



Essai clinique

Dr BOUNTOGO

Mars 2017

Objectifs du cours

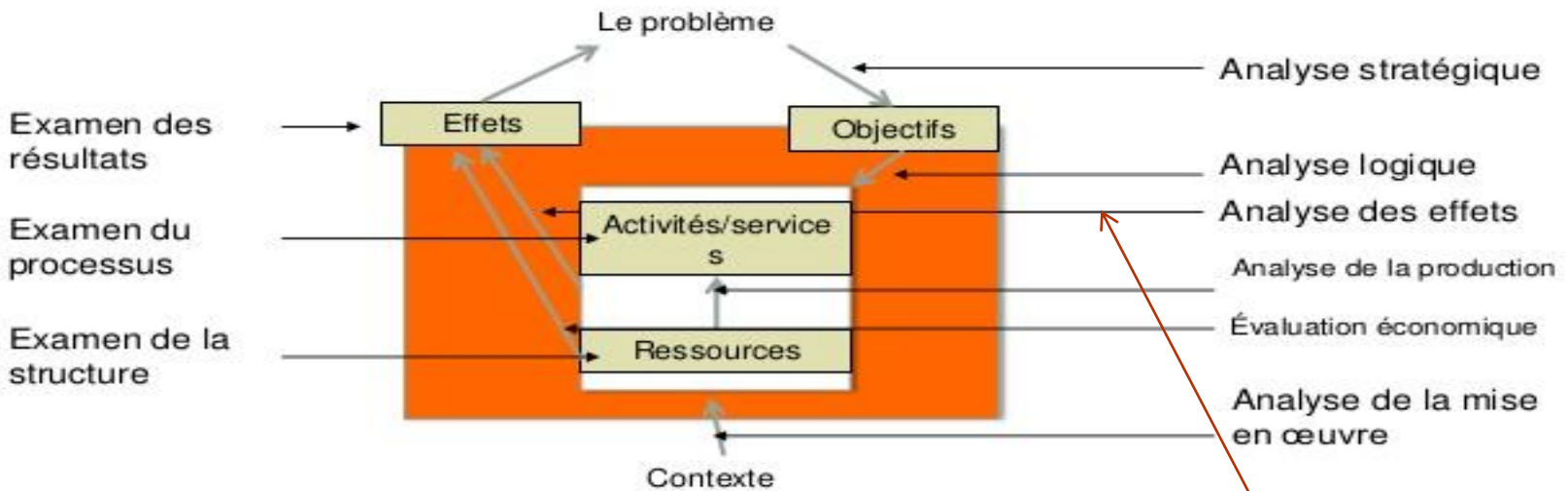
- Connaitre la typologie d'étude évaluative
- Connaitre les grands principes des essais cliniques
- Connaitre les terminologie suivantes et leur importance dans l'essai clinique: Randomisation, Contrôlé, aveugle
- Connaitre les deux principe de l'analyse des essais cliniques
- Savoir utiliser les méthodes statistiques usuelles dans l'analyse des essais cliniques

Introduction

PLUSIEURS QUESTIONS

Évaluation normative

Recherche évaluative



Comment? Essai clinique

Essai contrôlé randomisé en double aveugle

Critère de jugement
mortalité à 5 ans

Pas de
traitement/tr
aitement de
référence



10 %

Traitement
étudié



12 %

Différence = effet
du traitement

Définition de l'essai clinique

Toute forme d'expérimentation planifiée
impliquant des patients et destinée à identifier le
traitement le plus approprié pour les patients souffrant
d'une certaine pathologie (Pocock SJ)

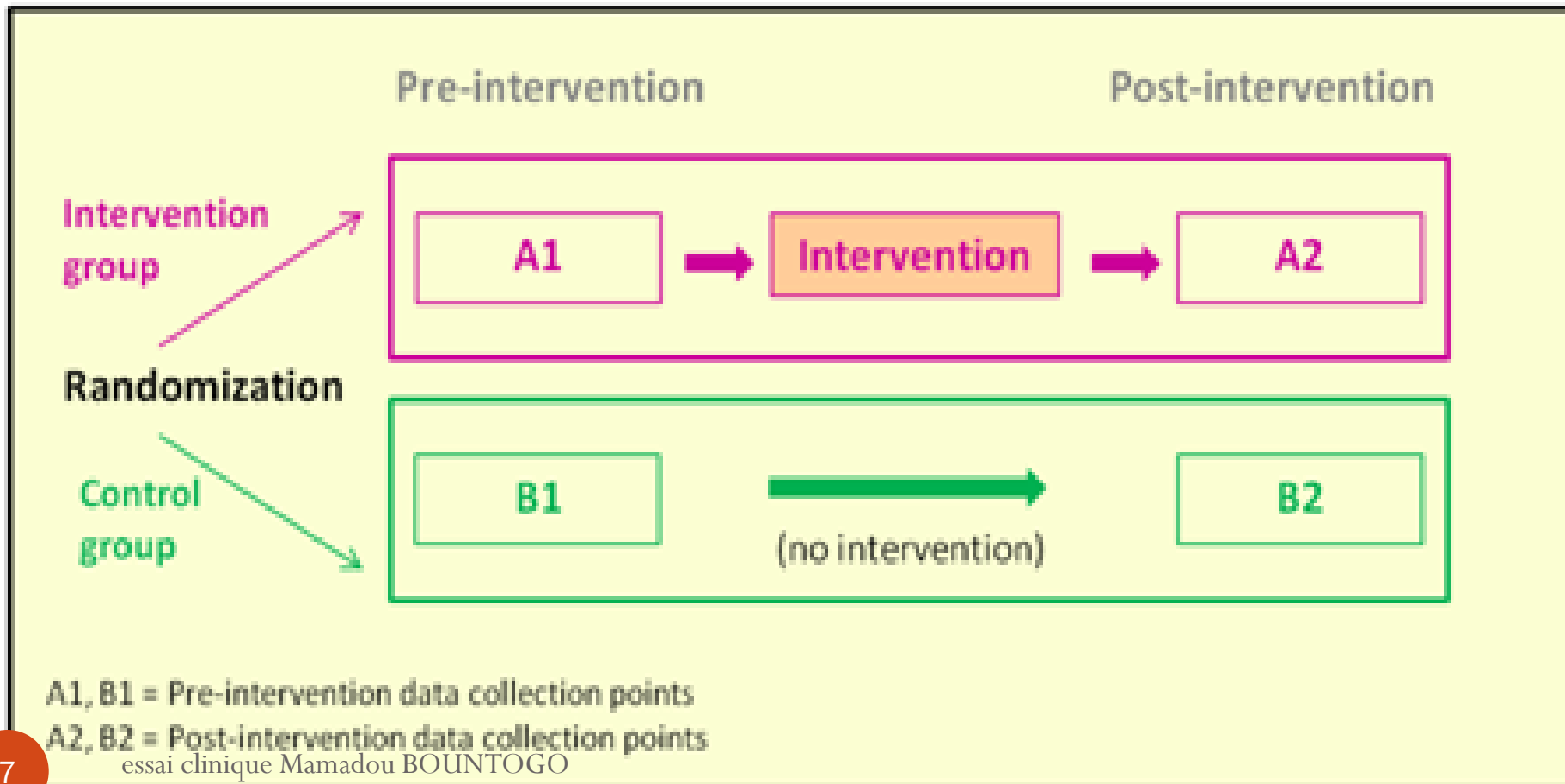
Principes

Essai randomisé contrôlé en double aveugle (« double-blind randomised controlled trial » en anglais):

- Randomisé : tirage au sort pour l'attribution des traitements
→ besoin de comparabilité de tous les groupes sauf pour le facteur traitement
- Contrôlé : avec un groupe témoin (effet placebo, évolution naturelle de la maladie)
- En double aveugle (ou double insu): ni l'investigateur, ni le malade ne sait qui reçoit quoi (mesure objective: efficacité et tolérance)

Comment? Essai clinique

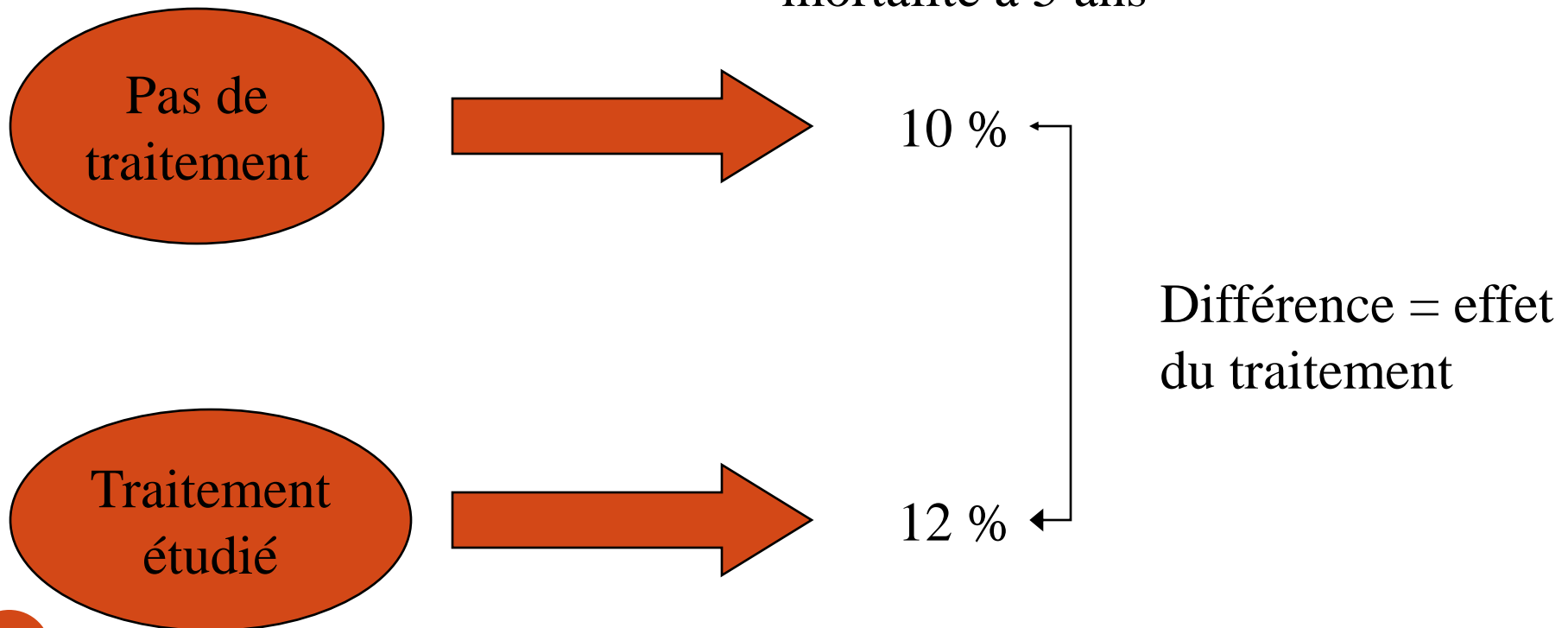
Classical Design of Randomized Experiments



Essai clinique

Essai contrôlé randomisé en double aveugle

Critère de jugement
mortalité à 5 ans



Evaluation des nouveaux traitement

Phase de développement clinique

- Phase I : Volontaires sains, tolérance
- Phase II : Malades, tolérance et efficacité
- Phase III : Études comparatives
- Phase IV et Études Post-AMM réalisées dans la « vraie vie » (profil de tolérance, confirmation de l'efficacité, impact en santé publique...)

Phase I

Objectifs :

- Acceptabilité et profil de **tolérance** chez les sujets sains.
- Paramètres pharmacocinétiques.
- Dose maximale tolérée.

Réalisation :

- **Volontaires sains** (plutôt des hommes).
- \approx 10–40, milieu hospitalier.
- Dose unique et doses répétées.

Phase II

Objectifs:

- **tolérance** et efficacité chez les malades.
- « **dose--ranging** »: plage des doses, efficaces, dose minimale, dose optimale, durée d'action.
- études de pharmacocinétique

Réalisation:

- **malades**, choisis parmi ceux à qui le produit est destiné, avec le diagnostic le plus précis possible.
- nombre limité de malades (≈ 100), durée de traitement limitée.
- en ouvert ou en aveugle (contre placebo).
- peut être subdivisée en phase IIa (tolérance) et lib (efficacité)

Phase III

Objectifs:

- déterminer l'**efficacité** du nouveau traitement par rapport au traitement de référence.
- tolérance sur un nombre plus élevé de sujets (/ phase II)

Réalisation:

- Etudes contrôlées (la référence est l'essai randomisé contrôlé en double aveugle).
- A la (les) dose(s) déterminée(s) lors de la phase II.
- Sur de grands effectifs (≈ 1000).
- Sur des périodes de temps adaptées.

A l'issue, si le résultat est satisfaisant, la molécule chimique est devenue un médicament

Phase III: supériorité, non--infériorité, ou équivalence

- Nouvelle molécule prometteuse:
 - on cherche à démontrer que le traitement expérimental est supérieur (**essai de supériorité**) au traitement de référence.
- Nouveau traitement d'efficacité analogue aux traitements existants, mais présentant des avantages autres (ex : moindre coût, toxicité plus faible) :
 - on cherche à démontrer que le traitement expérimental n'est pas moins efficace (**essai de non--infériorité**) ou équivalent (**essai d'équivalence**) au traitement de référence.

Phase IV et études post-AMM

- Essais pragmatiques, dans les conditions d'utilisation du produit.
- Cohortes de suivi et pharmacovigilance.
- Études d'impact en santé publique, études coût--efficacité.

Analyse

Deux approches possibles:

- Analyse en intention de traiter (ITT):
 - Analyse portant sur tous les patients de l'essai, selon le groupe de traitement auquel ils ont été randomisés, et quel que soit le traitement qu'ils ont reçu.
- Analyse per protocole:
 - Analyse ne portant que sur les sujets qui ont pris le traitement comme défini dans le protocole et jusqu'à la fin du suivi.

Comparaison de proportions

Ex: charges virales VIH négative à 6 mois

	Traitement expérimental (n1 = 156)	Traitement de référence (n2 = 154)	Différence (IC à 95%)	Valeur P (X ²)
	n (%)	n (%)	%	
CV nég.	124 (79.5)	87 (56.5)	23.0 (12.6--33.4)	< 0.001

Comparaison de moyennes

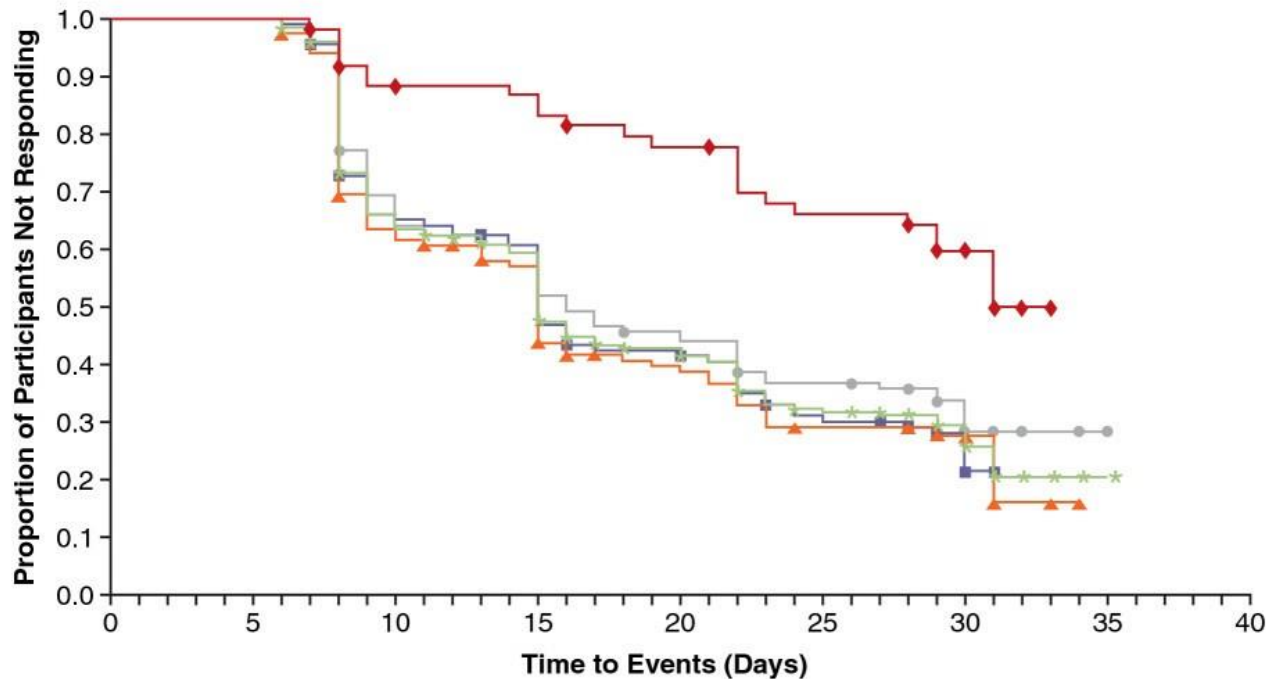
Ex: cholestérol plasmatique à 2 ans

	Traitement expérimental (n1 = 105)	Traitement de référence (n2 = 107)	Différence (IC à 95%)	Valeur P (t test)
	Mean ± SD (mg/dL)	Mean ± SD (mg/dL)		
Cholestérol	172.4 ± 40.8	188.4 ± 38.9	16.0 (5.2 – 26.8)	0.004

NB: Test t s'il y a deux groupes groupe de traitement et analyse de variance s'il y a plus de deux groupes de traitement

survie

Ex: réponse des patients traités par LDX pour troubles déficitaires de l'attention



Treatment Groups: ● 30 mg/d LDX ■ 50 mg/d LDX ▲ 70 mg/d LDX * All Doses ◆ Placebo

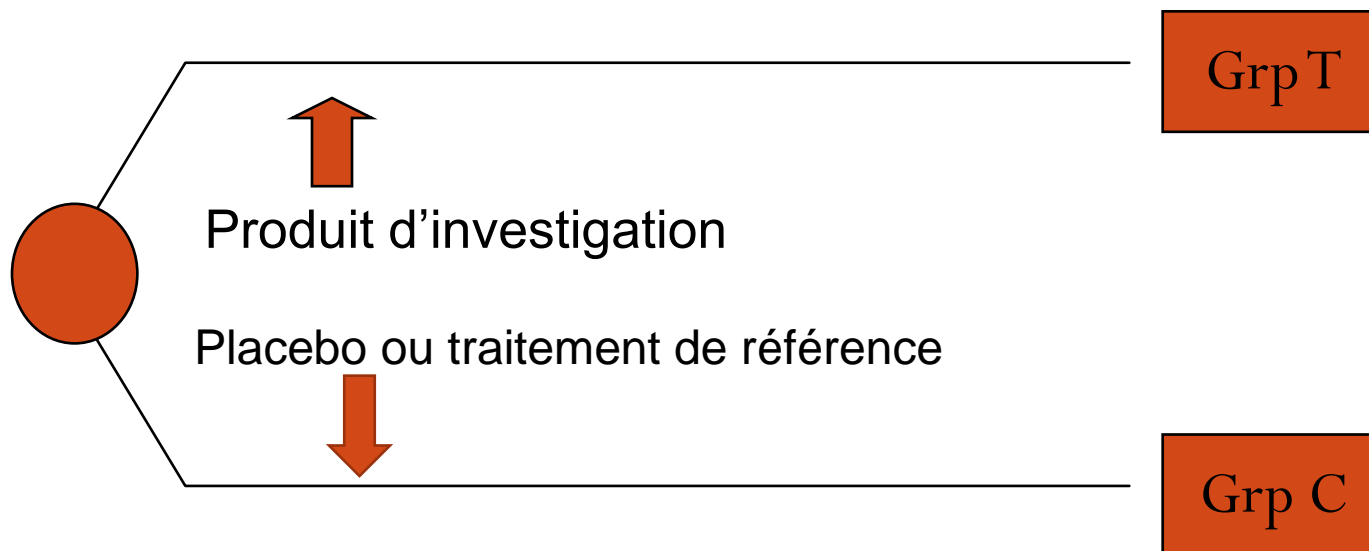
(Mattingly, BMC Psychiatry, 2013)

Qualité d'un essai clinique

- Hypothèse principale
- Schéma d'étude: essai prospectif, double aveugle, randomisé, placebo
- Protocole:
 - objectif principal unique
 - définitions claires: maladie, critères d'éligibilité
 - critère de jugement principal : détermination nombre de sujets
- Recueil de données
- Analyse

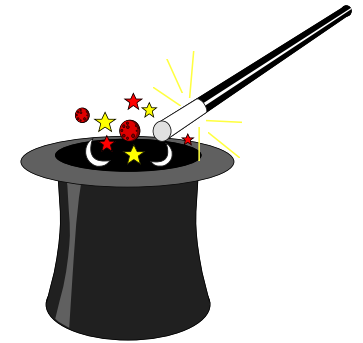
Groupes comparables

- Groupes identiques
 - même type de patients
 - même stade de la maladie, etc.
- qui ne diffèrent que par le traitement appliqué
- Si, à la fin, il existe une différence, celle-ci n'est due qu'au traitement



Constitution des groupes

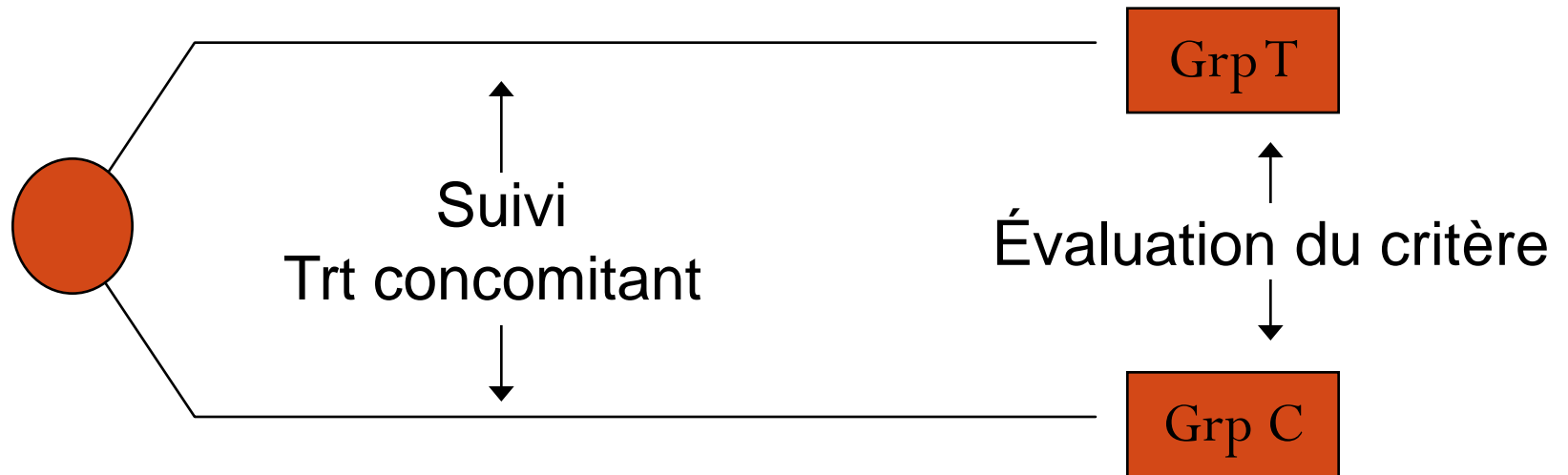
- La répartition ne doit dépendre
 - ni du patient
 - ni de la maladie
 - ni du médecin
 - ni du médicament
- Par tirage au sort
 - Allocation aléatoire, **randomisation**
 - Assure, qu'en moyenne, les deux groupes seront strictement comparables



Mauvais groupes contrôles

- Contrôles historiques
 - par exemple, patients traités l'année dernière
 - ces patients ne sont pas comparables à ceux traités actuellement
- Contrôle géographique
 - patients d'un autre service

Maintien de la comparabilité

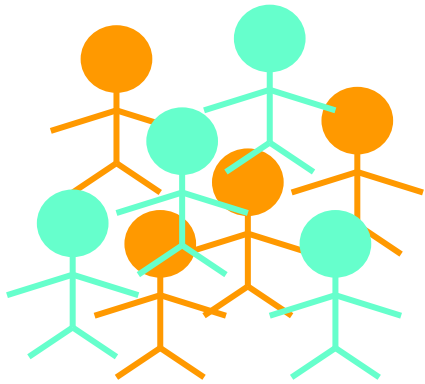


- Les deux groupes doivent être suivis de la même façon
- Évalués de façon objective
- Double aveugle et placebo
- Pas de perdus de vue

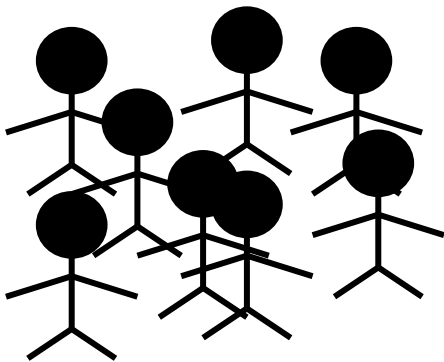
Double aveugle - simple aveugle - ouvert

- **Double aveugle (insu)**
 - ni l'investigateur, ni le patient ne connaît la nature réelle du traitement
 - évaluation du critère de jugement en aveugle
- **Simple aveugle (insu)**
 - l'investigateur connaît le traitement, pas le patient
- **Ouvert**
 - le traitement est connu de tous

En pratique...



En ouvert ou en simple insu, il est possible d'identifier les patients du **groupe traité** avec le traitement étudié et ceux du **groupe contrôle**.

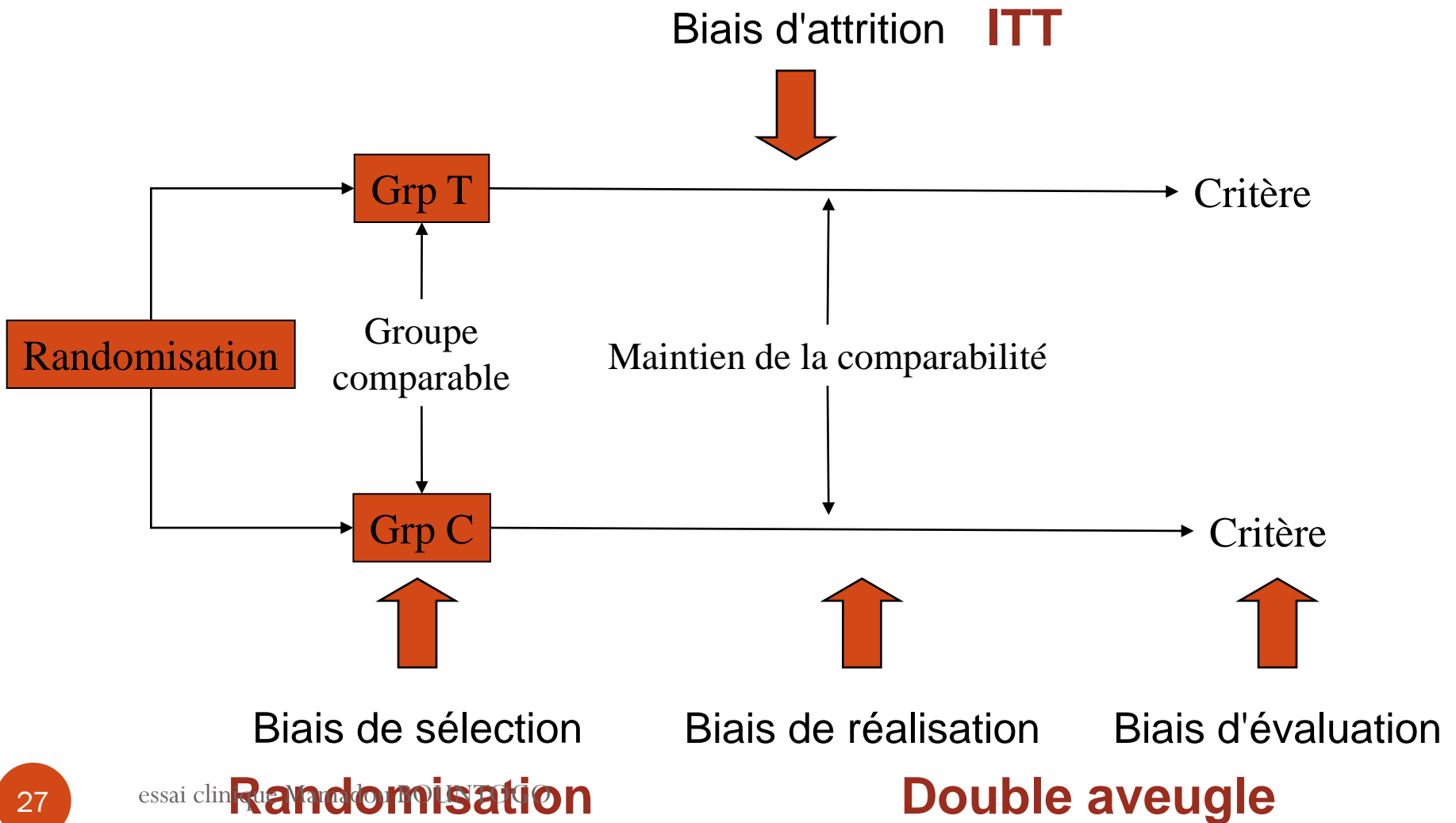


En double insu, les patients ne peuvent se distinguer en fonction de leur appartenance à un groupe ou un autre.

Différents biais

- Biais de sélection
 - différence dans le pronostic de base des patients
- Biais de réalisation
 - différence dans le suivi et les soins appliqués aux patients
- Biais d'évaluation (de mesure)
 - différence dans l'évaluation du critère de jugement
- Biais d'attrition
 - différence au niveau des "sorties" d'étude

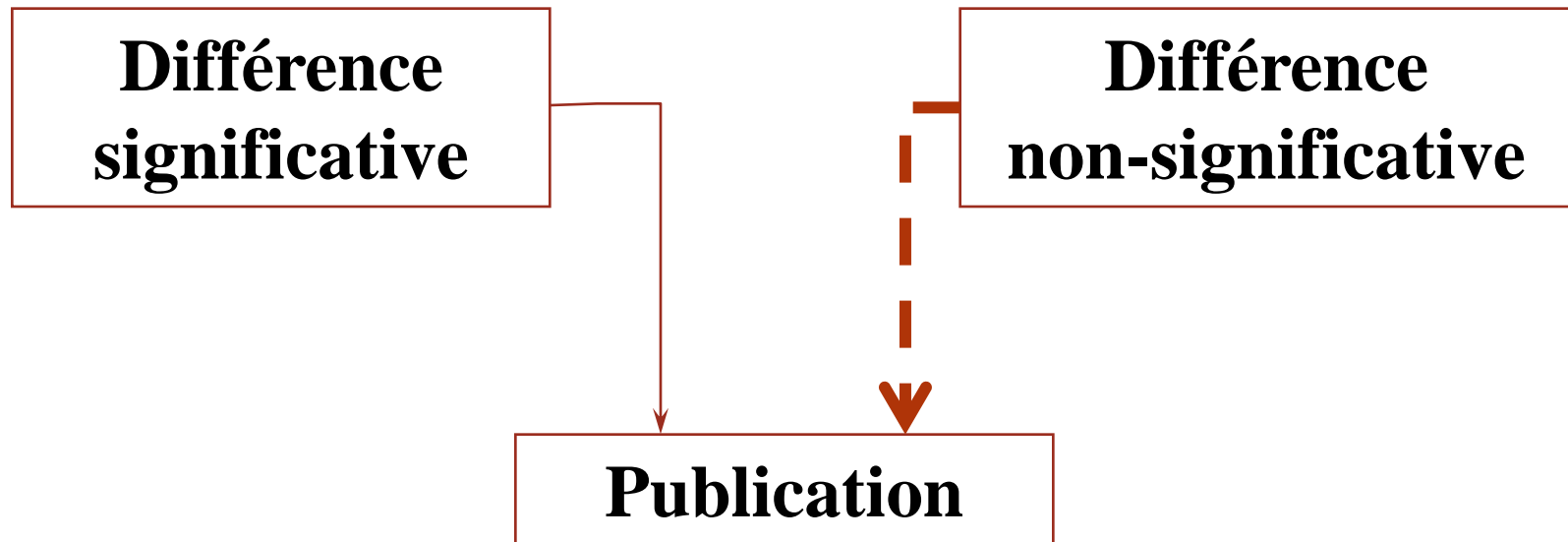
Essai contrôlé randomisé en double aveugle



Biais de publication



Les essais concluant sont plus facilement publiés que les non concluant



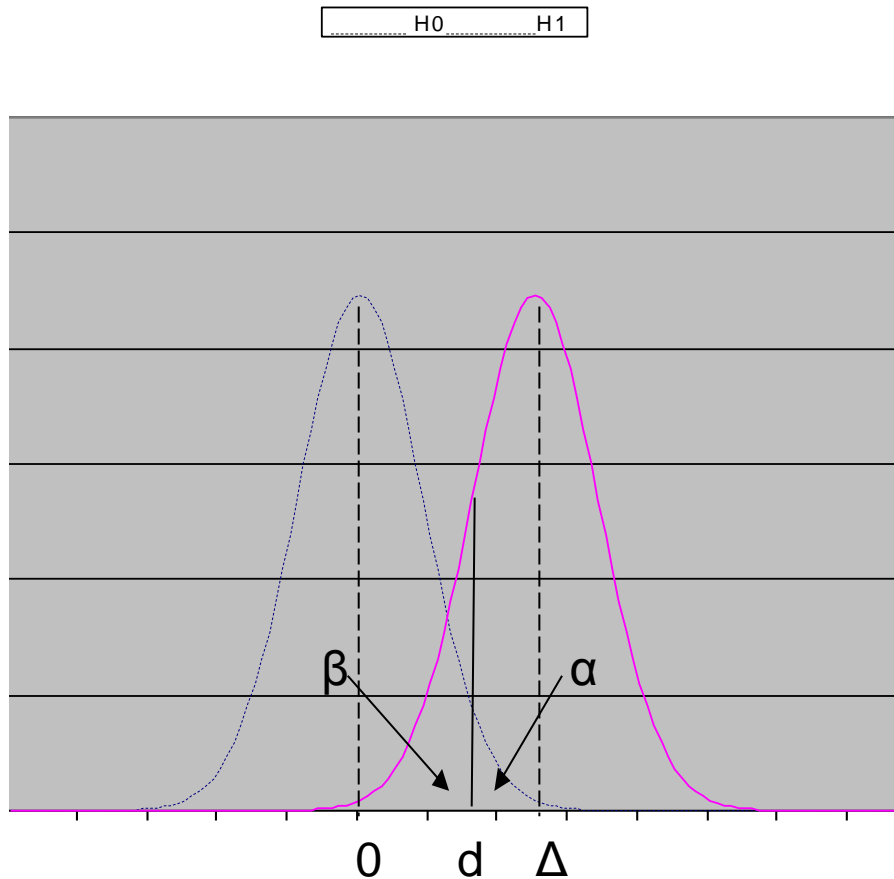
Rationnel

On ne peut éliminer le rôle de la chance dans un essai clinique, mais on peut décider de la part qu'on lui laisse.

Dans un essai de supériorité, on choisit la taille d'échantillon en fonction de deux risques:

- α : le risque de dire qu'un traitement est supérieur à l'autre alors qu'il ne l'est pas.
→ 5%
- β : le risque de dire qu'un traitement n'est pas supérieur à l'autre alors qu'il l'est
→ 10% ou 20%

Equation fondamentale



$$z_{1-\alpha} = \frac{d - 0}{\sqrt{\frac{2\sigma^2}{n}}}$$

$$z_{1-\beta} = \frac{d - \Delta}{\sqrt{\frac{2\sigma^2}{n}}}$$

$$n = \frac{2 * \sigma^2 * (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Comparaison de proportions

Formule pour la comparaison de proportions:

$$n (\text{chaque groupe}) = \frac{(p_0 q_0 + p_1 q_1) * (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

n = taille d'échantillon par groupe

p_1 = probabilité d'échec sous traitement expérimental

p_0 = probabilité d'échec sous traitement standard

$q_1 = 1 - p_1$

$q_0 = 1 - p_0$

Références bibliographiques

En français:

Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques. Théorie, pratique et critique. Médecine-Sciences. Flammarion.

En anglais:

Clinical trials: a practical approach (Pocock SJ).

Éditions John Wiley & Sons.

Cours de Arnaud Fontanet

Cours de André Kholer

Ressources en ligne

End