

ESSAIS CLINIQUES

On va apprendre à évaluer la capacité d'un soin à améliorer l'état de santé du patient. En général, c'est le cas lorsqu'un nouveau traitement vient de sortir et qu'on veut le comparer avec le traitement de référence dit aussi traitement classique, utilisé jusque-là.

Objectif :

Évaluer par l'expérimentation l'efficacité ou la toxicité d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée

Ainsi on va comparer l'effet du nouveau traitement à un traitement de référence ou (si y'en a pas) à un placebo

Exemples :

- ⇒ Nouvelle indication d'un hypocholestérolémiant sur la prévention de l'insuffisance mitrale et la réduction de la mortalité chez le coronarien avéré avec hypercholestérolémie modérée à sévère
- ⇒ Efficacité et tolérance de Tacrine à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer

Enjeu :

- ⇒ Nécessité pour le clinicien de savoir critiquer les essais thérapeutiques et interpréter les résultats
- ⇒ Tout essais thérapeutiques est une recherche sur l'être humain impliquant des problèmes éthiques

Historique :

Scorbut et Agrumes

En 1947, les marins à bord du navire Salisbury sont dénutris depuis plusieurs semaines. Apparaissent alors plusieurs symptômes : Gencives spongieuses et violacées, saignements spontanés, dents mobiles, teint anémié, faiblesse croissante et irritabilité. Le

Dr J Lind confina les 12 marins dans l'infirmerie les soumit à 6 traitements différents. (Cidre ; Elixir Vitriol ; Mélange orange et citrons...)

C'est lorsque le docteur donna le mélange d'orange et citrons que les marins guérissent en 3 semaines ! Ceci marque le début de l'expérimentation.

Streptomycine et tuberculose pulmonaire

En 1948, 2 groupes de patients tuberculeux ont été constituées par tirage au sort : un recevant de la streptomycine et l'autre recevant le traitement habituel. Leur état de santé a été évalué pendant 6 mois à l'aide de radiographies pulmonaires lues par des radiologues qui ne

connaissent pas le traitement reçu : **notion d'insu** (dit aussi aveugle car blind en anglais). Le groupe ayant reçu la streptomycine a montré **plus** d'amélioration de leur état tuberculeux.

→ Cette histoire marque le début des analyses statistiques (2 groupes, insu du soignant...) pour vérifier que **la différence n'a pas été le fruit du hasard**.

I) IMPERATIFS DE L'ESSAI CLINIQUE

A. Le Tirage au Sort

Principe :

- Il permet de constituer des groupes de pronostic à priori **comparable à J0**
- Il contrôle les **effets des facteurs de confusion** en les répartissant de façon équilibrée dans les groupes comparés.

*Autrement dit, les différents patients de notre échantillon vont présenter des **caractéristiques** qui vont différencier d'autres patients de l'échantillon.*

Par exemple, on a le facteur de l'âge : le médicament va être plus ou moins bien métabolisé en fonction de ce facteur.

Le TAS va donc permettre d'avoir relativement autant de « vieux » que de « jeunes » dans chaque groupe d'étude.

Avantages :

- Il permet d'obtenir une **distribution similaire** de toutes les caractéristiques des sujets connues ou non
- **Chaque patient aura la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés ++++**
- Il permet **d'utiliser correctement les tests d'hypothèse** statistiques car on présuppose que la **seule différence entre les groupes comparés est le traitement**.

TIRAGE AU SORT SIMPLE CENTRALISE

- Les patients sont inclus aléatoirement dans le **bras** (=groupe) A ou dans le bras B
- Liste de randomisation détenue dans un **centre indépendant des investigateurs** (médecins chargés d'inclure les sujets)
- Selon cette liste, les patients inclus au fur et à mesure sont affectés au groupe A ou au groupe B selon un **ordre élaboré au hasard**

1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B

TIRAGE AU SORT STRATIFIE

- Dans certains cas, le tirage aléatoire simple expose au **risque de déséquilibre** entre les deux groupes en particulier sur un **facteur pronostique** (stade de gravité de la maladie par exemple)
- On constitue des sous-groupes (ou **strates**) au sein de la population étudiée de malades en fonction des modalités du ou des facteurs qui sont **liés à la maladie et susceptibles d'influer sur le résultat du traitement**

Pour un même centre	
Stade avancé de la maladie	Stade modéré de la maladie
1 A	1 B
2 A	2 B
3 B	3 A
4 B	4 A
5 A	5 B
6 B	6 A
7 A	7 B
8 B	8 A

Autrement dit dans ce cas-là, on va prendre tous les facteurs qui distinguent les patients (et qui pourraient fausser notre essai s'ils ne sont pas bien répartis) et on en fait des strates (des sous-groupes) puis on va réaliser notre tirage au sort au sein de ces strates. Comme ça, on est sûr de la représentativité de nos groupes d'étude.

Si on reprend le cas de l'âge des patients : ici on ferait une strate avec les jeunes et une strate avec les vieux, puis on fait un TAS par strate et comme ça on répartit les jeunes et les vieux de manière équivalente entre les groupes d'étude

TIRAGE ALEATOIRE PAR BLOCS DE PERMUTATION

- Dans certains cas, en particulier dans un **essai multicentrique** (= un essai qui se déroule dans plusieurs centres/lieux différents, par exemple, on va avoir un échantillon au CHU de Lyon et un autre au CHU de Nice, puis on regroupera les résultats à la fin), le risque est qu'un centre abandonne l'inclusion
- Il faut donc prévoir un dispositif qui fasse que **chaque centre ait inclus un nombre à peu près égal de patients** dans chaque bras

- Le **tirage aléatoire par bloc de permutations** permet ainsi d'avoir une différence maximale de patients dans chaque groupe égale à **taille du bloc – 2**

Donc l'idée c'est qu'on va prendre notre liste de patients, puis en parallèle définir des blocs avec différentes séquences (ex. AABB ; BABA ; ABBA ...) Ensuite, on va faire notre TAS simple et à chaque fois qu'on va piocher un patient il va être placé dans un bloc et donc dans un groupe.

Exemple :

Inclure 100 personnes par groupe de traitement A et B avec une taille de blocs fixée à 4
Le tirage au sort des traitements établira 25 blocs de 4 patients correspondant à une des séquences suivantes : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB (les séquences étant elle-même ordonnée aléatoirement)

B. Le traitement en Insu

- La **méthode d'évaluation à l'aveugle** constitue un autre critère de qualité des essais (avec la randomisation)
- L'objectif est de **minimiser les changements de comportements** des participants d'un essai **systématiquement observés lorsqu'ils savent quel patient reçoit quel traitement**
- Cette technique permet de **prévenir** les erreurs (ou biais) de mesure du critère de **jugement d'efficacité du traitement ou des effets indésirables** (erreur de subjectivité...)

Il y a deux types d'insu :

Simple aveugle (ou simple insu ou single blind) : le sujet ne connaît pas le traitement qu'il reçoit

Double aveugle (ou double insu ou double blind) : ni le patient, ni l'évaluateur ne connaissent le groupe du patient

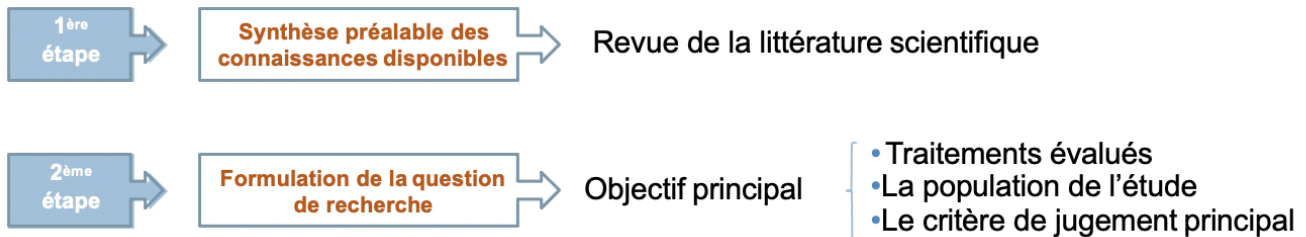
- Si le tirage au sort rend les groupes initialement comparables, la technique de l'insu **maintient la comparabilité de groupes** au cours du suivi de l'essai
- Dans un essai d'un médicament contre un placebo, **l'insu est possible lorsque le placebo a le même aspect**, le même goût, la même couleur, la même voie d'administration, le même rythme d'administration, etc.
- Lorsque le traitement est **chirurgical** (avec des incisions particulières par exemple) ou bien lorsqu'il est comparé à un traitement médicamenteux, **l'insu est impossible**. La **mesure** est alors effectuée par un **expert non impliqué dans l'essai**

II. METHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

A. Objectif Principal

L'essai ne peut répondre qu'à une question simple et spécifique c'est OBJECTIF PRINCIPAL

→ Le choix de l'objectif principal est donc essentiel : on commence par faire un point sur ce qui est déjà connu (donc ce qu'on trouve dans la littérature scientifique), puis, à partir de ça, on va formuler une question de recherche. L'objectif principal va viser à répondre à cette question et à définir les traitements, la population et le critère de jugement dont on va se servir pour répondre à la question

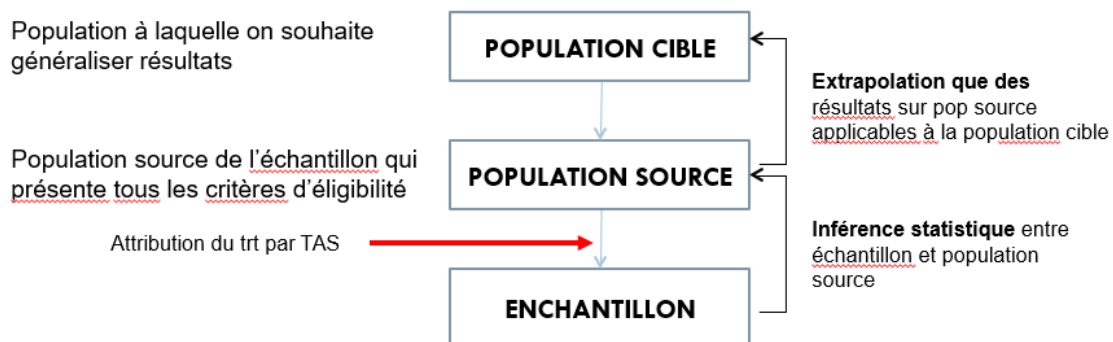


Exemple :

⇒ Objectif : La chimiothérapie A est-elle plus efficace que la chimiothérapie B dans les cancers du poumons avancés

- TRT évalués: chimiothérapie A et chimiothérapie B (voie administration, posologie, durée...)
- Population à l'étude: Homme ou femme atteints d'un cancer du poumon avancé
- Critère de jugement principal: augmentation de la survie des patients

B. Population de l'étude



- ➔ **Population cible** : population à laquelle on souhaite généraliser l'étude
- ➔ **Population source** : population source de l'échantillon qui présente tous les critères d'éligibilité
- ➔ **Inférence statistique** : on vérifie que les résultats sont applicables entre échantillon et population source
- ➔ **Extrapolation** : on passe les résultats de la population source à la population cible

Critères d'inclusion

- ➔ Reflètent la population cible de façon **positive**

Exemple :

Critère d'inclusion pour un essai évaluant un médicament antidiabétique : être diabétique

Critères de non-inclusion

- ➔ **Limitent l'inclusion** de participants qui n'auraient **pas de raison de bénéficier du traitement** parce qu'ils ne répondent pas complètement à la définition de la maladie étudiée

Exemple :

Critère de non-inclusion pour le même essai : malades ayant des glycémies à la limite de la normale (antidiabétique sans intérêt, voire dangereux)

C. Schéma expérimental

L'évaluation d'un nouveau médicament s'inscrit TOUJOURS dans une **stratégie de développement en plusieurs phases**

Évaluation de la sécurité de l'emploi

➔ Phase préclinique :

- ↗ Expérimentation in vitro et sur **l'animal**
- ↗ **Toxicologie** (cancéro / mutations / reproduction)
- ↗ Étude des **conditions d'efficacité** (pharmacodynamique et pharmacocinétique)

➔ Phase précoce ou phase I :

- ↗ étude des conditions de tolérance chez l'homme (sain ou maladie) incluant **peu de sujets** (20 à 50 max)
- ↗ Étude des conditions de tolérance chez l'homme (généralement des volontaires sains)
 - Étude du **mécanisme** du traitement
 - **Tolérance** en fonction de la dose
 - Recherche de la **dose maximale tolérée**

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance

➔ Phase intermédiaire ou phase II :

- ↗ Étude des conditions de l'efficacité et définition des modalités d'administration sur une **nombre limité de sujets malades**, évaluation de la **sécurité d'emploi à court terme**
 - Choix de la **posologie optimale**

- **Choix d'un mode d'administration** : voie orale, intra musculaire, intra veineux
- Première **estimation de l'efficacité**
- Étude des **événements indésirables fréquents**

➔ **Phase confirmatoire ou phase III :**

- ↳ Étude de l'efficacité et de la tolérance sur un plus grand nombre de sujets malades à long terme dans les indications invoquées
- ↳ Efficacité comparée entre le nouveau traitement et le traitement de référence ou le placebo (essai clinique contrôlé randomisé)
 - Traitement de référence : définition précise et standardisée des deux traitements comparés
 - Traitement évalué : nom de la molécule, mode d'administration, posologie optimale, horaires de prise, durée du traitement, mode de conservation, etc.

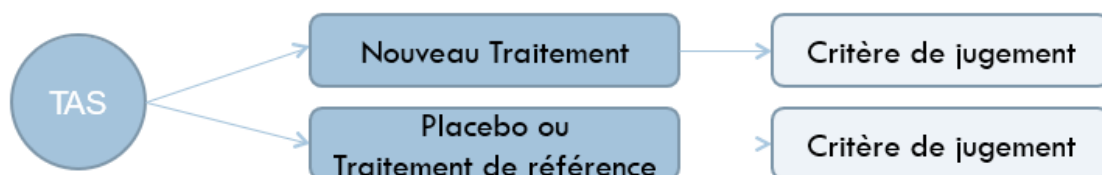
➔ **Phase tardive ou phase IV (pharmaco-épidémiologie)** : étude dans les conditions usuelles de prescription après AMM

Surveillance des effets secondaires rares ou des complications survenant à long terme

➔ Etude des causes de l'échec du traitement **en conditions réelles**

Essais en groupes parallèles

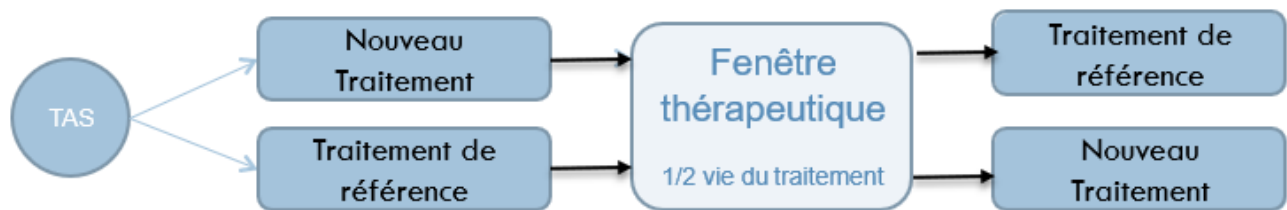
➔ **Essai comparatif randomisé**



Placebo : produit sans principe actif mais qui ressemble en tout autre point au médicament évalué, utilisé dans les essais évaluant un nouveau médicament pour corriger **l'effet placebo** (le sujet peut ressentir une amélioration parce qu'il reçoit un médicament qu'il croit efficace)

Essais en groupes croisés (cross over)

→ Comparaisons **intra individuelles**



Chaque personne est **son propre témoin** et reçoit successivement le **traitement à évaluer**, puis le traitement de **référence**; **l'ordre** de cette administration étant déterminé par **tirage au sort**.

La **fenêtre thérapeutique** est une période sans traitement entre les 2 traitements testés afin d'éliminer complètement l'effet du 1er avant la mise en place du 2ème (**période de wash out**)

Avantages :

- Pas de variabilité inter individuelle
- Moins grand nombre de sujets

D. Critères de jugement

Critère Principal de Jugement

→ Permet de répondre à la question posée par **l'objectif principal**

Exemple :

Question : L'antibiotique A est-il plus efficace que l'antibiotique B dans le traitement des infections urinaires ?

Critère principal de jugement : Le TRT A permet-il une résolution plus rapide de la fièvre que le TRT B (critère = délai de résolution de la fièvre)

Critère secondaire de jugement

→ Permet de répondre à la question posée par **l'objectif secondaire**

Exemple : (pour la même étude)

Question : L'antibiotique A est-il mieux toléré que l'antibiotique B ?

Critère secondaire de jugement : Le TRT A entraîne-t-il plus de diarrhées que le TRT B (critère = fréquence des diarrhées)

Formulation d'un critère de jugement

- Définition précise du critère
- Modalités pratiques d'évaluation / mesure du critère
- Moment et fréquence d'évaluation du critère

Propriétés d'un critère de jugement

- Critère cliniquement pertinent
 - Ce qu'il mesure doit avoir une réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique
- Critère fiable
 - Il doit évaluer le même état toujours de la même façon, quels que soient l'évaluateur et les conditions de mesure

Maîtrise des erreurs de mesure du critère ou biais de jugement

- Calibration des évaluateurs
 - Standardiser les conditions et les procédés de mesure pour réduire la variabilité inter ou intra-examineur
- Mesure en double aveugle si possible par plusieurs évaluateurs
 - Mesurer le critère sans connaître le groupe de traitement : mesures réalisées de la même façon dans les différents groupes

E. Nombre de sujets à inclure

Justification du nombre de sujets à randomiser

- Pour pouvoir mettre en évidence une différence minimale cliniquement intéressante

Nombre de sujets à inclure doit être déterminé à l'avance

- Sinon, en cas d'effectif insuffisant dans les groupes comparés, il sera parfois difficile de conclure et donc d'éliminer le fait du hasard de l'échantillonnage

Taille de l'échantillon de sujets éligibles à randomiser, calculée à partir de formules mathématiques tenant compte de :

- Risque de première espèce (risque α)
- Risque de deuxième espèce (risque β)

- De l'importance de la différence attendue entre les groupes (taille de l'effet clinique)
- De la variabilité de la différence attendue entre les groupes
- De la formulation du test, uni ou bilatérale

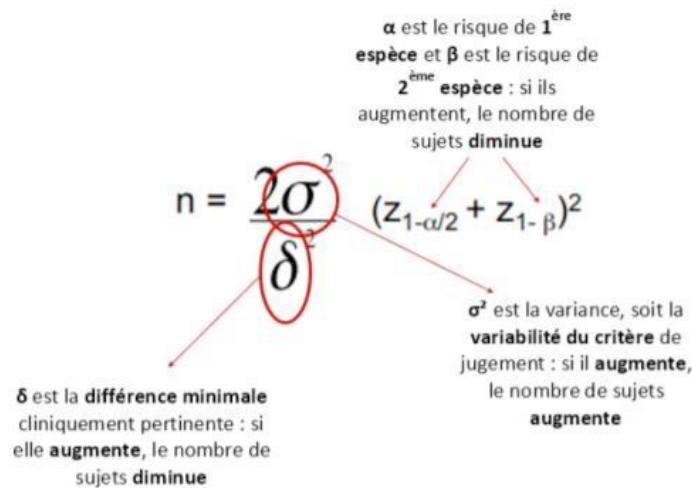
Test d'hypothèse

- **Hypothèse nulle, H_0** : pas de différence entre les deux traitements
 - $P\alpha = P\beta$: les traitements ont la même efficacité
- **Hypothèses alternatives, H_1** : il y a une différence entre les deux traitements
 - $P\alpha \neq P\beta$: les traitements n'ont pas la même efficacité (hypothèse bilatérale)
 - $P\alpha > P\beta$ ou $P\alpha < P\beta$: l'un des deux traitements est supérieur à l'autre (hypothèse unilatérale)

Objectifs d'un test d'hypothèse : déterminer si H_0 peut être rejetée ou non

- **Risque de première espèce, α** : probabilité de rejeter H_0 alors qu'en réalité elle est vraie, cad conclure à tort que le traitement est efficace
- **Risque de deuxième espèce, β** : probabilité de ne pas rejeter H_0 alors qu'en réalité elle est fausse, cad conclure à tort que le traitement est efficace

		Réalité concernant H_0	
		VRAIE	FAUSSE
Décision après le test statistique	Non rejet de H_0	Pas d'erreur $1 - \alpha$	Défaut de puissance β
	Rejet de H_0	Rejet de H_0 à tort α	Pas d'erreur $1 - \beta$



- Le nombre de patient n augmente lorsque $z_{1-\alpha/2}$ augmente, cad lorsque α baisse
- Le nombre de patient n augmente lorsque $z_{1-\beta/2}$ augmente, cad lorsque β baisse
- Le nb de patient augmente quand δ diminue (autrement dit quand la différence entre les deux traitements diminue)
- Lorsque σ^2 augmente, le nb de patient augmente (donc quand il y a une augmentation de la variabilité du critère de jugement)

III. ANALYSE DES RESULTATS

A. Caractéristiques des sujets éligibles

Les questions à se poser avant l'analyse des résultats :

- Les participants répondent-ils tous aux **critères d'éligibilité** ?
- Y a-t-il des **perdus de vue** ?
- Y a-t-il des **déviation**s par rapport au protocole ?
- La **randomisation** a-t-elle équilibré les groupes comparés ?
- ➔ Ceci afin d'anticiper les **conséquences potentielles** sur les résultats de l'étude
Puis réaliser une **analyse statistique** sur le critère de jugement principal => **Rejet ou non de H0**
- ➔ Évaluer l'existence d'une **différence** d'effet entre les traitements et la **quantifier**

B. Perdus de vue

Definition

➔ Il s'agit de **l'abandon des patients** en cours de suivi ou à **l'absence** des patients à certaines visites de suivi (➔ *on considère que ces patients n'ont pas terminé l'essai car leur données ne sont plus fiables*)

↪ Si le nombre et les raisons de l'abandon sont **identiques** dans les deux traitements

- **Perte de puissance pour la comparaison** des deux groupes : **comparaison possible**

↪ Si le nombre et les raisons de l'abandon sont **différentes** dans les deux traitements

- **Biais de sélection** : sous ou sur-estimation de l'effet du traitement évalué

En gros le problème que les perdus de vue vont poser c'est qu'ils vont faire diminuer les effectifs des groupes. Donc si y'en a autant de chaque côté qui abandonnent bah notre test il sera juste moins puissant mais trql. Si y'a un nombre différent de chaque côté qui abandonne là c'est un peu plus énervant pck on perd l'égalité des groupes et ça peut induire les biais de sélection

C. Déviation des sujets

Les déviations c'est les patients qui vont prendre le traitement d'étude, qui vont bien faire l'essai clinique, mais qui à côté vont faire quelque chose qu'on leur a dit de pas faire (genre prendre un traitement interdit). Donc là c'est important de le savoir (déjà pour pas fausser l'essai) mais aussi pour avoir des informations sur les interactions etc.

➔ **Informations** sur le devenir des participants

- ↪ Les sujets de chaque groupe ont-ils pris le bon traitement
- ↪ Les sujets ont-ils pris des traitements interdits

➔ Décrire **toutes les déviations**, leurs **chronologies**, leurs **raisons**

➔ Cela entraîne-t-il des **conséquences** sur l'interprétation des résultats de l'essai ?

D. Types d'analyse

Analyse du critère de jugement

➔ **Analyse en intention de traiter (ITT)** :

↪ **Aucune exclusion** de participant ou d'événement possible (*on garde tout*)

↪ Vise à **maintenir la comparabilité** initiale des groupes assurée par la randomisation

- ↳ Évalue le traitement en **pratique courante** (≠ de l'efficacité théorique de la molécule)

Dans ce type d'analyse, vu qu'on garde tout le monde, les perdus de vue ne posent pas de problème

→ Analyse per protocol (PP) :

- ↳ N'inclut **que les patients ayant suivi le traitement** dans les règles de l'art (*les patients modèles*)
 - Exclusion des **modifications de posologie**
 - Exclusion des **non-observants**
 - Exclusion des **arrêts de traitement** pour événement indésirable ou autres motifs
- ↳ Explore plutôt **l'efficacité théorique** : le traitement est-il efficace chez les patients qui le tolèrent ?
- ↳ En faisant ce type d'analyse, introduction d'un **biais de sélection** car la comparabilité initiale des groupes n'est plus assurée en fin d'étude (**biais d'attrition**)

Différence statistique / v-clinique

→ Différence cliniquement pertinente : la différence statistique observée est utile pour la clinique

Exemple

Un nouveau traitement prescrit dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde diminue la mortalité de 5% par rapport au traitement de référence

→ Différence non pertinente : on observe une différence mais elle ne sert à rien en clinique

Exemple

Un nouvel antalgique prescrit après une extraction dentaire diminue la durée de la douleur post-opératoire de 1h sur 3 jours

E. Quantifier l'effet d'un traitement

Question pour le clinicien et pour la santé publique : quelle est la signification clinique de l'effet produit par un traitement ?

- En effet, quand un traitement a été scientifiquement validé il est important d'avoir une **quantification de son efficacité**
 - ↳ **Absolue** : en termes de **pourcentages** de guérison (ou de rémission, d'amélioration) obtenue
 - ↳ **Relative** : par rapport à **d'autres traitements** du même type ou d'un autre type.
 - Différents **index** existent : le plus connu est le **NNT** (*number needed to treat*)

- Les **indices d'efficacité** pour critères **binaires** quantifient **l'efficacité** d'un traitement à partir des modifications observées dans la **fréquence de survenue** d'un événement clinique utilisé comme critère de jugement.

Exemple :

Si, par exemple, le critère est le décès, ces indices quantifient la réduction de la mortalité (c'est-à-dire la réduction de la fréquence des décès) provoquée par le traitement.

- Les **indices** sont calculés à partir de la fréquence de survenue (**risque**) du critère de jugement dans les deux groupes : **expérimental** et **contrôle**.
- ↳ Dans un essai, le **risque** correspond à l'incidence du critère de jugement. Ces risques sont calculés à partir des **effectifs et du nombre d'événements observés dans chacun des deux groupes**. (cf. tableau ci-dessous)
- ↳ Le terme risque est synonyme de **fréquence**, il est dérivé du domaine de **l'épidémiologie**.

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	n_1	x_1	$r_1 = x_1 / n_1$
Traitement contrôle	n_0	x_0	$r_0 = x_0 / n_0$

- Le **risque r_0** qui correspond au risque du groupe contrôle est dénommé **risque de base** (car il correspond en quelque sorte au risque spontané des patients). Il est aussi appelé **risque sans traitement dans les essais contre placebo**.
- Les indices mesurent en quelque sorte la « **distance** » qui sépare les risques **observés** entre le groupe **expérimental** et le groupe **contrôle** suivant **différente métrique**.

Exemple :

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	250	21	0,08 (8%)
Traitement contrôle	246	36	0,15 (15%)

Le risque relatif (« relative risk » ou **RR)** est le rapport du risque r_1 obtenu sous traitement divisé par le risque de base r_0 . Dans l'exemple, le risque relatif vaut $RR = 0,08 / 0,15 = 0,53$. Un **RR** de 0,53 signifie que le risque sous traitement est 0,53 fois celui du risque sans traitement. Avec un **RR** de 0,53, le risque est donc divisé par 2.

La réduction relative de risque (RRR**)** est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif. Dans l'exemple, $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$.

La différence des risques (« risk difference » ou DR), appelée aussi différence absolue ou bénéfice absolu, est égale à la différence entre le risque sous traitement (r_1) et le risque sans traitement (r_0). Elle se calcule par le calcul de la différence des risques : $DR = 0,08 - 0,15 = -0,07$ (- 7%).

La différence des risques donne la *taille de l'effet non ajustée sur la valeur initiale*.

En l'absence d'effet du traitement, la différence est nulle. Un effet bénéfique se traduit par une différence des risques négative et un effet délétère par une valeur positive. Plus la valeur absolue de la différence de risque est importante plus l'effet est grand. Une différence des risques de -7% signifie que le traitement évite la survenue de 7 événements pour 100 patients traités.

Le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'événement (le risque) de 47%.

Number Needed to Treat

➔ **Traduction** : nombre nécessaire à traiter

👉 Il correspond au **nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement**.

➔ Cet index est simplement calculé comme **l'inverse de la différence des risques**

$$NNT = 1 / DR = 1 / |r_1 - r_0|$$

➔ En moyenne, tous les « NNT » patients traités, un événement est évité.

Suite de l'exemple

$$NNT = 1 / 0,07 = 14$$

Un NNT de 14 signifie qu'il faut traiter en moyenne 14 patients pour éviter un événement. En effet, sans traitement le nombre d'événements attendu chez 14 sujets est de $14 \times 0,15 = 2,1$ tandis que sous traitement ce nombre est de $14 \times 0,08 = 1,1$, ce qui correspond bien à un patient de moins.

IV. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

A. Conduite d'un essai clinique

➔ La réussite d'un essai clinique repose sur la **minutie** et **l'attention** portée au moindre détail

Acteurs de la recherche

👉 **Promoteur** : responsable du **financement** et de la **surveillance** de l'essai

👉 **Investigateurs** : personnes qui **dirigent et surveillent** la réalisation de la recherche sur un lieu

Contrôles et surveillances divers

- ↳ **Monitoring de l'essai** : **correction** des données erronées
- ↳ **Data management** : contrôle de la **qualité** et de la **cohérence** des **données** recueillies
- ↳ **Contrôle** du bon **déroulement** de l'étude par un **comité indépendant de surveillance de l'essai**

B. Principes à respecter

Respect de la personne humaine

« Il ne peut pas y avoir de recherche sans **consentement éclairé et libre** des personnes qui y participent »

- ↳ **Inform**er les sujets éligibles le mieux possible
 - S'assurer qu'ils ont bien compris
- ↳ S'abstenir de toute pression et **respecter la volonté** exprimée

Ne pas nuire aux malades

« Principe de bienfaisance »

- ↳ Le rapport bénéfice / risque doit être en faveur du **bénéfice** escompté pour le participant

Principe de justice

« Les êtres humains sont **égaux en dignité et en droits** »

- ↳ **Volontariat** des participants
- ↳ **Ne pas exploiter** des personnes vulnérables au profit de la recherche

Principe du respect de la dignité de la science et de ses propres exigences méthodologiques

« Honnêteté, rigueur et compétence scientifique »

- ↳ Un essai ne peut être conduit sans reposer sur :
 - Une **hypothèse** de recherche clairement énoncée
 - Un **schéma d'étude adéquat**
 - Un **nombre de sujets nécessaire** calculé **a priori**
- ↳ Les résultats **ne peuvent être falsifiés** et **doivent tous être publiés**

Voilaaaaa c'est la fin de cette fiche et donc c'est l'heure DES DEDICACES !!!! (attention ça va être une giga dédi)

Dédicace à Shiraz, aka la meilleure personne sur cette planète
Dédicace à Maud, ma super fillote qui garde le sourire en toute circonstance (elle est trop forte celle là) gros cœur sur toi

Dédi à Yael et son maquillage qui est trop beau à chaque fois
Dédicace à Romaïssa, ma jumelle du co-learning (srx on se ressemble trop ça fait peur)

Dédicace à Islam, ma piou piou d'amour (t'es trop forte !!!!!)

Dédicace à Amira qui va gérer son année comme une boss

Dédi à Ophélie qui va gérer sa p1 et bcp bosser la biostat (oui oui)

Dédi à Mariline, cette beauté fatale

Dédi à Ville François qui doit accepter que l'OM >>> (il juge mes origines ce gars)

Dédi à Bibi à qui je souhaite (même si j'en suis sûre en fait) de dead sa p1. Ce gars est trop fort srx

Dédi à Elly qui va trop au co-learning maintenant (je suis fière de toi hihi)

Dédi à Baptiste et à nos pauses de BU

Dédi à Evan et à la bague qu'il m'a gentiment prêté. PS. Dites lui d'essayer (enfin) le RU

Dédi à Virginia et Tom qui me font toujours péter de rire (dédi à Lolo aussi)

Dédi à Mina et à MussMuss, on les aime tellement qu'elles ont fait un feat dans vos dm <3

Dédi à la personne qui me fait me taper mes meilleurs fous rires en MMA

Dédi à Chacha, une fille exceptionnelle vrm on fait pas mieux

Dédi à HCO3- aka Nath le bg, on l'aime fort

Big dédi à la pharmaco d'ailleurs même si en vrai qui la cala (c'est une blague faut bien bosser la pharmaco hein)

Dédi à Loris, même s'il est parti loin (il est à Marseille ... snif) il reste dans mon cœur

Dédi à JP qui doit me supporter depuis la 4^e (le pauvre), on lui souhaite tous beaucoup de courage

Dédi à Leho qui a enfin dit que la biostat c'est génial (oui oui ça me rend heureuse)

Dédi au petit Mathieu et à nos soirées Among Us + merci d'avoir pris de mes nouvelles en p1 c'est pas passé inaperçu + encore une fois dsl de m'être cassée sans dire au revoir la dernière fois ☹

Dédi à l'odonto cette matière de big bg !! vous verrez au s2 vous allez kiffer

Dédi à Elsa. Elle est sportive ET tutrice d'annat, srx elle gère

Dédi à Mathilde, cette meuf incroyable dont la voix atteint les 90 décibels (0 blague j'ai encore mal aux oreilles) heureusement elle est drôle et gentille <3

Dédi à Madeline qui est vrm une personne géniale ! un énorme cœur sur toi et sur ta gentillesse. Merci de nous supporter moi et mes bêtises

Dédi à Camcam qui porte son cœur sur sa main. Srx je pourrai pas demander de meilleurs co tuts

Dédi à Bastou qui s'est manifesté façon aigre-doux (est-ce qu'on est choqué ?)

Dédi à Camille cette CT en or et super vieille !!

Dédi à Delbecq qui a réussi à rester assis pendant une heure sur une chaise (un exploit)

Dédi à Olivier qui m'a bien aidée pour faire ce cours

Dédi à Julie qui a trop la classe, c'est vrm une vieille en or

Dédi à Eléa, super co-fillote, même si elle m'a jamais fait de dédi (je suis tristesse) en tt cas cette personne fait des super burgers <3 <3

Dédi à mon Fefe !! Un énorme câlin platonique pour toi <3

Dédi à Colin, un kiné d'exception

Dédi à Carla Prairie, une co-tut attentionnée et gentille, on a de la chance de t'avoir

Dédi à Amandine, marraine en or, on peut pas rêver mieux. Merci d'exister

Dédi à Dydou que je n'appellerai jamais Dylan, mais srx mec t'es génial change pas <3

Dédi à Aude qui m'a sauvée ma p1. Jtm meuf t'es une fée

Dédi à Manix, cette personne en or massif qui mérite tout l'amour du monde

Dédi à Manose, t'es géniale meuf <3

Dédi à StabilAudrey, non seulement elle est trop belle mais en plus elle m'a donné l'inspi
pour les couleurs de cette fiche <3

Dédi à Bryan, ce boss. Tu donnes du sens à ma vie frère

Dédi à Oskour et à son humour de malade !! Srx t'as toujours les meilleures vanes