

GILLES BOUVENOT

MURIEL VRAY

ESSAIS CLINIQUES

THÉORIE, PRATIQUE
ET CRITIQUE

4^e ÉDITION

Médecine-Sciences
Flammarion

MD986

STATISTIQUE EN BIOLOGIE ET EN MÉDECINE

sous la direction de DANIEL SCHWARTZ

35792
②

ESSAIS CLINIQUES : THÉORIE, PRATIQUE ET CRITIQUE



par

GILLES BOUVENOT

et

MURIEL VRAY

4^e édition

revue et augmentée

Médecine-Sciences
Flammarion

87, quai Panhard et Levassor, 75013 Paris

<http://www.medecine.flammarion.com>

SOMMAIRE

Avant-propos , Gilles BOUVENOT, Muriel VRAY	XI
En guise d'introduction : la médecine factuelle , Gilles BOUVENOT	XV
Chapitre I Développement d'un médicament, Charles CAULIN et Olivier CHASSANY	1
A. Les premières étapes	1
B. Les études chez l'animal	2
C. Les études humaines	5
D. Période administrative	8
Chapitre II Principes des essais et protocole, Gilles BOUVENOT	10
A. Étapes du développement d'une nouvelle molécule	10
B. Principes des essais cliniques explicatifs	12
C. Protocole	14
D. Réalisation pratique et suivi de l'essai	20
Chapitre III Qualité des critères de jugement, Laure PAPOZ	24
A. Différents types de variables	24
B. Choix des critères	25
Chapitre IV Puissance d'un essai, Gilles BOUVENOT	37
A. Notion de puissance	37
B. Puissance et nombre de sujets nécessaire	39
Chapitre V Puissance. Nombre de sujets nécessaire, Jean DEWAILLY	41
A. Comparaison de deux moyennes observées	41
B. Comparaison de deux pourcentages observés	48
Récapitulatif	53
Tables	55
Chapitre VI Évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique en situation réelle, Muriel VRAY, Gilles BOUVENOT et Bruno FALISSARD	58
A. Considérations méthodologiques	59
B. Exemples	63
Chapitre VII Essais de non-infériorité et d'équivalence : méthodologie et analyse, Jean-Marie GROUIN et Maylis COSTE	69
A. Définitions de la non-infériorité et de l'équivalence	70
B. Méthodologie des essais de non-infériorité ou d'équivalence	71
C. Présentation de deux exemples d'essais de non-infériorité et d'équivalence	74
D. Recherche d'une conclusion de non-infériorité	75

E. Recherche d'une conclusion d'équivalence	78
F. Recherche d'une conclusion de supériorité après obtention d'une conclusion de non-infériorité	80
G. Calcul du nombre de sujets	81
Chapitre VIII Analyse statistique des durées de survie, Jean DEWAILLY	84
A. Définitions	84
B. Méthodologie	86
C. Méthode actuarielle	92
D. Méthode directe	93
E. Comparaison de plusieurs courbes de survie	94
Chapitre IX Critères de substitution, Gilles BOUVENOT	99
A. Pourquoi des critères de substitution ?	99
B. Problèmes posés par l'emploi des critères de substitution	100
C. Propriétés d'un critère de substitution	101
Chapitre X Analyse d'un essai, Muriel VRAY et GILLES BOUVENOT	104
A. Description de la population	104
B. Description des écarts au protocole	105
C. Analyse des résultats	107
Chapitre XI Monitoring des essais cliniques, Muriel VRAY	114
A. Qui assure le monitoring d'un essai ?	114
B. Qu'est-ce que le monitoring d'un essai ?	115
C. Que fait un ARC pour assurer le monitoring d'un essai ?	116
Chapitre XII Lecture critique de la publication d'un essai clinique médicamenteux, Gilles BOUVENOT, Patrick VILLANI, Pierre AMBROSI et Julien BOUVENOT	120
A. Identifier et discuter l'objectif de l'essai clinique	121
B. Discuter le paragraphe « Matériels et méthodes »	121
C. Discuter les résultats de l'essais clinique	125
D. Discuter la « discussion » de l'auteur	129
E. Discuter les « conclusions » de l'essai	130
F. Discuter le résumé (abstract)	130
Chapitre XIII La pharmacovigilance, Bernard BÉGAUD et ANNIE FOURRIER	133
A. Définitions	133
B. Mécanismes de survenue des effets indésirables	134
C. Nécessité d'une surveillance après mise sur le marché	135
D. Limites des études menées chez l'animal	136
E. Limites des études cliniques avant commercialisation	137
F. Développement et organisation de la pharmacovigilance	139
G. Études épidémiologiques en pharmacovigilance	145
Table 1	154
Chapitre XIV Problèmes éthiques posés par l'expérimentation humaine des médicaments, Gilles BOUVENOT	155
A. L'expérimentation humaine des médicaments : pourquoi ?	156
B. L'expérimentation humaine des médicaments : comment ?	157

C. La controverse	161
Chapitre XV L'éthique des essais cliniques randomisés. Commentaires à propos de l'article de S. Hell et D. Hellman, Jean DORMONT et Daniel SCHWARTZ	163
A. Le bien-fondé des essais au regard de l'éthique médicale	163
B. Le médecin sait intuitivement ce qui est bon pour son malade	165
C. La situation d'équivalence peut disparaître au cours de l'essai	165
D. Les protocoles sont excessivement rigides et contraignants	166
E. D'autres méthodes plus éthiques que l'essai randomisé pourraient être utilisées	167
F. Le consentement du sujet n'est pas totalement libre	167
G. Le savoir est basé uniquement sur le test statistique	168
Chapitre XVI Service médical rendu par les médicaments, Gilles BOUVENOT	170
A. Service médical rendu	172
B. Amélioration du service médical rendu	173
Chapitre XVII Les biais, Gilles BOUVENOT et MURIEL VRAY.....	177
A. Biais de sélection	177
B. Biais d'évaluation	178
C. Biais de publication	180
Chapitre XVIII Mesure de la qualité de vie dans les essais cliniques, Pascal AUQUIER et MARIE-CLAUDE SIMEONI.....	182
A. Introduction	182
B. Définition	183
C. Qu'est-ce qu'un indicateur de qualité de vie ?	183
D. Comment choisir un instrument de qualité de vie ?	184
E. Quand considère-t-on un instrument de qualité de vie comme valide ?	186
F. Que peut-on attendre d'une mesure de qualité de vie ?	186
G. Conclusion	187
Chapitre XIX Enregistrement du médicament en France et dans l'Union européenne, Charles CAULIN et Olivier CHASSANY	188
A. Objectifs	188
B. L'enregistrement en France	188
C. L'enregistrement dans l'Union européenne	191

EXERCICES THÉMATIQUES

Lire le développement d'un médicament. Les dossiers : pharmaceutique, pharmacologique et toxicologique. Les résultats des phases I et II, Charles CAULIN	195
I. Principes méthodologiques de l'essai clinique (première partie), Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	202
Exercices d'application	202
Exercices de synthèse	209
II. Principes méthodologiques de l'essai clinique (deuxième partie), Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	219

Exercices d'application	219
Exercices de synthèse	225
III. Qualité des critères de jugement, Laure PAPOZ	232
Exercices d'application	232
Exercices de synthèse	242
IV. Nombre de sujets nécessaire et puissance d'un essai, Muriel VRAY	248
Exercices d'application	248
Exercices de synthèse	254
V. Éthique et bonnes pratiques cliniques, Marie-Hélène PARIZEAU et Anne FAGOT-LARGEAULT	260
Exercices d'application : études de cas	260
Exercices de synthèse	267
VI. Protocole et cahier d'observation, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	272
Exercices d'application	272
Exercices de synthèse	275
VII. Courbes de survie, Jean DEWAILLY	282
Exercices d'application	282
Exercices de synthèse	289
VIII. Analyse d'un essai, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	295
Exercices d'application	295
Exercices de synthèse	301
IX. Lire et interpréter le compte rendu d'un essai clinique, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	308
Exercice d'application	308
X. La pharmacovigilance, Bernard BÉGAUD	316
Exercices d'application	316
Exercice de synthèse	321
Problèmes, Gilles BOUVENOT, Muriel VRAY et Patrick VILLANI	325
Corrigé des problèmes, Gilles BOUVENOT et Muriel VRAY	389

ESSAIS CLINIQUES

THÉORIE, PRATIQUE ET CRITIQUE

Les « Essais cliniques » véritable succès de librairie, en est déjà à sa 4^e édition. Cet ouvrage a pour but principal de **permettre à tout étudiant ou professionnel de santé de s'initier à la théorie, à la pratique et à l'étude critique des essais cliniques.**

L'essai clinique est maintenant entré en médecine praticienne. D'où l'intérêt de mettre à la disposition des cliniciens, comme des chercheurs, déjà ou pas encore initiés à la méthodologie des essais, **un outil pour acquérir des connaissances pratiques, en faisant appel à des exemples concrets,** mais sans concession quant à la rigueur du raisonnement.

Les auteurs étudient ainsi successivement le développement d'un médicament, les protocoles d'essai, la qualité des critères de jugement, l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique en situation réelle, les essais d'équivalence, l'analyse et le monitoring d'un essai, la lecture critique de la publication d'un essai clinique, les problèmes éthiques posés par l'expérimentation humaine des médicaments, le service médical rendu, puis, la seconde partie du livre offre au lecteur de **très nombreux exercices thématiques** tandis que dans la troisième et dernière partie, les auteurs ont rédigé **des problèmes avec leurs corrigés détaillés, faisant de cet ouvrage un livre unique et indispensable.**

Les auteurs, **Gilles Bouvenot**, Président de la commission de la transparence à la Haute Autorité de santé, professeur de thérapeutique à la faculté de médecine de Marseille et **Muriel Vray**, épidémiologiste à l'Inserm et à l'Institut Pasteur, ont travaillé en étroite collaboration avec 17 rédacteurs tous choisis pour leur compétence dans le domaine traité.

L'ouvrage s'adresse à un large public : les étudiants du CESAM, les étudiants de tous les DIU du médicament, tous les professionnels de santé, cliniciens ou chercheurs ; les médecins de l'industrie pharmaceutique.

Prix France : 35 €
FM4224-06-V



9 782257 142245
www.medecine.flammarion.com

Médecine-Sciences
Flammarion