

INFORMATIONS AUX INVESTIGATEURS

Votre projet de recherche en réponse à l'appel à projets de l'AFRETH a été reconnu comme éligible par le Conseil Scientifique. Vous êtes actuellement dans la phase de construction du projet définitif. Il nous paraît opportun de vous préciser les éléments ci-après.

1° les études pilotes et/ou de faisabilité :

Elles ont vocation à déterminer la faisabilité d'une procédure et/ou l'importance des effets observés.

Elles portent donc sur des effectifs limités, s'accompagnent de préférence d'une randomisation, sont de durée brève, ont un coût représentatif de ces caractéristiques.

Elles ont vocation, dans un deuxième temps, à déboucher sur de véritables études contrôlées susceptibles d'apporter une preuve scientifique, au terme d'un essai clinique « bien conduit » concluant. Elles peuvent à ce titre être déterminantes pour établir les conditions de faisabilité pratique comme choisir les critères de jugement, notamment le critère principal, et calculer les effectifs nécessaires. Ainsi leur utilité devrait se limiter à des domaines non encore investigués ou lorsque la littérature n'apporte pas de données appropriées à la construction d'un essai clinique bien conduit (voir infra).

2° les études cliniques :

Les essais cliniques visent à apporter la **preuve d'un service médical rendu et/ou d'un service médico-économique rendu par la médecine thermale**. La méthodologie d'essais cliniques peut permettre, lorsque les essais sont pensés et construits à cet effet, une approche de la **compréhension des mécanismes** physio-pathologiques (approche explicative).

Il doit s'agir d'études contrôlées (comparateur, tirage au sort).

Ils doivent, sauf cas exceptionnel à justifier scientifiquement, être des **essais multicentriques** car leurs résultats doivent être transposables à l'ensemble des établissements thermaux possédant l'orientation concernée.

Ils doivent aussi correspondre potentiellement aux **critères d'un essai concluant** ; c'est-à-dire un essai de bonne qualité méthodologique (essai bien conduit) conduisant à des résultats statistiquement significatifs pour le critère de jugement principal en particulier.

Ainsi, obtenir des résultats statistiquement significatifs n'est pas suffisant ; il faut aussi que l'étude ait une qualité méthodologique satisfaisante permettant de la définir comme un « **essai bien conduit** ».

Dans les cas particuliers où la réalisation d'un essai contrôlé avec tirage au sort et comparateur s'avèrerait a priori particulièrement incertaine, les investigateurs peuvent, le cas échéant, proposer des **méthodologies alternatives pour l'évaluation des interventions complexes** (cf : recommandations méthodologiques de l'AFRETH de Janvier 2013 sur le site de l'AFRETH : www.afreth.org) (Presse Therm Clim, 2013;150:45-73).

Les experts analyseront vos dossiers en examinant cet aspect avec un soin particulier ; les exigences méthodologiques sont listées ci-après :

- **Enregistrement préalable du protocole de l'essai avant sa mise en œuvre**
- **Approbation par les autorités de santé et par les spécialistes du domaine**
- **Choix a priori d'un seul critère de jugement principal, clinique** (c'est-à-dire directement perceptible par le patient) **et pertinent** dont le niveau de modification correspondra à un changement clinique identifié comme tel par le patient.
- **Choix de l'hypothèse testée (e.g. supériorité, le plus habituellement)**
- **Choix d'un plan expérimental avec comparaison incluant un groupe contrôle** (e.g. essai en groupes parallèles)
- **Choix d'une durée suffisante de traitement et de suivi**

- Choix d'une technique de **mesure du critère de jugement reconnue et validée** (le cas échéant par comité centralisé d'adjudication des évènements)
- **Critères d'inclusion et d'exclusion** habituellement reconnus et utilisés pour le diagnostic de la pathologie considérée
- Utilisation d'une technique de **randomisation centralisée**
- Utilisation d'**aveugle** concernant, dans le cas d'un **essai clinique visant à démontrer le SMR, les médecins effectuant la mesure du critère de jugement, les agents thermaux délivrant le traitement thermal, les statisticiens analysant les résultats de l'essai** ; dans une **approche explicative** l'aveugle pourra concerner les patients, les **médecins assurant le suivi médical, les agents délivrant le traitement**
- **Description** suffisamment précise **du traitement testé** pour pouvoir être reproduit dans d'autres centres. Concernant les soins hydrothermaux les produits, les soins (nature, durée, fréquence, ...), les qualifications des personnels intervenant devront ainsi être décrits avec la plus grande précision.
- De la même manière, **le traitement reçu, pendant la période d'observation par les témoins** devra être également décrit et recueilli minutieusement. S'il s'agit des soins usuels dispensés en médecine communautaire le protocole devra prévoir le recueil des soins reçus par les patients témoins durant la période d'observation.
- **Evaluation dans le groupe actif du traitement testé (thermalisme) « on top »**, les autres traitements utilisés dans les deux groupes étant communément admis, et les deux groupes ne différant finalement que par le traitement testé.
- **Calcul a priori du nombre de patients nécessaire**
- Recueil a priori des **effets indésirables** selon des modalités prédéfinies par la réglementation en vigueur.
- Recueil a priori des données concernant l'**observance**
- **Présentation des résultats selon les recommandations CONSORT** : mise à disposition d'un flow-chart précisant les patients exclus de l'analyse, présentation des caractéristiques des patients dans chaque groupe, analyse des résultats en intention de traiter et selon une méthodologie statistique appropriée et fixée a priori, présentation du nombre de patients perdus de vue, modalités de remplacement des données manquantes s'il y a lieu
- **Discussion objective des résultats** (incluant leur pertinence clinique), présentation de résultats dans des sous-groupes uniquement à des fins exploratoires, discussion des validités interne et externe des résultats
- **Conclusion en accord avec les résultats effectivement observés**

Par ailleurs ces exigences méthodologiques, comme la taille des effectifs qui devront être enrôlés dans l'étude, justifient :

- a) Que votre protocole d'investigation soit mis au point avec le concours de référents méthodologistes, appartenant à des structures publiques, dûment identifiés comme spécialistes des essais cliniques (cliniciens spécialisés dans ce domaine, médecins de C.I.C., spécialistes de santé publique, de pharmacologie clinique, ...) et participant à l'essai comme co-investigateurs.
- b) Votre protocole devra être avalisé par un « conseil scientifique » garantissant la pertinence clinique de la thématique comme celle des critères de jugement retenus, et où des médecins thermalistes devront par ailleurs valider la « faisabilité thermique » du projet (typologie de patients, flux, ...).
- c) Il vous faudra identifier très clairement le dispositif opératif qui mettra concrètement le projet en œuvre.

Le protocole des essais contrôlés en vraie grandeur devra proposer un rythme prévisionnel des inclusions et situer des seuils-étapes permettant au promoteur et à l'investigateur toute éventuelle adaptation de

l'essai. Ces éléments seront repris dans la convention qui liera l'AFRETH et les investigateurs. Le non-respect dans le rythme des inclusions amènera à examiner les conditions de poursuite de l'étude ou son arrêt.

3° les études médico-économiques (hors critère de jugement médico-économique d'un essai clinique)

Dans le contexte de dépenses de santé contraintes, l'évaluation médico-économique acquiert une grande importance, consacrée par le législateur (article 47 de la LFSS 2012). La médecine thermique entend ne pas se soustraire à cette évaluation et encourage les démarches médico-économiques qu'elles soient de type « coût-efficacité », « coût-utilité » ou « coût bénéfice ». Leur périmètre sera celui d'une ou de plusieurs pathologies ou d'une population générale. Dans chaque cas, il conviendra de préciser la (ou les) perspective(s) retenue(s) (société, Assurance maladie, complémentaire santé, exploitant thermal, patient). Les études respecteront les recommandations issues du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé émises par le Collège des Economistes de la Santé (juillet 2003).

4° les études sur bases de données

Nous sommes, bien sûr, à votre disposition pour tout renseignement complémentaire que vous pourriez souhaiter.

Pr Jean-Louis MONTASTRUC
Président du Conseil Scientifique de l'AFRETH

AFRETH 2023