

Les essais cliniques :

I Définition :

Un essai clinique est une expérimentation visant à estimer l'effet d'un traitement chez les êtres humains. Il s'agit donc d'**études comparatives contrôlées** dans lesquelles les sujets sont répartis en au moins **2 groupes** en fonction du traitement, afin d'en évaluer l'**efficacité**.

II Les impératifs d'un essai clinique :

Un essai clinique de qualité doit montrer que :

- Le résultat observé n'est pas dû à des fluctuations d'échantillonnage
- Le résultat observé peut être imputé au(x) seul(s) traitement(s) expérimenté(s) et pas à un biais quelconque

A Le tirage au sort (TAS) :

Lors d'un essai clinique comparatif randomisé, les participants sont répartis dans chacun des groupes par **randomisation (= TAS)**. On distingue divers plans expérimentaux :

1) Les essais en groupes parallèles (comparaisons inter individuelles) :

Dans un essai en groupes parallèles, les participants sont répartis en 2 groupes par TAS :

1. 1er groupe : les sujets reçoivent le **nouveau traitement**
2. 2ème groupe : les sujet reçoivent
 - soit l'**ancien traitement**, obligatoire si la maladie est grave ou le traitement de longue durée
 - soit un **placebo** : produit sans principe actif mais ressemblant en tout autre point au médicament étudié. On l'utilise notamment lorsqu'on veut corriger l'effet placebo d'un nouveau médicament.

On évalue le **critère de jugement**, par exemple la guérison dans chacun des deux groupes.

2) Les comparaisons intra individuelles :

a) Les groupes croisés :

Dans un **essai en groupes croisés**, tous les traitements sont attribués successivement à chaque participant. L'**ordre** d'administration est déterminé par **TAS**. Il y a donc chronologiquement :

- administration d'un **1er traitement**
- fenêtre thérapeutique : il s'agit d'une **période sans traitement** entre les 2 traitements testés qui permet d'éliminer les effets du 1er traitement avant l'administration du 2ème traitement. Sa durée dépend de la **demi vie** des traitements testés.

Ce type d'essai a donc pour avantage de **supprimer la variabilité inter individuelle** car chaque patient devient son propre témoin. De plus, il exige un moins **grand nombre de sujets**.

b) Exemple : la bouche fractionnée :

La bouche fractionnée est un exemple de de comparaison intra individuelle. Un traitement A sur la 1ère molaire inférieure droite tirée au sort est comparée au traitement B sur la molaire inférieure gauche.

3) Le principe du TAS :

Le **TAS** permet de constituer des groupes a priori comparables et de contrôler les biais de confusion en les répartissant également dans les groupes comparés. En effet, grâce au TAS, :

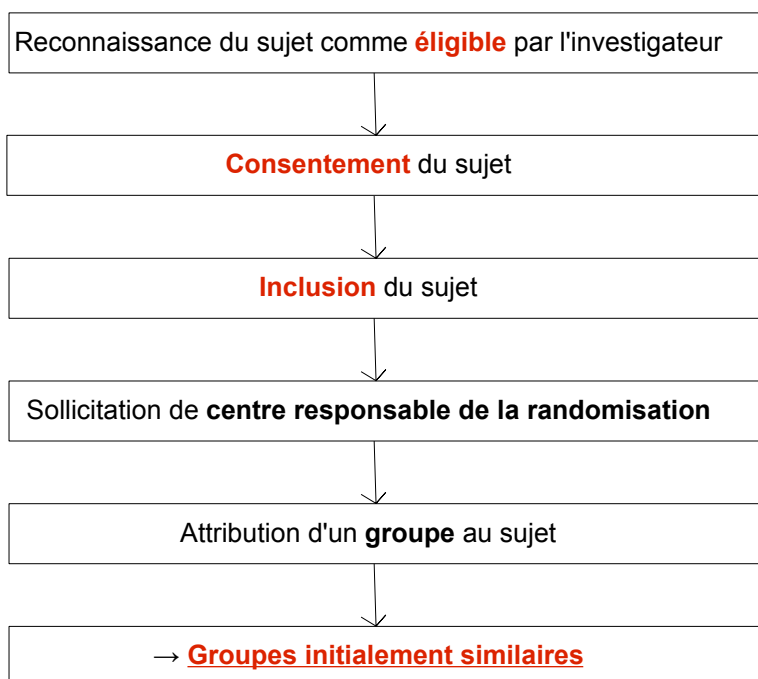
- Chaque patient a la **même probabilité** de recevoir l'un ou l'autre des deux traitements comparés

- La répartition au hasard dans chaque groupe permet d'obtenir **une distribution similaire de toutes les caractéristiques** des sujets connus ou non, sous réserve de la taille de l'échantillon.
- On peut utiliser correctement les **tests d'hypothèse**, car ces derniers présupposent que la seule différence entre les groupes comparés soit le traitement.

4) Les différents types de TAS :

Type de TAS	Principe	Indication	Inconvénient
Liste de TAS à partir d'une table de nombres au hasard	constituer 2 groupes en tirant directement au sort dans la table de nombres.	Effectif suffisamment grand afin d'obtenir des groupes équilibrés	Risque de déséquilibres entre les groupes de faible effectif car TAS simple
Technique des blocs	TAS et répartition des sujets dans des blocs où les séquences d'administration des traitements varient	Équilibrer les effectifs de chaque groupe de traitement tout au long de l'essai.	/

La mise en oeuvre de ce TAS fait l'objet d'une **procédure centralisée**. En effet, l'objectif est de ne pas savoir, pour un patient répondant à tous les critères d'inclusion, à quel groupe il appartient. Pour ce faire, il existe une liste de randomisation détenue dans un centre indépendant des investigateurs. Ainsi, la procédure est la suivante :



B Le traitement en insu ou méthode à l'aveugle :

1) La prévention des biais de mesure liés au jugement :

Le traitement en insu permet de prévenir les biais de mesure liés au critère de jugement. L'objectif du traitement en insu est de minimiser les changements de comportement systématiquement observés lorsque le traitement donné au patient est connu du :

1. patient : La connaissance du traitement peut influencer son observance, son jugement de l'efficacité, les effets indésirables ... S'il est le seul à ne pas connaître le traitement, on parle de simple insu.
2. prescripteur : La connaissance du traitement peut influencer la prise en charge du sujet, le jugement des effets du traitement ... Si patient et prescripteur ne connaissent pas le traitement, on parle de double insu.

2) Le maintien de la comparabilité entre les groupes :

Le **TAS** permet de définir des **groupes initialement comparables**. Le **traitement en insu** permet de **maintenir la comparabilité entre les groupes** jusqu'à la mesure du critère de jugement.

3) Les limites du traitement en insu :

Le **traitement en insu** est utilisé lorsqu'on compare des traitements comparables en tout point : même aspect, même goût, même couleur ...

Exemple : la comparaison entre un nouveau traitement et un placebo afin de déterminer l'effet placebo de la nouvelle molécule .

Néanmoins, le traitement en insu est **impossible** lorsqu'il s'agit de la comparaison de **traitements non médicamenteux et d'actions de santé**. On pourra alors recourir à une *mesure en insu par un expert non impliqué dans l'essai*.

Exemple : La comparaison de **2 régimes** ne peut pas être faite en insu.

III La méthodologie d'un essai clinique :

A Avant l'étude :

1) L'objectif principal : la question de recherche

La **question de recherche** est une question simple, spécifique, clairement formulée, reposant sur des fondements scientifiques suffisants, dont découle l'objectif principal. 2 étapes sont nécessaires à l'élaboration de cette question :

1. 1ère étape : synthèse préalable des **connaissances disponibles**, à savoir
 - Revue exhaustive de la littérature scientifique
 - Identification des essais en cours
2. 2ème étape : formulation claire de la **question de recherche**. Elle doit préciser :
 - Les **traitements** comparés
 - La **population** de l'étude
 - Le **critère de jugement principal**
 - Le **résultat attendu** (sous entendu)

Exemple : Un **antidiabétique oral A** est-il **plus efficace** qu'un **antidiabétique oral B** afin de minimiser la **survenue de complications cardiovasculaires du diabète sucré** sur des **patients atteints de ce diabète un stade avancé** ?

2) La définition du critère de jugement principal :

a) Définition du critère de jugement

Le **critère de jugement principal** est le critère utilisé pour répondre à la question de recherche. Unique, il doit être sélectionné et défini **avant le début de l'essai**. Il définit :

- Les **diagnostics** et Les **complications** qui le composent
- La **durée de traitement et de suivi** au bout de laquelle le critère est mesuré
- Les **modalités** pratiques des tests ou **procédures diagnostiques** pour le mesurer

Les autres critères éventuellement utilisés dans l'essai sont qualifiés de **secondaires** et permettent de répondre à d'éventuels **objectifs secondaires**.

Exemple :

Dans l'exemple précédent, le critère de jugement principal est la **survenue ou non d'une complication cardio vasculaire**.

b) Propriétés d'un critère de jugement :

Un critère de jugement présente les propriétés suivantes :

- **Fiabilité** : Il évalue toujours *le même état de la même façon quels que soient l'investigateur et les conditions de mesure*
- **Pertinence clinique** : Ce que le critère de jugement mesure doit avoir une *réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge*.

Exemple : La **survie** est un critère de jugement car il est très **fiable**.

Afin de maîtriser les biais, les procédures de mesure:

- calibrer, standardiser les conditions et les procédés de mesure
- Mesurer si possible en **double aveugle** :
 1. mesure du critère sans avoir connaissance du groupe de traitement
 2. mesure réalisée de la même façon dans les divers groupes.

B La population de l'étude :

La population cible représente la population à qui on souhaite pouvoir proposer le nouveau traitement à l'issue de l'essai.

La population source de l'échantillon est la population de l'essai. Pour que les résultats soient valables et extrapolables, elle doit être constituée en fonction de **critères d'éligibilités** :

1. **des critères d'inclusion** : la population source doit refléter la population cible de manière positive
2. **des critères de non inclusion** : Ils limitent l'inclusion de sujets qui ne répondent pas complètement à la définition de la maladie de l'étude. Ils permettent également de maintenir un rapport risque / bénéfice acceptable.

Les échantillons recevant les traitements A et B sont constitués par **TAS** des individus de la population source répondant à tous les critères d'éligibilité.

Une fois l'essai réalisé sur l'échantillon, on extrapole les résultats à la population source via une inférence statistique. A partir de la population source, on extrapole les résultats applicables à la population cible.

Exemple :

- **La population cible** est l'**ensemble des diabétiques souffrant de de diabète sucré à un stade avancé**
- Le fait de **souffrir d'un diabète sucré avancé** est un **critère d'inclusion**
- Le fait d'**avoir déjà eu des complications cardio vasculaires conséquences du diabète sucré** est un **critère de non inclusion** car l'étude veut montrer que le nouveau traitement minimise la SURVENUE de ce type de complications.
- **La population source** est donc l'**ensemble des patients souffrant d'un diabète sucré à un stade avancé ayant été vus en consultation par les diabétologues de l'essai**.

C La taille de l'étude :

Le nombre de sujets à inclure dans l'étude doit être **déterminé à l'avance**. Il doit être suffisamment grand afin de pouvoir mettre en évidence une **différence minimale cliniquement intéressante** entre les groupes et de s'affranchir du hasard d'échantillonnage lors de la conclusion. Il peut être **majoré** au début de l'essai afin de prévenir les perdus de vue au cours du suivi. Le nombre de sujets dépend :

- du critère de jugement principal
- de l'analyse statistique

Il est calculé à partir de formules mathématiques tenant compte de :

- la puissance du test statistique : $1-\beta$, de 80%-90%
- du risque de 1ère espèce : $\alpha = 5\%$
- l'importance de la différence attendue entre les groupes comparés et de sa variabilité
- de la formulation statistique

D Les traitements comparés :

L'évaluation d'un traitement s'inscrit dans une stratégie de développement en plusieurs phases .

1) L'évaluation de la sécurité d'emploi :

a) La phase préclinique :

La phase préclinique consiste en une expérimentation in vitro et sur l'animal afin d'étudier :

1. La **toxicologie**
2. Les conditions **d'efficacité** : pharmacologie et pharmacodynamie

b) La phase I précoce :

La phase I consiste en la première administration du médicament chez l'homme, volontaire **sain**, car la molécule est potentiellement dangereuse. Elle étudie les conditions de tolérance chez l'homme :

1. Etude du **mécanisme** du traitement
2. Recherche de la **dose maximale tolérée**

2) L'évaluation de l'efficacité du traitement :

a) La phase II intermédiaire :

La phase II consiste en la première administration du médicament à un nombre restreint de volontaires **malades**. Elle étudie les conditions de **l'efficacité** et définit les **modalités** d'administration :

- Choix de la dose minimale efficace
- Choix d'un traitement parmi plusieurs disponibles
- Etude de la tolérance : quels sont les effets secondaires fréquents ?
- Etude de la pharmacocinétique humaine
- Première estimation de l'efficacité
- Dose et posologie

b) La phase III confirmatoire :

La phase III consiste en l'administration du médicament à un **grand nombre de malades**. Ils sont préparés en s'appuyant sur les connaissances issues des essais de phase I et II. Ils ont pour objectif de :

- démontrer la **tolérance** du nouveau médicament dans une indication donnée
- identifier les **effets indésirables** les plus fréquents
- identifier les **interactions médicamenteuses**
- démontrer **l'efficacité** du nouveau médicament dans une indication donnée par rapport au traitement de référence (placebo), dans le cadre d'essais comparés :
 1. Les informations concernant le traitement de référence sont tirées des connaissances scientifiques actuelles.
 2. Le nouveau traitement doit être défini de manière précise et standardisée. Elle comprend le nom de la molécules, la durée du traitement, le mode d'administration, la posologie optimale ...

Si les phases I, II et III sont passées avec succès, le médicament reçoit une **autorisation de mise sur le marché (AMM)**.

D La mesure du critère de jugement et la conclusion statistique :

On rappelle que le test statistique utilisé dans le cadre d'essais thérapeutiques a pour objectif de déterminer si une hypothèse nulle H_0 peut être rejetée ou non. Sa réalisation expose à 2 risques α et β :

		α	$1-\alpha$	β	$1-\beta$
H0	vraie/fausse ?	vraie	vraie	fausse	fausse
	Acceptation / rejet?	rejet	acceptation	acceptation	rejet
H1	Vraie / fausse ?	fausse	fausse	vraie	vraie
	Acceptation/rejet ?	acceptation	rejet	rejet	acceptation

Le critère de jugement mesuré est noté **Z**. Le calcul de sa valeur dépend de sa nature qualitative / quantitative :

Type de variable	Calcul de Z	Règle du rejet
Quantitative continue	$z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} = \frac{ \delta }{\sqrt{\frac{2\sigma^2}{n}}} \Rightarrow n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$ <p>$\delta = mE - mR$ = importance de la différence cliniquement attendue entre les 2 groupes</p>	Si $Z_{\text{calculé}} > Z_{\text{th}}$ → on rejette H_0 avec $Z_{\text{th}} = Z_{1-\alpha/2} = \epsilon$, d'où $Z_{\text{th}} = 1,96$ pour $\alpha = 5\%$
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - n augmente quand $Z_{1-\alpha/2}$ augmente et quand α diminue - n augmente quand $Z_{1-\beta}$ augmente et quand $1-\beta$ diminue - n augmente quand σ^2 et donc la variabilité de Z augmente - n augmente quand δ diminue 	
Qualitative dichotomique	$n = \frac{(p_1 q_1 + p_2 q_2) (z_{1-\beta} + z_{1-\alpha/2})^2}{\delta^2}$	Si $Z_{\text{calculé}} > Z_{\text{th}}$ → on rejette H_0

NB : Il faudra faire attention à ne pas confondre :

1. **La différence statistique significative**, affirmée suite à l'application de la règle du rejet
2. **La différence cliniquement pertinente**, qui dépend du contexte clinique et du type de traitement évalué.

Exemple : On souhaite évaluer l'efficacité d'un nouvel antalgique prescrit après une extraction dentaire. Le critère de jugement principal est la diminution de la durée cumulée de la douleur post opératoire au cours des 3 jours suivant l'opération. $\alpha = 5\%$. On constate que le nouvel antalgique diminue la durée de la douleur post opératoire de 1h.

- On calcule Z : 2,3. on a donc $2,3 > 1,96$. D'où $Z_{\text{calculé}} > Z_{\text{th}}$ → Il existe une **différence statistique significative** entre l'ancien et le nouvel antalgique.
- Néanmoins, cette différence n'est **pas cliniquement pertinente**.

IV L'analyse des résultats :

Lors de l'analyse des résultats, on s'intéresse :

- au déroulement correct de chacune des étapes du protocole :
 1. Les participants répondent-ils aux **critères d'éligibilité** ?
 2. Y a-t-il eu des **déviations** par rapport au protocole ?
 3. Y a-t-il des **perdus de vue** ? Quelles sont les **conséquences** sur les résultats ?
- À la mise en évidence d'une différence d'effet entre les traitements comparés via un test statistique, et donc à **l'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires.**

A Le déroulement correct du protocole :

1) Les caractéristiques des sujets éligibles :

Le bon déroulement de l'essai nécessite que les groupes aient bien été constitués au départ. Il faudra donc décrire les caractéristiques initiales :

- Des sujets présélectionnés et des non inclus afin de déterminer si *les résultats obtenus dans l'échantillon sont applicables à la population cible*
- Des sujets inclus dans les divers groupes afin de déterminer si *la randomisation a permis d'égaliser les caractéristiques initiales dans les groupes comparés*

2) La déviation des sujets par rapport au protocole :

Le bon déroulement de l'essai nécessite le **bon suivi du devenir des participants**, et de leur **bonne prise du traitement**. En cas de déviations par rapport au protocole, il faudra établir :

- La **chronologie** de ces déviations
- Les **raisons**
- Les **conséquences** sur l'interprétation des résultats

3) Les perdus de vue :

Quelque soit l'essai, il y a quasiment toujours des perdus de vue. On distingue :

- Les **abandons** en cours de suivi
- Les **absences à seulement certaines visites** de suivi

Si le nombre et raisons de l'abandon sont **identiques dans les 2 groupes**, il y aura uniquement **perte de puissance** dans la comparaison des 2 groupes. En revanche, si le nombre et les raisons de l'abandon sont **différents** dans les 2 groupes, cela induit un **biais de sélection différentiel majeur** d'où un risque de sous ou sur estimation de l'effet du traitement évalué.

Il existe alors une méthode pour prendre en compte les données manquantes liées à ces perdus de vue. Ainsi, pour un critère de jugement principal dichotomique. *On remplace les données manquantes par un échec dans le groupe E et un succès dans le groupe R et inversement. Si les 2 résultats vont dans la même direction, il y a alors une possibilité de conclusion.* C'est la méthode du **biais maximum**.

B L'analyse du critère de jugement :

1) Le risque relatif :

L'effet du traitement est représenté par le rapport entre les proportions d'événements dans les groupes E et R. On parle de **risque relatif (RR)**. La **précision** de l'effet est appréciée par l'intervalle de confiance du RR.

2) Le nombre nécessaire à traiter :

L'impact du traitement est mesuré par le **nombre nécessaire à traiter (=NNT)**. Son calcul se fait en 2 temps :

1. **Calcul de la différence de risque DR.** Il s'agit de la différence entre les proportions d'événements dans les

- groupes E et R.
2. Calcul du NNT : **NNT = 1/|DR|**

3) Analyse en intention de traiter :

L'analyse en intention de traiter vise donc à maintenir la comparabilité initiale assurée par la randomisation. Ainsi,

- Il y a donc **pas d'exclusion** de participants ou d'évènements, qu'il y ait eu déviation par rapport au protocole ou non
- Tous les participants doivent être suivi jusqu'à la fin de l'essai
- Tous les sujets inclus doivent être analysés dans le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés.

Cette analyse en intention de traiter s'oppose à l'analyse *per protocole* dans laquelle seuls les patients ayant respecté le protocole sont analysés.

V Les aspects éthiques et réglementaires :

A La conduite d'un essai clinique :

La réussite d'un essai clinique repose sur la minutie et l'attention portée au moindre détail. Les acteurs de la recherche sont :

- Le promoteur : il est responsable du **financement** et de la **surveillance** de l'essai
- Les investigateurs sont les personnes qui **dirigent** et **surveillent** la réalisation de la recherche sur un lieu. On distingue :
 1. **L'investigateur principal** si la recherche est entièrement réalisée par une même équipe sur un même lieu
 2. **L'investigateur coordonateur** si l'essai est multicentrique
- Le statisticien, responsable de la **préparation scientifique** et de la **coordination** du déroulement.

Enfin, dans un essai clinique, il y a des contrôles et des surveillances diverses :

- Contrôle de la **qualité** et de la **cohérence** des informations recueillies
- **Monitoring de l'essai**
- **Comité indépendant de surveillance**

B Les principes éthiques à respecter :

Principes éthiques à respecter	Corollaires
Le respect de la personne humaine	- « consentement libre, éclairé, écrit » - information +++ - pas de pression - respect de la volonté
Ne pas nuire aux malades	- « Principe de bienfaisance » - Rapport bénéfice/risque en faveur du bénéfice
Principe de justice	- « êtres humains égaux en dignité et en droits » - Volontariat des participants - ne pas exploiter des personnes vulnérables au profit de la recherche
Principe du respect de la dignité de la science et de ses propres exigences méthodologiques	- « honnêteté, rigueur et compétence scientifique » - hypothèse de recherche clairement énoncée - schéma d'étude adéquat - nombre de sujets nécessaires calculé a priori - Pas de falsification des résultats - Publication de tous les résultats