

STAT'AIRWAYS



Essais cliniques

V A I A N E S T H É S I E



STAT'AIRWAYS



Plan du séjour

- 🇬🇧 Définition, objectifs et enjeux
- 🇬🇧 Impératifs d'un essai clinique
- 🇬🇧 Méthodologie des essais cliniques
- 🇬🇧 Analyse des résultats



The image features a photograph of the Tower Bridge in London at dusk. The bridge's two towers are illuminated from within, and the sky is a mix of blue and orange. In the background, a city skyline is visible with various buildings. At the bottom of the image, there is a white silhouette of a city skyline, including recognizable landmarks like the London Eye, the Shard, and Big Ben. Two flags, the Union Jack and the St. George's Cross, are flying from the bridge's walkway.

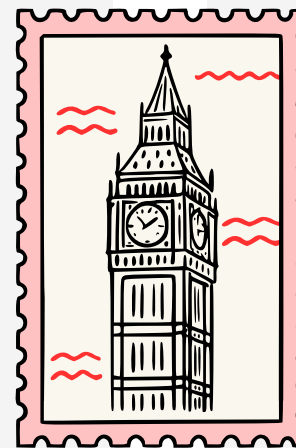
I. INTRODUCTION



Objectifs

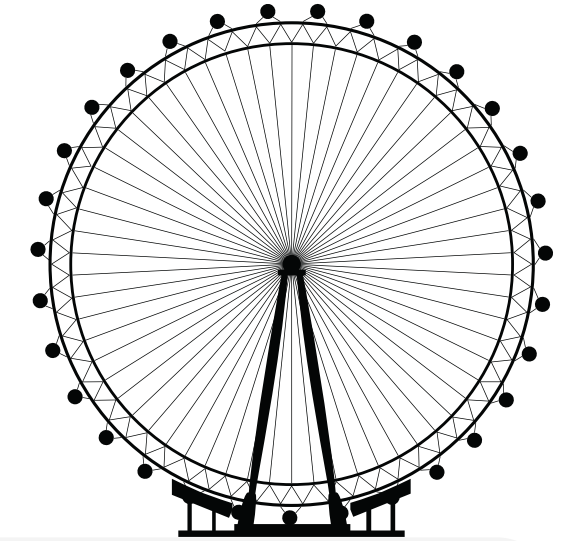
1

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



2

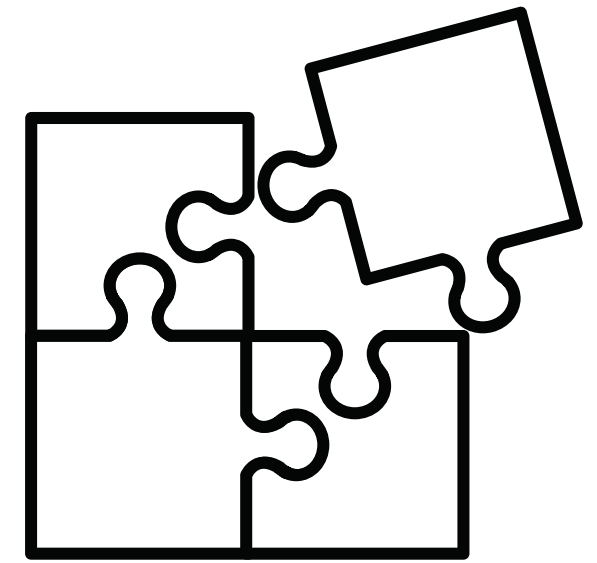
Comparer ainsi l'effet du **nouveau** traitement à celui du traitement de **référence**, ou à un **placebo** le cas échéant.



STAT'AIRWAYS



Enjeux



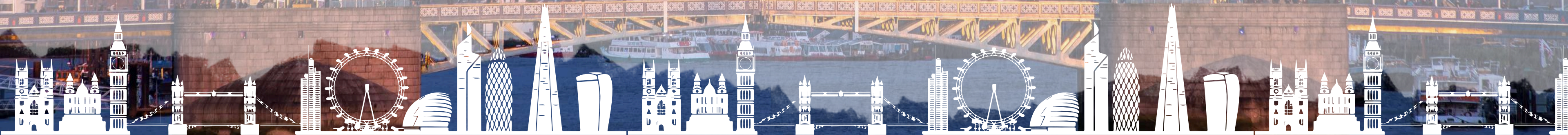
1

Nécessité pour le clinicien de **savoir critiquer** les essais thérapeutiques et **interpréter** les résultats

2

Tout essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain **impliquant** des problèmes **éthiques**.

II - IMPÉRATIVES





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 équilibrée dans les groupes comparés
- Il permet une **homogénéité** au sein d'un groupe et entre 2 groupes



Tirage au sort (TAS)

AVANTAGES

- 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 comparé est le **traitement**)



Types de TAS



RÉCAPITUT' : TYPES DE TAS

Simple centralisé : un centre extérieur décide au hasard → les médecins suivent juste la liste

Stratifié : on fait des sous-groupes selon un facteur (ex : gravité) → puis TAS dans chaque.

Par blocs : on utilise des blocs de séquences pour équilibrer les groupes au fur et à mesure.





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 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...)



Traitement en insu

Simple aveugle (Ou simple insu ou single blind)	Double aveugle (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, l'insu maintient la comparabilité des groupes au cours du suivi de l'essai ++

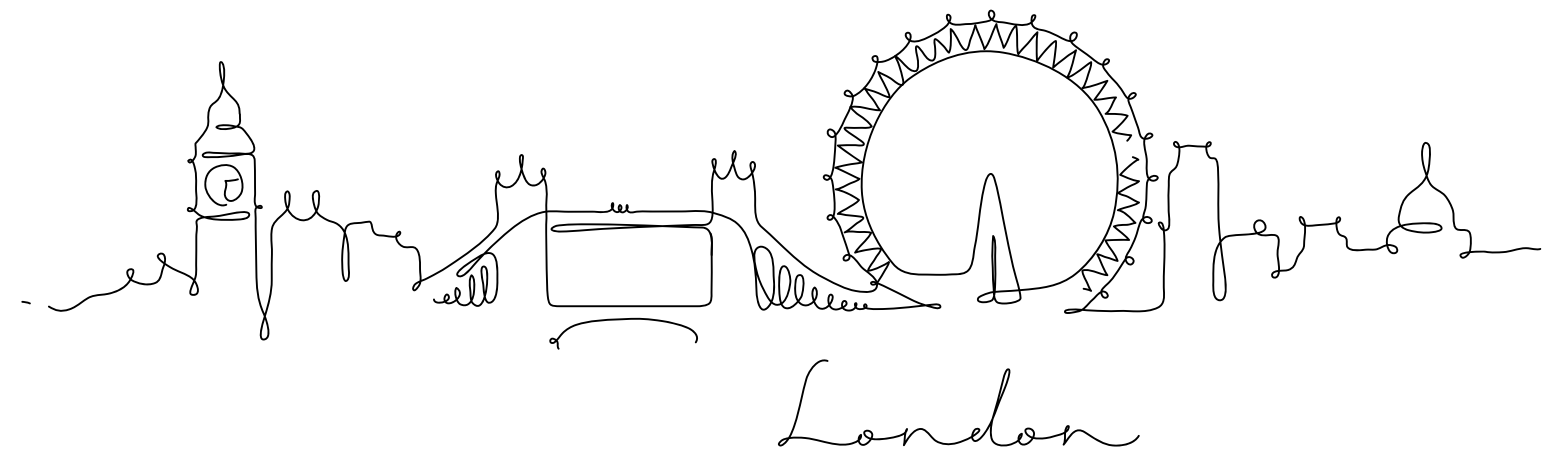




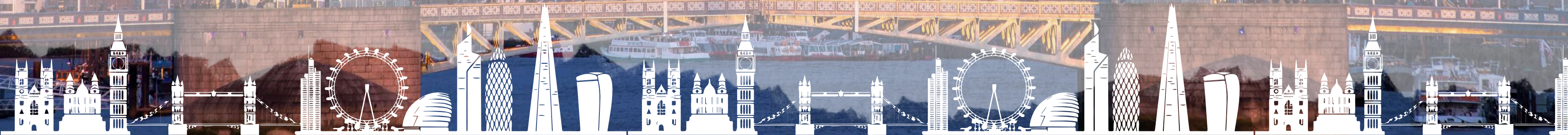
Traitement en insu

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





Méthodologie

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

- On commence par faire un point sur ce qui est **déjà** connu (ce qu'on trouve dans la littérature scientifique)
- 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





Population de l'étude

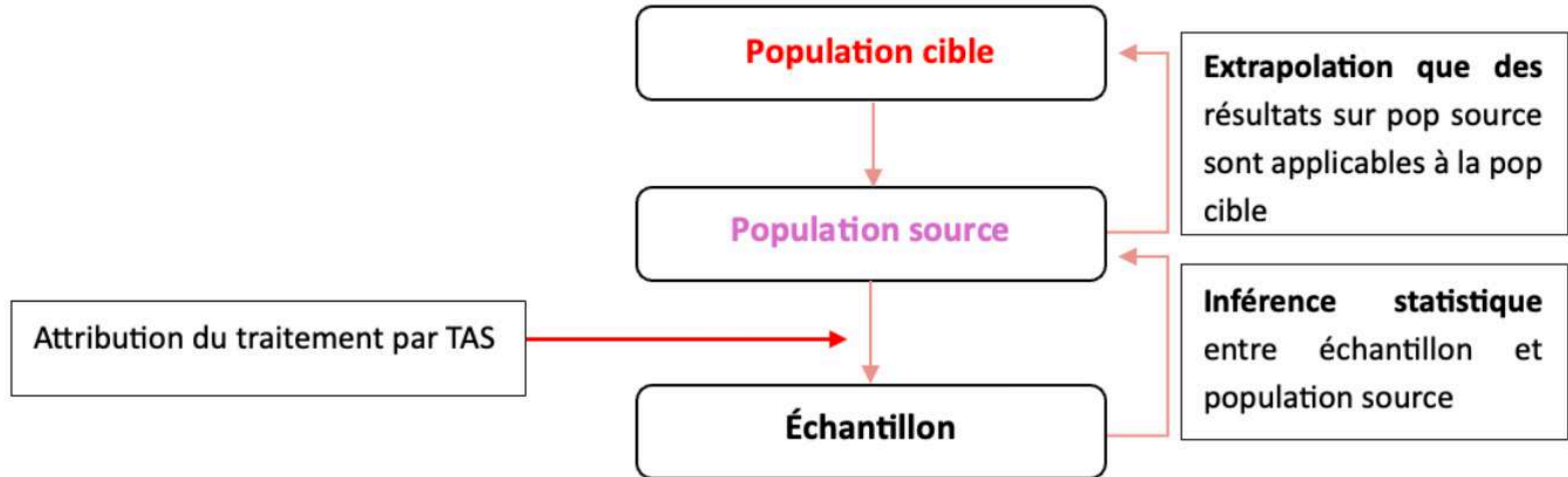




Schéma expérimental

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



Phase préclinique :

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



Schéma expérimental



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**



Schéma expérimental



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 évènements indésirables **fréquents**



Schéma expérimental



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 contrôle 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.



Schéma expérimental



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**



Critère de jugement

TEST D'HYPOTHÈSES

- ▶ **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)





Critère de jugement

TEST D'HYPOTHÈSES

- ▶ **Objectifs d'un test d'hypothèse** : déterminer si H_0 peut être rejetée ou non
- Risque de **première espèce**, α :
 - 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**, β :
 - Probabilité de ne **pas** rejeter H_0 alors qu'en réalité elle est **fausse**, i.e conclure à tort que le traitement est efficace



Critère de jugement

TEST D'HYPOTHÈSES

		Réalité concernant H0	
		VRAIE	FAUSSE
Décision après le test statistique	<u>Non rejet de H0</u>	Pas d'erreur $1 - \alpha$	Défaut de puissance
	<u>Rejet de H0</u>	Rejet de H0 à tort α	Pas d'erreur $1 - \beta$



Critère de jugement

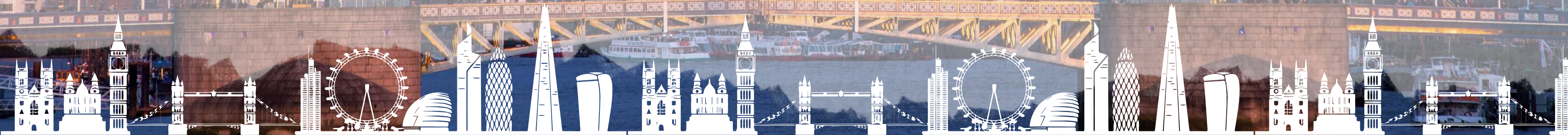
NOMBRE DE SUJETS



**Vous en voyant
la formule ...**

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

IV - ANALYSE DES RESULTATS





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**, puis rejeter ou non H_0 afin d'évaluer l'existence d'une potentielle différence d'effet entre les traitements et la quantifier (ça correspond aux cours sur les statistiques déductives).



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** (*vous voyez ça mieux dans le cours d'Ophrane*) : sous ou surestimation de l'effet du traitement évalué (c'est problématique).



Déviatation du sujet

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

- Les sujets de chaque groupe ont-ils pris le bon traitement ?
- Les sujets ont-ils pris des traitements interdits ?





Analyse du critère

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)



Risque (r_0)

Synonyme de fréquence.

Le **risque r_0** , correspondant au risque du groupe **contrôle**, est dénommé 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.

Groupe	Effectif	Évènements	Risque
<u>Ttt étudié</u>	n_1	x_1	$r_1 = \frac{x_1}{n_1}$
<u>Ttt contrôle</u>	n_0	x_0	$r_0 = \frac{x_0}{n_0}$



Risque (r_0)

Exemple :

Groupe	Effectif	Évènements	Risque
<u>Ttt étudié</u>	250 (n_1)	21 (x_1)	0,08 (8%)
<u>Ttt contrôle</u>	246 (n_0)	36 (x_0)	0,15 (15%)

$$r_1 = \frac{x_1}{n_1} = \frac{21}{250} = 0,08 (\times 100) = 8\%$$

$$; r_0 = \frac{x_0}{n_0} = \frac{36}{246} = 0,15 (\times 100) = 15\%$$



Risque relatif (RR)

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 :

$$RR = \frac{r_1}{r_0} = \frac{0,08}{0,15} = 0,53$$

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.



Réduction relative du risque (RRR)

La réduction relative de risque (RRR) est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif (RR). **Dans l'exemple :**

$$RRR = (1 - RR) \times 100 = (1 - 0,53) \times 100 = 47\%$$



Différence des risques (DR)

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 :**

$$DR = r_1 - r_0 = 0,08 - 0,15 = -0,07 \text{ (soit 7\%)}$$

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**.

Kahoot!



STAT'AIRWAYS



Merci !

N' H É S I T E Z P A S S I V O U S A V E Z
D E S Q U E S T I O N S → F O R U M !

