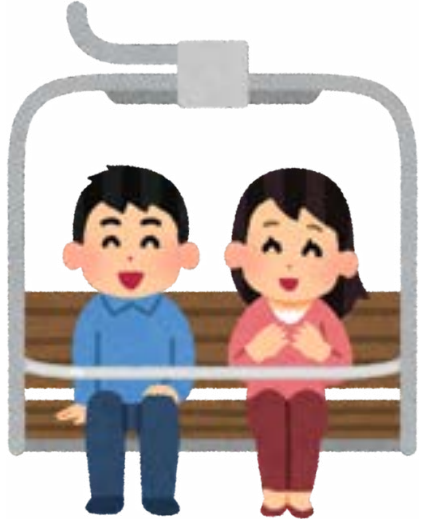


Biostatiski

***ESSAI  
CLINIQUE***

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite



# SOMMAIRE



- I- Introduction
- II- Imperatif de l'essai clinique
- III- Méthodologie
- IV- Analyse des résultats
- V- Aspects éthiques, réglementation





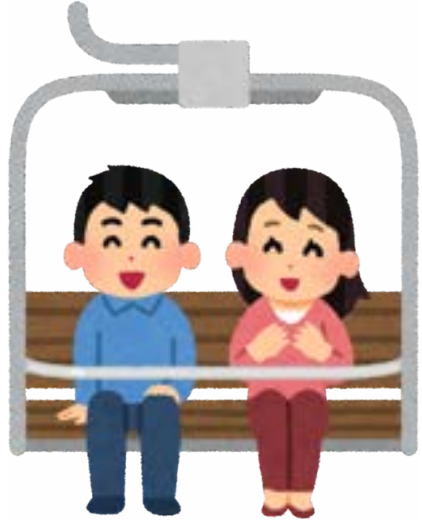
# I- Introduction



**L'enjeu du cours** : 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.





## Scorbut et Agrumes :



- En 1747, 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'infirmierie et de les soumettre à 6 traitements différents (Cidre ; Elixir Vitriol ; Mélange oranges et citrons...). Les marins recevant le mélange d'orange et citrons guérissent en 3 semaines !



Ceci marque le début de l'expérimentation. Les résultats sont publiés dans le premier essai clinique moderne en 1748





## Objectif d'un essai clinique :

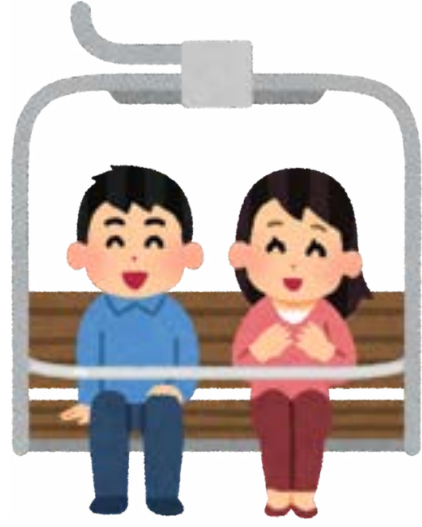
- **Évaluer** par l'expérimentation l'**efficacité** ou la **toxicité** d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique **humaine** pour une pathologie donnée.
- **Comparer** ainsi l'effet du **nouveau** traitement à celui du traitement de **référence**, ou à un **placebo** le cas échéant.



## Enjeux des essais clinique :

- 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**





## Streptomycine et tuberculose pulmonaire :

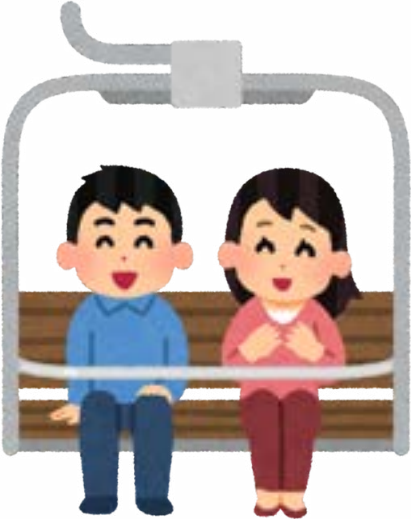


- En 1948, 2 groupes de patients tuberculeux sont constitués par tirage au sort : un recevant de la streptomycine et l'autre recevant le traitement habituel.
- Leur état de santé a été évalué pendant 6 mois à l'aide de radiographies pulmonaires lues par des radiologues ne connaissant pas le ttt reçu : notion d'insu (dit aussi aveugle, car blind en anglais).
- Des tests statistiques sont réalisés pour vérifier que la différence observée (51% versus 8%) n'est pas due au hasard.



Cette histoire marque le début des analyses statistiques (2 groupes, insu du soignant...) pour vérifier que la différence n'a pas été le fruit du hasard.





## II- IMPÉRATIF DE L'ESSAI CLINIQUE





# Le tirage au sort (TAS)



## Principe :

- **Constituer** des groupes de **pronostic** à priori **comparables** à J0
- **Contrôle** les effets des facteurs de **confusion** en les répartissant de façon équilibré dans les groupes comparés
- Il permet une **homogénéité** au sein d'un groupe et entre 2 groupe





- Distribution **similaire** de toutes les caractéristiques des sujets, connues ou non
- **Même probabilité** pour chaque patient de recevoir l'un des deux traitements comparés
- Il permet d'utiliser **correctement** les tests **d'hypothèse statistiques** (la seule différence entre les groupes comparés est le traitement)



# Le tirage au sort 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





# Le tirage au sort stratifié



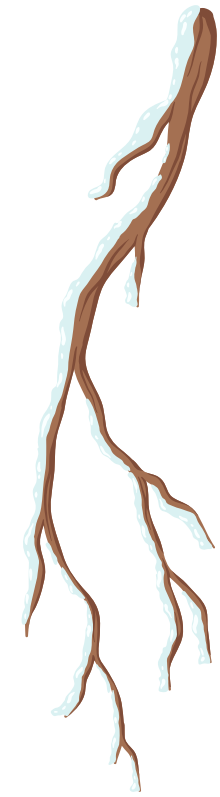
- Parfois, le tirage aléatoire simple expose au **risque de déséquilibre** entre les deux groupes, en particulier sur un facteur pronostique (stade de gravité de la maladie par exemple).
- On constitue donc des **sous-groupes** (ou strates) au sein de la population étudiée de malades en fonction des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

Stade modéré de la maladie

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

Stade avancé de la maladie

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





# Le tirage au sort 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**



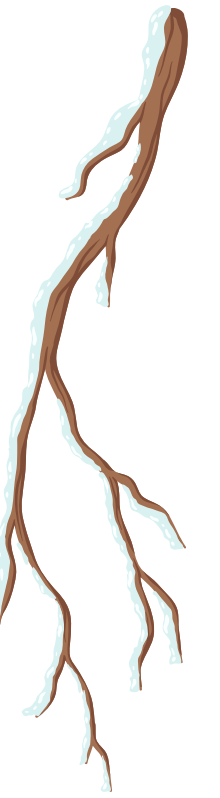


## Explication :

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).*





# Traitement en insu



- L'objectif est de **minimiser les changements de comportement** des participants d'un essai, changements **systematiquement** observés lorsqu'ils savent **quel** patient reçoit quel ttt



- 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...)

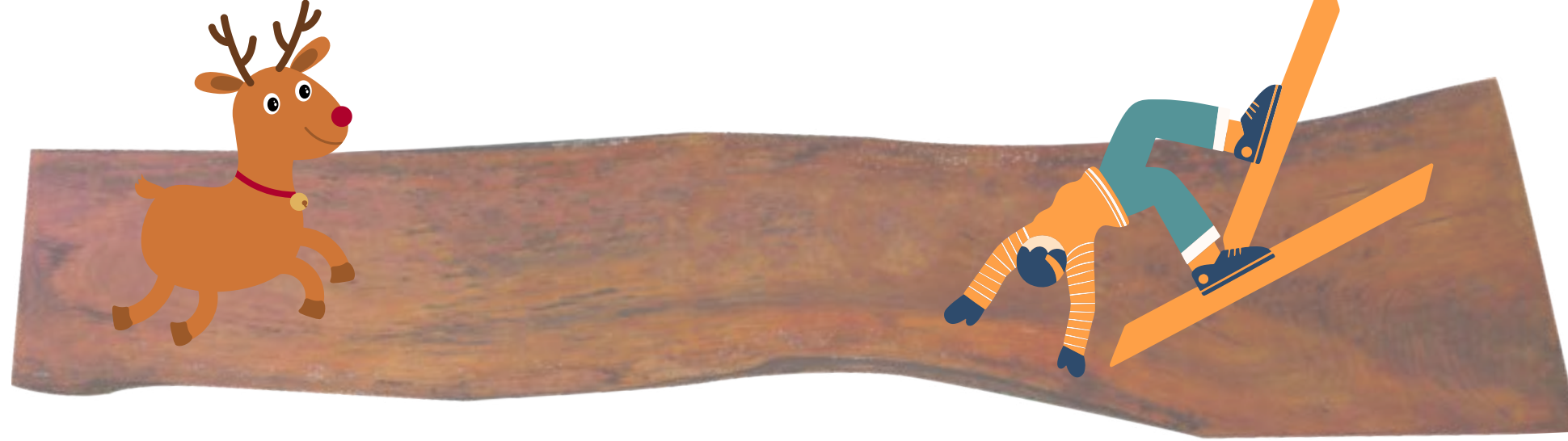




<b>Simple aveugle (ou simple insu ou single blind)</b>	<b>Double aveugle (ou double insu ou double blind)</b>
<b>Le patient</b> ne connaît <b>pas</b> le traitement qu'il reçoit	<b>Ni le patient, ni l'évaluateur</b> ne connaissent le groupe du patient (et donc le traitement qu'il reçoit)

Si le tirage au sort rend les groupes initialement comparables, **l'insu maintient la comparabilité** des 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





# III- Méthodologie des essais clinique





## Objectif principal



L'essai ne peut répondre qu'à une question **simple** et **spécifique**.



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





1<sup>ère</sup>  
étape

Synthèse préalable des  
connaissances disponible

Revue de la littérature scientifique

2<sup>ème</sup>  
étape

Formulation de la  
question de recherche

Objectif principal

- Traitement évalués
- La population de l'études
- Le critère de jugement principal





# Population de l'étude :



Population à laquelle on souhaite généraliser résultats

Population source de l'échantillon qui présente tous les critères d'éligibilité

Attribution du trt par TAS



**POPULATION CIBLE**

**POPULATION SOURCE**

**ENCHANTILLON**

Extrapolation que des résultats sur pop source sont applicables à la popu cible

Inférence statistique entre échantillon et population source





- **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** : Reflètent la population **cible** de façon **positive**

*Exemple : pour un essai évaluant une nouvelle insuline : 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 : pour le même essai : malades ayant des glycémies à la limite de la normale (insuline 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 invoquée
- 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
- 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

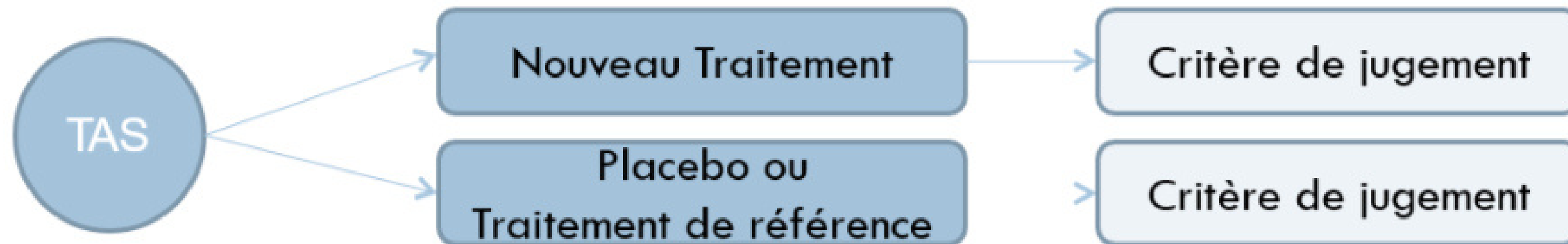




### 3. Schémas (plans) expérimentaux : essais en groupes parallèles

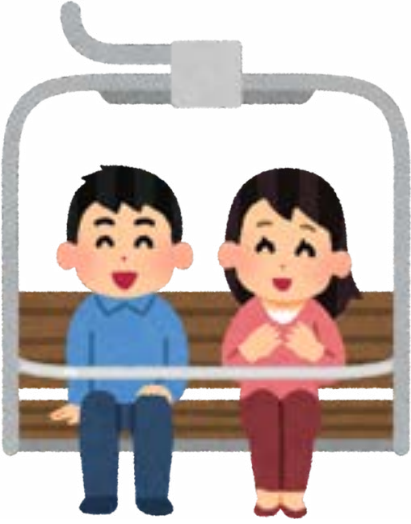


- Il s'agit d'essais **comparatifs randomisés**



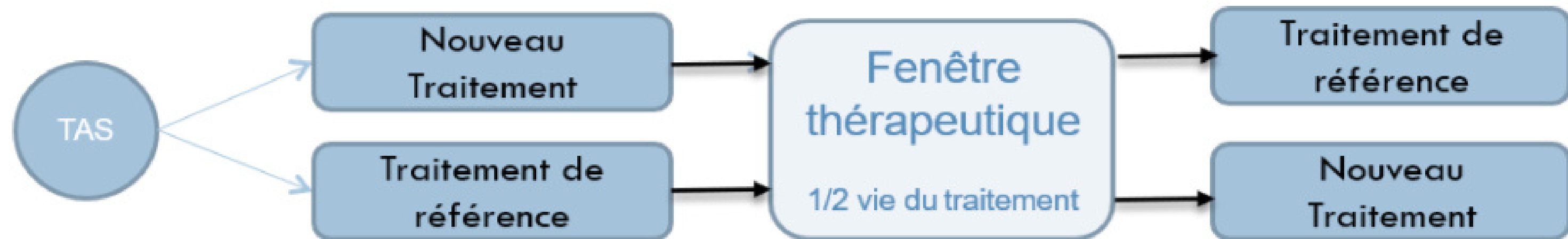
**Placebo** : produit **sans** principe actif mais qui ressemble en tout autre point au médicament évalué. Il est utilisé dans des essais évaluant un nouveau médicament pour corriger l'effet placebo





## 4. Schémas (plans) expérimentaux : essais en groupes croisés (crossing-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.



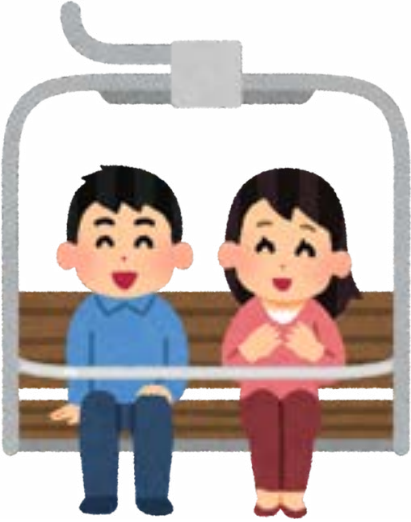
- La **fenêtre thérapeutique** est une période **sans** traitement entre les 2 traitements testés afin d'éliminer complètement l'effet du 1er avant la mise en place du 2ème (période de wash-out)



### Avantages :

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





# Critère de jugement



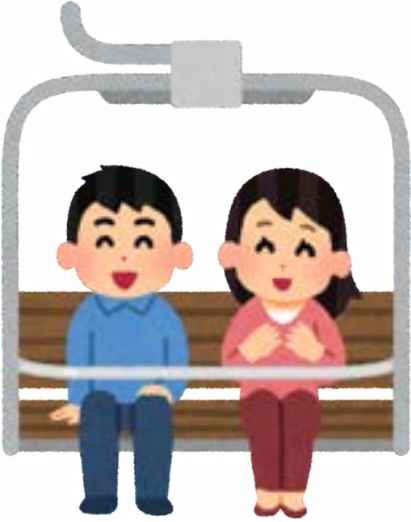
## 1. Critère principal de jugement :

- 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 ?*

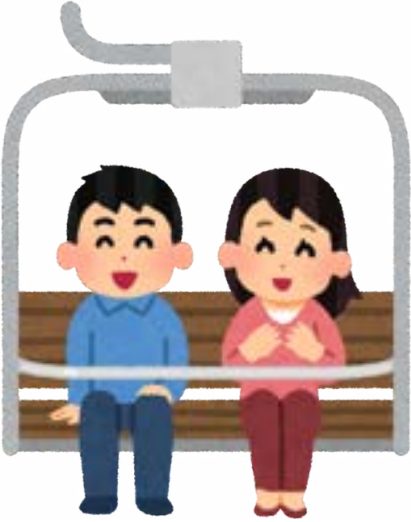
**Critère secondaire de jugement :** *Le ttt A entraîne-t-il plus de diarrhées que le ttt B (critère = fréquence des diarrhées)*



## 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**

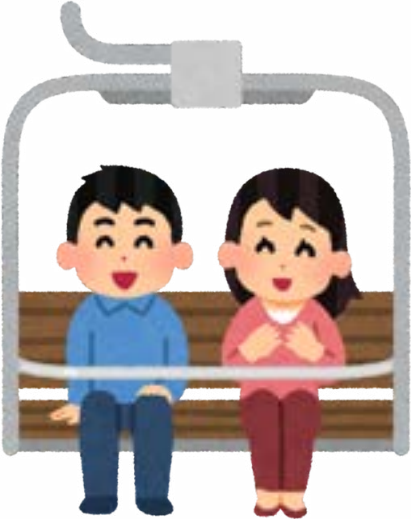
- Ce qu'il mesure doit avoir une **réelle importance** pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique



### ► 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

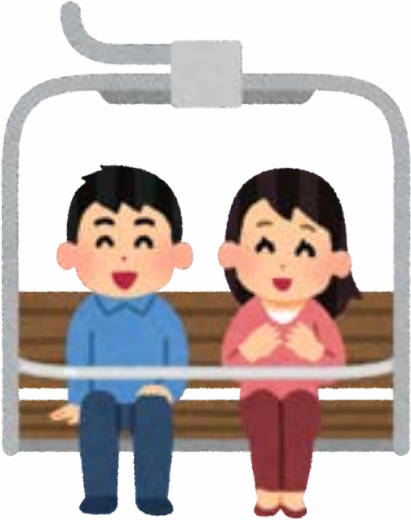
- Il faut **standardiser** les conditions et les procédés de mesure pour **réduire** la **variabilité** inter ou intra-examineur



### ► 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

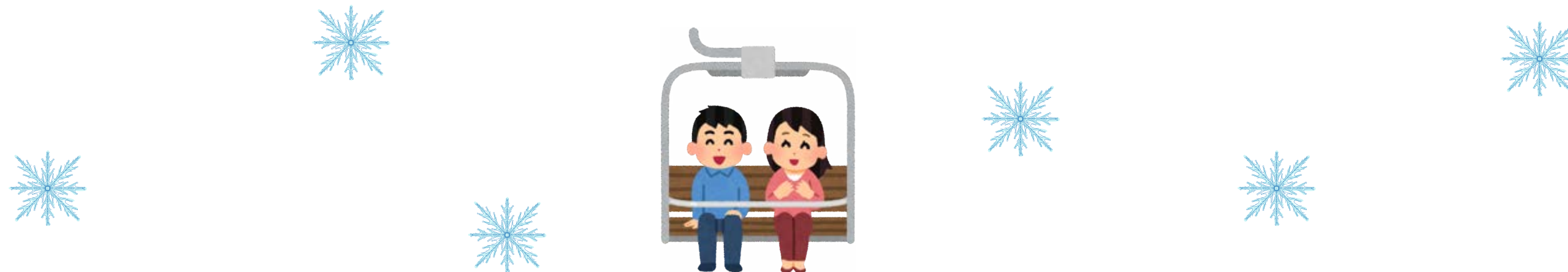




## Nombre de sujets à inclure :

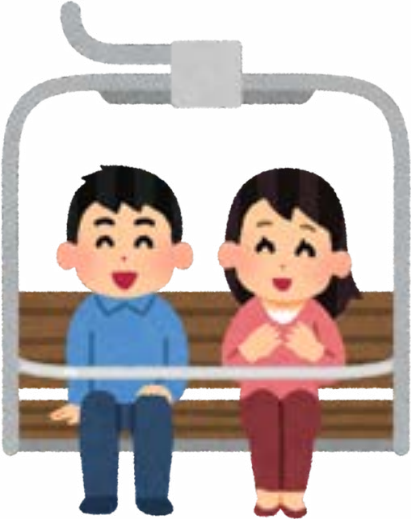


- Il faut **justifier le nombre de sujets à randomiser**, pour pouvoir mettre en évidence une différence minimale cliniquement intéressante



- 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



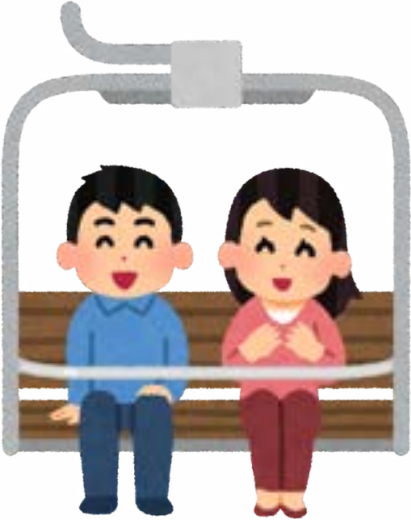


► La taille de l'échantillon de sujets éligibles à randomiser est calculée à partir de formules mathématiques tenant compte :



- Le risque de **première** espèce (risque  $\alpha$ )
- Le risque de **deuxième** espèce (risque  $\beta$ )
- **L'importance** de la différence attendue entre les groupes (taille de l'effet clinique)
- La **variabilité** de la différence attendue entre les groupes
- La **formulation** du test, uni ou bilatérale





## Test d'hypothèse :



► **Hypothèse nulle,  $H_0$  : pas de différence entre les deux traitements**

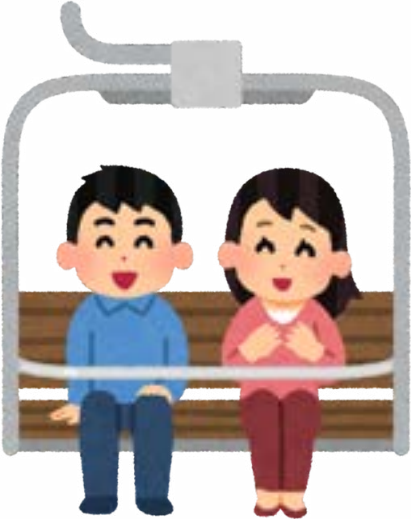
- $P\alpha = P\beta$  : les traitements ont la même efficacité

► **Hypothèses alternatives,  $H_1$  : il y a une différence entre les deux traitements**

- $P\alpha \neq P\beta$  : les traitements n'ont pas la même efficacité (hypothèse bilatérale)

- $P\alpha > P\beta$  ou  $P\alpha < P\beta$  : l'un des deux traitements est supérieur à l'autre (hypothèse unilatérale)





► Objectifs d'un test d'hypothèse : déterminer si  $H_0$  peut être rejetée  
ou non



• Risque de première espèce,  $\alpha$  :

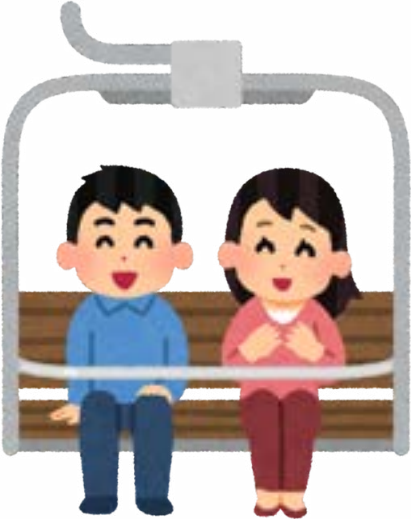
- Probabilité de **rejeter**  $H_0$  alors qu'en réalité elle est **vraie**, i.e  
conclure à tort que le traitement est efficace



• Risque de deuxième espèce,  $\beta$  :

- Probabilité de **ne pas rejeter**  $H_0$  alors qu'en réalité elle est **fausse**,  
i.e conclure à tort que le traitement est efficace





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

$\delta$  : différence minimale cliniquement pertinente

$\sigma^2$  : variance, soit la variabilité du critère de jugement

Le nb de patient  $n$  augmente quand  $z_{1-\alpha/2}$  augmente (i.e lorsque  $\alpha$  baisse)

Le nb de patient  $n$  augmente quand  $z_{1-\beta}$  augmente (i.e lorsque  $\beta$  baisse)

Le nb de patient  $n$  augmente quand  $\delta$  diminue (i.e quand la différence entre les deux ttt diminue)

Le nb de patient  $n$  augmente quand  $\sigma^2$  augmente (i.e quand il y a une augmentation de la variabilité du critère de jugement)

