

I. Généralités

- ☛ Expérimentation ayant pour but **d'estimer l'efficacité d'un nouveau traitement** chez l'homme. **Comparaison de 2 groupes** (au moins) en fonction du traitement afin d'en apprécier l'efficacité.

II. Impératifs d'un essai clinique

- Permet d'attribuer le résultat à une **différence d'efficacité** et pas à un biais.

A. Plans expérimentaux

Essais en groupes parallèles	Comparaisons intra individuelles
1 groupe reçoit le nouveau traitement, le deuxième groupe reçoit soit l'ancien traitement soit un placebo si la maladie le permet.	On administre le premier traitement à tous les sujets → Fenêtre thérapeutique permettant d'éliminer les effets du premier traitement → Administration du nouveau traitement .
On évalue le critère de jugement dans chaque groupe .	
Permet de supprimer l'effet placebo dans certains cas	Permet de supprimer la variabilité inter-individuelle et de diminuer le nombre de sujets.

B. Le tirage au sort

- Permet de constituer des **groupes à priori comparables** (distribution comparable de toutes les caractéristiques) et d'éviter au maximum les **biais de confusion**.
- Permet l'utilisation des **tests d'hypothèse qui présument que la seule différence entre les groupes est le traitement**.

Type de TAS	Principe	Indication	Inconvénient
Liste de TAS à partir d'une table de nombres au hasard	constituer 2 groupes en tirant directement au sort dans la table de nombres.	Effectif suffisamment grand afin d'obtenir des groupes équilibrés	Risque de déséquilibres entre les groupes de faible effectif car TAS simple
Technique des blocs	TAS et répartition des sujets dans des blocs où les séquences d'administration des traitements varient	Équilibrer les effectifs de chaque groupe de traitement tout au long de l'essai.	/

- **Le TAS suit une procédure centralisée** : Reconnaissance du sujet comme éligible → **Consentement** → Inclusion → **Randomisation** → Attribution d'un groupe.

C. Le traitement à l'insu

- Prévention des **biais de mesure liés au jugement**, pour le patient comme pour le prescripteur.
- Maintien de la **comparabilité entre les groupes** jusqu'à la mesure du critère de jugement.
 - ☛ **Limite** : Il nécessite des **traitements comparables en tout point** : impossible pour un traitement non médicamenteux. Ex : Comparaison de deux régimes → Dans ce cas on pourra alors recourir à une **mesure à l'insu par une personne non impliquée dans l'essai**.

III. Méthodologie

A. Avant l'étude

- ☛ Il est nécessaire de définir l'objectif et la méthode de la **recherche avant qu'elle débute**.

La question de recherche	Le critère de jugement principal
Elle doit être simple et clairement formulée , elle doit prendre en compte les données préalablement disponibles. Elle précise : Le traitement , la population le critère de jugement principal et le résultat attendu .	Il doit être fiable (même résultat quel que soit l'opérateur) et avoir une pertinence clinique pour la santé du malade ou sa prise en charge. Il définit : Les diagnostics , la durée du traitement et les modalités pratiques des tests .

B. Population de l'étude

- ☛ **Population Cible** → **Critères d'inclusion et d'exclusions** → Population Source → **TAS** → **Echantillon**.

- La taille de l'échantillon doit être **déterminée à l'avance**, doit être suffisamment grande pour permettre une différence minimale cliniquement intéressante. Calculée en tenant compte de la **puissance du test**, du **risque de 1^{ère} espèce**, de la **différence attendue** et de la **formulation statistique**.
- ◆ Il **peut être majoré au début de l'essai pour prévenir les perdus de vue**.

C. Traitements comparés

- **Phase préclinique** : In vitro et sur l'animal → Evalue la **toxicologie** et les **conditions d'efficacité**.
- **Phase I précoce** : Chez l'homme volontaire sain → **Mécanisme** du traitement et **dose maximale tolérée**.
- **Phase II intermédiaire** : Nombre **restreint de volontaires malades** → **Dose minimale efficace**, choix du **traitement adapté**, **tolérance**, **pharmacocinétique** humaine, estimation de l'**efficacité**, **dose et posologie**.
- **Phase III confirmatoire** : **Grand nombre de malades** → **Tolérance** du médicament, **effets indésirables** fréquents, **interactions médicamenteuses**, **efficacité** du traitement
 - ☛ **Si succès à ces phases → Autorisation de Mise sur le Marché.**

D. Mesure du critère de jugement

Quantitative continue	Remarques
$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$	<ul style="list-style-type: none"> ➤ N par groupe augmente quand la variance σ augmente ➤ N par groupe augmente quand la différence cliniquement pertinente diminue : δ
Règle du rejet : Si $Z_{calculé} > Z_{th}$ → on rejette H_0 avec $Z_{th} = Z_{1-\alpha/2} = \epsilon$, d'où $Z_{th} = 1,96$ pour $\alpha = 5\%$	

IV. Analyse des résultats

A. Déroulement correct du protocole

Pour déterminer le **bon déroulement du protocole** on s'intéresse :

- Aux **caractéristiques des sujets éligibles** et des sujets inclus dans les **divers groupes** afin de vérifier que ceux-ci aient été **bien constitués au départ**.
- Aux **déviations des sujets par rapport au protocole** : Chronologie, raisons et surtout **conséquences sur l'interprétation des résultats**.
- Aux **perdus de vues** (abandons ou absences à certaines visites) : Si le **nombre et la raison de l'abandon sont les mêmes dans les deux groupes** → simple perte de puissance. **Si différences entre les groupes il apparaît un biais de sélection différentiel majeur**.

B. Critères de jugements

- ❖ On utilise le **Risque Relatif et son intervalle de confiance**.
- ❖ **Nombre Nécessaire à Traiter : NNT = 1/DR** (Différence entre les groupes E et R).

Analyse en intention de traiter	Analyse Per protocole
Pas d'exclusion de participants, même s'il y a eu des déviations.	N'inclut que les patients qui ont suivi le traitement comme prévu .
Vise à maintenir la comparabilité initiale assurée par la randomisation	Donne plutôt l'efficacité théorique du médicament chez les sujets qui le supportent.
Inconvénient : Un médicament mieux toléré sera « plus efficace ».	Inconvénient : Perte de la comparabilité entre les groupes.

V. Aspects éthiques et réglementaires

Conduite d'un essai clinique :	Promoteur : Financement et surveillance de l'essai. Investigateur : Dirige et surveille la réalisation de la recherche . Statisticien : Préparation scientifique et déroulement .
Principes à respecter :	Respect de la personne humaine : Consentement libre et éclairé . Ne pas nuire au malade : Rapport bénéfice risque . Principe de justice : Volontariat des participants, ne pas exploiter les personnes vulnérables. Principe du respect de la dignité de la science : Un essai ne peut être conduit sans préparation, tous les résultats doivent être publiés et non falsifiés.

