

**(23) Daniel Schwartz, Robert Flamant, and Joseph Lellouch (1970)**  
***L'essai thérapeutique chez l'homme***  
**Paris: Editions Médicales Flammarion**

***Preamble***

This is the first textbook to make the important distinction between explanatory and pragmatic clinical trials, concepts that would become central to methods of treatment evaluation under the paradigm of “intention-to-treat” and be further developed and refined over the next forty years at least. For the second edition and its translation see no. (50) below.

***Aims***

*The Foreword of the book “Statistical Methods for Physicians and Biologists”, written by one of us, announced the preparation of future volumes for specific fields of application. The current book is the first of these. The previous book avoided mathematical proofs and derivations and remained essentially a presentation of techniques that allowed readers to apply statistical methods in different fields. In short, it provided a toolbox. The current book is very different. The adaptation of a method to a field of research requires the skill of the researcher, and is more difficult to formulate. In addition, when this research involves drug treatment in humans, the complexity increases because of ethical and psychological implications. These difficulties alone are sufficient to make the writing of a textbook to describe the ideal conduct of a therapeutic trial somewhat ambitious. Initial attempts have meanwhile led to several books, mainly in English, that have explained the principles in a simple way. It is in this spirit that we decided five years ago to write a book for the French-speaking public. But a new difficulty emerged, namely that after some twenty years of experience, both physicians and statisticians realised there were limitations to their methods, and that rigorous tests often produced valid, but impractical, conclusions. Some radical changes have been proposed in which our team has participated, stressing the importance of formulating the problem initially. But as this work progressed preparation of this book became more complicated, and slowed. We had a choice between two solutions: either to remove the methodology and give a new focus, or provide an account of the methodology under development, when it had been perfected and validated – perhaps in ten years. We have chosen a third way, namely to present the methodology in its current state of development. It means, of course, that the work is imperfect, that it feels incomplete and, that it lacks examples. It mixes the classical methods, known worldwide, with the methods developed by us that would more logically be presented in a series of original articles than in a textbook, until accepted. (Basically, to help the reader, we have separated our contribution from the classical by calling the former the “pragmatic approach”, and the latter “the explanatory approach”). Despite all these inconveniences, our solution seems the only possible one, but then this book is no longer like the previous one, a toolbox. It is essentially an instrument for reflection, and also, we hope, a starting-point for discussion; we want readers to send us their criticisms; these will be added to those that we do not make ourselves (Foreword, pages 5 and 6, re-translated).*

***Contents (297 pages)***

[Sub-sub headings omitted]

Avant-propos

Première partie: Buts et principes

Introduction

Chapitre premier – Première esquisse

Méthode générale

Le triage au sort peut-il être évité?

L'effet placebo

Conclusion

Chapitre II: Quelques exemples

Un essai thérapeutique sur le traitement du coryza

Un essai sur le cancer du sein

Essais de vaccin

Conclusion

Deuxième partie: La préparation de l'essai

Chapitre III: La formulation du problème

Exemple 1

Exemple 2

Moment du choix

Portée du choix

Nécessité du choix

Les contraintes

La formulation du problème

Chapitre IV: Les traitements

Les traitements dans leurs grandes lignes

Conditions d'administration

Le contexte: conditions égales ou conditions différentes

Descriptions des traitements

Chapitre V: Les critères de jugement

Les critères dans leurs grandes lignes

Le facteur temps

Qualités de la mesure

Description des critères

Chapitre VI: Les maladies

Le choix dans ses grandes lignes

La maladie

Les maladies

Cas de l'essai préventif

Chapitre VII: Le triage au sort

Le triage au sort

Utilisation des tables de nombres au hasard

Conclusion

Chapitre VIII: Les essais "à l'aveugle"

Une décision importante: essais "à l'aveugle" ou non?

Conduite pratique

Chapitre IX: Mode de comparaison

La fixation des risques, dans ses grandes lignes

Point d'équivalence: symétrie et dissymétrie, uni et bilatéralité

Chapitre X: Introduction au nombre de sujets nécessaire

Chapitre XI: Nombre de sujets nécessaire (attitude explicative)

- Test unilatéral: comparaison de deux moyennes
- Test unilatéral: comparaison de deux pourcentages
- Test bilatéral
- Retour au test unilatéral
- Annexe: Établissement des formules donnant le nombre de sujets nécessaire
  - Test unilatéral: comparaison de deux moyennes
  - Test unilatéral: comparaison de deux pourcentages
  - Test bilatéral
  - Comparaison d'une moyenne observée à une valeur théorique
  - Comparaison d'un pourcentage observé à un pourcentage théorique
- Chapitre XII: Nombre de sujets nécessaire (attitude pragmatique)
  - Point d'équivalence au zéro
  - Point d'équivalence au niveau  $h$
  - Conclusion
- Annexe: Courbes d'efficacité
- Chapitre XIII: Cas des effectifs inégaux
  - Exemple
  - Intérêt des effectifs égaux
- Chapitre XIV: Le nombre de sujets nécessaire, discussion et interprétation des formules, notion de coût minimum
  - Attitude pragmatique
  - Attitude explicative
  - Conclusion
- Chapitre XV: Le plan expérimental
  - Prise en compte de facteurs de variabilité
  - L'essai multiple
  - Le patient est son propre témoin
  - Comparaison simultanée de plus de deux traitements
  - L'essai en plusieurs centres
  - Conclusion
- Annexe I: Méthode d'analyse dans un plan factoriel "à effectifs proportionnels"
- Annexe II: Le sujet est son propre témoin, analyse et gain en nombre de sujets
- Chapitre XVI: L'analyse progressive (séquentielle)
  - Principe de la méthode
  - Attitude pragmatique, variable quantitative
  - Attitude pragmatique, variable qualitative à deux classes
  - Attitude explicative
  - Cas où les critères de jugement exigent un long délai
  - Conclusion
- Chapitre XVII: Le protocole
- Chapitre XVIII: Le questionnaire
- Troisième partie: Conduite de l'essai
  - Chapitre XIX: La conduite de l'essai
- Quatrième partie: Analyse et interprétation des résultats
  - Chapitre XX: Analyse des résultats en attitude explicative
    - Délimitation et description de la population de maladies et des traitements

administers  
Recherche des facteurs pronostiques majeurs  
Comparabilité des groupes  
Comparaison des groupes  
Prise en compte de facteurs pronostiques, les tests d'ajustement  
Analyse par sous-groupes  
Chapitre XXI: Les manquants (attitude explicative)  
Chapitre XXII: Les abandons de traitement (attitude explicative)  
Chapitre XXIII: Cas où le jugement utilise un critère en tout ou rien faisant intervenir le facteur temps; calcul des taux de survie (attitude explicative)  
Calcul par la méthode directe  
Calcul par la méthode actuarielle  
Comparaison des méthodes directe et actuarielle  
Problème des manquants  
Taux de survie corrigés  
Extension à d'autres critères en tout ou rien  
Annexe I: Calcul de mortalité dans la méthode actuarielle pour l'information unique à date fixe  
Annexe II: Prise en compte des perdus de vue dans la méthode actuarielle  
Chapitre XXIV: Taux de guéris (attitude explicative)  
Chapitre XXV: Efficacité de deux traitements (attitude explicative)  
Chapitre XXVI: L'essai simple (attitude explicative)  
Chapitre XXVII: Analyse des résultats en attitude pragmatique  
Chapitre XXVIII: Le problème d'éthique  
Chapitre XXIX: En guise de conclusion: retour à la formulation du problème  
Table 1: Table de l'écart-réduit  
Table 2: Nombres au hasard  
Table 3: Table de permutation au hasard  
Table 4: Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (attitude explicative, test unilatéral)  
Table 5: Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (attitude explicative, test unilatéral)  
Table 6: Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (attitude explicative, test bilatéral)  
Table 7: Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (attitude explicative, test bilatéral)  
Table 8: Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (attitude pragmatique)  
Table 9: Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (attitude pragmatique)  
Table 10: Coefficient par lequel il faut multiplier le résultat lu dans les tables 4 à 9 quand les risques choisis diffèrent de 5%  
Table 11: Valeur de  $\arcsin\sqrt{P}$  (en radians) en fonction de P  
Table 12: Table permettant le calcul du nombre de sujets par groupe pour la comparaison de plusieurs moyennes (attitude explicative)  
Table 13: Table permettant le calcul du nombre de sujets par groupe pour la

comparaison de plusieurs moyennes (attitude pragmatique)

Table 14: Extrait de table de  $u$  pour l'analyse progressive

Table 15: Extrait de tables de  $u^2$  pour l'analyse progressive

Table 16: Valeurs de  $\log_e [(1 - x) / x']$

***Authors***

No details of the authors, Daniel Schwartz, Robert Flamant, and Joseph Lellouch, appear in the book; instead, see no. (50) below.