs médicaux stériles ”, sont insérés les mots : “ et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 ” ;

5° L'article L. 5126-11 est ainsi modifié :

a) Dans le premier alinéa, les mots : “ d'essais ou d'expérimentations envisagés ” sont remplacés par les mots : “ de recherches biomédicales envisagées ” ;

b) A la fin du dernier alinéa, les mots : “ expérimentations ou essais ” sont remplacés par les mots : “ recherches biomédicales ” ;

6° Dans l'article L. 5126-12, les mots : “ d'essais ou d'expérimentations envisagés ” sont remplacés par les mots : “ de recherches biomédicales envisagées ” ;

7° Dans le dernier alinéa de l'article L. 5211-3, les mots : “ d'essais cliniques ” sont remplacés par les mots : “ de recherches biomédicales ” et les mots : “ des essais ” sont remplacés par les mots : “ des recherches ”.

Article 97

I. - A la fin du deuxième alinéa de l'article L. 1221-8-1 du code de la santé publique, la référence à l'article L. 1121-7 est remplacée par la référence à l'article L. 1121-10.

II. - Au troisième alinéa de l'article L. 1221-8-1 du même code, les mots : “ consultatif de protection des personnes mentionné à l'article L. 1243-3 ” sont remplacés par les mots : “ mentionné au troisième alinéa de l'article L. 1243-3 ”.

III. - L'article L. 1241-6 du code de la santé publique dans sa rédaction antérieure à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique est abrogé.

IV. - Au troisième alinéa de l'article L. 1243-3 du même code, les mots : “ consultatif de protection des personnes ” sont supprimés.

V. - Dans le deuxième alinéa (1°) du II de l'article 39 de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, les mots : " n° 96-312 du 12 avril 1996 " sont remplacés par les mots : " n° 2004-192 du 27 février 2004 ".

Chapitre III

Formation médicale continue

Article 98

I. - L'article L. 4133-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

" Art. L. 4133-1. - La formation médicale continue a pour objectif le perfectionnement des connaissances et l'amélioration de la qualité des soins et du mieux-être des patients, notamment dans le domaine de la prévention, ainsi que l'amélioration de la prise en compte des priorités de santé publique.

" La formation médicale continue constitue une obligation pour les médecins exerçant à titre libéral, les médecins salariés non hospitaliers ainsi que pour les personnels mentionnés à l'article L. 6155-1.

" Les professionnels de santé visés au deuxième alinéa du présent article sont tenus de transmettre au conseil régional de la formation médicale continue mentionné à l'article L. 4133-4 les éléments justifiant de leur participation à des actions de formations agréées, à des programmes d'évaluation réalisés par un organisme agréé, ou attestant qu'ils satisfont, à raison de la nature de leur activité, au respect de cette obligation.

" Le respect de cette obligation fait l'objet d'une validation.

" Peut obtenir un agrément toute personne morale de droit public ou privé, à caractère lucratif ou non, dès lors qu'elle répond aux critères fixés par les conseils nationaux mentionnés à l'article L. 4133-2. "

II. - Le 4° de l'article L. 4133-2 du même code est ainsi rédigé :

" 4° De fixer les règles que suivent les conseils régionaux pour valider le respect de l'obligation de formation médicale continue. Ces règles sont homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé ; "

III. - L'article L. 4133-3 du même code est ainsi modifié :

1° Dans le premier alinéa, après les mots : " l'ordre des médecins, ", sont insérés les mots : " du service de santé des armées, " ;

2° Le dernier alinéa est ainsi rédigé :

" Le comité de coordination de la formation médicale continue est chargé d'assurer la cohérence des missions des conseils nationaux prévus aux articles L. 4133-2 et L. 6155-2. Il est composé à parts égales de représentants désignés par ces conseils. Il comporte en outre des représentants du ministre chargé de la santé et des représentants du ministre chargé de l'enseignement supérieur. "

IV. - L'article L. 4133-4 du même code est ainsi rédigé :

" Art. L. 4133-4. - Le conseil régional de la formation médicale continue des médecins libéraux, des médecins salariés non hospitaliers et des personnels mentionnés à l'article L. 6155-1 a pour mission :

" 1° De déterminer les orientations régionales de la formation médicale continue en cohérence avec celles fixées au plan national ;

" 2° De valider, tous les cinq ans, le respect de l'obligation de formation définie à l'article L. 4133-1 ;

" 3° De formuler des observations et des recommandations en cas de non-respect de cette obligation.

" Pour les missions mentionnées aux 2° et 3°, le conseil régional peut déléguer ses pouvoirs à des sections

constituées en son sein et qui se prononcent en son nom.

“ Le conseil régional adresse chaque année un rapport sur ses activités aux conseils nationaux des médecins libéraux, des médecins salariés non hospitaliers et des personnels mentionnés à l’article L. 6155-1. Ce rapport est rendu public. ”

V. - L’article L. 4133-5 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4133-5. - Le conseil régional mentionné à l’article L. 4133-4 regroupe, pour chaque région, des représentants des mêmes catégories que celles composant les conseils nationaux.

“ Les membres de ce conseil sont nommés, sur proposition des organismes qu’ils représentent, par le représentant de l’Etat dans la région. La durée du mandat des membres du conseil régional est de cinq ans. Un président est nommé au sein de chaque conseil par le représentant de l’Etat dans la région, parmi les membres du conseil.

“ Les conseils régionaux peuvent se regrouper en conseils interrégionaux, dont les membres sont nommés par les représentants de l’Etat dans les régions intéressées. ”

VI. - L’article L. 4133-7 du même code devient l’article L. 4133-6.

VII. - L’article L. 4133-7 du même code est ainsi rétabli :

“ Art. L. 4133-7. - Un décret en Conseil d’Etat fixe les modalités d’application du présent chapitre, notamment la composition des conseils nationaux et du conseil régional de la formation médicale continue, ainsi que le conseil régional compétent pour Saint-Pierre-et-Miquelon, les principes généraux que devront appliquer les conseils nationaux pour fixer les critères d’agrément des organismes formateurs, les modalités d’organisation de la validation de l’obligation de formation. ”

VIII. - L’article L. 4133-8 du même code est abrogé.

IX. - Dans l’article L. 6155-1 du même code, après les mots : “ établissements publics de santé, ”, sont insérés les mots : “ dans les hôpitaux des armées, ”.

X. - Dans la première phrase du premier alinéa de l’article L. 6155-2 du même code, après les mots : “ l’ordre des pharmaciens, ”, sont insérés les mots : “ du service de santé des armées, ”.

XI. - L’article L. 6155-3 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 6155-3. - La validation de l’obligation de formation des personnels mentionnés à l’article L. 6155-1 est effectuée par le conseil régional mentionné à l’article L. 4133-4. ”

XII. - L’article L. 6155-5 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 6155-5. - Les modalités d’application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d’Etat, notamment la composition du conseil national mentionné à l’article L. 6155-2. ”

Article 99

I. - Après le chapitre II du titre IV du livre Ier de la quatrième partie du code de la santé publique, il est inséré un chapitre III ainsi rédigé :

“ Chapitre III

“ Formation continue

“ Art. L. 4143-1. - La formation continue a pour finalité le perfectionnement des connaissances et l’amélioration de la qualité des soins.

“ La formation continue est obligatoire pour tout chirurgien-dentiste en exercice.

“ L’obligation de formation est satisfaite notamment par tout moyen permettant d’évaluer les compétences et les pratiques professionnelles.

“ Les conditions de mise en oeuvre de la formation continue de la profession de chirurgien-dentiste sont fixées par décret en Conseil d’Etat. ”

II. - Après le chapitre II du titre V du livre Ier de la quatrième partie du même code, il est inséré un chapitre III ainsi rédigé :

“ Chapitre III

“ Formation continue

“ Art. L. 4153-1. - La formation continue a pour finalité le perfectionnement des connaissances et l’amélioration de la qualité des soins.

“ La formation continue est obligatoire pour toutes les sages-femmes en exercice.

“ L’obligation de formation est satisfaite notamment par tout moyen permettant d’évaluer les compétences et les pratiques professionnelles.

“ Les conditions de mise en oeuvre de la formation continue de la profession de sage-femme sont fixées par décret en Conseil d’Etat. ”

III. - Le titre IV du livre II de la quatrième partie du même code est ainsi modifié :

1° Le chapitre II devient le chapitre III et les articles L. 4242-1 et L. 4242-2 deviennent les articles L. 4243-1 et L. 4243-2 ;

2° Après le chapitre Ier, il est rétabli un chapitre II ainsi rédigé :

“ Chapitre II

“ Formation continue

“ Art. L. 4242-1. - La formation continue a pour finalité le perfectionnement des connaissances et l’amélioration de la qualité des soins.

“ La formation continue est obligatoire pour les préparateurs en pharmacie.

“ L’obligation de formation est satisfaite notamment par tout moyen permettant d’évaluer les compétences et les pratiques professionnelles.

“ Les conditions de mise en oeuvre de la formation continue de la profession de préparateur en pharmacie sont fixées par décret en Conseil d’Etat. ” ;

3° A la fin du premier alinéa de l’article L. 4241-9 et à la fin de l’article L. 4243-2, la référence : “ L. 4242-1 ” est remplacée par la référence : “ L. 4243-1 ”.

IV. - Le titre VIII du livre III de la quatrième partie du même code est ainsi modifié :

1° Le chapitre unique devient le chapitre Ier et son intitulé est ainsi rédigé : “ Dispositions diverses applicables aux auxiliaires médicaux ” ;

2° Il est complété par un chapitre II ainsi rédigé :

“ Chapitre II

“ Formation continue

“ Art. L. 4382-1. - La formation continue a pour finalité le perfectionnement des connaissances et l'amélioration de la qualité des soins.

“ La formation continue est obligatoire pour toutes les personnes mentionnées au présent livre.

“ L'obligation de formation est satisfaite notamment par tout moyen permettant d'évaluer les compétences et les pratiques professionnelles.

“ Les conditions de mise en oeuvre de la formation continue des professions de santé visées au présent article sont fixées par décret en Conseil d'Etat. ”

Article 100

Le chapitre VI du titre III du livre II de la quatrième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. - L'article L. 4236-1 est ainsi modifié :

1° Dans le premier alinéa, les mots : “ l'entretien et le perfectionnement des connaissances ” sont remplacés par les mots : “ le perfectionnement des connaissances et l'amélioration du service rendu aux patients ” ;

2° Le même alinéa est complété par les mots : “ ainsi que pour les pharmaciens mentionnés à l'article L. 4222-7 ” ;

3° Le troisième alinéa est supprimé.

II. - L'article L. 4236-2 est ainsi modifié :

1° Dans le premier alinéa, les mots : “ , doté de la personnalité morale, ” sont supprimés ;

2° Le 2° est ainsi rédigé :

“ 2° D'agrée les organismes intervenant dans le domaine de la formation ; ” ;

3° Dans le 4°, qui devient le 3°, les mots : “ et les conditions de saisine des instances disciplinaires de l'ordre national des pharmaciens en cas de manquement à cette obligation ” sont supprimés ;

4° Le 5° devient le 4° et, après ce 4°, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ Des représentants du Conseil national de la formation pharmaceutique continue, à raison d'un représentant de chacun des organismes et institutions composant le conseil, et le comité de coordination mentionné à l'article L. 4133-3 se réunissent au moins trois fois par an en vue, notamment, de se concerter et d'échanger des informations sur les actions mises en oeuvre et à conduire au sein du conseil et des conseils nationaux de la formation médicale continue prévus aux articles L. 4133-2 et L. 6155-2. ”

III. - L'article L. 4236-3 est ainsi modifié :

1° A la fin de la première phrase du deuxième alinéa, les mots : “ quatre ans ” sont remplacés par les mots : “ cinq ans ” ;

2° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Le Conseil national de la formation pharmaceutique continue peut s'organiser en sections permettant de prendre en compte la spécificité de l'exercice des pharmaciens cités à l'article L. 4236-1. ”

IV. - 1. L'article L. 4236-4 devient l'article L. 4236-6 et est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4236-6. - Un décret en Conseil d'Etat détermine les modalités d'application du présent chapitre, notamment les principes généraux que devra appliquer le Conseil national pour fixer les critères d'agrément des organismes formateurs, la composition du Conseil national et du conseil régional ou interrégional de la formation pharmaceutique continue, les modalités de fonctionnement du Conseil national et du conseil régional ou interrégional, ainsi que les modalités d'organisation de la validation de l'obligation de formation. ”

2. Il est rétabli un article L. 4236-4 et il est inséré un article L. 4236-5 ainsi rédigés :

“ Art. L. 4236-4. - Des conseils régionaux ou interrégionaux de la formation pharmaceutique continue des pharmaciens mentionnés à l'article L. 4236-1 ont pour mission :

“ 1° De déterminer les orientations régionales ou interrégionales de la formation continue en cohérence avec celles fixées au plan national ;

“ 2° De valider, tous les cinq ans, le respect de l'obligation de formation définie à l'article L. 4236-1 ;

“ 3° De formuler des observations et des recommandations en cas de non-respect de cette obligation.

“ Le conseil régional ou interrégional adresse chaque année un rapport sur ses activités au Conseil national de la formation pharmaceutique continue mentionné à l'article L. 4236-2.

“ Art. L. 4236-5. - Le conseil régional mentionné à l'article L. 4236-4 regroupe, pour chaque région, des représentants des mêmes catégories que celles composant le Conseil national.

“ Les membres de ce conseil sont nommés, sur proposition des organismes qu'ils représentent, par le représentant de l'Etat dans la région. La durée du mandat des membres du conseil régional est de cinq ans. Un président est nommé au sein de chaque conseil par le représentant de l'Etat dans la région, parmi les membres du conseil.

“ Lorsque le conseil est interrégional, ses membres et son président sont nommés, dans les mêmes conditions, par le ministre chargé de la santé. ”

TITRE VI

DISPOSITIONS DIVERSES

Article 101

I. - La deuxième phrase du premier alinéa de l'article L. 2122-1 du code de la santé publique est remplacée par deux phrases ainsi rédigées :

“ La déclaration de grossesse peut être effectuée par une sage-femme. Lorsque, à l'issue du premier examen prénatal, la sage-femme constate une situation ou des antécédents pathologiques, elle adresse la femme enceinte à un médecin. ”

II. - Après le premier alinéa de l'article L. 4151-1 du même code, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ L'examen postnatal peut être pratiqué par une sage-femme si la grossesse a été normale et si l'accouchement a été eutocique. ”

Article 102

I. - L'article L. 5134-1 du code de la santé publique est complété par un III ainsi rédigé :

“ III. - Les sages-femmes sont habilitées à prescrire une contraception hormonale dans les suites de couches, lors de l'examen postnatal et après une interruption volontaire de grossesse. ”

II. - A l'article L. 5434-2 du même code, les mots : “ premier alinéa du II ” sont remplacés par les mots : “

premier alinéa du II et du III ”.
Article 103

L'article L. 4151-2 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4151-2. - Les sages-femmes sont autorisées à pratiquer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé. ”

Article 104

I. - L'article L. 4151-3 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4151-3. - En cas de pathologie maternelle, foetale ou néonatale pendant la grossesse, l'accouchement ou les suites de couches, et en cas d'accouchement dystocique, la sage-femme doit faire appel à un médecin. Les sages-femmes peuvent pratiquer les soins prescrits par un médecin en cas de grossesse ou de suites de couches pathologiques. ”

II. - L'article L. 4151-4 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4151-4. - Les sages-femmes peuvent prescrire les examens strictement nécessaires à l'exercice de leur profession. Elles peuvent également prescrire les médicaments d'une classe thérapeutique figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ”

Article 105

L'article L. 631-1 du code de l'éducation est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après le mot : “ odontologiques ”, sont insérés les mots : “ , de sage-femme ” ;

2° Après le deuxième alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ Des étudiants admis à poursuivre des études médicales, odontologiques ou pharmaceutiques à la suite des épreuves de classement de fin de première année du premier cycle peuvent être admis à suivre la formation de sage-femme. Leur nombre ainsi que les conditions de leur admission sont fixés par arrêté du ministre chargé de l'enseignement supérieur et du ministre chargé de la santé. ”

Article 106

L'article L. 4151-6 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : “ Espace économique européen ”, sont insérés les mots : “ effectuant leur formation en France ” et les mots : “ ayant validé les trois premières années de formation ” sont supprimés ;

2° A la fin du second alinéa, les mots : “ du présent article ” sont remplacés par les mots : “ de l'alinéa précédent, notamment le niveau d'études exigé, la durée maximale des autorisations et les conditions de leur prorogation ”.

Article 107

Le dernier alinéa de l'article L. 4151-7 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Les conditions d'admission dans les écoles de sages-femmes sont fixées par les dispositions de l'article L. 631-1 du code de l'éducation. ”

Article 108

I. - L'article L. 4391-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ La profession de masseur-kinésithérapeute est uniquement représentée au sein de l'assemblée

interprofessionnelle au niveau régional et national. ”

II. - L'article L. 4321-10 du même code est ainsi modifié :

1° Le deuxième alinéa est supprimé ;

2° Le troisième alinéa est remplacé par trois alinéas ainsi rédigés :

“ Un masseur-kinésithérapeute ne peut exercer sa profession, à l'exception de ceux qui relèvent du service de santé des armées, que :

“ 1° Si ses diplômes, certificats, titres ou autorisation ont été enregistrés conformément au premier alinéa ;

“ 2° S'il est inscrit sur le tableau tenu par l'ordre. ”

III. - Dans le chapitre Ier du titre II du livre III de la quatrième partie du même code, les articles L. 4321-13 à L. 4321-19 sont ainsi rétablis et les articles L. 4321-20 et L. 4321-21 ainsi rédigés :

“ Art. L. 4321-13. - L'ordre des masseurs-kinésithérapeutes regroupe obligatoirement tous les masseurs-kinésithérapeutes habilités à exercer leur profession en France, à l'exception des masseurs-kinésithérapeutes relevant du service de santé des armées.

“ Art. L. 4321-14. - L'ordre des masseurs-kinésithérapeutes veille au maintien des principes de moralité et de probité indispensables à l'exercice de la masso-kinésithérapie et à l'observation, par tous ses membres, des droits, devoirs et obligations professionnels, ainsi que des règles édictées par le code de déontologie prévu à l'article L. 4321-21.

“ Il assure la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession de masseur-kinésithérapeute.

“ Il peut organiser toute oeuvre d'entraide au bénéfice de ses membres et de leurs ayants droit.

“ Il peut être consulté par le ministre chargé de la santé, notamment sur les questions relatives à l'exercice de la profession de masseur-kinésithérapeute.

“ Il accomplit sa mission par l'intermédiaire des conseils départementaux, des conseils régionaux et du conseil national de l'ordre.

“ Art. L. 4321-15. - Le Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes est composé de membres élus parmi les masseurs-kinésithérapeutes exerçant à titre libéral et parmi les masseurs-kinésithérapeutes exerçant à titre salarié ainsi que, avec voix consultative, d'un représentant du ministre chargé de la santé.

“ Le Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes comporte, en son sein, une chambre disciplinaire nationale présidée par un magistrat de la juridiction administrative et composée de membres élus parmi les masseurs-kinésithérapeutes exerçant à titre libéral et de masseurs-kinésithérapeutes exerçant à titre salarié.

“ Cette chambre est saisie en appel des décisions des chambres disciplinaires de première instance.

“ Lorsque les litiges concernent les relations entre professionnels et usagers, la chambre disciplinaire s'adjoint deux représentants des usagers désignés par le ministre chargé de la santé.

“ Art. L. 4321-16. - Le conseil national fixe le montant de la cotisation qui doit être versée à l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes par chaque personne physique ou morale inscrite au tableau. Il détermine également les quotités de cette cotisation qui seront attribuées à l'échelon départemental, régional et national.

“ Le conseil national gère les biens de l'ordre et peut créer ou subventionner les oeuvres intéressant la profession ainsi que les oeuvres d'entraide.

“ Il surveille la gestion des conseils départementaux, qui doivent l'informer préalablement de la création et lui rendre compte de la gestion de tous les organismes dépendant de ces conseils.

“ Il verse aux conseils départementaux une somme destinée à assurer une harmonisation de leurs charges sur le plan national.

“ Art. L. 4321-17. - Dans chaque région, un conseil régional de l’ordre des masseurs-kinésithérapeutes assure les fonctions de représentation de la profession dans la région et de coordination des conseils départementaux.

“ Il organise et participe à des actions d’évaluation des pratiques de ces professionnels, en liaison avec le conseil national de l’ordre et avec l’Agence nationale d’accréditation et d’évaluation en santé. Dans ce cadre, le conseil régional a recours à des professionnels habilités à cet effet par le conseil national de l’ordre sur proposition de l’Agence nationale d’accréditation et d’évaluation en santé.

“ Le conseil régional comprend en son sein une chambre disciplinaire de première instance, présidée par un magistrat de l’ordre administratif. Cette chambre dispose, en ce qui concerne les masseurs-kinésithérapeutes, des attributions des chambres disciplinaires de première instance des ordres des professions médicales.

“ Lorsque les litiges concernent les relations entre professionnels et usagers, la chambre disciplinaire s’adjoit deux représentants des usagers désignés par le ministre chargé de la santé.

“ Art. L. 4321-18. - Dans chaque département, le conseil départemental de l’ordre exerce, sous le contrôle du conseil national, les attributions générales de l’ordre, énumérées à l’article L. 4321-14.

“ Il statue sur les inscriptions au tableau.

“ Il autorise le président de l’ordre à ester en justice, à accepter tous dons et legs à l’ordre, à transiger ou compromettre, à consentir toutes aliénations ou hypothèques et à contracter tous emprunts.

“ En aucun cas, il n’a à connaître des actes, des attitudes, des opinions politiques ou religieuses des membres de l’ordre.

“ Il peut créer, avec les autres conseils départementaux de l’ordre et sous le contrôle du conseil national, des organismes de coordination.

“ Il diffuse auprès des professionnels les règles de bonnes pratiques.

“ Le conseil départemental est composé de membres élus parmi les masseurs-kinésithérapeutes exerçant à titre libéral et parmi les masseurs-kinésithérapeutes exerçant à titre salarié.

“ Les dispositions de l’article L. 4123-2 sont applicables au conseil départemental de l’ordre des masseurs-kinésithérapeutes.

“ Art. L. 4321-19. - Les dispositions des articles L. 4113-5, L. 4113-6, L. 4113-8 à L. 4113-14, L. 4122-3, L. 4123-15 à L. 4123-17, L. 4124-1 à L. 4124-11, L. 4125-1, L. 4126-1 à L. 4126-7, L. 4132-6 et L. 4132-9 sont applicables aux masseurs-kinésithérapeutes.

“ Art. L. 4321-20. - Un décret en Conseil d’Etat détermine les modalités d’application des dispositions des articles L. 4321-15 à L. 4321-19, notamment la représentation des professionnels dans les instances ordinales en fonction du mode d’exercice et des usagers dans les chambres disciplinaires ainsi que l’organisation de la procédure disciplinaire préalable à la saisine des chambres disciplinaires.

“ Art. L. 4321-21. - Un décret en Conseil d’Etat, pris après avis du Conseil national de l’ordre des masseurs-kinésithérapeutes, fixe les règles du code de déontologie des masseurs-kinésithérapeutes. Ces dispositions se limitent aux droits et devoirs déontologiques et éthiques de la profession à l’égard de ses membres, des autres professionnels de santé et à l’égard des patients.

“ Les dispositions de l’article L. 4398-1 ne sont pas applicables aux masseurs-kinésithérapeutes. ”

Article 109

Le code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1° L'article L. 145-5-1 est ainsi modifié :

a) Au premier alinéa, après les mots : “ à l'occasion des soins dispensés aux assurés sociaux, ”, sont insérés les mots : “ à l'exception de ceux relevés à l'encontre des masseurs-kinésithérapeutes, ” ;

b) Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Les fautes, abus, fraudes et tous faits intéressant l'exercice de la profession relevés à l'encontre des masseurs-kinésithérapeutes à l'occasion des soins dispensés aux assurés sociaux, sont soumis en première instance à une section de la chambre disciplinaire de première instance des masseurs-kinésithérapeutes dite “section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance et, en appel, à une section de la chambre disciplinaire nationale du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes dite “section des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes ” ;

2° Le premier alinéa de l'article L. 145-5-2 est ainsi rédigé :

“ Les sanctions susceptibles d'être prononcées par la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance du conseil mentionné à l'article L. 4391-1 du code de la santé publique, par la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du même conseil, par la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance des masseurs-kinésithérapeutes ou par la section spéciale des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes sont : ” ;

3° La première phrase du premier alinéa de l'article L. 145-5-3 est ainsi rédigée :

“ Les sanctions prévues aux 1° et 2° de l'article L. 145-5-2 entraînent la privation de faire partie des instances nationales ou régionales du conseil mentionné à l'article L. 4391-1 du code de la santé publique ; ainsi que du conseil départemental, du conseil régional ou interrégional ou du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes, pendant une durée de trois ans ” ;

4° L'article L. 145-5-4 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 145-5-4. - Tout professionnel qui contrevient aux décisions de l'assemblée interprofessionnelle du conseil mentionné à l'article L. 4191-1 du code de la santé publique, de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance ou de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du même conseil, ou du conseil régional ou interrégional, de la section disciplinaire du conseil national, de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance et de la section des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes, en donnant des soins à un assuré social alors qu'il est privé du droit de le faire, est tenu de rembourser à l'organisme de sécurité sociale le montant de toutes les prestations que celui-ci a été amené à payer audit assuré social du fait des soins que le professionnel de santé a donnés. ” ;

5° L'article L. 145-5-5 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 145-5-5. - Les décisions rendues par les sections des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du conseil mentionné à l'article L. 4391-1 du code de la santé publique ou par les sections des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes ne sont susceptibles de recours que devant le Conseil d'Etat, par la voie du recours en cassation. ” ;

6° L'article L. 145-7-1 est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

“ La section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes est une juridiction. Elle est présidée par un membre du corps des tribunaux administratifs et des cours administratives d'appel en activité, nommé par le vice-président du Conseil d'Etat au vu des propositions du président de la cour administrative d'appel dans le ressort duquel se trouve le siège du conseil régional ou interrégional. Le cas échéant, deux présidents suppléants peuvent être nommés dans les mêmes conditions.

“ Elle comprend un nombre égal d'assesseurs membres de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes et d'assesseurs représentants des organismes de sécurité sociale, dont au moins un praticien conseil, nommés par l'autorité compétente de l'Etat. Les assesseurs membres de l'ordre sont désignés par le conseil régional ou interrégional de

l'ordre en son sein. ” ;

7° L'article L. 145-7-2 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 145-7-2. - La section des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du conseil et la section des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes sont chacune présidées par un conseiller d'Etat nommé en même temps qu'un ou plusieurs conseillers d'Etat suppléants, par le garde des sceaux, ministre de la justice. Elles comprennent un nombre égal d'assesseurs membres du conseil ou membre de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes et d'assesseurs praticiens conseils, représentant des organismes de sécurité sociale, nommés par l'autorité compétente de l'Etat sur proposition de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés.

“ Les assesseurs membres du conseil sont désignés par la chambre disciplinaire nationale du conseil parmi les membres et anciens membres de la chambre. Les assesseurs membres de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes sont désignés par le Conseil national de l'ordre en son sein.

“ La section des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du conseil siège en formation différente selon les professions concernées. ”

8° L'article L. 145-7-3 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 145-7-3. - Les membres de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance ou de la chambre disciplinaire nationale du conseil et les membres de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance ou du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes ne peuvent siéger à raison de faits dont ils auraient eu à connaître en qualité de membres de la chambre disciplinaire. ”

9° L'article L. 145-9-1 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 145-9-1. - La procédure devant la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance du conseil mentionné à l'article L. 4391-1 du code de la santé publique, devant la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du même conseil, devant la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance et devant la section des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes est contradictoire. ” ;

10° L'article L. 145-9-2 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 145-9-2. - Le président de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance du conseil mentionné à l'article L. 4391-1 du code de la santé publique, le président de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire nationale du même conseil, le président de la section des assurances sociales de la chambre disciplinaire de première instance et le président de la section des assurances sociales du Conseil national de l'ordre des masseurs-kinésithérapeutes peuvent, par ordonnance, donner acte des désistements, rejeter une requête ne relevant manifestement pas de la compétence de leur juridiction, constater qu'il n'y a pas lieu de statuer sur une requête, rejeter les conclusions entachées d'une irrecevabilité manifeste non susceptible d'être couverte en cours d'instance et statuer sur les requêtes qui ne présentent plus à juger de questions autres que la condamnation prévue à l'article L. 761-1 du code de justice administrative, la charge des dépens ou la fixation des dates d'exécution des sanctions mentionnées à l'article L. 145-5-2. ”

Article 110

I. - Le troisième alinéa de l'article L. 4322-2 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Nul ne peut exercer la profession de pédicure-podologue si ses diplômes, certificats, titres ou autorisation n'ont été enregistrés conformément au premier alinéa et s'il n'est inscrit au tableau tenu par l'ordre. Cette disposition n'est pas applicable aux pédicures-podologues qui relèvent du service de santé des armées. ”

II. - Les articles L. 4322-6 à L. 4322-14 du même code sont ainsi rétablis :

“ Art. L. 4322-6. - L'ordre des pédicures-podologues regroupe obligatoirement tous les pédicures-podologues habilités à exercer leur profession en France, à l'exception des pédicures-podologues relevant du service de santé

des armées.

“ Art. L. 4322-7. - L'ordre des pédicures-podologues assure la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession, veille au maintien des principes de moralité et à l'observation, par tous ses membres, des droits, devoirs et obligations professionnels, ainsi que des règles édictées par le code de déontologie prévu à l'article L. 4322-14.

“ Il peut organiser toute oeuvre d'entraide au bénéfice de ses membres et de leurs ayants droit. Il peut être consulté par le ministre chargé de la santé, notamment sur les questions relatives à l'exercice de la profession de pédicure-podologue. Il accomplit sa mission par l'intermédiaire des conseils régionaux et du conseil national de l'ordre.

“ Art. L. 4322-8. - Le Conseil national de l'ordre des pédicures-podologues est composé de membres élus parmi les pédicures-podologues exerçant à titre libéral et parmi les pédicures-podologues exerçant à titre salarié ainsi que, avec voix consultative, d'un représentant du ministre chargé de la santé.

“ Le Conseil national de l'ordre des pédicures-podologues comporte, en son sein, une chambre disciplinaire nationale présidée par un magistrat de la juridiction administrative.

“ Cette chambre est saisie en appel des décisions des chambres disciplinaires de première instance.

“ Lorsque les litiges concernent les relations entre professionnels et usagers, la chambre disciplinaire s'adjoit deux représentants des usagers désignés par le ministre chargé de la santé.

“ Art. L. 4322-9. - Le conseil national fixe le montant de la cotisation qui doit être versée à l'ordre des pédicures-podologues par chaque personne physique ou morale inscrite au tableau. Il détermine également les quotités de cette cotisation qui seront attribuées à l'échelon régional et national.

“ Le conseil national gère les biens de l'ordre et peut créer ou subventionner les oeuvres intéressant la profession, ainsi que les oeuvres d'entraide. Il surveille la gestion des conseils régionaux qui doivent l'informer préalablement de la création et lui rendre compte de la gestion de tous les organismes dépendant de ces conseils. Il verse aux conseils régionaux une somme destinée à assurer une harmonisation de ces conseils. Il verse aux conseils régionaux une somme destinée à assurer une harmonisation de leurs charges sur le plan national.

“ Art. L. 4322-10. - Dans chaque région, un conseil régional de l'ordre des pédicures-podologues assure les fonctions de représentation de la profession dans la région. Le conseil régional exerce, sous le contrôle du conseil national, les attributions générales de l'ordre suivantes : il statue sur les inscriptions au tableau, il autorise le président de l'ordre à ester en justice, à accepter tous dons et legs à l'ordre, à transiger ou compromettre, à consentir toutes aliénations ou hypothèques et à contracter tous emprunts. En aucun cas, il n'a à connaître des actes, des attitudes, des opinions politiques ou religieuses des membres de l'ordre. Il peut créer avec les autres conseils régionaux de l'ordre et sous le contrôle du conseil national, des organismes de coordination. Il diffuse auprès des professionnels les règles de bonnes pratiques.

“ Il organise des actions d'évaluation des pratiques de ces professionnels en liaison avec le conseil national de l'ordre et avec l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé qui élabore ou valide les méthodes et les référentiels d'évaluation. Pour l'exercice de cette mission, le conseil régional a recours à des professionnels habilités à cet effet par l'agence. Les professionnels habilités procèdent à la demande des professionnels intéressés à des évaluations individuelles ou collectives des pratiques.

“ Le conseil régional est composé de membres élus parmi les pédicures-podologues exerçant à titre libéral et parmi les pédicures-podologues exerçant à titre salarié.

“ Le conseil régional comprend en son sein une chambre disciplinaire de première instance, présidée par un magistrat de l'ordre administratif. Cette chambre dispose en ce qui concerne les pédicures-podologues des attributions que le conseil régional de l'ordre des médecins détient pour les chambres disciplinaires de première instance.

“ Lorsque les litiges concernent les relations entre professionnels et usagers, la chambre disciplinaire s'adjoit deux représentants des usagers désignés par le ministre chargé de la santé.

“ Les dispositions de l’article L. 4123-2 sont applicables au conseil régional de l’ordre des pédicures-podologues.

“ Art. L. 4322-11. - Il peut être fait appel des décisions d’un conseil régional de l’ordre des pédicures-podologues devant la section disciplinaire élue au sein du conseil régional de l’ordre des pédicures-podologues.

“ Art. L. 4322-12. - Les dispositions des articles L. 4113-5, L. 4113-6, L. 4113-8 à L. 4113-14, L. 4122-3, L. 4123-15 à L. 4123-17, L. 4124-1 à L. 4124-11, L. 4125-1, L. 4126-1 à L. 4126-7, L. 4132-6 et L. 4132-9 sont applicables aux pédicures-podologues.

“ Art. L. 4322-13. - Un décret en Conseil d’Etat détermine les modalités d’application de dispositions des articles L. 4322-1 à L. 4322-12, notamment la représentation des professionnels dans les instances ordinales en fonction du mode d’exercice dans les chambres disciplinaires ainsi que l’organisation de la procédure disciplinaire préalable à la saisine des chambres disciplinaires.

“ Art. L. 4322-14. - Un décret en Conseil d’Etat, pris après avis du Conseil national de l’ordre des pédicures-podologues, fixe les règles du code de déontologie des pédicures-podologues. Ces dispositions se limitent aux droits et devoirs déontologiques et éthiques de la profession à l’égard des patients. Les dispositifs de l’article L. 4398-1 ne sont pas applicables aux pédicures-podologues. ”

III. - L’article L. 4391-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ La profession de pédicure-podologue est uniquement représentée au sein de l’assemblée interprofessionnelle au niveau régional et national. ”

IV. - Les dispositions de l’article 109 concernant les masseurs-kinésithérapeutes et relatives aux articles L. 145-5-1, L. 145-5-2, L. 145-5-3, L. 145-5-4, L. 145-5-5, L. 145-7-1, L. 145-7-2, L. 145-7-3, L. 145-9-1 et L. 145-9-2 du code de la sécurité sociale s’appliquent aux pédicures-podologues.
Article 111

I. - Le chapitre II du titre III du livre Ier de la première partie du code de la santé publique devient le chapitre III, et les articles L. 1132-1 à L. 1132-5 deviennent les articles L. 1133-1 à L. 1133-5.

II. - Le chapitre II du titre III du livre Ier de la première partie du même code est ainsi rétabli :

“ Chapitre II

“ Profession de conseiller en génétique

“ Art. L. 1132-1. - Le conseiller en génétique, sur prescription médicale et sous la responsabilité d’un médecin qualifié en génétique, participe au sein d’une équipe pluridisciplinaire :

“ 1° A la délivrance des informations et conseils aux personnes et à leurs familles susceptibles de faire l’objet ou ayant fait l’objet d’un examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales défini à l’article L. 1131-1, ou d’une analyse aux fins du diagnostic prénatal défini à l’article L. 2131-1 ;

“ 2° A la prise en charge médico-sociale, psychologique et au suivi des personnes pour lesquelles cet examen ou cette analyse est préconisé ou réalisé.

“ La profession de conseiller en génétique est exercée dans les établissements de santé publics et privés participant au service public hospitalier autorisés à pratiquer des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales ou des activités de diagnostic prénatal, ainsi que dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

“ Art. L. 1132-2. - Les modalités d’application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d’Etat, et notamment :

“ 1° Les conditions de formation, de diplôme et d’expérience nécessaires pour exercer la profession de conseiller

en génétique ; les conditions reconnues équivalentes et le régime d'autorisations dérogatoires délivrées par le ministre chargé de la santé ;

“ 2° Les conditions d'exercice et les règles professionnelles. ”

III. - Le chapitre III du titre III du livre Ier de la première partie du même code, tel qu'il résulte du I, est complété par cinq articles L. 1133-7 à L. 1133-11 ainsi rédigés :

“ Art. L. 1133-7. - Les conseillers en génétique et les étudiants se préparant à la profession sont tenus au secret professionnel dans les conditions et sous les peines énoncées aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

“ Art. L. 1133-8. - L'exercice illégal de la profession de conseiller en génétique est puni de six mois d'emprisonnement et de 7 500 EUR d'amende.

“ Art. L. 1133-9. - Les personnes morales peuvent être déclarées pénalement responsables, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, des infractions prévues à l'article L. 1133-8 du présent code. Elles encourent les peines suivantes :

“ 1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

“ 2° Les peines complémentaires mentionnées aux 2° à 9° de l'article 131-39 dudit code, dans les conditions prévues aux articles 131-46 à 131-48 de ce code.

“ Art. L. 1133-10. - L'usurpation du titre de conseiller en génétique, ainsi que l'usurpation de tout autre titre donnant accès en France à l'exercice de cette profession, est puni comme le délit d'usurpation de titre prévu par l'article 433-17 du code pénal.

“ Les personnes morales peuvent être déclarées responsables de ce délit, dans les conditions prévues par l'article 121-2 dudit code. Elles encourent les peines prévues pour le délit d'usurpation de titre aux articles 433-17 et 433-25 de ce même code.

“ Art. L. 1133-11. - L'interdiction temporaire ou définitive d'exercer la profession de conseiller en génétique peut être prononcée, à titre de peine complémentaire, par les cours et tribunaux en matière criminelle ou correctionnelle, sauf, dans ce dernier cas, lorsque la peine principale prononcée est une peine d'amende. ”

IV. - Au premier et au deuxième alinéas du 5° de l'article 6 de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, la référence : “ L. 1132-6 ” est remplacée par la référence : “ L. 1133-6 ”.

Article 112

Le code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Les articles L. 4241-5 à L. 4241-11 deviennent les articles L. 4241-6 à L. 4241-12 ;

2° L'article L. 4241-5 est ainsi rétabli :

“ Art. L. 4241-5. - Est qualifiée préparateur en pharmacie hospitalière dans les établissements publics de santé toute personne titulaire du diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière défini par arrêté pris par le ministre chargé de la santé. ” ;

3° Dans le premier alinéa de l'article L. 4242-1, les mots : “ L. 4241-6 à L. 4241-9 ” sont remplacés par les mots : “ L. 4241-7 à L. 4241-10 ” ;

4° Dans le second alinéa de l'article L. 4242-1, la référence : “ L. 4241-10 ” est remplacée par la référence : “ L. 4241-11 ” ;

5° A la fin de l'article L. 4241-6, la référence : “ L. 4241-5 ” est remplacée par la référence : “ L. 4241-6 ” ;

6° Dans le premier alinéa de l'article L. 4241-7, la référence : “ L. 4241-6 ” est remplacée par la référence : “ L. 4241-7 ” ;

7° Dans le premier alinéa de l'article L. 4241-8, la référence : " L. 4241-6 " est remplacée par la référence : " L. 4241-7 " et la référence : " L. 4241-7 " est remplacée par la référence : " L. 4241-8 " ;

8° Dans le premier alinéa de l'article L. 4241-11, la référence : " L. 4241-5 " est remplacée par la référence : " L. 4241-6 " et les mots : " L. 4241-6 à L. 4241-8 " sont remplacés par les mots : " L. 4241-7 à L. 4241-9 ".

Article 113

I. - Au premier et au troisième alinéas de l'article 105 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, les mots : " deux ans " sont remplacés par les mots : " quatre ans ".

II. - Dans la première phrase du premier alinéa de l'article L. 1142-11 du code de la santé publique, le mot : " médecins " est supprimé.

III. - Le deuxième alinéa de l'article L. 1142-12 du même code est ainsi rédigé :

" A défaut d'expert inscrit sur la liste des experts en accidents médicaux compétent dans le domaine correspondant à la nature du préjudice, elle peut nommer en qualité de membre du collège d'experts un expert figurant sur une des listes instituées par l'article 2 de la loi n° 71-498 du 29 juin 1971 précitée ou, à titre exceptionnel, un expert choisi en dehors de ces listes. "

Article 114

Au premier alinéa du II de l'article L. 1142-1 du code de la santé publique, après les mots : " des préjudices du patient, ", sont insérés les mots : " et, en cas de décès, de ses ayants droit ".

Article 115

I. - Après le premier alinéa de l'article L. 1142-22 du code de la santé publique, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

" L'office est également chargé de la réparation des dommages directement imputables à une vaccination obligatoire en application de l'article L. 3111-9, de l'indemnisation des victimes de préjudices résultant de la contamination par le virus d'immunodéficience humaine en application de l'article L. 3122-1 et de la réparation des dommages imputables directement à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins réalisée en application de mesures prises conformément à l'article L. 3110-1. "

II. - L'article L. 1142-23 du même code est ainsi modifié :

1° Les quatrième et cinquième alinéas (2° et 3°) deviennent les 5° et 6°, et le 6° est ainsi rédigé :

" 6° Les frais résultant des expertises diligentées par les commissions régionales et interrégionales ainsi que des expertises prévues pour l'application des articles L. 3110-4, L. 3111-9 et L. 3122-2. " ;

2° Après le troisième alinéa (1°), sont insérés un 2°, un 3° et un 4° ainsi rédigés :

" 2° Le versement d'indemnités en réparation des dommages directement imputables à une vaccination obligatoire en application de l'article L. 3111-9 ;

" 3° Le versement d'indemnités aux victimes de préjudices résultant de la contamination par le virus d'immunodéficience humaine en application de l'article L. 3122-1 ;

" 4° Le versement des indemnités prévues à l'article L. 3110-4 aux victimes de dommages imputables directement à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins réalisée en application de mesures prises conformément à l'article L. 3110-1 ; " ;

3° Le cinquième alinéa (3°) est complété par les mots : " et interrégionales " ;

4° L'avant-dernier alinéa (4°) est ainsi rédigé :

“ 4° Le produit des recours subrogatoires mentionnés aux articles L. 1142-15, L. 1142-17, L. 3110-4, L. 3111-9 et L. 3122-4 ; ” ;

5° Il est complété par deux alinéas (6° et 7°) ainsi rédigés :

“ 6° Une dotation versée par l'Etat en vue d'assurer l'indemnisation des victimes de préjudices résultant de la contamination par le virus d'immunodéficience humaine en application des articles L. 3122-1 à L. 3122-5 ;

“ 7° Une dotation versée par le fonds mentionné à l'article L. 3110-5. ”
Article 116

I. - Le premier alinéa de l'article L. 1221-13 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ On entend par hémovigilance l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles en vue d'en prévenir l'apparition, ainsi que les informations sur les incidents graves ou inattendus survenus chez les donneurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs. ”

II. - Le deuxième alinéa de l'article L. 1223-1 du même code est ainsi modifié :

1° Dans la deuxième phrase, après le mot : “ dispenser ”, sont insérés les mots : “ et administrer ” ;

2° Il est complété par une phrase ainsi rédigée :

“ Les établissements de transfusion sanguine sont autorisés à dispenser et à administrer les médicaments nécessaires à l'exercice de leurs activités liées à la transfusion sanguine et, le cas échéant, de leurs activités de soins. ”

III. - L'article L. 1223-3 du même code est ainsi rédigé :

“ Art. L. 1223-3. - Les établissements de transfusion sanguine, le centre de transfusion sanguine des armées et les établissements de santé autorisés à conserver et distribuer des produits sanguins labiles doivent se doter de bonnes pratiques dont les principes sont définis par un règlement établi par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après l'avis de l'Etablissement français du sang, homologué par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre de la défense et publié au Journal officiel de la République française. ”

IV. - Dans le quatrième alinéa (4) de l'article 38 du code des douanes, les mots : “ définis par le code de la santé publique ” sont supprimés.

Article 117

I. - L'article L. 1413-14 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Les mots : “ ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé ” sont remplacés par les mots : “ une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention ” ;

2° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Ces dispositions s'entendent sans préjudice de la déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des événements indésirables liés à un produit mentionné à l'article L. 5311-1. ”

II. - Au 2° de l'article L. 1414-3-1 du même code, après les mots : “ d'analyser ”, sont insérés les mots : “ , à la demande du ministre chargé de la santé, ”.

III. - Les dispositions de l'article L. 1413-14 et du 3° de l'article L. 1413-16 du même code concernant les événements indésirables graves liés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention autres que des infections nosocomiales sont applicables après une période d'expérimentation menée sous la responsabilité de l'Institut de veille sanitaire d'une durée maximale de trois ans à compter de la publication de la présente loi. Les modalités de cette expérimentation sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Article 118

L'article L. 3111-9 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa :

a) Les mots : “ d'un dommage imputable directement ” sont remplacés par les mots : “ intégrale des préjudices directement imputables ” ;

b) Les mots : “ supportée par l'Etat ” sont remplacés par les mots : “ assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales institué à l'article L. 1142-22, au titre de la solidarité nationale ” ;

2° Après le premier alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ L'office diligente une expertise et procède à toute investigation sans que puisse lui être opposé le secret professionnel. ” ;

3° Le deuxième alinéa est remplacé par trois alinéas ainsi rédigés :

“ L'offre d'indemnisation adressée à la victime ou, en cas de décès, à ses ayants droit est présentée par le directeur de l'office, sur avis conforme d'une commission d'indemnisation.

“ L'offre indique l'évaluation retenue pour chaque chef de préjudice, nonobstant l'absence de consolidation ainsi que le montant des indemnités qui reviennent à la victime ou à ses ayants droit, déduction faite des prestations énumérées à l'article 29 de la loi n° 85-677 du 5 juillet 1985 tendant à l'amélioration de la situation des victimes d'accidents de la circulation et à l'accélération des procédures d'indemnisation, et plus généralement des prestations et indemnités de toute nature reçues ou à recevoir d'autres débiteurs du chef du même préjudice.

“ L'acceptation de l'offre de l'office par la victime vaut transaction au sens de l'article 2044 du code civil. ” ;

4° A l'avant-dernier alinéa, les mots : “ l'Etat ” sont remplacés par les mots : “ l'office ” ;

5° Dans le dernier alinéa, après les mots : “ Un décret ”, sont insérés les mots : “ en Conseil d'Etat ”.

Article 119

Le chapitre II du titre II du livre Ier de la troisième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° L'intitulé du chapitre II est ainsi rédigé : “ Indemnisation des victimes contaminées ” ;

2° Dans les articles L. 3122-1 à L. 3122-6, les mots : “ le fonds ”, “ le fonds d'indemnisation ”, “ du fonds ” et “ au fonds ” sont respectivement remplacés par les mots : “ l'office ”, “ de l'office ” et “ à l'office ” ;

3° Les troisième et quatrième alinéas de l'article L. 3122-1 sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

“ La réparation intégrale des préjudices définis au premier alinéa est assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales mentionné à l'article L. 1142-22. Une commission d'indemnisation présidée par le président du conseil d'administration de l'office et un conseil composé notamment de représentants des associations concernées sont placés auprès du directeur de l'office. ” ;

4° L'article L. 3122-3 est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

“ L’acceptation de l’offre de l’office par la victime vaut transaction au sens de l’article 2044 du code civil.

“ La décision juridictionnelle rendue dans l’action en justice prévue au deuxième alinéa vaut désistement de toute action juridictionnelle en cours et rend irrecevable toute autre action juridictionnelle visant à la réparation de mêmes préjudices. ” ;

5° L’article L. 3122-5 est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ L’offre d’indemnisation adressée à la victime en application du premier alinéa est présentée par le directeur de l’Office national d’indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales, sur avis conforme de la commission d’indemnisation mentionnée à l’article L. 3122-1. ” ;

6° Le second alinéa de l’article L. 3122-6 est supprimé.

Article 120

I. - Dans la première phrase de l’article L. 3211-3 du code de la santé publique, après les mots : “ des dispositions des chapitres II et III du présent titre ”, sont insérés les mots : “ ou est transportée en vue de cette hospitalisation ”.

II. - Après l’article L. 3222-1 du même code, il est inséré un article L. 3222-1-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 3222-1-1. - Les personnes relevant d’une hospitalisation d’office ou sur demande d’un tiers, dans les conditions prévues aux chapitres II et III du titre Ier du présent livre, peuvent être transportées à l’établissement de santé d’accueil sans leur consentement et lorsque cela est strictement nécessaire, par des moyens adaptés à l’état de la personne. Ce transport est assuré par un transporteur sanitaire agréé dans les conditions prévues aux articles L. 6312-1 à L. 6312-5.

“ Pour les personnes nécessitant une hospitalisation sur demande d’un tiers, le transport ne peut avoir lieu qu’après l’établissement d’au moins un certificat médical et la rédaction de la demande d’admission prévus aux articles L. 3212-1 et L. 3212-3. ”

Article 121

A la fin de la première phrase du premier alinéa de l’article L. 4001-1 du code de la santé publique, les mots : “ à destination des professionnels de santé ” sont supprimés.

Article 122

I. - Le dernier alinéa du II de l’article L. 4122-3 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Aucun membre de cette formation disciplinaire ne peut siéger lorsqu’il a eu connaissance des faits de la cause à raison de l’exercice d’autres fonctions ordinaires. ”

II. - Le troisième alinéa de l’article L. 4124-7 du même code est ainsi rédigé :

“ Aucun membre de cette formation disciplinaire ne peut siéger lorsqu’il a eu connaissance des faits de la cause à raison de l’exercice d’autres fonctions ordinaires. ”

Article 123

L’article L. 4211-3 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4211-3. - Les médecins établis dans une commune dépourvue d’officine de pharmacie ou dans une commune qui n’est pas desservie par une pharmacie dans les conditions prévues à l’article L. 5125-12 peuvent être autorisés par le représentant de l’Etat dans le département, après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales, à avoir chez eux un dépôt de médicaments, et à délivrer aux personnes auxquelles ils donnent leurs soins, les médicaments remboursables et non remboursables, ainsi que les dispositifs médicaux nécessaires à la poursuite du traitement qu’ils ont prescrit, selon une liste établie par le ministre chargé de la

santé, après avis du Conseil national de l'ordre des médecins, et du Conseil national de l'ordre des pharmaciens. Cette autorisation ne doit être accordée que lorsque l'intérêt de la santé publique l'exige.

“ Elle mentionne les localités dans lesquelles la délivrance des médicaments au domicile du malade est également autorisée.

“ Elle est retirée dès qu'une officine de pharmacie est créée dans une des communes mentionnées dans l'autorisation.

“ Les médecins bénéficiant d'une autorisation d'exercer la propharmacie sont soumis à toutes les obligations législatives et réglementaires incombant aux pharmaciens.

“ Ils ne peuvent en aucun cas avoir une officine ouverte au public. Ils doivent ne délivrer que les médicaments prescrits par eux au cours de leur consultation. ”

Article 124

I. - Le code de la santé publique est ainsi modifié :

A. - L'article L. 4231-4 est ainsi modifié :

1° Les 5°, 6° et 7° sont ainsi rédigés :

“ 5° De quatre pharmaciens inscrits au tableau de la section B, dont deux pharmaciens responsables ou responsables intérimaires et deux pharmaciens délégués, délégués intérimaires ou adjoints, élus ;

“ 6° De deux pharmaciens inscrits au tableau de la section C, dont un pharmacien responsable ou responsable intérimaire et un pharmacien délégué, délégué intérimaire ou adjoint, élus ;

“ 7° De cinq pharmaciens inscrits au tableau de la section D, dont quatre pharmaciens adjoints d'officine et un d'une autre catégorie de pharmaciens inscrits en section D, élus ; ”

2° Le 10° devient le 11° ;

3° Il est rétabli un 10° ainsi rédigé :

“ 10° De trois pharmaciens inscrits au tableau de la section H, élus ; ”

4° Au treizième alinéa, les mots : “ L'élection des membres du Conseil national de l'ordre siégeant au titre des sections A, B, C, D et G ” sont remplacés par les mots : “ L'élection des membres du Conseil national de l'ordre siégeant au titre des sections A, B, C, D, G et H ” ;

5° L'avant-dernier alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée :

“ Le conseil national est renouvelable par moitié tous les deux ans. ”

B. - L'article L. 4232-1 est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, le chiffre : “ six ” est remplacé par le chiffre : “ sept ” ;

2° Les troisième, quatrième et cinquième alinéas sont ainsi rédigés :

“ Section B : pharmaciens responsables ainsi que leurs intérimaires, délégués, délégués intérimaires et adjoints exerçant dans les entreprises et établissements se livrant à la fabrication, l'importation ou l'exploitation de médicaments ou produits mentionnés aux articles L. 5124-1 et L. 5142-1 ;

“ Section C : pharmaciens responsables ainsi que leurs intérimaires, délégués, délégués intérimaires et adjoints exerçant dans les entreprises et établissements se livrant à la distribution en gros ou à l'exportation de médicaments ou produits mentionnés aux articles L. 5124-1 et L. 5142-1 ;

“ Section D : pharmaciens adjoints exerçant en officine, pharmaciens remplaçants de titulaires d’officine ou gérants d’officine après décès, pharmaciens mutualistes et, généralement, tous pharmaciens non susceptibles de faire partie de l’une des sections A, B, C, E, G et H, à l’exception des pharmaciens mentionnés à l’article L. 4222-7 ; ”

3° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Section H : pharmaciens exerçant dans les établissements de santé ou médico-sociaux, les établissements de transfusion sanguine, les services départementaux d’incendie et de secours, les dispensaires antituberculeux, les centres de planification ou d’éducation familiale et les centres spécialisés de soins aux toxicomanes. ”

C. - L’article L. 4232-7 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4232-7. - Le conseil central gérant de la section B de l’ordre des pharmaciens comprend seize membres nommés ou élus pour quatre ans :

“ 1° Deux professeurs ou maîtres de conférences des unités de formation et de recherche de pharmacie, pharmaciens, nommés par le ministre chargé de la santé sur proposition du ministre chargé de l’enseignement supérieur ;

“ 2° A titre consultatif, un inspecteur de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé représentant le directeur général de cette agence et un pharmacien inspecteur de santé publique représentant le ministre chargé de la santé ;

“ 3° Six pharmaciens responsables ou responsables intérimaires inscrits au tableau de la section B, élus par ces pharmaciens ;

“ 4° Six pharmaciens délégués, délégués intérimaires ou adjoints inscrits au tableau de la section B, élus par ces pharmaciens. ”

D. - L’article L. 4232-8 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4232-8. - Le conseil central gérant de la section C comprend treize membres nommés ou élus pour quatre ans :

“ 1° Un professeur ou maître de conférences des unités de formation et de recherche de pharmacie, pharmacien, nommé par le ministre chargé de la santé sur proposition du ministre chargé de l’enseignement supérieur ;

“ 2° A titre consultatif, un inspecteur de l’Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé représentant le directeur général de cette agence et un pharmacien inspecteur de santé publique représentant le ministre chargé de la santé ;

“ 3° Cinq pharmaciens responsables ou responsables intérimaires inscrits au tableau de la section C, dont au moins deux exerçant dans des entreprises ayant la qualité de grossiste-répartiteur et deux exerçant dans des entreprises ayant la qualité de dépositaire, élus par l’ensemble de ces pharmaciens ;

“ 4° Cinq pharmaciens délégués, délégués intérimaires ou adjoints, dont au moins deux exerçant dans des entreprises ayant la qualité de grossiste-répartiteur et deux exerçant dans des entreprises ayant la qualité de dépositaire, élus par l’ensemble de ces pharmaciens. ”

E. - L’article L. 4232-9 est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

“ Le conseil central gérant de la section D de l’ordre des pharmaciens est composé de trente-trois membres nommés ou élus pour quatre ans. ” ;

2° Les 3°, 4° et 5° sont ainsi rédigés :

“ 3° Vingt-neuf pharmaciens adjoints d’officine, élus, à savoir :

“ a) Trois pharmaciens adjoints élus dans la région d’Ile-de-France ;

“ b) Deux pharmaciens adjoints élus dans chacune des six régions comportant le plus grand nombre de pharmaciens adjoints d’officine en dehors de l’Ile-de-France ;

“ c) Un pharmacien adjoint élu dans chacune des autres régions ;

“ 4° Un pharmacien gérant de pharmacie mutualiste, élu ;

“ 5° Un pharmacien d’une autre catégorie de pharmaciens inscrits en section D, élu. ”

F. - Après l’article L. 4232-15, il est inséré un article L. 4232-15-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 4232-15-1. - Le conseil central gérant de la section H de l’ordre des pharmaciens est composé de quatorze membres, nommés ou élus pour quatre ans.

“ Ce conseil central comprend :

“ 1° Un professeur ou maître de conférences des unités de formation et de recherche de pharmacie, pharmacien, nommé par le ministre chargé de la santé sur la proposition du ministre chargé de l’enseignement supérieur ;

“ 2° Un pharmacien inspecteur de santé publique représentant, à titre consultatif, le ministre chargé de la santé ;

“ 3° Douze pharmaciens élus par l’ensemble des pharmaciens inscrits en section H, dont :

“ - au moins trois pharmaciens exerçant dans des établissements de santé publics, dont au moins un à temps plein et un à temps partiel ;

“ - au moins trois pharmaciens exerçant dans des établissements de santé privés, dont au moins un à temps plein et un à temps partiel ;

“ - au moins un pharmacien inscrit en section H exerçant dans une autre structure sanitaire ou un établissement médico-social. ”

G. - Aux articles L. 4222-5, L. 4232-16, L. 4234-4 et L. 4234-7, les mots : “ sections B, C, D, E et G ” sont remplacés par les mots : “ sections B, C, D, E, G et H ”.

H. - Après le premier alinéa de l’article L. 4233-4, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ Le conseil national gère les biens de l’ordre et peut créer ou subventionner des oeuvres intéressant la profession pharmaceutique. ”

II. - Les dispositions du présent article, à l’exception du H, entreront en vigueur à la proclamation des résultats des élections ordinaires de 2005.

Article 125

I. - L’article L. 4234-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Aucun membre de cette formation disciplinaire ne peut siéger lorsqu’il a eu connaissance des faits de la cause à raison de l’exercice d’autres fonctions ordinaires. ”

II. - L’article L. 4234-4 du même code est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Aucun membre de cette formation disciplinaire ne peut siéger lorsqu’il a eu connaissance des faits de la cause à raison de l’exercice d’autres fonctions ordinaires. ”

Article 126

I. - L'article L. 4234-6 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Le quatrième alinéa est supprimé ;

2° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Lorsque les conseils régionaux de la section A et les conseils centraux des autres sections de l'ordre prononcent une peine d'interdiction d'exercer la profession, ils fixent la date de départ de cette interdiction. Les décisions prononcées par ces conseils, non frappées d'appel dans les délais légaux, ont force exécutoire. ”

II. - Le second alinéa de l'article L. 4234-8 du même code est ainsi rédigé :

“ Lorsque le conseil national prononce une peine d'interdiction d'exercer la profession, il fixe la date de départ de cette interdiction. Les décisions prononcées par ce conseil ont force exécutoire, le pourvoi en cassation n'étant pas suspensif. ”

Article 127

I. - Après le deuxième alinéa de l'article L. 5122-6 du code de la santé publique, sont insérés trois alinéas ainsi rédigés :

“ Lorsqu'un médicament est radié de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, la décision de radiation peut prévoir que le médicament peut faire, avant l'entrée en vigueur de cette décision et dans des conditions fixées par décret, l'objet de publicité auprès du public. Ces dispositions s'appliquent sous réserve :

“ a) Que le médicament ne soit pas soumis à prescription médicale et que son autorisation de mise sur le marché ou son enregistrement ne comporte pas de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique ;

“ b) Que le médicament soit mentionné dans une convention prévue à l'article L. 162-17-4 du même code comportant des engagements sur le chiffre d'affaires. ”

II. - Le troisième alinéa de l'article L. 5422-5 du même code est complété par les mots : “ , sauf dans le cas prévu au troisième alinéa de l'article L. 5122-6 ”.

Article 128

I. - Après le deuxième alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ L'inscription d'un médicament sur les listes mentionnées aux premier et deuxième alinéas peut, au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins mettant en oeuvre ce médicament, énoncées le cas échéant par la commission prévue à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique, être assortie de conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique ou l'organisation de ces soins et d'un dispositif de suivi des patients traités. ”

II. - L'article L. 5123-2 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ L'inscription d'un médicament sur la liste mentionnée au premier alinéa peut, au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins mettant en oeuvre ce médicament, énoncées le cas échéant par la commission prévue à l'article L. 5123-3, être assortie de conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique ou l'organisation de ces soins et d'un dispositif de suivi des patients traités. ”

Article 129

Après l'article L. 5212-2 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 5212-3 ainsi rédigé :

“ Art. L. 5212-3. - Un décret en Conseil d'Etat fixe les règles particulières applicables en matière de vigilance exercée sur les dispositifs médicaux dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur

proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ”
Article 130

Les techniciens de laboratoires peuvent effectuer les prélèvements de sang veineux ou capillaire au lobule de l'oreille, à la pulpe des doigts, au pli du coude, au dos de la main et en région malléolaire en dehors du laboratoire ou des services d'analyses de biologie médicale en vue de telles analyses et sur prescription médicale, que ce soit au domicile du patient ou dans un établissement de soins privé ou public.

Les conditions d'obtention du certificat de capacité de prélèvements seront complétées par un arrêté du ministre chargé de la santé.

Les techniciens qui possèdent déjà le certificat de capacité de prélèvements à la date d'entrée en vigueur de la présente loi devront suivre une formation complémentaire dans des conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Les prélèvements sont effectués sous la responsabilité et sur mandat soit du directeur ou directeur adjoint du laboratoire d'analyses de biologie médicale où le technicien exerce ses fonctions ou de la personne qui le remplace légalement, soit du biologiste chef de service lorsque le technicien exerce dans un établissement de soins privé ou public.

Une évaluation de l'application de ces dispositions sera réalisée à l'issue d'une période de cinq ans.
Article 131

Des expérimentations relatives à la coopération entre professionnels de santé et aux possibilités de transfert de compétences entre professions médicales et d'autres professions de santé peuvent être prévues par dérogation aux articles L. 4111-1, L. 4161-1, L. 4161-3, L. 4161-5, L. 4311-1, L. 4321-1, L. 4331-1, L. 4332-1, L. 4341-1, L. 4342-1, L. 4351-1, L. 4361-1, L. 4362-1, L. 4371-1 du code de la santé publique, par arrêté du ministre chargé de la santé. Cet arrêté fixe les modalités précises de ces expérimentations, et notamment la nature et la liste des actes, la durée de l'expérimentation, les établissements et services qui en sont chargés, les conditions de mise en oeuvre, ainsi que les modalités de son évaluation.

Article 132

A la date d'entrée en vigueur du décret en Conseil d'Etat pris en application de l'article 63 de la présente loi, l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales mentionné à l'article L. 1142-22 du code de la santé publique est substitué au fonds d'indemnisation prévu à l'article L. 3122-1 du même code dans l'ensemble de ses droits et obligations. Ce transfert est effectué à titre gratuit et ne donne lieu ni à imposition ni à rémunération.

Article 133

En vertu de la dérogation prévue à l'article 16 de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires, les médecins et pharmaciens hospitaliers visés au 1° de l'article L. 6152-1 du code de la santé publique peuvent être intégrés à l'inspection générale des affaires sociales.

Un décret en Conseil d'Etat détermine les modalités d'application du présent article.

Article 134

I. - L'article 9 de la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales est ainsi modifié :

1° Aux deuxième, troisième et quatrième alinéas, les mots : “ , avant le 1er janvier 1998, ” sont supprimés ;

2° Aux sixième et septième alinéas, les mots : “ avant le 1er janvier 2003 ” sont supprimés.

II. - Dans le second alinéa de l'article 2 de la loi n° 95-116 du 4 février 1995 portant diverses dispositions d'ordre social, les mots : “ , avant le 1er janvier 2000, ” et les mots : “ dans le même délai ” sont supprimés.

Article 135

A compter du 1er janvier 2004, les praticiens visés à l'article L. 6152-1 du code de la santé publique peuvent être autorisés à prolonger leur activité dans un établissement de santé après la limite d'âge qui leur est applicable, dans la limite de trente-six mois maximum, sous réserve d'aptitude médicale.

Les conditions d'application du présent article sont définies par voie réglementaire.

Article 136

I. - Le troisième alinéa de l'article L. 4111-2 du code de la santé publique est complété par les mots : “ , conformément aux obligations communautaires ”.

II. - L'article L. 4111-5 du même code est ainsi modifié :

1° Les mots : “ tout chirurgien-dentiste non titulaire du diplôme d'Etat de docteur en chirurgie dentaire ou du diplôme français d'Etat de chirurgien-dentiste ” et les mots : “ de praticien de l'art dentaire ” sont supprimés ;

2° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Tout praticien de l'art dentaire porte le titre professionnel de chirurgien-dentiste et est tenu, s'il fait état de son titre de formation, de le libeller dans la langue du pays qui a délivré le diplôme, titre ou certificat, accompagné du lieu et de l'établissement qui l'a délivré. ”

III. - L'article L. 4141-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Art. L. 4141-1. - La pratique de l'art dentaire comporte la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies congénitales ou acquises, réelles ou supposées, de la bouche, des dents, des maxillaires et des tissus attenants, suivant les modalités fixées par le code de déontologie de la profession mentionné à l'article L. 4127-1. ”

Article 137

I. - Le deuxième alinéa de l'article L. 6221-9 du code de la santé publique est complété par une phrase ainsi rédigée :

“ Toutefois, les directeurs adjoints peuvent exercer leurs fonctions à temps partiel dans deux laboratoires situés soit dans une zone géographique constituée de trois départements limitrophes entre eux, soit exclusivement dans la région Ile-de-France. ”

II. - Le deuxième alinéa (1°) de l'article L. 6222-4 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ 1° Pour un directeur, d'exercer ses fonctions dans plus d'un laboratoire et, pour un directeur adjoint, d'exercer ses fonctions dans plus de deux laboratoires ; ”

Article 138

Dans les établissements publics de santé, pour les médecins et infirmiers visés au 7° de l'article L. 161-22 du code de la sécurité sociale ou visés à l'article L. 84 du code des pensions civiles et militaires de retraite, la limite d'âge fixée à l'article 20 de la loi n° 47-1455 du 4 août 1947 n'est pas opposable.

Article 139

I. - L'article L. 5131-9 du code de la santé publique devient l'article L. 5131-11.

II. - Après l'article L. 5131-8 du même code, il est rétabli un article L. 5131-9 ainsi rédigé :

“ Art. L. 5131-9. - I. - Pour l'application du présent article, on entend par effet indésirable grave une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez

l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale.

“ Pour la mise en oeuvre du système de cosmétovigilance, tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L. 5131-1 doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

“ Ce professionnel déclare en outre les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration.

“ Dans sa déclaration, le professionnel de santé précise notamment si l'effet indésirable résulte d'un mésusage.

“ II. - Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou les distributeurs, sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance.

“ Cette obligation est réputée remplie par la mise en oeuvre des dispositions de l'article L. 221-1-3 du code de la consommation. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est tenue informée par les autorités administratives compétentes mentionnées à l'article L. 221-1-3 du code de la consommation. ”

III. - Après le 5° de l'article L. 5131-11 du même code tel qu'il résulte du I, il est inséré un 6° et un 7° ainsi rédigés :

“ 6° Les modalités d'application du I de l'article L. 5131-9 ;

“ 7° Les modalités d'application de l'article L. 5131-10 en ce qui concerne le contenu des informations demandées, les règles assurant le respect de leur confidentialité et le délai maximum de réponse. ”

IV. - Dans le deuxième alinéa de l'article L. 5131-6 du même code, la référence : “ L. 5131-9 ” est remplacée par la référence : “ L. 5131-11 ”.

V. - Après l'article L. 5131-9 du même code, il est inséré un article L. 5131-10 ainsi rédigé :

“ Art. L. 5131-10. - Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen sont tenus, en cas de doute sérieux sur l'innocuité d'une ou de plusieurs substances, de fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lorsqu'il leur en fait la demande motivée, la liste de leurs produits cosmétiques dans la composition desquels entrent une ou plusieurs substances désignées par lui ainsi que la quantité de ladite substance présente dans le produit.

“ L'agence prend toutes mesures pour protéger la confidentialité des informations qui lui sont transmises au titre de l'alinéa précédent. ”

Article 140

Le troisième alinéa de l'article L. 5212-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ La personne physique ou morale responsable de la revente d'un dispositif médical d'occasion figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, fait établir préalablement par un organisme agréé à cet effet par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé une attestation technique justifiant d'une maintenance régulière et du maintien des performances du dispositif médical concerné. Les modalités de l'agrément des organismes et de l'attestation technique sont définies par décret. ”

Article 141

I. - Avant le dernier alinéa de l'article L. 6133-1 du code de la santé publique, dans sa rédaction issue de l'article 27 de la présente loi, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

“ Dans les deux cas, le groupement de coopération sanitaire est financé sur le fondement des règles applicables aux établissements de santé, selon des modalités particulières définies par décret en Conseil d'Etat. Toutefois, lorsque l'activité exercée est une activité de médecine, chirurgie, obstétrique ou odontologie mentionnée au a du 1° de l'article L. 6111-2, y compris les activités d'alternatives à la dialyse en centre et d'hospitalisation à domicile, les dispositions de l'article 33 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 (n° 2003-1199 du 18 décembre 2003) ne sont pas applicables au financement du groupement. Les dispositions de l'article L. 162-21-1 du code de la sécurité sociale sont applicables aux groupements de coopération sanitaire.

“ Par dérogation à l'article L. 162-2 du même code et à toute autre disposition contraire du code du travail, la rémunération des médecins libéraux est versée par le groupement de coopération sanitaire. Cette rémunération est incluse dans le financement du groupement titulaire de l'autorisation. ”

II. - L'article L. 6133-2 du même code est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Les médecins libéraux exerçant une activité dans le cadre d'un groupement de coopération sanitaire continuent à relever à ce titre des professions mentionnées à l'article L. 622-5 du code de la sécurité sociale. ”

Article 142

Sous réserve des décisions de justice passées en force de chose jugée, sont validées :

1° En tant qu'elles sont intervenues à la suite du concours national de praticien hospitalier de type II dans la spécialité neurochirurgie organisé au titre de l'année 2001 et annulées par décision du Conseil d'Etat en date du 28 novembre 2003, les nominations prononcées en vertu de l'arrêté du 25 février 2002 fixant les listes d'aptitude établies à l'issue du concours national de praticien hospitalier 2001 ;

2° En tant qu'elles sont intervenues à la suite du concours national de praticien hospitalier de type II dans la spécialité ophtalmologie organisé au titre de l'année 2000 et annulées par décision du Conseil d'Etat en date du 17 décembre 2003, les nominations prononcées en vertu de l'arrêté du 23 février 2001 fixant les listes d'aptitude établies à l'issue du concours national de praticien hospitalier 2000 ;

3° En tant qu'elles sont intervenues à la suite du concours national de praticien hospitalier de type I et II dans la spécialité épidémiologie, économie de la santé, prévention, biostatistique et informatique médicale organisé au titre de l'année 2002 et annulées par décision du Conseil d'Etat en date du 23 février 2004, les nominations prononcées en vertu de l'arrêté du 24 février 2003 fixant les listes d'aptitude établies à l'issue du concours national de praticien hospitalier 2002.

Article 143

La qualité d'étudiants sages-femmes est reconnue aux candidats entrés en formation à l'école du centre hospitalier universitaire de Strasbourg, à la suite du concours organisé les 18 et 19 mai 2000.

Article 144

Le Gouvernement présente, dans un délai de six mois à compter de la publication de la présente loi, un rapport au Parlement sur la mise en oeuvre de la convention du 19 septembre 2001 visant à améliorer l'accès à l'assurance et au crédit des personnes présentant un risque de santé aggravé et sur les conditions de création d'un fonds de garantie destiné aux bénéficiaires de la convention ne pouvant assumer la charge financière due aux majorations de primes.

Article 145

Le code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Les deux derniers alinéas de l'article L. 4112-2 sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

“ En cas de doute, le président du conseil départemental de l'ordre ou son représentant peut entendre l'intéressé.

Une vérification peut être faite à la demande du conseil de l'ordre ou de l'intéressé par le médecin inspecteur départemental de santé publique ” ;

2° Les deux derniers alinéas de l'article L. 4222-6 sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

“ En cas de doute, le président du conseil régional ou central de l'ordre ou son représentant peut entendre l'intéressé. Une vérification peut être faite à la demande du conseil de l'ordre ou de l'intéressé par l'autorité administrative compétente. ”

Article 146

I. - Après l'article L. 4131-4 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 4131-4-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 4131-4-1. - Par dérogation aux dispositions de l'article L. 4131-1, le ministre chargé de la santé peut autoriser à exercer la médecine en France les ressortissants d'un Etat membre de l'Union européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen titulaires d'un diplôme, titre ou certificat délivré par l'un de ces Etats et ne satisfaisant pas aux obligations communautaires mais permettant néanmoins d'exercer légalement la profession de médecin dans le pays de délivrance si l'intéressé justifie avoir effectué en France au cours des cinq années précédant la demande trois années de fonctions hospitalières en qualité d'attaché associé, de praticien attaché associé, d'assistant associé ou de fonctions universitaires en qualité de chef de clinique associé des universités ou d'assistant associé des universités, à condition d'avoir été chargé de fonctions hospitalières dans le même temps.

“ L'autorisation ne peut être délivrée qu'au vu d'un rapport d'évaluation établi par le chef de service ou de département de l'établissement dans lequel l'intéressé a exercé. ”

II. - Après l'article L. 4141-3 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 4141-3-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 4141-3-1. - Par dérogation aux dispositions de l'article L. 4141-3, le ministre chargé de la santé peut autoriser à exercer l'art dentaire en France les ressortissants d'un Etat membre de l'Union européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen titulaires d'un diplôme, titre ou certificat délivré par l'un de ces Etats et ne satisfaisant pas aux obligations communautaires mais permettant néanmoins d'exercer légalement la profession de chirurgien-dentiste dans le pays de délivrance si l'intéressé justifie avoir effectué en France au cours des cinq années précédant la demande trois années de fonctions hospitalières en qualité d'attaché associé, de praticien attaché associé, d'assistant associé ou de fonctions universitaires en qualité d'assistant associé des universités à condition d'avoir été chargé de fonctions hospitalières dans le même temps.

“ L'autorisation ne peut être délivrée qu'au vu d'un rapport d'évaluation établi par le chef de service ou de département de l'établissement dans lequel l'intéressé a exercé. ”

III. - Dans le b du 2° de l'article L. 4131-1, les mots : “ Tout autre diplôme ” sont remplacés par les mots : “ Tout diplôme ” et les mots : “ et commencée avant le 20 décembre 1976 ” sont remplacés par les mots : “ antérieurement aux dates fixées par l'arrêté mentionné au a et non conforme aux obligations communautaires ”.

IV. - Dans le b du 3° de l'article L. 4141-3, les mots : “ Tout autre diplôme ” sont remplacés par les mots : “ Tout diplôme ” et les mots : “ et commencée avant le 28 janvier 1980 ” sont remplacés par les mots : “ antérieurement aux dates fixées par l'arrêté mentionné au a et non conforme aux obligations communautaires ”.

V. - Dans le c du 2° de l'article L. 4151-5, les mots : “ Tout autre diplôme ” sont remplacés par les mots : “ Tout diplôme ” et les mots : “ au plus tard le 23 janvier 1986 ” sont supprimés. Dans le même alinéa, après les mots : “ sanctionnant une formation de sage-femme acquise dans cet Etat ”, sont insérés les mots : “ antérieurement aux dates fixées par l'arrêté mentionné au a et non conforme aux obligations communautaires ”.

VI. - Dans le 2° de l'article L. 4311-3, les mots : “ le 29 juin 1979 ” sont remplacés par les mots : “ une date de référence fixée par arrêté du ministre chargé de la santé et non conforme aux obligations communautaires, ”.

VII. - A la fin du 2° de l'article L. 4161-1, les références : “ L. 4111-6 et L. 4111-7 ” sont remplacées par les références : “ L. 4111-6, L. 4111-7 et L. 4131-4-1 ; ”.

VIII. - Dans le troisième alinéa du 1° de l'article L. 4161-2, les mots : “ par son article L. 4111-6 ” sont

remplacés par les mots : “ par les articles L. 4111-6, L. 4111-7 et L. 4141-3-1 ”.
Article 147

L'article L. 4221-6 du code de la santé publique est abrogé.
Article 148

I. - L'article L. 5121-7 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est complété par les mots : “ dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ”
;

2° Le second alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée :

“ Les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ”

II. - Le 2° de l'article L. 5121-20 du même code est abrogé.

III. - L'article L. 5131-5 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée :

“ Les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect sont définies par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ”

IV. - L'article L. 5141-4 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est complété par les mots : “ dont les principes sont fixés par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. ” ;

2° Le second alinéa est complété par deux phrases ainsi rédigées :

“ Les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect sont définies par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Les essais cliniques doivent respecter les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. ”

V. - Le 2° de l'article L. 5141-16 du même code est abrogé.
Article 149

I. - Le titre III du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique est complété par un chapitre X ainsi rédigé :

“ Chapitre X

“ Produits de tatouage

“ Art. L. 513-10-1. - On entend par produits de tatouage toute substance ou préparation colorante destinée, par effraction cutanée, à créer une marque sur les parties superficielles du corps humain à l'exception des produits qui sont des dispositifs médicaux au sens de l'article L. 5211-1.

“ Art. L. 513-10-2. - Les dispositions prévues pour les produits cosmétiques aux premier, troisième et quatrième alinéas de l'article L. 5131-2 et aux articles L. 5131-4 et L. 5131-6 à L. 5131-10 sont applicables aux produits de tatouage.

“ La déclaration prévue au premier alinéa de l'article L. 5131-2 est effectuée par le fabricant, ou par son représentant ou par la personne pour le compte de laquelle les produits de tatouage sont fabriqués, ou par le responsable de la mise sur le marché des produits de tatouage importés. Elle indique les personnes qualifiées responsables désignées en application du quatrième alinéa de l'article L. 5131-2.

“ Art. L. 513-10-3. - La fabrication des produits de tatouage doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine de ces produits doit être exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire dont les principes sont définis dans les mêmes conditions. Les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect sont définies par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

“ Art. L.513-10-4. - Les modalités d'application du présent chapitre et les règles relatives à la composition ainsi que les exigences de qualité et de sécurité des produits de tatouage sont déterminées par décret en Conseil d'Etat. ”

II. - Le titre III du livre IV de la cinquième partie du code de la santé publique est complété par un chapitre VII ainsi rédigé :

“ Chapitre VII

“ “ Produits de tatouage

“ Art. L. 5437-1. - Les infractions relatives aux produits de tatouage prévues au présent chapitre, ainsi que par les règlements pris pour son application, sont recherchées et constatées conformément aux dispositions de l'article L. 5431-1 relatives aux produits cosmétiques.

“ Art. L. 5437-2. - Les infractions prévues à l'article L. 5431-2 sont applicables aux produits de tatouage et sont punies des peines prévues, pour les personnes physiques et morales, aux articles L. 5431-2 à L. 5431-4. ”

III. - Après le 16° de l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, il est inséré un 17° ainsi rédigé :

“ 17° Les produits de tatouage. ”
Article 150

Au 3° de l'article L. 5424-1 du code de la santé publique, les mots : “ avant l'expiration d'un délai de cinq ans à partir du jour de son ouverture ”, sont remplacés par les mots : “ avant l'expiration d'un délai de cinq ans à partir du jour de la notification de l'arrêté de licence ”.
Article 151

A l'article L. 5424-2 du code de la santé publique, les mots : “ prévu au 2° de l'article L. 5125-32 ” sont remplacés par les mots : “ prévu au 1° de l'article L. 5125-32 ”.
Article 152

L'article L. 5424-13 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

“ Art. L. 5424-13. - Est puni de 3 750 EUR d'amende le fait, pour un pharmacien :

“ 1° De ne pas exercer personnellement sa profession ;

“ 2° De ne pas disposer, pour l'exercice de sa profession, du nombre de pharmaciens qui doivent l'assister en raison de l'importance de son chiffre d'affaires. ”

Article 153

I. - Le code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au début de l'article L. 6145-6, sont ajoutés les mots : “ Les baux conclus en application de l'article L. 6148-2 et ” ;

2° Au quatrième alinéa de l'article L. 6148-2 et au second alinéa de l'article L. 6148-3, le mot : “ détaillé ” est remplacé par le mot : “ fonctionnel, ” ;

3° Le III de l'article L. 6148-5 devient l'article L. 6148-5-2 ;

4° Le IV de l'article L. 6148-5 devient l'article L. 6148-5-3 ;

5° L'article L. 6148-5 est ainsi rédigé :

“ Art. L. 6148-5. - Les contrats passés en application de l'article L. 1311-2 du code général des collectivités territoriales, lorsqu'ils répondent aux besoins d'un établissement public de santé ou d'une structure de coopération sanitaire dotée de la personnalité morale publique et de l'article L. 6148-2, respectent les dispositions du présent article et des articles L. 6148-5-1 à L. 6148-5-3.

“ La passation d'un contrat visé au premier alinéa est soumise aux principes de liberté d'accès, d'égalité de traitement des candidats et d'objectivité des procédures. Elle est précédée d'une publicité permettant la présentation de plusieurs offres concurrentes dans les conditions prévues au dernier alinéa de l'article 3 de l'ordonnance n° 2004-559 du 17 juin 2004 sur les contrats de partenariat.

“ Ne peuvent soumissionner à un contrat visé au premier alinéa les personnes mentionnées à l'article 4 de l'ordonnance n° 2004-559 du 17 juin 2004 précitée.

“ Les dispositions des articles 6 et 9, à l'exception du quatrième alinéa, de ladite ordonnance sont applicables aux contrats visés au premier alinéa.

“ Si, compte tenu de la complexité du projet, la personne publique est objectivement dans l'impossibilité de définir les moyens techniques pouvant répondre aux besoins et aux objectifs poursuivis ou d'établir le montage juridique ou financier du projet, elle indique dans l'avis qu'il sera recouru à une phase de dialogue dans les conditions prévues au I de l'article 7 de l'ordonnance n° 2004-559 du 17 juin 2004 précitée.

“ Si tel n'est pas le cas, elle indique dans l'avis qu'il sera recouru à une procédure d'appel d'offres dans les conditions prévues par le II de l'article 7 de l'ordonnance n° 2004-559 du 17 juin 2004 précitée.

“ La personne publique peut restreindre le nombre de candidats appropriés qu'elle invitera à participer au dialogue défini au I de l'article 7 ou à la procédure mentionnée au II du même article de l'ordonnance n° 2004-559 du 17 juin 2004 précitée, à condition qu'un nombre suffisant de candidats appropriés soit disponible. Elle indique alors dans l'avis de marché les critères ou règles objectifs et non discriminatoires qu'elle prévoit d'utiliser, le nombre minimal de candidats qu'elle prévoit d'inviter et, le cas échéant, le nombre maximal. En tout état de cause, le nombre de candidats invités doit être suffisant pour assurer une concurrence réelle. ” ;

6° Il est inséré un article L. 6148-5-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 6148-5-1. - Le contrat est attribué au candidat qui a présenté l'offre économiquement la plus avantageuse, par application des critères définis dans l'avis d'appel public à la concurrence ou le règlement de la consultation et, le cas échéant, précisés dans les conditions prévues à l'article 7 de l'ordonnance n° 2004-559 du 17 juin 2004 précitée.

“ Les critères d'attribution sont pondérés. Si la personne publique démontre qu'une telle pondération est objectivement impossible, ils sont hiérarchisés.

“ Parmi les critères d’attribution figurent nécessairement le coût global de l’offre et des objectifs de performance définis en fonction de l’objet du contrat. La personne publique peut, en outre, faire figurer la part du contrat que le titulaire attribuera à des architectes, des concepteurs, des petites ou moyennes entreprises et des artisans.

“ Le contrat peut également prévoir que la personne publique contrôle les conditions dans lesquelles cette part sera attribuée et l’exécution des contrats qui s’y rattachent. ”

II. - Dans le premier alinéa de l’article L. 551-1 du code de justice administrative, après les mots : “ des contrats de partenariat ”, sont insérés les mots : “ , des contrats visés au premier alinéa de l’article L. 6148-5 du code de la santé publique ”.

III. - Dans le premier alinéa du 1° bis de l’article 1382 du code général des impôts, après les mots : “ contrats de partenariat ”, sont insérés les mots : “ ou de contrats visés au premier alinéa de l’article L. 6148-5 du code de la santé publique ”.

IV. - Dans la première phrase de l’article L. 313-29-1 du code monétaire et financier, après les mots : “ contrat de partenariat ”, sont insérés les mots : “ ou d’un contrat visé au premier alinéa de l’article L. 6148-5 du code de la santé publique ”.

Article 154

I. - Après l’article L. 6211-2 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 6211-2-1 ainsi rédigé :

“ Art. L. 6211-2-1. - Les laboratoires établis dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l’accord sur l’Espace économique européen peuvent effectuer des analyses de biologie médicale au sens de l’article L. 6211-1 à destination de patients résidant en France.

“ L’exécution de ces actes est subordonnée à :

“ 1° Une déclaration préalable fournie par les laboratoires certifiant que les conditions de leur fonctionnement sont conformes aux dispositions applicables dans l’Etat membre ou partie de leur implantation, et que les personnels qui y exercent sont titulaires des diplômes, certificats ou autres titres requis pour cette activité ;

“ 2° L’obtention d’une autorisation administrative qui leur est délivrée après vérification que leurs conditions de fonctionnement sont équivalentes à celles définies par le présent livre. ”

II. - Après le premier alinéa de l’article L. 6214-2 du même code, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

“ Est puni des mêmes peines le fait pour un laboratoire visé à l’article L. 6211-2-1 de procéder à des analyses de biologie médicale à destination de patients résidant en France sans avoir procédé à la déclaration ou sans avoir préalablement obtenu l’autorisation administrative prévues audit article. ”

Article 155

La durée du mandat des membres de la commission statutaire nationale prévue à l’article 24 du décret n° 84-131 du 24 février 1984 portant statut des praticiens hospitaliers, et de celui des membres des conseils de discipline des praticiens hospitaliers et des praticiens exerçant leurs fonctions à temps partiel dans les établissements d’hospitalisation publics prévue à l’article 5 du décret n° 85-1295 du 4 décembre 1985 fixant la composition et les règles de fonctionnement des conseils de discipline des praticiens hospitaliers et des praticiens exerçant leur activité à temps partiel dans les établissements d’hospitalisation publics régis par les décrets n° 84-131 du 24 février 1984 et n° 85-384 du 29 mars 1985 et de la commission nationale compétente pour les nominations des chefs de service ou de département de psychiatrie prévue à l’article R. 714-21-17 du code de la santé publique est prorogée du 14 octobre 2003 au 14 octobre 2005.

La durée du mandat des membres de la commission paritaire nationale prévue à l’article 18 du décret n° 85-384 du 29 mars 1985 portant statut des praticiens exerçant leur activité à temps partiel dans les établissements d’hospitalisation publics est prorogée du 11 mai 2004 au 14 octobre 2005.

Article 156

L'article 44 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé est complété par un alinéa ainsi rédigé :

“ Dans l'attente de l'entrée en vigueur des dispositions des articles 18, 42 et 62, les compétences attribuées à l'article 45 à la chambre disciplinaire de première instance et à la chambre disciplinaire nationale sont exercées respectivement par le conseil régional ou interrégional et la section disciplinaire du conseil national. Les compétences attribuées au conseil national sont exercées par la section disciplinaire du conseil national. ”

Article 157

Sous réserve des décisions de justice passées en force de chose jugée, les décisions notifiant aux établissements de santé une subvention au titre du fonds d'investissement pour la modernisation des hôpitaux qui n'ont pas fait l'objet d'un versement ou ont fait l'objet d'un versement partiel à la date du 31 décembre 2003 sont rapportées en tant qu'elles concernent la subvention ou la partie de la subvention non perçue par ces établissements.

Article 158

I. - A partir de la publication de la présente loi et jusqu'à l'expiration d'un délai de six mois à compter de la publication de la première décision prononçant les agréments prévus à l'article L. 1114-1 du code de la santé publique :

1° Les représentants des usagers du système de santé, dans les instances hospitalières ou de santé publique, prévus par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ou par des textes postérieurs à sa publication, sont désignés pour un an, par l'autorité administrative compétente, parmi les membres des associations régulièrement déclarées ayant une activité dans le domaine de la qualité de la santé et de la prise en charge des malades ;

2° Les représentants des usagers du système de santé, dans les instances hospitalières ou de santé publique, prévus par des textes antérieurs à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 précitée sont désignés dans les conditions définies par ces textes, à l'exception de la durée du mandat, qui est limitée à un an.

II. - Sous réserve des décisions de justice passées en force de chose jugée, les nominations des représentants des usagers du système de santé au sein des instances mentionnées au I, intervenues entre la publication de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 précitée et la publication de la présente loi, sont validées en tant qu'elles ont été effectuées parmi les membres d'associations non agréées conformément à l'article L. 1114-1 du code de la santé publique.

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Saint-Paul, le 9 août 2004. Jacques Chirac

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,

Jean-Pierre Raffarin

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,

des finances et de l'industrie,

Nicolas Sarkozy

Le ministre de l'éducation nationale,

de l'enseignement supérieur

et de la recherche,

François Fillon

Le ministre de l'intérieur,
de la sécurité intérieure
et des libertés locales,

Dominique de Villepin

Le ministre de l'emploi, du travail
et de la cohésion sociale,

Jean-Louis Borloo

Le garde des sceaux, ministre de la justice,

Dominique Perben

La ministre de la défense,

Michèle Alliot-Marie

Le ministre de la santé
et de la protection sociale,

Philippe Douste-Blazy

Le ministre de l'agriculture, de l'alimentation,
de la pêche et des affaires rurales,

Hervé Gaymard

Le ministre de l'écologie
et du développement durable,

Serge Lepeltier

Le ministre de la culture
et de la communication,

Renaud Donnedieu de Vabres

Le ministre délégué à l'industrie,

Patrick Devedjian

Le ministre délégué
aux petites et moyennes entreprises,
au commerce, à l'artisanat,
aux professions libérales

et à la consommation,

Christian Jacob

Le ministre délégué à la recherche,

François d'Aubert

Le ministre délégué aux relations du travail,

Gérard Larcher

Le secrétaire d'Etat au budget

et à la réforme budgétaire,

Dominique Bussereau

Le secrétaire d'Etat au logement,

Marc-Philippe Daubresse

Annexe n° 9