

## ESSAIS CLINIQUES

L'enjeu de ce cours est d'apprendre à évaluer la capacité d'un soin à améliorer l'état de santé du patient. On mène en général un essai clinique lorsqu'un nouveau traitement vient de sortir et qu'on veut le **comparer** au traitement de référence (aussi dit traitement classique), utilisé jusque-là.

### Objectifs :

- Évaluer par l'expérimentation l'**efficacité** ou la **toxicité** d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée.
- **Comparer** ainsi l'effet du nouveau traitement à celui du traitement de référence, ou à un placebo le cas échéant.

*Ex : Nouvelle indication d'un hypocholestérolémiant sur la prévention de l'insuffisance mitrale 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*

### Enjeux :

- 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**

### Historique :

#### **Scorbut et Agrumes**

En 1947, les marins à bord du navire Salisbury sont dénutris depuis plusieurs semaines. Apparaissent alors plusieurs symptômes : gencives spongieuses et violacées, saignements spontanés, dents mobiles, teint anémié, faiblesse croissante et irritabilité.

Le Dr J Lind décide alors de **confiner** les 12 marins dans l'infirmerie et de les soumettre à 6 traitements différents. (Cidre ; Elixir Vitriol ; Mélange orange et citrons...)  
C'est lorsque le docteur donna le mélange d'orange et citrons que les marins guérissent en 3 semaines ! Ceci marque le **début de l'expérimentation**.

## IMPÉRATIFS DE L'ESSAI CLINIQUE

On distingue deux impératifs essentiels pour mener un projet de recherche : le tirage au sort et l'insu.

### Le tirage au sort

#### Principes :

- Il permet de constituer des groupes de pronostic à priori **comparables à J0**
- Il contrôle les effets des **facteurs de confusion** en les répartissant de façon équilibrée dans les groupes comparés

*Les différents patients de notre échantillon présentant des caractéristiques les différenciant des autres patients de l'échantillon (comme le facteur de l'âge, influant sur la métabolisation du médicament), le TAS va permettre d'avoir relativement autant de « vieux » que de « jeunes » dans chaque groupe d'étude. Il permet une **homogénéité** au sein d'un groupe et entre les deux groupes.*

#### Avantages :

- Il permet d'obtenir une **distribution similaire** de **toutes** les caractéristiques des sujets, connues ou non
- Chaque patient aura la **même probabilité** de recevoir l'un des deux traitements comparés
- Il permet d'utiliser correctement les tests d'hypothèse statistiques, car on présuppose que la seule différence entre les groupes comparés est le traitement.

#### TAS simple centralisé :

- Les patients sont inclus **aléatoirement** dans le **bras** (=groupe) A ou dans le bras B
- La liste de randomisation est détenue dans un centre **indépendant** des investigateurs (médecins chargés d'inclure les sujets)
- Selon cette liste, les patients inclus sont au fur et à mesure affectés au groupe A ou au groupe B selon un ordre élaboré au **hasard**

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

#### TAS stratifié :

- Dans certains cas, le tirage aléatoire simple expose au risque de déséquilibre entre les deux groupes, en particulier sur un **facteur pronostique** (stade de gravité de la maladie par exemple).
- On constitue donc des sous-groupes (ou **strates**) au sein de la population étudiée de malades en fonction des modalités du ou des facteurs qui sont liés à la maladie et susceptibles **d'influer sur le résultat** du ttt

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

*Autrement dit dans ce cas-là, on va prendre tous les facteurs qui distinguent les patients (et qui pourraient fausser notre essai s'ils ne sont pas bien répartis) et on en fait des strates (des sous-groupes) puis **on va réaliser notre tirage au sort au sein de ces strates**. Comme ça, on est sûr de la **représentativité** de nos groupes d'étude.*

Si on reprend le cas de l'âge des patients : ici on ferait une strate avec les jeunes et une strate avec les vieux, puis on fait un TAS par strate pour répartir les jeunes et les vieux de manière **équivalente** entre les groupes d'étude.

On évite de se retrouver avec un groupe d'athlètes olympiques face à un autre groupe de vieillards grabataires en fauteuil roulant, dans le cadre d'un essai clinique sur un médicament influant sur le rythme cardiaque par exemple.

TAS aléatoire par bloc de permutation :

- Dans certains cas, en particulier dans un essai **multicentrique** (i.e se déroulant dans plusieurs centres/lieux différents, avec par exemple un échantillon au CHU de Lyon et un autre au CHU de Nice, dont les résultats sont regroupés à la fin), le risque est qu'un **centre abandonne l'inclusion**.
- Il faut donc prévoir un dispositif qui fasse que chaque centre ait inclus un **nombre à peu près égal de patients dans chaque bras**
- Le tirage aléatoire par bloc de permutations permet ainsi d'avoir une différence maximale de patients dans chaque groupe égale à **taille du bloc – 2**

On va prendre une liste de patients, et en parallèle définir des blocs avec différentes séquences (ex. AABB ; BABA ; ABBA ...). Ensuite, on va faire notre TAS simple et à chaque fois qu'on va piocher un patient il va être placé dans un bloc et donc dans un groupe.

Exemple : Inclure 100 personnes par groupe de traitement A et B avec une taille de blocs fixée à 4  
Le tirage au sort des traitements établira 25 blocs de 4 patients correspondant à une des séquences suivantes : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB (les séquences étant elles-même ordonnées aléatoirement).

**Le traitement en insu**

- L'objectif est de **minimiser** les changements de comportement des participants d'un essai, changements systématiquement observés lorsqu'ils savent quel patient reçoit quel traitement.
- Cette technique permet de **prévenir** les erreurs (ou biais) de mesure du critère de jugement d'efficacité du traitement ou des effets indésirables (erreur de subjectivité...)

Il y a deux types d'insu :

<b>Simple aveugle</b> (ou simple insu ou single blind)	<b>Double aveugle</b> (ou double insu ou double blind)
Le patient ne connaît pas le traitement qu'il reçoit	Ni le patient, ni l'évaluateur ne connaissent le groupe du patient (et donc le traitement qu'il reçoit)

Si **le tirage au sort rend les groupes initialement comparables**, la technique de **l'insu maintient la comparabilité** de groupes au cours du suivi de l'essai +++

- Dans un essai d'un **médicament contre un placebo**, **l'insu est possible** lorsque le placebo a le même aspect, le même goût, la même couleur, la même voie d'administration, le même rythme d'administration, etc

- Lorsque le traitement est **chirurgical** (avec des incisions particulières par exemple) ou bien lorsqu'il est comparé à un traitement médicamenteux, **l'insu est impossible**. La mesure est alors effectuée par un expert non impliqué dans l'essai

## MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

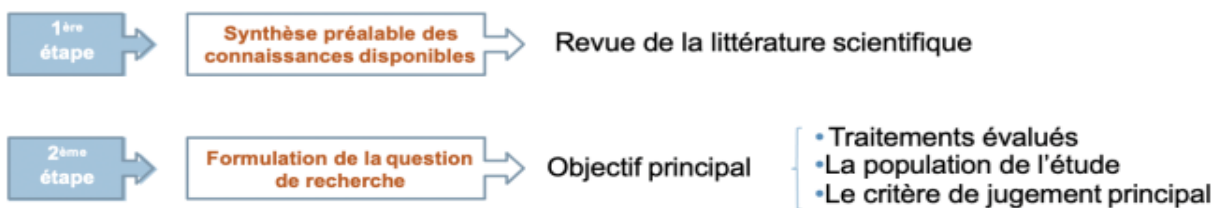
### Objectif principal :

L'essai ne peut répondre qu'à une question **simple** et **spécifique** c'est l'objectif principal. Choisir le bon objectif principal est donc essentiel :

1. On commence par faire un **point sur ce qui est déjà connu** (ce qu'on trouve dans la littérature scientifique)
2. À partir de ça, on va formuler une question de recherche

L'objectif principal vise à répondre à cette question et à définir :

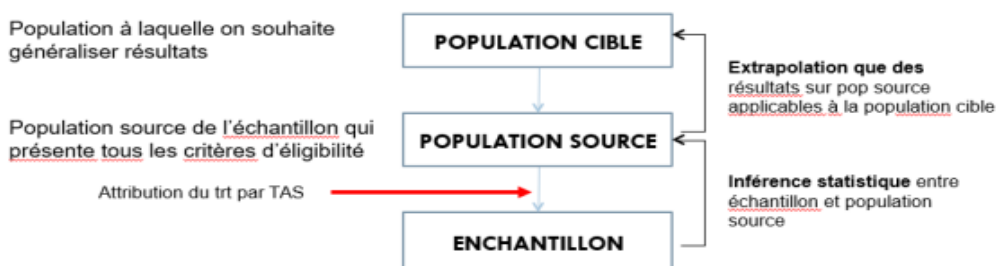
- les traitements évalués
- la population de l'étude
- le critère de jugement principal dont on va se servir pour répondre à la question



Exemple :

- **Objectif** : La chimiothérapie A est-elle plus efficace que la chimiothérapie B dans les cancers du poumon avancés ?
- **TTT 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

### Populations de l'étude :



- **Population cible** : population à laquelle on souhaite **généraliser** l'étude
- **Population source** : population source de l'échantillon qui présente tous les critères d'éligibilité

- **Inférence statistique** : on vérifie que les résultats sont applicables entre l'échantillon et la population source
- **Extrapolation** : on passe les résultats **de la population source à la population cible**

Le choix des populations de l'étude est défini par certains critères :

- **Critères d'inclusion** : Représentent la population cible de façon positive  
*Exemple de critère d'inclusion pour un essai évaluant un médicament antidiabétique : être diabétique)*
- **Critères de non-inclusion** : Limitent l'inclusion de participants qui n'auraient pas de raison de bénéficier du traitement, ceux-ci ne répondant pas complètement à la définition de la maladie étudiée  
*Exemple d'un critère de non-inclusion pour le même essai : malades ayant des glycémies à la limite de la normale (antidiabétique sans intérêt, voire dangereux)*

### Schéma expérimental :

L'évaluation d'un nouveau médicament s'inscrit TOUJOURS dans une stratégie de développement en plusieurs phases :

#### 1. Évaluation de la sécurité de l'emploi :

##### **Phase préclinique :**

- Expérimentation in vitro et sur l'animal
- Toxicologie (cancéro / mutations / reproduction)
- Étude des conditions d'efficacité (pharmacodynamique et pharmacocinétique)

##### **Phase précoce ou phase I :**

- Étude des conditions de tolérance chez l'homme (sain ou maladie) incluant peu de sujets (20 à 50 max)
- Étude des conditions de tolérance chez l'homme (généralement des volontaires sains)
- Étude du mécanisme du traitement
- Tolérance en fonction de la dose
- Recherche de la dose maximale tolérée

#### 2. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance :

##### **Phase intermédiaire ou phase II :**

- Étude des conditions de l'efficacité et définition des modalités d'administration sur un nombre limité de sujets malades, évaluation de la sécurité d'emploi à court terme
- Choix de la posologie optimale
- Choix d'un mode d'administration : voie orale, intra-musculaire, intra-veineux
- Première estimation de l'efficacité
- Étude des événements indésirables fréquents

##### **Phase confirmatoire ou phase III :**

- Étude de l'efficacité et de la tolérance sur un plus grand nombre de sujets malades à long terme dans les indications invoquées

- Efficacité comparée entre le nouveau traitement et le traitement de référence ou le placebo (essai clinique contrôlé randomisé)
- Traitement de référence : définition précise et standardisée des deux traitements comparés
- Traitement évalué : nom de la molécule, mode d'administration, posologie optimale, horaires de prise, durée du traitement, mode de conservation, etc.

**Phase tardive ou phase IV (pharmaco-épidémiologie) :**

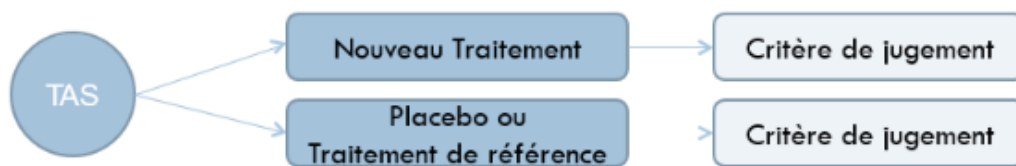
- Étude dans les conditions usuelles de prescription après AMM

3. Surveillance des effets secondaires rares ou des complications survenant à long terme :

- Consiste en l'étude des **causes de l'échec du traitement** en conditions réelles

4. Essais en groupes parallèles :

- Il s'agit d'un essai comparatif randomisé



**Placebo** : produit **sans principe actif** mais qui ressemble en tout autre point au médicament évalué. Un placebo est utilisé dans des essais évaluant un nouveau médicament pour corriger l'effet placebo (effet où le sujet peut ressentir une amélioration parce qu'il reçoit un médicament qu'il **croit** efficace, or le mdc n'a aucun principe actif donc il s'agit de l'action du métabolisme).

5. Essais en groupes croisés (cross over) :

- Comparaisons intra-individuelles (le patients reçoit les 2 ttt, et on compare leurs effets)



- ▶ Chaque personne est son propre témoin et reçoit successivement **le traitement à évaluer** et **le traitement de référence** ; l'ordre de cette administration étant déterminé par **tirage au sort**.
- ▶ La **fenêtre thérapeutique** est une période **sans** traitement entre les 2 traitements testés afin d'éliminer complètement l'effet du 1er avant la mise en place du 2ème (période de wash out)

Avantages :

- Pas de variabilité inter individuelle (car on compare les deux ttt chez tous les patients)
- Moins grand nombre de sujets

### Critères de jugement :

#### 1. Critère principal de jugement :

- Permet de répondre à la question posée par l'objectif **principal**

**Question :** L'antibiotique A est-il plus efficace que l'antibiotique B dans le traitement des infections urinaires ?

**Critère principal de jugement :** Le ttt A permet-il une résolution plus rapide de la fièvre que le ttt B (critère = délai de résolution de la fièvre)

#### 2. Critère secondaire de jugement :

- Permet de répondre à la question posée par l'objectif **secondaire**

**Question :** L'antibiotique A est-il mieux toléré que l'antibiotique B ?

**Critère secondaire de jugement :** Le ttt A entraîne-t-il plus de diarrhées que le ttt B (critère = fréquence des diarrhées)

#### 3. Prérequis pour la formulation d'un critère de jugement :

- Définition précise du critère
- Modalités pratiques d'évaluation / mesure du critère
- Moment et fréquence d'évaluation du critère

#### 4. Propriétés d'un critère de jugement :

##### ► Critère cliniquement pertinent

- Ce qu'il mesure doit avoir une réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique

##### ► Critère fiable

- Il doit évaluer le même état toujours de la même façon, quel que soit l'évaluateur et les conditions de mesure (*il faut que l'essai soit reproductible*)

#### 5. Maîtrise des erreurs de mesure du critère ou biais de jugement :

##### ► Calibration des évaluateurs

- Il faut **standardiser** les conditions et les procédés de mesure pour réduire la variabilité inter ou intra-examineur

##### ► Mesure en double aveugle si possible par plusieurs évaluateurs

- Mesurer le critère **sans connaître le groupe de traitement** (principe du double aveugle) : mesures réalisées de la même façon dans les différents groupes

## 6. Nombre de sujets à inclure :

- Il faut **justifier le nombre de sujets à randomiser**, pour pouvoir mettre en évidence une différence minimale cliniquement intéressante
- Le nombre de sujets à inclure doit être **déterminé à l'avance**, car en cas d'effectif insuffisant dans les groupes comparés, il sera parfois difficile de conclure et donc d'éliminer le fait du hasard de l'échantillonnage

(HP durant la ttr mais au programme cette année : partie sur les tests d'hypothèse)

## ANALYSE DES RÉSULTATS

### 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 ?

Ces questions permettent **d'anticiper** les conséquences potentielles sur les résultats de l'étude.

Il faut ensuite :

- Réaliser une **analyse statistique** sur le critère de jugement **principal** → Rejet ou non de H0
- Évaluer l'existence d'une différence d'effet entre les traitements et la quantifier

### Perdus de vue :

Il s'agit de l'abandon de patients en cours de suivi ou à l'absence de patients à certaines visites de suivi (*on considère que ces patients n'ont pas terminé l'essai car leurs données ne sont plus fiables*).

- ▶ Si le nombre et les raisons de l'abandon sont **identiques** dans les deux traitements :
  - **Perte de puissance** pour la comparaison des deux groupes : comparaison possible
- ▶ Si le nombre et les raisons de l'abandon sont **différentes** dans les deux traitements :
  - **Biais de sélection** : sous ou sur-estimation de l'effet du traitement évalué (*c'est problématique*)

### Déviations des sujets :

Les déviations sont des patients prenant le traitement d'étude, menant bien l'essai clinique, mais qui vont avoir en parallèle des **pratiques pouvant interférer avec les résultats de l'étude** (*e.g : prendre un traitement interdit*). Il est important de le savoir pour pas fausser l'essai, mais aussi pour avoir des informations sur les interactions.

- ▶ 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
- ▶ Décrire toutes les déviations, leurs chronologies, leurs raisons
- ▶ Cela entraîne-t-il des **conséquences sur l'interprétation** des résultats de l'essai ?

### Analyse du critère de jugement :

#### Analyse en intention de traiter (ITT) :

- ▶ Aucune exclusion de participant ou d'événement n'est possible :
    - Vise à **maintenir la comparabilité initiale** des groupes, assurée par la randomisation
    - Évalue le traitement en **pratique courante** ( $\neq$  de l'efficacité théorique de la molécule)
- Les perdus de vue ne posent pas de problème (ils sont pris en compte)*

#### Analyse per protocol (PP) :

- ▶ N'inclut **que** les patients ayant suivi le traitement dans les règles de l'art (les patients modèles) :
  - Exclusion des modifications de posologie
  - Exclusion des non-observants (observance = respect des modalités de prise du ttt)
  - Exclusion des arrêts de traitement pour événement indésirable ou autres motifs
- ▶ Explore plutôt **l'efficacité théorique** : le traitement est-il efficace chez les patients qui le tolèrent ?
- ▶ En faisant ce type d'analyse, introduction d'un biais de sélection car la comparabilité initiale des groupes n'est plus assurée en fin d'étude (**biais d'attrition**)

### Différence statistique / v-clinique :

- ▶ **Différence cliniquement pertinente** : la différence statistique observée est utile pour la clinique  
*Exemple : Un nouveau traitement prescrit dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde diminue la mortalité de 5% par rapport au ttt de référence.*

- ▶ **Différence non pertinente** : on observe une différence mais elle ne sert à rien en clinique  
*Exemple : Un nouvel antalgique prescrit après une extraction dentaire diminue la durée de la douleur post-opératoire de 1h sur 3 jours*

### Quantifier l'effet d'un traitement :

Question pour le clinicien et pour la santé publique : quelle est la signification clinique de l'effet produit par un traitement ?

Quand un traitement a été scientifiquement validé, il est important d'avoir une **quantification** de son efficacité :

- **Absolute** : en termes de pourcentages de guérison (ou de rémission, d'amélioration) obtenue
- **Relative** : par rapport à d'autres traitements du même type ou d'un autre type.

Différents index existent : le plus connu est le **NNT** (number needed to treat)

Les indices d'efficacité pour critères binaires quantifient l'efficacité d'un traitement à partir des modifications observées dans la fréquence de survenue d'un événement clinique utilisé comme critère de jugement.

*Exemple : Si le critère est le décès, ces indices quantifient la réduction de la mortalité (c'est-à-dire la réduction de la fréquence des décès) provoquée par le traitement. Les indices sont calculés à partir de la fréquence de survenue (risque) du critère de jugement dans les deux groupes : expérimental et contrôle.*

Dans un essai, **le risque correspond à l'incidence du critère de jugement.**

Ces risques sont calculés à partir des effectifs et du nombre d'événements observés dans chacun des deux groupes (cf. tableau ci-dessous).

Le terme **risque est synonyme de fréquence**, il est dérivé du domaine de l'épidémiologie.

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	$n_1$	$x_1$	$r_1 = x_1 / n_1$
Traitement contrôle	$n_0$	$x_0$	$r_0 = x_0 / n_0$

► Le **risque  $r_0$** , correspondant au risque du groupe contrôle, est **dénoté risque de base** (car il correspond en quelque sorte au risque spontané des patients).

Il est aussi appelé risque sans traitement dans les essais contre placebo.

► Les indices mesurent en quelque sorte la « distance » qui sépare les risques observés entre le groupe expérimental et le groupe contrôle suivant différente métrique.

Exemple :

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	250	21	0,08 (8%)
Traitement contrôle	246	36	0,15 (15%)

► **Le risque relatif** (« relative risk » ou **RR**) est le rapport du risque  $r_1$  obtenu sous traitement divisé par le risque de base  $r_0$ .

Dans l'exemple, le risque relatif vaut  $RR = 0,08 / 0,15 = 0,53$ . Un RR de 0,53 signifie que le risque sous traitement est 0,53 fois celui du risque sans traitement. Avec un RR de 0,53, le risque est donc divisé par 2.

► **La réduction relative de risque (RRR)** est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif. Dans l'exemple,  $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$ .

► **La différence des risques** (« risk difference » ou **DR**), appelée aussi différence absolue ou bénéfice absolu, est égale à la différence entre le risque sous traitement ( $r_1$ ) et le risque sans traitement ( $r_0$ ). Dans l'exemple :  $DR = 0,08 - 0,15 = -0,07$  (-7%).

La différence des risques donne la taille de l'effet non ajustée sur la valeur initiale.

En l'absence d'effet du traitement, la différence est nulle.

Un effet bénéfique se traduit par une différence des risques négative et un effet délétère par une valeur positive. Plus la valeur absolue de la différence de risque est importante plus l'effet est grand.

Une différence des risques de -7% signifie que le traitement évite la survenue de 7 événements pour 100 patients traités. Le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'événement (le risque) de 47%.

Number Needed to Treat (nombre nécessaire à traiter) :

Il correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement. Cet index est calculé comme l'inverse de la différence des risques :

$NNT = 1 / DR$ $NNT = 1 /  r1 - r0 $
--------------------------------------

En moyenne, **tous les « NNT » patients traités, un événement est évité.**

Suite de l'exemple :  $NNT = 1 / 0,07 = 14$ . Un NNT de 14 signifie qu'il faut traiter en moyenne 14 patients pour éviter un événement. En effet, sans traitement le nombre d'événements attendu chez 14 sujets est de  $14 \times 0,15 = 2,1$  tandis que sous traitement ce nombre est de  $14 \times 0,08 = 1,1$ , ce qui correspond bien à un patient de moins.

(HP pour la ttr mais au programme cette année : Aspects éthiques et réglementaires)

Dédi au tutorat niçois, qui me donne encore espoir en l'humanité

Dédi à mes cotuts et leurs poèmes (tous des masterclass)

Dédi à la biostat (ne désespérez pas, avec de l'entraînement et de la rigueur vous arriverez à maîtriser toutes les notions, même les plus compliquées ! Ce début de semestre est très éprouvant, c'est là qu'il faut s'accrocher et vous pourrez faire la différence pour le semestre à venir!)

Dédi à mes fillots, que je ne connais pas encore à l'heure où j'écris cette fiche

Dédi aux p1 disant merci aux tuteurs, qui passent un temps fou à leur faire de jolies fiches (*enfin pas les miennes mdr*), diapos, et des qcm à foison

