



# Essais cliniques

*Vaianesthésie*



Coucou les pioupious, nous revoici pour un nouveau cours qui n'est d'autre que « Essais cliniques ». C'est un cours qui est assez long je vous l'avoue (si ce n'est pas le plus long cours de biostats), mais je vous assure qu'il est super bien ! Cette fiche une version TTR donc elle n'est pas complète. J'ai dû faire sauter quelques parties du cours donc sachez qu'elle est vraiment très réduite. Mais je vous sortirais la version complète tout de suite après l'EB ne vous en faites pas !

Pour ce cours mes remarques et explications seront en italique et de cette couleur ; signalées par « 🌹 ». Les explications plus longues seront encadrées.

## ESSAIS CLINIQUES

- Définition, objectifs et enjeux

S

- Historique

O

M

- Impératifs d'un essai clinique

M

- Méthodologie d'un essai clinique

I

- Analyse des résultats

R

E



🌹 NB : ttt = traitement, cad = c'est-à-dire, pop = population

## I. Définition, objectifs et enjeux

L'enjeu principal du cours est de comprendre comment un soin peut améliorer l'état de santé du patient. Généralement, on mène un essai clinique lorsqu'un nouveau traitement vient de sortir et que l'on souhaite le comparer au traitement de référence (aussi dit traitement classique), utilisé jusque-là. (*Plus long la phrase encore ...*).

### a. Objectifs d'un essai clinique

Les deux objectifs principaux sont les suivants :

- **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.

**Exemple 1** : 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.

**Exemple 2** : Efficacité et tolérance de Tacrine à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer. ( *🌹 si t'as bien capté, la Tacrine c'est un médicament qui était utilisé pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer* ).

### b. Enjeux des essais cliniques

Les enjeux principaux sont :

- 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**.

## c. Historique des essais cliniques

### 1. 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 orange et citrons ; vinaigre ; eau de mer ; décoction composée d'épices ; ail et moutarde). 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**.

### 2. 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 traitement reçu : notion **d'insu** (dit aussi aveugle, car blind en anglais).

Des tests statistiques sont réalisés pour vérifier que la différence observée (51% vs 8%) n'est pas due au hasard. (  51% → streptomycine ; 8% → ttt habituel → % d'amélioration des patients ).

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 d'un essai clinique

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

### a. Le tirage au sort (TAS)

#### Quels sont les principes d'un TAS ?

- 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 permet d'avoir relativement **autant** de « vieux » que de « jeunes » dans chaque groupe d'étude. Il permet donc une **homogénéité** au sein d'un groupe et entre les deux groupes.

#### Quels sont les avantages du TAS ?

- 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 +++ ( *important ça les pioupiou* )
- Il permet d'utiliser **correctement** les tests d'hypothèse statistiques, car on présuppose que la seule **différence** entre les groupes comparés est le traitement.

## Quels sont les différents 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.

### b. 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...). Cette méthode d'évaluation à l'aveugle constitue un autre critère de qualité des essais (avec la randomisation).

<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**, l'insu maintient la comparabilité des groupes au cours du suivi de l'essai +++ (🌹 *important ça les pioupiou*)

🌹 *Juste pour expliquer vivement et recontextualiser !*

*Quand on fait un essai thérapeutique, on répartit les participants au hasard (c'est le TAS ou randomisation) dans 2 groupes, par exemple : 1 groupe qui reçoit un médoc et l'autre reçoit le placebo → Ça permet que les 2 groupes soient comparables au départ !*

*Mais ensuite, pendant tout le déroulement de l'essai, il faut éviter que les soignants ou les patients changent leur comportement selon le groupe (ex : donner plus d'attention à ceux qui reçoivent le vrai médoc).*

*C'est là que l'insu (le fait de ne pas savoir à quel groupe on appartient) va être important ! : il empêche donc que des biais apparaissent au cours du suivi et donc permet de maintenir la comparabilité entre les groupes jusqu'à la fin de l'étude.*

*J'espère que c'est plus clair pour ceux qui n'auraient pas compris !*

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...

🌹 *Le placebo c'est une fausse version d'un traitement, sans principe actif, mais qui ressemble au vrai. Il va permettre de tester l'efficacité réelle d'un traitement en éliminant les effets dus à la suggestion ou à l'attente du patient.*

*Bon revenons à nos moutons...*

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 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



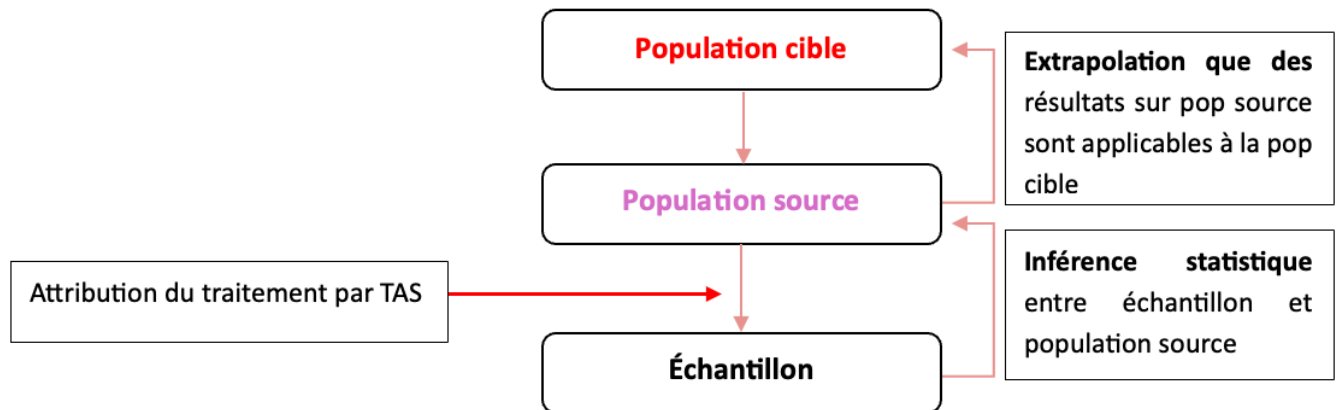
#### Exemple :

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

- *Traitements évalués : chimiothérapie A et chimiothérapie B (voie d'administration, posologie, durée ...)*
- *Population de l'étude : Homme ou femme atteints d'un cancer du poumon avancé*
- *Critère de jugement principal : augmentation de la survie des patients*

## a. Population de l'étude

🌹 J'ai refait le schéma récap qui était sur la diapo du prof !



**Population cible** : population à laquelle on souhaite **généraliser** l'étude.

**Population source** : population 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 :

**Exemple** : On a un essai qui visent 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

## b. 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 (pharmacodynamie 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**

A large, stylized red number '1' is centered within a red circular outline. The number has a slight 3D effect with a shadow on its right side.

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



2

### 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**

### 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.



3



4

### 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**

### c. Critères de jugements

#### Test d'hypothèse

**Hypothèse nulle, H0** : pas de différence entre les deux traitements

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

**Hypothèses alternatives, H1** : 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 **H0** peut être rejetée ou non

- **Risque de première espèce,  $\alpha$**  : probabilité de rejeter H0 alors qu'en réalité elle est vraie, c'est-à-dire conclure à tort que le traitement est efficace.
- **Risque de deuxième espèce,  $\beta$**  : probabilité de ne pas rejeter H0 alors qu'en réalité elle est fautive, c'est-à-dire conclure à tort que le traitement est efficace.

		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 $\alpha$	Pas d'erreur $1 - \beta$

#### Formule du nombre de sujets nécessaires :

🌹 Alors là je vais vous mettre une formule un peu barbare, je n'ai pas souvenir qu'elle soit vraiment tombée, mais gardez la en tête au cas où svp ! On impasse rien !

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

Avec :

- $\delta$  correspond à la différence minimale cliniquement pertinente
- $\sigma^2$  correspond à la variance, soit la variabilité du critère de jugement

À partir de cette formule, on peut donc dire que :

- Le nombre de patient  $n$  augmente quand  $z_1 - \frac{\alpha}{2}$  **augmente** (cad quand  $\alpha$  baisse).
- Le nombre de patient  $n$  augmente quand  $z_1 - \beta$  **augmente** (cad quand  $\beta$  baisse)
- Le nombre de patient  $n$  augmente quand  $\delta$  **diminue** (cad quand la différence entre les 2 traitements diminue)
- Le nombre de patient  $n$  augmente quand  $\sigma^2$  **augmente** (cad quand il y a une augmentation de la variabilité du critère de jugement)

#### IV. 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**, puis rejeter ou non  $H_0$  afin d'évaluer l'existence d'une potentielle différence d'effet entre les traitements et le quantifier (*ça correspond au 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**.

*Je vous mets une petite explication sur la puissance au cas où la notion est floue pour vous.*



🌹 **La puissance d'un test statistique**, c'est sa capacité à détecter une différence réelle entre deux groupes.

- Plus on a **beaucoup de données/patients**, plus on a de chance de voir cette différence.
- Si on perd des patients en cours de route (**perdus de vue**), on a **moins d'informations** → donc plus difficile de mettre en évidence une différence.

Imagine que tu compares deux classes d'étudiants avec 30 élèves chacune.

- Si tout le monde passe l'examen, tu as 30 notes par groupe → tu peux comparer correctement.
- Mais si 10 élèves disparaissent dans chaque groupe, tu n'as plus que 20 notes → ta comparaison est moins fiable. Peut-être qu'il y avait une vraie différence, mais avec moins de données tu risques de **ne pas la voir**.

Donc en résumé → **Perte de puissance = moins de patients = moins de chances de détecter une différence réelle entre les traitements.**

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).

### **Déviations des sujets :**

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.

**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 ?

Il faut décrire toutes les déviations, leurs chronologies, leurs raisons et déterminer s'ils entraînent des conséquences sur l'interprétation des résultats de l'essai.

### a. Analyse du critère de jugement

#### 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.

 **Efficacité absolue** = ce que le traitement apporte **en lui-même**, sans comparaison. Exemple : « 40 % des patients guérissent avec ce traitement. » C'est une info brute, en pourcentage de réussite.

**Efficacité relative** = ce que le traitement apporte **par rapport à un autre**. Exemple : « Ce traitement marche 2 fois mieux que l'ancien traitement. » C'est une comparaison, un rapport.

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 évènement 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.*

🌸 Ok, ici soyez attentif ! Cette partie est importante et il y a toujours au moins 1 question sur cette partie à l'examen !



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'évènements observés dans chacun des deux groupes (cf. tableau ci-dessous).

(🌸 **Incidence = le nombre de nouveaux cas d'un événement pendant une période donnée**. Si 10 patients sur 100 font une rechute pendant l'essai → l'incidence (le risque) = 10 %. **Risque = incidence du critère de jugement** =  $\frac{\text{nouveaux cas}}{\text{nombre total de patients}}$ ).

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

Les indices sont calculés à partir de la fréquence de survenue (risque) du critère de jugement dans les deux groupes expérimentaux et contrôle.

1

Le **risque r0**, 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 (*tu te rappelles du placebo* 😊 ?).

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

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

🌹 Je vous mets le détail pour cette fois mais c'est juste une application de la formule. Profitez pour vous entraîner aux divisions et au calcul mental !! Normalement avec la biophys, c'est censé aller. Généralement 2 chiffres après la virgule suffisent.

$$r_1 = \frac{x_1}{n_1} = \frac{21}{250} = 0,08 (\times 100) = 8\% \quad ; \quad r_0 = \frac{x_0}{n_0} = \frac{36}{246} = 0,15 (\times 100) = 15\%$$

2

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.

🌹 Pourquoi divisé par 2 Vaïana ? 🤔 Parce que 0,53 est proche de 0,5. Autrement dit, le risque avec traitement est **environ deux fois plus faible** que sans traitement. ⚠️ **Attention** ⚠️ : ce n'est pas exactement « divisé par 2 », mais c'est une façon simplifiée de retenir l'ordre de grandeur.

3

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

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



**ATTENTION** : On ne confond pas RR et RRR (oui ce sont des erreurs d'inattention qui peuvent coûter cher ...).

# 4

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**.

**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 évènements pour 100 patients traités. Le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'évènement (le risque de 47%).*

**C'EST ENFIN FINI !!!!!**

Moment des dédis :

- Anti-dédi à mes co-tuts qui se sont moqués de moi pendant que je faisais cette fiche
- Anti-dédi au temps que cette fiche m'a pris (mais elle slay c'est le principal)
- Dédi à mes parents (mes bébés), mon chéri, et ma famille !
- Dédi au tutorat encore et toujours (c'est vraiment ma 2<sup>e</sup> famille)
- Dédi à mon chien, le meilleur acolyte de ma P1 et juste le meilleur compagnon de vie qui a grandi avec moi et qui m'accompagne toujours
- Dédi à Lola, ma fillote et mon amie pour toujours
- Dédi à mes fillots officiels et officieux : Raphaël, Kenza, Lola, Jamila et Fehdi
- Dédi à la TTR (j'y suis actuellement mdr), j'aime beaucoup trop
- Dédi au baccha festival qui m'a régalaé pendant les vacances

