

Principe Métrologique pour les Essais Cliniques

Objectifs : en gros ce qu'il faut savoir pour le cc

1. Connaître Définir et reconnaître les différentes phases de l'expérimentation thérapeutique
2. Expliquer l'intérêt d'effectuer une randomisation dans les essais comparatifs
3. Citer et définir les moyens permettant de maintenir la comparabilité des groupes dans les essais comparatifs
4. Calculer et justifier le nombre de sujets nécessaires à un essai
5. Définir et argumenter le choix du critère principal de jugement
6. Définir le principe d'un essai de supériorité et de non-infériorité
7. Définir le principe d'un essai en groupes parallèles ou en cross-over
8. Définir les principaux biais d'un essai thérapeutique
9. Citer les aspects éthiques et juridiques des recherches biomédicales



I. Définition, objectifs et enjeux

1. Objectif des essais cliniques

Evaluer, par l'expérimentation, l'efficacité ou la toxicité d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée.

Ex: nouvelle indication d'un hypocholestérolémiant sur la prévention de l'IM et la réduction de la mortalité chez le coronarien avéré avec hypercholestérolémie modérée à sévère. Efficacité et tolérance de Tacrine à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer

2. Enjeux des essais cliniques

Nécessité pour le clinicien de savoir **critiquer** les essais thérapeutiques et **interpréter** les résultats. Tout essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain impliquant des problèmes éthiques.

II. Historique

1. Scorbut et agrumes



Le premier essai clinique moderne fut publié en 1748. Il y avait des marins à bord du Salisbury dénutris depuis plusieurs semaines (1747). Ils avaient : les gencives spongieuses et violacées, des saignements spontanés, des dents mobiles, le teint anémié, une faiblesse croissante, et une irritabilité. → Signe du Scorbut (déficit alimentaire en VitC)

Le Dr. J Lind confina 12 marins dans l'infirmerie soumis à 6 « traitements différents » :

1. Cidre
2. Elixir Vitriol
3. Vinaigre
4. Eau de mer
5. Décoction composée d'épices, ail et moutarde
6. Mélange oranges / citrons

La comparaison des 6 produits c'est l'**expérimentation** !



2. Streptomycine et tuberculose pulmonaire (1948)

Deux groupes sont constitués par **TAS** :

- Groupe 1 recevant de la **streptomycine**
- Groupe 2 recevant le **traitement habituel**

Puis il y a une évaluation à 6 mois sur des radiographies pulmonaires par des **radiologues qui ne connaissaient pas le traitement reçu** => Notion d'**insu**

- Groupe 1 recevant de la streptomycine : 51% des tuberculeux améliorés
- Groupe 2 recevant le traitement habituel : 8% améliorés

→ Enfin : réalisation de **tests statistiques** pour vérifier que la différence n'a pas été le fruit du hasard.

III. Deux impératifs d'un essai clinique

1. Le tirage au sort

Essais comparatifs randomisés : Affectation des traitements dans deux groupes qu'on compare par **tirage au sort**.

→ Il y a plusieurs Plans expérimentaux : **Essais en groupes parallèles et croisés**.

Essais en groupes parallèles :



Placébo : produit sans principe actif mais qui ressemble en tout autre point au médicament évalué, utilisé dans les essais évaluant un nouveau médicament pour corriger l'effet placébo.

Effet placebo : Lorsque le sujet peut ressentir une amélioration parce qu'il reçoit un médicament **qu'il croit efficace** alors qu'il est sans principe actif.

Exemple : Essai de comparaison de deux chimiothérapies des cancers du sein • Ganglions histologiquement envahis = facteur mauvais pronostic. Grâce à la randomisation les malades porteurs de ganglions envahis seront répartis également entre les deux groupes comparés.

Essais en groupes croisés : Comparaison intra-individuelles



Chaque personne est **son propre témoin** et reçoit successivement le **traitement** à évaluer, puis le **traitement de référence** (ou le placebo). L'ordre de cette administration étant déterminée par tirage au sort.

Fenêtre thérapeutique : Période **sans traitement** entre les 2 traitements testés afin d'éliminer complètement l'effet du 1er avant la mise en place du 2ème (on appelle ça une période de wash-out pour que les patients éliminent le mdc).

Avantages :

👍 **Pas de variabilité inter individuelle**

👍 **Moins grand nombre de sujets nécessaires**

Exemple : Sur la même personne on va essayer les deux traitements sur ses dents (c'est une comparaison **intra-individuelle**).



Pourquoi le TAS ?

a. Principe du TAS



Le **TAS** permet de constituer des groupes de pronostic **à priori comparable** à J0. Le TAS contrôle les effets des facteurs de confusion en les répartissant également dans les groupes comparés

Avantage 1 : Chaque patient a la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés.

Avantage 2 : Permet d'obtenir une distribution similaire de toutes les caractéristiques des sujets connues ou non.

Avantage 3 : Permet d'utiliser correctement les tests d'hypothèses statistiques car présuppose que la seule différence entre les groupes comparés est le traitement.

Comment faire un TAS ?**b. Différents types de TAS**

- **Simple centralisé** : Patients inclus **aléatoirement** dans le bras de traitement A ou le bras de traitement B. Liste de randomisation détenue dans un centre indépendant des investigateurs (médecins chargés d'inclure les sujets).
- **Stratification** : Il est indiqué quand il y a risque de **déséquilibre** sur un facteur pronostique entre les groupes du fait d'un **tirage au sort simple**. Constitutions de **strates** (sous-groupes de la population étudiée) correspondant à différentes caractéristiques **susceptibles d'influencer la maladie** (facteurs pronostiques).
Exemples : *Stratification à 2 degrés sur l'âge +/- 60 ans et l'envahissement ganglionnaire.*
Il y a une liste de TAS pour chaque strate avec **autant de sujets affectés** aux trts A et B.

1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B

Pour un même centre			
Stade avancé de la maladie		Stade modéré de la maladie	
1	A	1	B
2	A	2	B
3	B	3	A
4	B	4	A
5	A	5	B
6	B	6	A
7	A	7	B
8	B	8	A

- **Technique des blocs** : Tirage au sort de blocs de personnes pour **égaliser le nombre de participants dans chaque groupe** tout au long de l'essai.
Exemple : *Objectif : inclure 100 personnes par groupe de traitement A et B avec une taille de blocs fixée à 4. Le TAS des traitements établira 25 blocs correspondant à une des séquences suivantes :*


Bloc 1	Bloc 2	Bloc 3	Bloc 4	Bloc 5	Bloc 6
AABB	BBAA	ABAB	BABA	ABBA	BAAB


2. Le traitement en insu

La méthode à l'**aveugle (insu)** constitue un autre critère de qualité des essais.

Objectif : **Minimiser les changements de comportements des participants** d'un essai systématiquement observés lorsqu'ils savent quel patient reçoit quel traitement

⇒ Prévenir les biais de mesure du critère de jugement

Sujet  : Connaissance du trt reçu peut **influencer l'observance du trt**, son jugement de l'efficacité ou des effets indésirables...

Investigateur  : Connaissance du trt reçu peut **influencer la prise en charge du patient**, le jugement de l'efficacité ou des effets indésirables...

→ Le **TAS** permet de former des groupes initialement comparables.

→ Le traitement en insu maintien de la comparabilité des groupes, à l'exception des traitements, au cours du suivi de l'essai.

Cela permet d'éviter la subjectivité :

- **Simple insu** : Traitement inconnu du **patient** (*le patient ne sait pas s'il a le placebo ou le traitement*).
- **Double insu** : Traitement inconnu du **patient** et de l'**investigateur** (*ni le patient ni l'investigateur ne savent quel traitement le patient prend, l'investigateur ne va donc pas agir de manière biaisée*).
- **Triple insu** : Traitement inconnu du **patient**, de l'**investigateur** et du **statisticien** (*le statisticien qui interprète les données pourrait être lui aussi influencé par la connaissance du traitement du patient*).

Remarque : L'insu est **possible** quand les traitements sont comparés ont le **même aspect**, goût, couleur car on peut avoir un placebo. L'insu est **impossible** pour les traitements chirurgicaux versus traitement médicamenteux (la mesure en insu se fera par un expert non impliqué dans l'essai).

IV. Méthodologie d'un essai clinique

1. Objectif principal : question de recherche

Objectif principal = Question de recherche

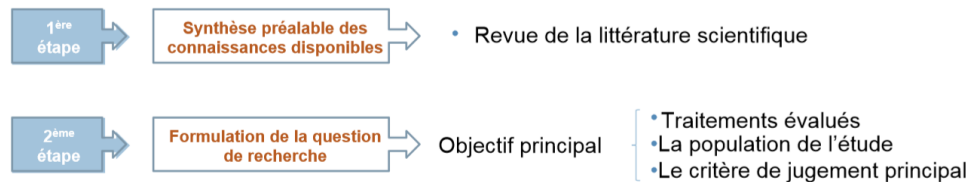
Population de l'étude = Patients inclus dans étude

Traitements à évaluer = Médicaments à tester

Critères de jugement = Mesures quantifiables de l'objectif

Taille de l'étude = Nombre de sujets à inclure

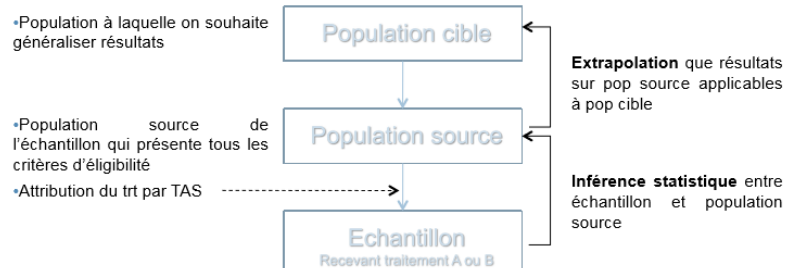
L'essai ne peut répondre qu'à une question simple et spécifique c'est **OBJECTIF PRINCIPAL** => Choix de l'objectif principal.



Exemple :

- Objectif : La chimiothérapie A est-elle plus efficace que la chimiothérapie B dans les cancers du poumons avancés
- TRT évalués : chimiothérapie A et chimiothérapie B (voie administration, posologie, durée...)
- Population à l'étude : Homme ou femme atteints d'un cancer du poumon avancé
- Critère de jugement principal : augmentation de la survie des patients

2. Population de l'étude



Exemple :

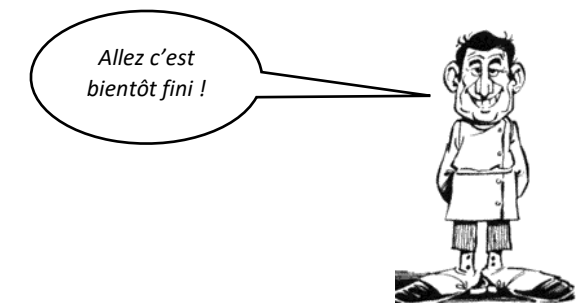
- Essai visant à évaluer un nouveau traitement hormonal substitutif de la ménopause
- Population cible = ensemble des femmes ménopausées
- Population source = ensemble des femmes ménopausées vues en consultation par les gynécologues investigateurs de l'essai

Critères d'inclusion : Ils reflètent la **population cible** de façon positive.

Exemple : Critère d'inclusion pour un essai évaluant un médicament antidiabétique = être diabétique.

Critères de non inclusion : Ils limitent l'inclusion de participants qui n'auraient pas de raison de bénéficier du trt parce qu'ils ne répondent pas complètement à la définition de la maladie à l'étude.

Exemple : Critère de non inclusion pour même essai = malades ayant des glycémies à la limite de la normale (antidiabétique sans intérêt, voire dangereux).



3. Traitements comparés

L'évaluation d'un nouveau médicament doit s'inscrire dans une stratégie de développement en plusieurs phases.

Evaluation de la sécurité d'emploi	Préclinique	Préclinique	Expérimentation <i>in vitro</i> et sur l'animal : <i>Toxicologie (Cancéro./Muta./Repro.), Etude des conditions d'efficacité (pharmacodynamique et pharmacocinétique)</i>	
	Essais Clinique	Précoce	Phase I	Etude des conditions de Tolérance chez l'homme (sain ou malade) Incluent peu de sujets (20 à 50 max.) : <i>Etude du mécanisme du traitement, Tolérance en fonction de la dose Recherche de la dose maximale tolérée</i>
Intermédiaire		Phase II	Etude des conditions de l' efficacité et définition des modalités d'administration : Sécurité d'emploi <i>Sur un <u>nombre limité de sujets</u> malades, évaluation de la sécurité d'emploi à court terme, Choix de la posologie optimale, Choix d'un mode d'administration (VO, IM, IV), Première estimation de l'efficacité, Etude de évènements indésirables fréquents</i>	
Confirmatoire		Phase III	Etude de l' efficacité par rapport au placebo ou trt de référence et de la tolérance dans les indications invoquées sur un plus grand nombre de malades et à long terme.	
Tardive		Phase IV	Etude dans les conditions usuelles de prescription après AMM* : <i>Surveillance des effets secondaires rares ou des complications survenant à long terme et Etude des causes de l'échec du trt en conditions réelles</i>	
Evaluation de l'efficacité				

Pour les doublants et triplants le bon rappel de pharmacologie des familles <3

*AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

4. Critères de jugement

Critères de jugement principal : Permet de répondre à la question posée par l'objectif principal.

Exemple : *Objectif principal* : L'antibiotique A est-il plus efficace que l'antibiotique B dans le traitement des infections urinaires
Critère de jugement principal : Le TRT A permet-il une résolution plus rapide de la fièvre que le TRT B (critère= délai de résolution de la fièvre).

Critères de jugement secondaire éventuels : Permet de répondre à la question posée par l'objectif secondaire.

Exemple : (pour la même étude) *Objectif secondaire* : L'antibiotique A est-il mieux toléré que l'antibiotique B
Critère de jugement secondaire : Le TRT A entraîne-t-il plus de diarrhées que le TRT B (critère= fréquence des diarrhées).

Formulation d'un critère de jugement

1. Définition précise de ce critère
2. Modalités pratiques d'évaluation de ce critère
3. Moment et fréquence d'évaluation de ce critère

Propriétés d'un critère de jugement

1. **Pertinence clinique**
Ce qu'il mesure doit avoir une réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique
2. **Fiabilité**
Il doit évaluer toujours le même état de la même façon, quels que soient l'investigateur et les conditions de mesure

Maîtrise des biais d'information

1. **Calibration des investigateurs**
 - Standardiser les conditions et les procédés de mesure => réduire la variabilité inter ou intra-examineur
2. **Mesure en double aveugle si possible**
 - Mesurer le critère sans connaître le groupe de traitement => Mesures réalisées de la même façon dans les différents groupes

5. Taille de l'étude

a. Justification du nombre de sujets

Pour mettre en évidence dans le cadre de l'essai une différence minimale cliniquement intéressante. Nombre de sujets à inclure **déterminé à l'avance**. Sinon, en cas d'effectif insuffisant dans les groupes comparés, il sera parfois difficile de conclure du fait du hasard de l'échantillonnage.

b. Taille de l'échantillon de sujets éligibles :

Calculée à partir de formules mathématiques tenant compte de :

- Du risque de **deuxième espèce bêta**
- Du risque de **première espèce alpha**
- De l'importance de la différence attendue entre les groupes
- De la variabilité de la différence attendue entre les groupes
- De la **formulation statistique du test** (uni ou bilatérale)

Test d'hypothèses :

Hypothèse Unilatérale	Hypothèse Bilatérale
H0 : $\mu_a = \mu_b \Rightarrow$ Les TRT ont la même efficacité H1 : $\mu_a > \mu_b \Rightarrow$ Le TRT a est supérieur au TRT b	H0 : $\mu_a = \mu_b \Rightarrow$ Les TRT ont la même efficacité H1 : $\mu_a \neq \mu_b \Rightarrow$ Les TRT n'ont pas la même efficacité

Les risques des tests d'hypothèses :

		Réalité concernant H_0	
		Vraie	Fausse
Décision après tests statistiques	Non rejet de H_0	Pas d'erreur: $1 - \alpha$	Défaut de puissance : β
	Rejet de H_0	Rejet de H_0 à tort: α	Pas d'erreur: $1 - \beta$

Risque de 1^{ère} espèce (pointant sur α) Puissance (pointant sur $1 - \beta$) Risque de 2^{ème} espèce (pointant sur β)

Objectif d'un test statistique est de déterminer si H_0 peut être rejetée ou non :


Risque de 1^{ère} espèce α : Probabilité de **rejeter H_0** alors qu'en réalité est **vraie**.

→ Conclure à tort que traitement est efficace

Risque de 2^{ème} espèce β : Probabilité de **ne pas rejeter H_0** alors qu'en réalité est **fausse**.

→ Ne pas conclure alors que le traitement est efficace.

Méga formule à ne PAS connaître

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$


Ça par contre il faut le savoir :

- ⇒ n par groupe ↗ quand $z_{1-\alpha/2}$ ↗ c.a.d quand α ↘
- ⇒ n par groupe ↗ quand $z_{1-\beta}$ ↗ c.a.d quand β ↘
- ⇒ n par groupe ↗ quand δ ↘
c.a.d quand la différence entre les traitements diminue
- ⇒ n par groupe ↗ quand variance σ^2 ↗
c.a.d quand il y a augmentation de la variabilité du critère de jugement

**V. Analyse des résultats****1. Caractéristiques des sujets éligibles****Les questions à se poser avant l'analyse des résultats :**

- Les participants répondent-ils tous aux critères d'éligibilité ?
- Y-a-t-il des perdus de vue ?
- Y-a-t-il des déviations par rapport au protocole ?
- La randomisation a-t-elle équilibré les groupes comparés ?

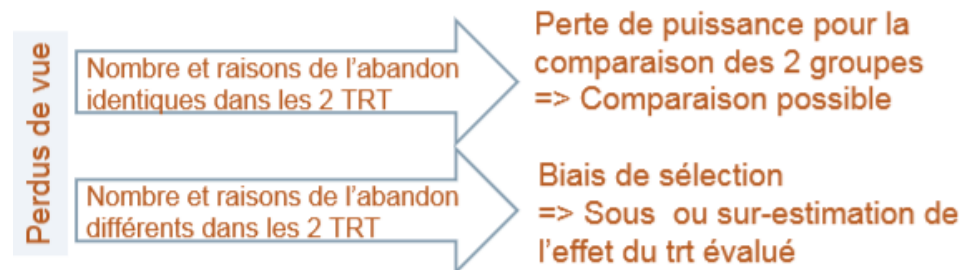
→ On se pose toutes ces questions pour mieux anticiper les conséquences potentielles sur les résultats de l'étude !

Ensuite on réalisera une **analyse statistique** basée sur le **critère de jugement principal** → Rejet ou non de H_0

On veut **évaluer** l'existence d'une différence d'effet entre les traitements et la quantifier.

2. Perdus de vue

Perdus de vue : Patients qui **abandonnent** l'étude au cours du suivi ou lorsqu'ils sont absents à certaines visites lors du suivi.



3. Déviation des sujets / protocole

On prend des informations sur le devenir des participants : *Les sujets de chaque groupe ont-ils pris le bon traitement ? Les sujets ont-ils pris des traitements interdits ?*

→ On décrit toutes les déviations avec leurs chronologies et leurs raisons car cela peut entraîner des **conséquences** sur l'interprétation des résultats de l'essai.

4. Analyse du critère de jugement

Il existe deux types d'analyses possibles : **analyse en intention de traiter (ITT)** et **l'analyse per protocole (PP)**.

a. Analyse en intention de traité :

Aucune exclusion de participant ou d'évènement possible. Vise à maintenir la comparabilité initiale des groupes assurée par la randomisation. Evalue le traitement en **pratique courante** (≠ efficacité théorique de la molécule).

Exemple : *On va garder même les patients qui prennent mal les traitements car ils sont représentatifs de la réalité, on aura aussi une fois le traitement sur le marché des patients peu observants.*

Analyse en Per Protocole :

N'inclut **que les patients ayant suivis le TRT dans "les règles de l'art"** :

=> Exclusion des modifications de posologie

=> Exclusion des non-observants

=> Exclusion des arrêts de traitement pour EI ou autres motifs

Il explore plutôt **l'efficacité théorique** : *Le traitement est-il efficace chez les patients qui le tolèrent ?* On introduit donc un **biais d'attrition** car plus de comparabilité initiale des groupes. L'analyse per protocole peut être faite en complément de l'ITT.

Exemple : *On ne garde que les « patients modèles » et on exclue ceux qui suivent mal le traitement : sauf que dans la réalité on aura aussi des patients peu sérieux (donc moins proche de la réalité et plus de la théorie).*

5. Différence statistiquement significative et cliniquement pertinente

Exemple 1 :

Un nouveau trt prescrit dans la phase aigüe de l'infarctus du myocarde diminue la mortalité de 5% / trt de référence.

→ **Différence cliniquement pertinente** c'est-à-dire qu'il est réellement utile en pratique de réduire la mortalité.

Exemple 2 :

Un nouvel antalgique prescrit après une extraction dentaire diminue la durée de la douleur post-opératoire de 1 heure sur 3 jours.

→ **Différence non cliniquement pertinente** c'est-à-dire que ça n'est pas important car une heure sur trois jours c'est rien du tout ! Ça n'est pas intéressant.



VI. Aspects éthiques et réglementaires

1. Conduite d'un essai

La réussite d'un essai clinique repose sur la minutie et l'attention portée au moindre détail.

Cet essai est conduit par différents acteurs :

- **Promoteur** : **Responsable** du **financement** et de la **surveillance** de l'essai.
- **Investigateur** : Personnes qui **dirigent** et **surveillent la réalisation** de la recherche sur un lieu.

Il y aura différents contrôles et surveillances diverses :

- Monitoring de l'essai : correction des données erronées
- Data management : Contrôle de la qualité et de la cohérence des données recueillies
- Contrôle du bon déroulement de l'étude par un comité indépendant de surveillance de l'essai (IDMC)



2. Principes à respecter

Il faudra respecter un certain nombre de principes lors de la réalisation de l'étude :

- 1) **Respect de la personne humaine** : « *Il ne peut pas y avoir de recherche sans consentement éclairé et libre des personnes qui y participent* »
⇒ Informer les sujets éligibles le mieux possible ⇒ S'assurer qu'ils ont bien compris ⇒ S'abstenir de toute pression et respecter la volonté exprimée
- 2) **Ne pas nuire aux malades** : « *Principe de bienfaisance* » (le fameux « *Primum non nocere* » d'Hippocrate !))
⇒ Le rapport bénéfice/risque doit être en faveur du bénéfice escompté pour le participant
- 3) **Justice** : « *Les êtres humains sont égaux en dignité et en droits* »
⇒ Volontariat des participants ⇒ Ne pas exploiter des personnes vulnérables au profit de la recherche
- 4) **Respect de la dignité de la science et de ses propres exigences méthodologiques** : « *Honnêteté, rigueur et compétence scientifique* »
⇒ Un essai ne peut être conduit sans reposer sur :
 - Une hypothèse de recherche clairement énoncée
 - Un schéma d'étude adéquat
 - Un nombre de sujets nécessaire calculé à priori
 ⇒ Les résultats ne peuvent être falsifiés et doivent tous être publiés.

3. Ethique et obligations légales

Selon les lois suivantes : (la SSH le sang :*)

Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988

Loi de santé publique du 9 août 2004

Loi Jardé du 6 mars 2012 (décrets d'application en 2016)

Pour faire un essai il faut :

1. Soumettre le protocole au Comité de Protection des Personnes pour avis (CPP).
2. Autorisation obligatoire de l'autorité compétente qui est l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).
3. Précautions prises pour sauvegarder la confidentialité des données et le secret médical.

