

ELABORATION D'UN ESSAI THERAPEUTIQUE

Pr. Bruno RIOU

Service d'Accueil des Urgences,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

QUEL TYPE D'ETUDE ?

- Rétrospective
- Prospective
- Randomisée ou non

NIVEAU DE PREUVE

Niveau I : Etude randomisée, puissance élevée

Niveau II : Etude randomisée, puissance faible

Niveau III: Etude non randomisée, groupes contemporains, Etude cas-témoins, Grande cohorte

Niveau IV : Etude non randomisée, groupes non contemporains

Niveau V: Etude de cas, avis d'experts

NIVEAU DE RECOMMANDATIONS

A: Deux (ou plus) études de niveau I

B: Une étude de niveau I

C: Etude(s) de niveau II

D: Etude(s) de niveau III

E: Etude(s) de niveau IV ou V

Aide à la lecture d'un article scientifique

Comité des référentiels cliniques de la SFAR

**J.M Malinovsky, L. Pain, P. Juvin, O.
Langeron, B. Riou, C. Martin**

Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19: 209-16

QUELLE EST LA QUESTION ?

- Etat de la littérature
- Est-ce intéressant ?
- Est-il possible d'y répondre ?

ESSAI THERAPEUTIQUE

- Evaluer SUPERADRE
- Arrêt cardiorespiratoire
- En dehors de l'hôpital

POINTS ESSENTIELS

- Critère de jugement principal
- Calcul du nombre de patients
- Critères de jugement secondaires
- Population

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- Valeur de l'ETCO₂ au cours de la RCP
- Nombre de ROSC
- Vivants à l'arrivée à l'hôpital
- Vivants à la sortie de l'hôpital
- Vivants à 1 an

Calcul du nombre de patients

- Risque alpha
- Risque beta
- Effet groupe témoin
- **Effet attendu**

Calcul du nombre de patients

- Adrénaline: ETCO_2 : 15 ± 10 mmHg
- SUPERADRE: ETCO_2 : 25 mmHg
- $\alpha=0,05$; $\beta=0,20$
- 20 patients par groupe

Calcul du nombre de patients

$\alpha=0,05$; $\beta=0,20$

Superadré	50 %	50 %	10 %	5 %
Adrénaline	25 %	40 %	5 %	2,5 %
N	132	816	948	1968

DEUX TYPES D'ESSAI

- Essai de supériorité:

$$H_0: A=B; \quad H_1: A \neq B$$

- Essai d'équivalence:

$$H_0: A > B; \quad H_1: A=B \text{ } (\Delta_{\max} \text{ défini})$$

TYPE D'ETUDE

- **Monocentrique**
- **Multicentrique**
- **Monodisciplinaire**
- **Multidisciplinaire**

MESURE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- Indiscutable ?
- Discutables
- «Gold standard»
- Pas de «gold standard»

EXEMPLES

- Arrêt cardiaque: survie à 1 an
- Embolie pulmonaire
- OAP cardiogénique
- Infections liées au cathéter

POPULATION

- Critères d'inclusion
- Critères d'exclusion
- Sortie d'étude

ANALYSE DU RECRUTEMENT

- Nombres de patients/période de temps
- Critères d'inclusion et d'exclusion
- Acceptation de l'étude (<50 %)
- Sorties d'études

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE

- Critères d'efficacité
- Critères de sécurité

GROUPE CONTROLE

- PLACEBO
- TRAITEMENT DE REFERENCE
- Etudes en cross-over, carrés latins
- Si possible, seulement 2 groupes

AVEUGLE

- Simple aveugle
- Double aveugle
- Double placebo
- Jugement aveugle

RANDOMISATION

- Le plus tard possible
- Non prédictible
- Équilibrée tous les n patients
- Stratification
- Table de nombre au hasard

EFFETS INDESIRABLES

- Gestion des effets indésirables
- Déclaration des EI sévères
- Comité de surveillance
- Critères d'arrêt de l'étude

ANALYSE STATISTIQUE

- Définie a priori
- Calcul du nombre de patients
- Saisie des données
- Analyse des données
- Analyses intermédiaires ?

ANALYSE INTERMEDIAIRE

- Vérification des hypothèses ?
- Arrêter l'étude en cas d'ELS
- Arrêter l'étude en cas de succès
- Arrêter l'étude en cas de futilité
- Exemple de P: 0,01 puis 0,05

TYPES D'ANALYSES

- PER PROTOCOLE
- EN INTENTION DE TRAITER

REDACTION DU PROJET

- Etat de la littérature
- Description précise du projet
- Justification du nombre de patients
- Capacité de recrutement
- Analyse statistique
- Bonnes pratiques cliniques

REDACTION DU PROJET

- Aspects éthiques (consentement)
- Aspects réglementaires
- Monitoring de l'étude
- Qui fait quoi ?
- Financement

ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

- CCPPRB ?
- Consentement éclairé ?
- Assurance
- Promoteur
- Surcoût
- Financement

**La rédaction du projet
c'est aussi:**

Le cahier d'observation:

**Que les variables nécessaires mais
toutes les variables nécessaires !**

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

- **Cahier de protocole/observation**
- **Investigateurs identifiés**
- **Information du patient**
- **Circuit du traitement**
- **Effets indésirables**
- **Conservation des documents**

CHANCE DE FINANCEMENT

- Idée pertinente
- Méthodologie rigoureuse
- Une question pour une réponse
- Méthodologie d'analyse
- Calcul du nombre de patient
- Evaluation correcte des coûts

FINANCEMENT

- Industrie pharmaceutique
- Institutions
- DRC
- PHRC régionaux
- PHRC nationaux

CONCLUSION

- La recherche est indissociable de la pratique clinique
- Apprenez son langage
- Participer à cette aventure
- Chercher de l'aide
- L'avenir: études multicentriques, multidisciplinaires