

Table des matières

I) La recherche clinique : un impossible obligatoire ?	15
II) Bases du raisonnement scientifique et de l'analyse statistique	17
1) Introduction	17
2) Les principes généraux d'un test d'hypothèse	18
3) Le risque α de première espèce	20
3.1. Définition	20
3.2. Situations justifiant le recours à un biostatisticien	20
3.2.1. Comparaisons entre plusieurs traitements	20
3.2.2. Analyses intermédiaires	20
3.2.3. Mesures répétées	21
3.2.4. Analyse par sous-groupes	21
3.2.5. Critères de jugement multiples	21
3.3. La valeur de p et sa signification	21
4) Le risque β de deuxième espèce	23
5) Les types de variable	24
6) Les types de test	24
6.1. Test unilatéral ou bilatéral	24
6.2. Test d'équivalence	25
6.3. Analyse des intervalles de confiance	26
7) Choix d'un test statistique	26
7.1. Type de variables considérées	27
7.2. Conditions d'application du test	27
7.3. Séries appariées	28
7.4. Comparaisons multiples	28
III) Les différents types de recherche	31
1) Introduction	31
2) Etudes et essais thérapeutiques	31
2.1. Les différentes phases de l'évaluation d'une thérapeutique	31
2.2. Les différents types d'études cliniques thérapeutiques	32
2.2.1. Etude prospective randomisée contrôlée (randomized controlled trial ou « RCT ») :	32
2.2.2. Etude prospective contrôlée non randomisée	32
2.2.3. Etude prospective non contrôlée	33
2.2.4. Etude rétrospective	33
2.2.5. Méta-analyse	33
2.3. Particularités des études contrôlées randomisées	33
2.4. Les principaux biais des études thérapeutiques	34
2.4.1. Biais de sélection	34
2.4.2. Biais d'attrition	34
2.4.3. Biais de confusion	34
2.4.4. Biais d'information	35
2.4.5. Biais de suivi ou biais de réalisation	35
2.4.6. Biais d'évaluation	35

3) Analyse épidémiologique	35
3.1. Généralités	35
3.2. Définitions	36
3.2.1. Enquêtes descriptives	36
3.2.2. Enquêtes étiologiques ou analytiques	36
3.3. Architecture d'une enquête	37
3.4. Enquête de cohorte	37
3.4.1. Définition - nombre de sujets	37
3.4.2. Echantillonnage et recueil d'information	37
3.4.3. Analyse	38
3.5. Enquête cas-témoins	40
3.5.1. Définitions - nombre des patients	40
3.5.2. Sélection des patients	40
3.5.3. Analyse et odds-ratio	40
3.5.4. Mesure de la force d'association	41
3.6. Principaux biais des enquêtes épidémiologiques	41
4) Analyse d'un test diagnostique	42
4.1. Les différentes phases de l'évaluation d'un test diagnostique	42
4.1. Évaluation technique	42
4.1.1. Définition	42
4.1.2. Faisabilité :	43
4.1.3. Critères d'interprétation diagnostique	43
4.1.4. Fiabilité	43
4.1.5. Reproductibilité et test Kappa	43
4.2. Evaluation des performances diagnostiques	45
4.2.1. Présentation des performances diagnostiques	45
4.2.2. Interprétation du résultat d'un test	49
4.2.3. Principaux biais d'une étude diagnostique	52
4.3. Evaluation de l'utilité réelle du test	55
4.3.1. Les différentes questions de recherche sur l'utilité réelle d'un test diagnostique	56
4.3.2. Les différents types d'étude sur l'utilité réelle d'un test diagnostique	57
5) Evaluation de l'impact d'interventions visant à améliorer les pratiques	58
5.1. Définitions	58
5.2. Les différents types d'étude	59
5.2.1. Etudes avant-après	59
5.2.2. Etudes contrôlées randomisées	59
5.2.3. Etudes quasi-expérimentales	61
5.3. Particularités des études d'impact	62
5.3.1. Choix du thème	62
5.3.2. Choix de la population concernée	62
5.3.3. Choix de l'intervention	62
5.3.4. Choix du mode de comparaison - du type d'étude	62
5.3.5. Choix des critères de jugement :	63
5.3.6. Evaluation des pratiques avant l'intervention :	63
5.3.7. Estimation de la taille de l'échantillon et analyse statistique :	63
5.3.8. Considérations éthiques :	63

IV) Encadrement juridique et éthique de la recherche	65
1) La loi française (loi n° 2004-806 relative à la Politique de Santé Publique)	65
1.1. Introduction	65
1.2. Dispositions de la nouvelle loi	66
1.2.1. Champ d'application de la loi	66
1.2.2. Rôles et responsabilité des différents acteurs	68
1.2.3. Conditions de la recherche dans des cas particuliers	73
1.2.4. Base de données des essais cliniques (EudraCT)	74
2) Information et consentement des patients	75
2.1. Introduction	75
2.2. Information du patient	75
2.3. Consentement du patient	76
2.4. Consentement en situations d'urgence	78
2.5. Cas particuliers	78
3) Comité de protection des personnes et autorité compétente	79
3.1. Comité de protection des personnes (CPP) :	79
3.2. Autorité compétente	80
4) Conservation d'échantillons biologiques	81
4.1. Constitution d'une collection d'échantillons biologiques pour les besoins d'une recherche biomédicale sur l'être humain	81
4.2. Constitution d'une banque d'échantillons biologiques	82
4.3. Consentement et information du patient lors du recueil d'échantillons biologiques à des fins scientifiques	82
4.4. Durée de conservation des échantillons	82
5) Bonnes Pratiques Cliniques	83
6) Assurances, loi Informatique et propriété intellectuelle	85
6.1. Généralités	85
6.2. Assurances	85
6.3. Propriété intellectuelle de la recherche	86
6.4. Loi informatique et liberté	87
7) Conclusion	88
V) Participation à une étude dirigée par d'autres	89
1) Introduction	89
2) Avant de s'engager	90
2.1. L'étude est elle conforme aux bonnes pratiques ?	90
2.2. Les conditions de participation sont-elles définies de façon précise ?	90
2.2.1. Rôle dédié à l'équipe d'urgence	90
2.2.2. Dédommagements / Rémunérations	91
2.2.3. Publications / Communications	91
2.3. Le service a-t-il les moyens de la réaliser ?	92
2.3.1. Nombre d'inclusions / activité	92
2.3.2. Charge de travail	93
2.3.3. Complexité du recueil des éléments des observations	95
2.3.4. Implication de l'équipe	95
2.3.5. Possibilités et accords des autres personnes impliquées localement	96
2.3.6. Accord des autorités locales	97

3) Etre investigateur en pratique	97
3.1. Rôle et responsabilités de l'investigateur	97
3.2. L'investigateur principal du centre	98
3.3. Information du patient	98
3.4. Recueil du consentement	99
3.5. Le recueil des données	100
3.5.1. Comment recueillir les données ?	100
3.5.2. Comment rendre les données anonymes et les protéger ?	100
3.5.3. Qui peut recueillir des données ?	101
3.5.4. Peut-on modifier des données consignées dans le cahier d'observation ?	101
3.5.5. Comment rendre la collecte plus aisée en médecine d'urgence ?	101
3.6. Le suivi des inclusions	101
3.7. La clôture de l'étude	102
VI) Elaborer et conduire un travail de recherche	105
1) Elaborer un protocole de recherche	105
1.1. Introduction	105
1.2. Formalisation de l'hypothèse de recherche	105
1.3. Choix du type d'étude	106
1.4. Critères de jugement	106
1.5. Calcul du nombre de patients	107
1.5.1. Définition	107
1.5.2. Les éléments déterminants	108
1.5.3. Mode de calcul	109
1.5.4. Du nombre de sujets nécessaires au nombre de sujets à inclure	109
1.6. La durée de l'étude	110
1.7. Etude mono- ou multicentrique ?	110
1.8. Randomisation	111
1.9. Effets indésirables	112
1.10. Critères d'arrêt d'étude	112
1.11. Rédaction du protocole	113
1.12. Rédaction du cahier d'observation	113
1.13. Saisie des données et analyse	113
1.14. Faisabilité	114
1.14.1. Capacité des investigateurs	114
1.14.2. Capacité à réaliser les inclusions prévues	114
1.14.3. Capacité de la structure de recherche	115
1.15. Estimation des coûts	115
1.15.1. Les moyens humains	115
1.15.2. Les supports techniques	116
1.15.3. Les surcoûts hospitaliers	116
2) Protocole de recherche type	117
2.1. Page d'en tête	117
2.2. Le plan	117
2.3. Le résumé synoptique	118
2.4. Justification du choix du sujet - état de la question	118
2.5. Travaux antérieurs	118
2.6. Hypothèses et buts de la recherche	118
2.7. Plan expérimental	118
2.8. Population étudiée, critères d'inclusion et d'exclusion.	119
2.9. Description du ou des produit étudiés ou de l'intervention réalisée	119

2.10. Description des données collectées :	120
2.11. Déroulement de l'étude :	120
2.11.1. Rôles des différents acteurs	120
2.11.2. Processus de sélection des sujets	120
2.11.3. Processus de randomisation éventuel	120
2.11.4. Suivi des patients	120
2.11.5. Logistique et gestion technique	121
2.12. L'analyse statistique :	121
2.12.1. Gestion des données	121
2.12.2. Gestion des données manquantes et des perdus de vue	121
2.12.3. Analyse des données	121
2.12.4. Calcul des effectifs et durée de l'étude	121
2.12.5. Biostatisticien responsable et logiciels utilisés	122
2.13. Aspects éthiques, déontologiques et réglementaires.	122
2.13.1. Responsables et lieux d'étude	122
2.13.2. Organisation scientifique, surveillance et suivi de l'étude	122
2.13.3. Aspects éthiques	122
2.13.4. Aspects réglementaires	122
2.13.5. Communication et publication des résultats	124
2.14. Budget de l'étude :	125
2.15. Autorisation des centres et des investigateurs	125
2.16. Références bibliographiques.	125
2.17. Annexes :	125
2.17.1. Cahier d'observation	125
2.17.2. Formulaire d'information et de consentement des patients	125
3) Trouver un financement	127
3.1. Introduction	127
3.2. Les programmes hospitaliers de recherche clinique	127
3.2.1. PHRC national	127
3.2.2. PHRC interrégional	128
3.3. Autres offres publiques nationales	128
3.4. Les offres des Centres Hospitaliers ou regroupements hospitaliers	129
3.4.1. Les offres de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	129
3.4.2. Les offres des Centres Hospitaliers Universitaires	129
3.5. Les contrats et bourses de recherche des sociétés savantes	129
3.6. Offres de partenaires privés	130
4) Mettre en place l'organisation légale de l'étude	131
4.1. Les démarches nécessaires quel que soit le type d'étude	131
4.1.1. Promotion et assurance	131
4.1.2. Commission Nationale Informatique et Liberté	132
4.1.3. Registre international des recherches biomédicales	132
4.2. Les études interventionnelles entrant dans le cadre de la loi de Bioéthique du 9 août 2004	132
4.2.1. Comité de Protection des Personnes	132
4.2.2. Les autorités compétentes	133
4.2.3. Base de donnée européenne des essais interventionnels : EudraCT	133
4.3. Les études portant sur les soins courants	133
4.2. Les études non-interventionnelles	134
5) Initier, conduire et finaliser l'étude	134
5.1. Initier l'étude	134

5.1.1. Finalisation du cahier d'observation et du processus de suivi	134
5.1.2. L'information et l'ouverture des centres	134
5.2. Conduire l'étude	134
5.2.1. Veiller au déroulement	134
5.2.2. Suivi des inclusions	135
5.2.3. Aménagement et amendement au protocole	135
5.3. Finaliser l'étude	136
5.3.1. Récupération et vérification des données	136
5.3.2. Nettoyage de la base	136
5.3.3. Analyse des données	136
6) Valoriser son travail :	137
6.1. Communication orale ou affichée	137
6.2. Publication :	137
6.2.1. Choisir la revue cible	137
6.2.2. Ecrire l'article	141
6.2.3. Le processus éditorial	146
7) Conclusion et aides possibles	147
7.1. Une tâche passionnante mais difficile	147
7.1. Les structures hospitalières et universitaires de la recherche clinique	148
7.2. La Commission Recherche de la SFMU	149
VII) Exemples de différents types de protocoles de recherche	151
1) Essais thérapeutiques	151
Fiche 1 : Etude prospective descriptive monocentrique	151
Fiche 2 : Etude prospective contrôlée randomisée ouverte avec consentement éclairé	153
Fiche 3 : Etude prospective contrôlée randomisée ouverte sans consentement possible	155
Fiche 4 : Etude prospective contrôlée randomisée contre placebo en simple aveugle	157
Fiche 5 : Etude prospective multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle	159
Fiche 6 : Etude expérimentale sur volontaires sains et sur modèle artificiel	161
Fiche 7 : Etude expérimentale chez l'animal	163
2) Enquêtes épidémiologiques et analyses de pratique sans intervention	164
Fiche 8 : Enquête épidémiologique rétrospective monocentrique	164
Fiche 9 : Etude épidémiologique monocentrique longitudinale	166
Fiche 10 : Enquête épidémiologique multicentrique prospective de type cohorte	167
Fiche 11 : Enquête épidémiologique transversale	168
Fiche 12 : Etude multicentrique d'analyse de pratique avec comparaison entre les données d'une enquête déclarative et une étude rétrospective sur dossiers	169
Fiche 13 : Etude multicentrique prospective d'analyse de pratique avec suivi des patients	171
3) Etudes diagnostiques	173
Fiche 14 : étude d'élaboration et de validation d'un score de suspicion diagnostique	173
Fiche 15 : étude rétrospective comparant deux tests diagnostiques	175
Fiche 16 : étude des performances diagnostiques d'un test biologique avec définition de la valeur seuil	176

Fiche 17 : Etude des performances diagnostiques d'un test d'imagerie par comparaison à un test de référence	178
Fiche 18 : Etude prospective multicentrique pragmatique évaluant les performances diagnostiques d'une stratégie sur le devenir des patients	180
Fiche 19 : Etude prospective descriptive de l'impact diagnostique d'un test par comparaison des probabilités pré et post-tests	182
Fiche 20 : Revue systématique avec méta-analyse des performances diagnostiques de plusieurs tests	184
5) Etudes d'évaluation de l'impact d'une intervention sur les pratiques et études sur la formation médicale	186
Fiche 21 : Etude d'intervention sur les pratiques de type avant - après	186
Fiche 22 : Etude d'intervention sur les pratiques prospective randomisée par centre précédée et suivie d'une étude d'observation des pratiques	188
Fiche 23 : Etude prospective de suivi des performances au cours d'un apprentissage	190
Fiche 24 : Synthèse des objectifs d'apprentissage selon la méthode DELPHI (pédagogie)	192
Références	194
Lexique anglais-français	197
Index / Lexique français-anglais	200