



HEALTH SCIENCE
ECOSYSTEMS

GRADUATE SCHOOL AND RESEARCH



Risques
Epidémiologie
Territoire
INformations
Education et

Santé



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR

FACULTÉ
DE MÉDECINE

MODÈLES DE PREDICTION : ESSAIS THÉRAPEUTIQUES



L Lupi, E Chamorey, P Staccini

Objectifs pédagogiques

2

- Définir et reconnaître les différentes phases de l'expérimentation thérapeutique
- Expliquer l'intérêt d'effectuer une randomisation dans les essais comparatifs
- Citer et définir les moyens permettant de maintenir la comparabilité des groupes dans les essais comparatifs
- Calculer et justifier le nombre de sujets nécessaires à un essai
- Définir et argumenter le choix du critère principal de jugement
- Définir le principe d'un essai de supériorité et de non-infériorité
- Définir le principe d'un essai en groupes parallèles ou en cross-over
- Définir les principaux biais d'un essai thérapeutique
- Citer les aspects éthiques et juridiques des recherches biomédicales



Plan

3

- Définition, objectifs et enjeux
- Historique
 - Scorbut et agrumes
 - Streptomycine et tuberculose
- Impératifs d'un essai clinique
 - Le tirage au sort
 - Le traitement en insu
- Méthodologie d'un essai clinique
 - Objectif principal : question de recherche
 - Population de l'étude
 - Traitements comparés
 - Critères de jugement
 - Taille de l'étude
- Analyse des résultats
 - Caractéristiques des sujets éligibles
 - Perdus de vue
 - Déviation des sujets / protocole
 - Analyse du critère de jugement
 - Différence statistiquement significative et cliniquement pertinente
- Aspects éthiques et réglementaires
 - Conduite d'un essai
 - Principes à respecter
 - Ethique et obligations légales



Définition, objectifs et enjeux

4

- Objectif des essais cliniques
 - Evaluer, par l'expérimentation, l'efficacité ou la toxicité d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée
 - Ex : Nouvelle indication d'un hypocholestérolémiant sur la prévention de l'IM et la réduction de la mortalité chez le coronarien avéré avec hypercholestérolémie modérée à sévère
 - Ex : Efficacité et tolérance de Tacrine à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer
- Enjeux des essais cliniques
 - Nécessité pour le clinicien de savoir critiquer les essais thérapeutiques et interpréter les résultats
 - Tout essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain impliquant des problèmes éthiques



5

Historique

Scorbut et agrumes

Streptomycine et tuberculose pulmonaire

Scorbut et agrumes

6

- Origines de l'essai 1747
 - ▣ Premier essai clinique moderne publié en 1748
 - ▣ Contexte : les marins à bord du Salisbury dénutris depuis plusieurs semaines
 - Gencives spongieuses et violacées, saignements spontanés, dents mobiles
 - Teint anémié
 - Faiblesse croissante, irritabilité
- Expérimentation : comparaison de 6 produits
 - ▣ Dr J Lind confina les 12 marins dans l'infirmierie les les soumit à 6 traitements différents
 - Cidre ; Elixir Vitriol ; Vinaigre ; Eau de mer ; Décoction composée d'épices, ail et moutarde ; Mélange oranges et citrons
- Résultats
 - ▣ Les marins du groupe « Oranges et Citrons » guérissent en 3 semaines

Question : Scorbut ?
(déficit alimentaire en Vit C)



Streptomycine et tuberculose pulmonaire (1948)

7

□ Schéma expérimental

- 2 groupes de patients tuberculeux constitués par tirage au sort
 - 1 groupe recevant la streptomycine
 - 1 groupe recevant le traitement habituel

□ Résultats

- À 6 mois
- Sur des radiographies pulmonaires lues par des radiologues qui ne connaissent pas le traitement reçu : notion d'insu (ou d'aveugle... blind en anglais)
- Groupe recevant la streptomycine : 51% de patients tuberculeux améliorés
- Groupe recevant le traitement habituel : 8% de patients tuberculeux améliorés

□ Analyse des résultats

- Réalisation de tests statistiques pour vérifier que la différence observée (51% versus 8%) n'est pas due au hasard



8

Impératifs d'un essai clinique

Le tirage au sort

Le traitement en insu

Le tirage au sort

9

- Principes du tirage au sort
 - ▣ Il permet de constituer des groupes de pronostic a priori comparable à J0
 - ▣ Il contrôle les effets des facteurs de confusion en les répartissant de façon « équilibrée » dans les groupes comparés
- Avantages
 - ▣ Permet d'obtenir une distribution similaire de toutes les caractéristiques des sujets connues ou non
 - ▣ Chaque patient a la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés (++++)
 - ▣ Permet d'utiliser correctement les tests d'hypothèses statistiques car on présuppose que la seule différence entre les groupes comparés est le traitement



Le tirage au sort

10

▣ Tirage Aléatoire Simple centralisé

- Patients 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



Le tirage au sort

11

▣ Tirage Aléatoire stratifié

- 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
 - Par exemple : âge > 60 ans, envahissement ganglionnaire positif

Pour un même centre

Stade avancé de la maladie

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

Stade modéré de la maladie

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



Le tirage au sort

12

▣ Tirage Aléatoire par blocs de permutation

- Dans certains cas, en particulier dans un essai multicentrique, 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)
- 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)



L'insu (ou aveugle)

13

- ▣ 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...)
- ▣ On parle de simple aveugle (ou simple insu ou single blind) : le sujet ne connaît pas le traitement qu'il reçoit
- ▣ On parle de double aveugle (ou double insu ou double blind) : ni le patient, ni l'évaluateur ne connaissent le groupe du patient



L'insu (ou aveugle)

14

- ▣ 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



Méthodologie d'un essai clinique

Objectif principal

Population de l'étude

Schéma expérimental

Traitements à évaluer

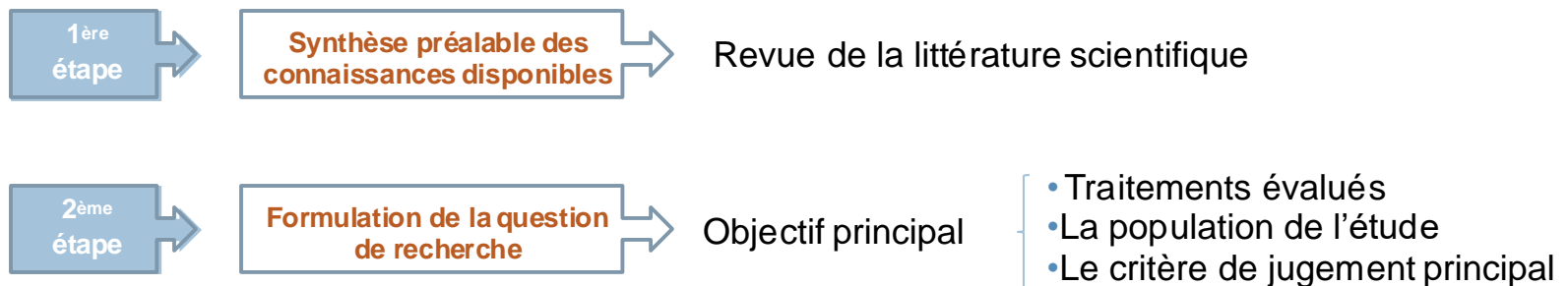
Critères de jugement

Nombre de sujets à inclure

Objectif principal

16

- 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



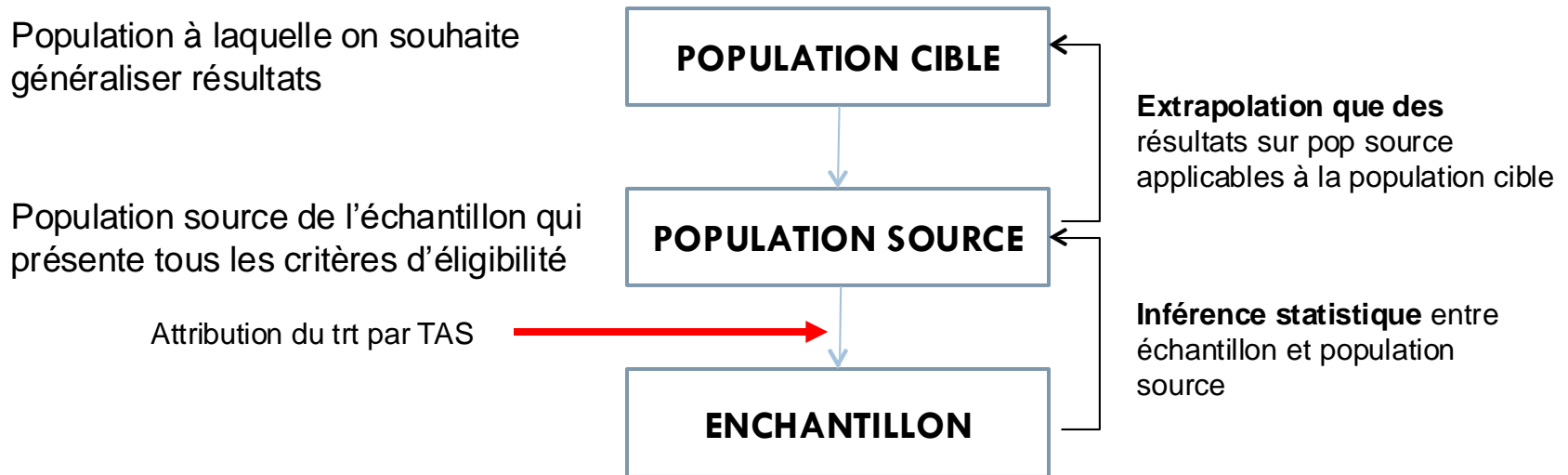
Exemple :

- *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*



Population de l'étude

17



Exemple : Essai visant à évaluer un nouveau traitement hormonal substitutif de la ménopause

- *Population cible = ensemble des femmes ménopausées*
- *Population source = ensemble des femmes ménopausées vues en consultation par les gynécologues investigateurs de l'essai*



Population de l'étude

18

□ Critères d'inclusion

▣ Réflètent 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)



Schémas expérimentaux

19

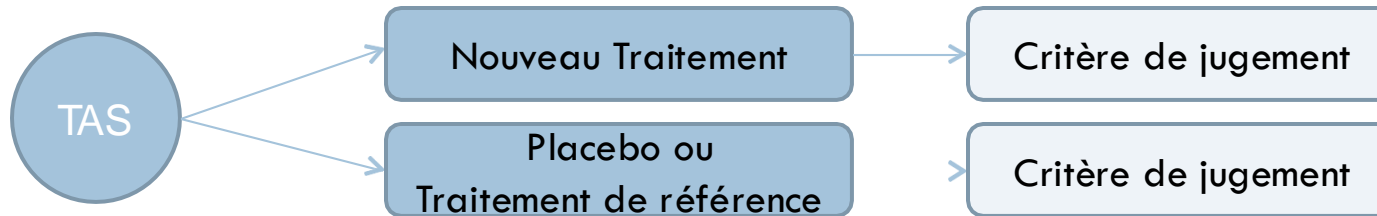
- L'évaluation d'un nouveau médicament s'inscrit TOUJOURS dans une stratégie de développement en plusieurs phases
 - ▣ Evaluation de la sécurité de l'emploi
 - Phase préclinique : expérimentation in vitro et sur l'animal
 - Phase précoce ou phase I : étude des conditions de tolérance chez l'homme (sain ou maladie) incluant peu de sujets (20 à 50 max)
 - ▣ Evaluation de l'efficacité et de la tolérance
 - Phase intermédiaire ou phase II : étude des conditions de l'efficacité et définition des modalités d'administration
 - Phase confirmatoire ou phase III : étude de l'efficacité et de la tolérance dans les indications invoquées
 - Phase tardive ou phase IV (pharmacoépidémiologie) : 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



Schémas (plans) expérimentaux

20

- Essais en groupes parallèles
 - ▣ Essai comparatif randomisé

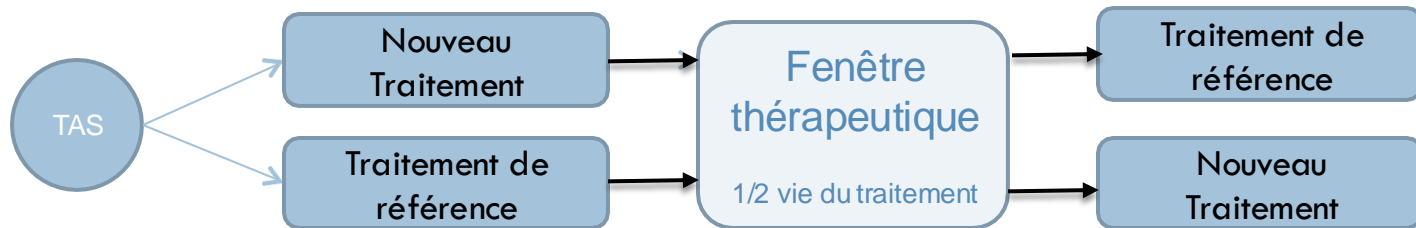


- ▣ Placebo (produit sans principe actif mais qui ressemble en tout autre point au médicament évalué) utilisé dans les essais évaluant un nouveau médicament pour corriger l'effet placebo (sujet peut ressentir une amélioration parce qu'il reçoit un médicament qu'il croit efficace)

Schémas (plans) expérimentaux

21

- 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



Traitements comparés

22

- Evaluation de la sécurité d'emploi
 - ▣ Phase préclinique
 - Toxicologie (cancéro / mutations / reproduction)
 - Etude des conditions d'efficacité (pharmacodynamique et pharmacocinétique)
 - ▣ Phase précoce, phase I
 - Étude des conditions de tolérance chez l'homme (généralement des volontaires sains)
 - Etude du mécanisme du traitement
 - Tolérance en fonction de la dose
 - Recherche de la dose maximale tolérée



Traitements comparés

23

- Evaluation de l'efficacité
 - ▣ Phase intermédiaire, phase II
 - Etude des conditions de l'efficacité et définition des modalités d'administration sur un 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
 - Etude des événements indésirables fréquents



Traitements comparés

24

- Evaluation de l'efficacité
 - ▣ Phase confirmatoire, phase III
 - Etude 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.



Critères de jugement

25

- 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)



Critères de jugement

26

- 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



Nombre de sujets nécessaires

27

- 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



Nombre de sujets nécessaires

28

- Taille de l'échantillon de sujets éligibles à randomiser, calculée à partir de formules mathématiques tenant compte de :
 - ▣ Risque de première espèce (risque alpha)
 - ▣ Risque de deuxième espèce (risque bêta)
 - ▣ 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



Nombre de sujets nécessaires

29

- Test d'hypothèse
 - ▣ Hypothèse nulle, H_0
 - $P_a = P_b$: les traitements ont la même efficacité
 - ▣ Hypothèses alternatives, H_1
 - $P_a \neq P_b$: les traitements n'ont pas la même efficacité (hypothèse bilatérale)
 - $P_a > P_b$ ou $P_a < P_b$: 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 fautive, cad conclure à tort que le traitement est efficace



Nombre de sujets nécessaires

30

		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 $1 - \beta$



Nombre de sujets nécessaire

31

- Pour une variable quantitative continue

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

⇒ n par groupe ↗ quand $z_{1-\alpha/2}$ ↗ c.a.d quand α ↘

⇒ n par groupe ↗ quand $z_{1-\beta}$ ↗ c.a.d quand β ↘

⇒ n par groupe ↗ quand σ^2 ↘

c.a.d quand la différence entre les traitements diminue

⇒ n par groupe ↗ quand variance $\hat{\sigma}^2$ ↗
c.a.d quand il y a augmentation de la variabilité du critère de jugement



Analyse des résultats

Caractéristiques des sujets éligibles

Perdus de vue

Déviations des sujets

Types d'analyse (ITT et PP)

Quantifier l'effet d'un traitement

Caractéristique des sujets éligibles

33

- 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 déviations 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 H_0
 - ▣ => Evaluer l'existence d'une différence d'effet entre les TRT et la quantifier



Perdus de vue

34

- Abandon des patients en cours de suivi
- Absence des patients à certaines visites de suivi
 - Nombre et raisons de l'abandon identiques dans les deux traitements
 - Perte de puissance pour la comparaison des deux groupes : comparaison possible
 - Nombre et raisons de l'abandon différents dans les deux traitements
 - Biais de sélection : sous ou sur-estimation de l'effet du traitement évalué



Déviations des sujets par protocole

35

- 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 ?



Analyse du critère de jugement

36

- Analyse en intention de traiter (ITT)
 - ▣ Aucune exclusion de participant ou d'événement possible
 - ▣ Vise à maintenir la comparabilité initiale des groupes assurée par la randomisation
 - ▣ Évalue le traitement en pratique courante (\neq de l'efficacité théorique de la molécule)



Analyse du critère de jugement

37

- Analyse per protocol (PP)
 - N'inclut que les patients ayant suivi le traitement dans les règles de l'art
 - 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

38

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



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*)



Quantifier l'effet d'un traitement

- 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.
- 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.



Quantifier l'effet d'un traitement

- Les indices sont calculés à partir de la fréquence de survenue (risque) du critère de jugement dans les deux groupes expérimental et contrôle.
- Le terme risque est synonyme de fréquence, il est dérivé du domaine de l'épidémiologie.
- 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.



Quantifier l'effet d'un traitement

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.



Quantifier l'effet d'un traitement

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, $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$.

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



Quantifier l'effet d'un traitement

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

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.



Number Needed to Treat

- Traduction : nombre nécessaire à traiter
- Cet index est simplement calculé comme l'inverse de la différence des risques
- Il correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement.

$$\text{NNT} = 1 / \text{DR} = 1 / |r_1 - r_0| = 1 / 0,07 = 14$$

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



Aspects éthiques et réglementaires

Conduite d'un essai clinique

Principes à respecter

Conduite d'un essai clinique

47

- 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



Conduite d'un essai clinique

48

- Contrôles et surveillances divers
 - ▣ Monitorage 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



Principes à respecter

49

- Respect de la personne humaine
 - ▣ « *Il ne peut pas y avoir de recherche sans consentement éclairé et libre des personnes qui y participent* »
 - ▣ Informer 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 bénéfique / risque doit être en faveur du bénéfice escompté pour le participant



Principes à respecter

50

- Principe de justice
 - ▣ « Les être 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



Obligations légales

51

- Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988
- Loi de santé publique du 9 août 2004
- Loi Jardé du 6 mars 2012 (décrets d'application en 2016)
- Tout protocole de recherche clinique doit être soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes (CPP)
- Autorisation obligatoire de l'autorité compétente qui est l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)
- Précautions prises pour sauvegarder la confidentialité des données et le secret médical



Références

52

- Beuscart, R. Biostatistique. PCEM PCEP Licences - Paris : Omniscience.
- Golmard, JL. Biostatistiques Rappels de cours et QCM corrigés. PAES. Ellipses, Paris, 2010.
- Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A et Boissel JP. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques. Paris, Flammarion, 2004.
- Bouvenot G et Vray M. Les essais cliniques : Théorie, pratique et critique. Statistiques en biologie et en Médecine. Paris Flammarion Médecine Sciences, 4ème édition, 2006.
- MC Picot, Fabbro-Peray P. Cours essais thérapeutiques Epidémiologie recherche clinique – Faculté de Montpellier- Nimes.
- Muller-Bolla M, Bourgeois D, Sixou M, Lupi-Pégurier L, Velly AM. Epidémiologie clinique au service du chirurgien dentiste dans la pratique quotidienne. Mémento. Ed cdp, Paris, 2009



Mentions légales

53

- L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle.
- Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.
- Ce document est interdit à la vente ou à la location par un tiers autre que l'Université Côte d'Azur.
- La diffusion, la duplication, la mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), la mise en réseau, de tout ou partie de ce document, sont strictement réservées à l'Université Côte d'Azur.
- L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits aux cours et au tutorat organisés par l'UFR de Médecine de l'Université Côte d'Azur, et non destinée à toute autre utilisation privée ou collective, gratuite ou payante.

