

par le  
**Collège  
National de  
Pharmacologie  
Médicale**

**UE 6**

**INITIATION À LA CONNAISSANCE DU  
MÉDICAMENT**



*Conforme au Nouveau Programme*

**Santé**

**PREMIERE ANNÉE DES ÉTUDES DE SANTÉ**

**VG**

# Les grands principes methodologiques des essais cliniques

Dr C Brefel-Courbon

Santé

1

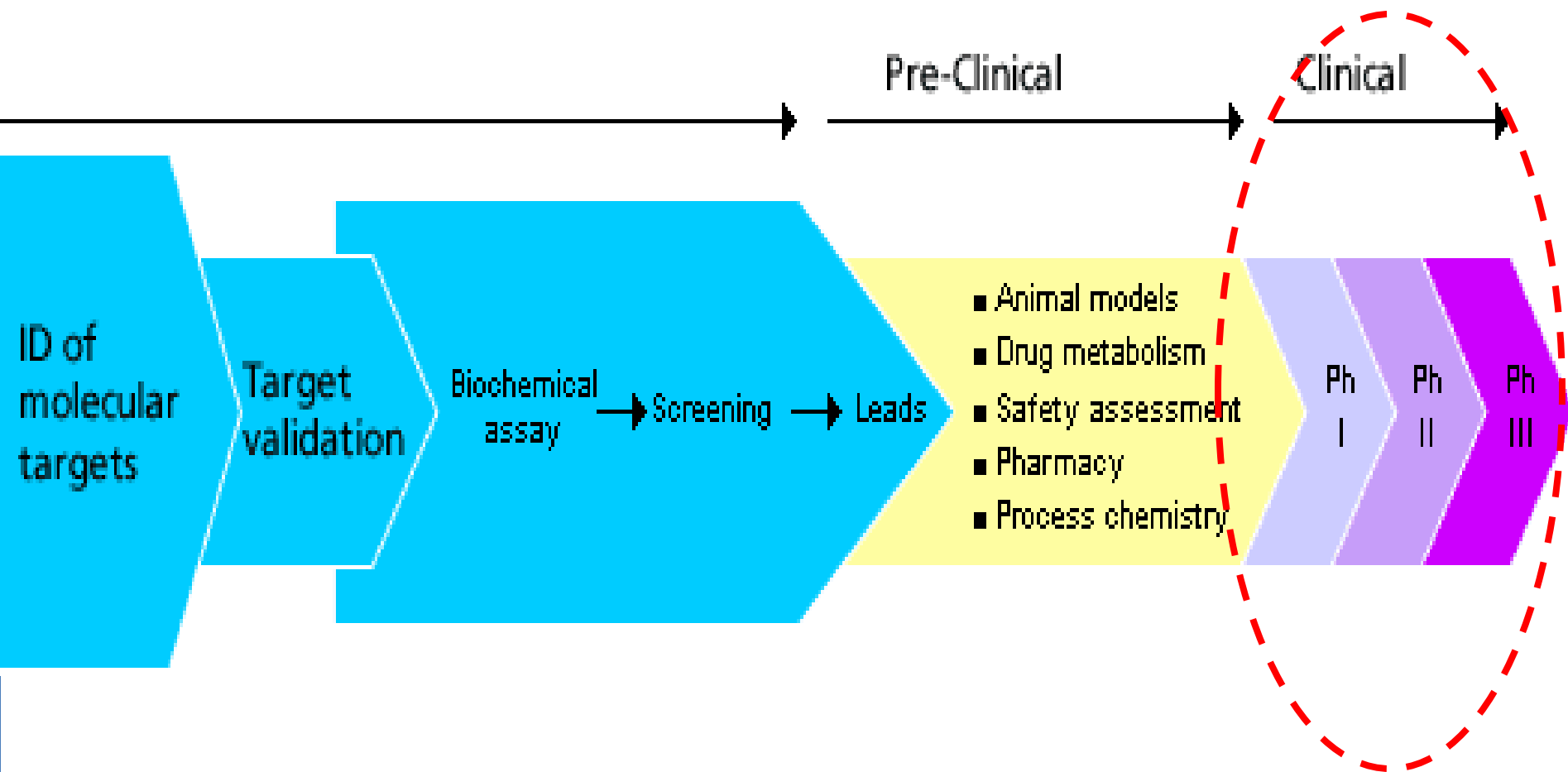


# ESSAI CLINIQUE : DEFINITION

- Tout **essai systématique** d'un **médicament** mené chez **l'homme volontaire malade ou sain**, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier **les effets favorables** et/ou d'en identifier tout **effet indésirable** et/ou d'en étudier **l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion** pour en établir **l'efficacité et la sécurité d'emploi**

Discovery (3-5 years)

Development (5-10 years)



1. Principes méthodologiques
2. Cadre réglementaire des essais cliniques
3. Phases I, II et III

# LES GRANDS PRINCIPES METHODOLOGIQUES DES ESSAIS CLINIQUES

On observe 70% d'amélioration après administration d'un médicament ?

- Effet vrai du médicament
- Effet placebo
- Evolution de la maladie

**Facteurs de confusion:** facteurs produisant des effets qui peuvent être confondus avec l'effet du médicament étudié

**Objectif:** minimiser les « facteurs de confusion » pour pouvoir **conclure** de façon **plus fiable** et avec le **meilleur niveau de preuve** quant à l'efficacité (et à la sécurité) d'un médicament

# Les 3 grands principes méthodologiques des essais cliniques

## 1 - Principe de comparaison

**« Qui dit évaluation dit comparaison »**

pour tenir compte de l'évolution spontanée, effet placebo, choix d'un comparateur (placebo ou produit de référence)

## 2 - Principe de comparabilité

**« Qui dit comparaison dit comparabilité »**

les groupes doivent être absolument comparables en dehors du médicament reçu: Tirage au sort (hasard) et procédures d'insu (aveugle)...

## 3 - Principe de signification

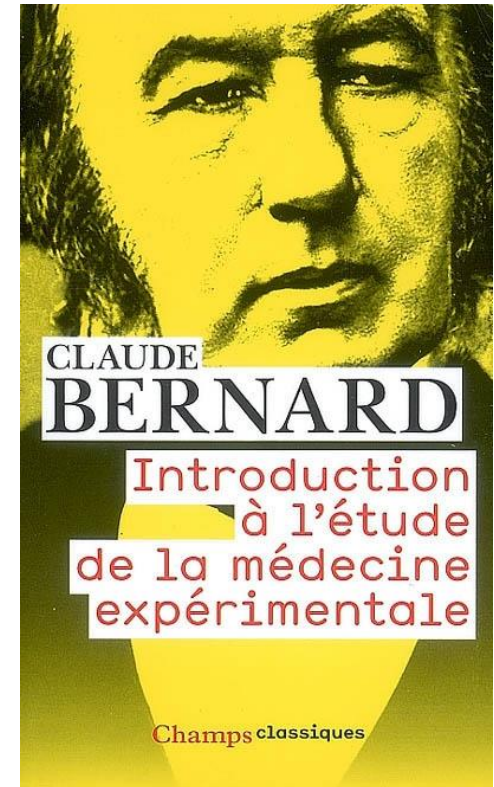
**« Qui dit comparaison dit signification statistique »**

nécessité d'un test statistique pour exclure le rôle du hasard

# 1- Principe de comparaison = nécessité d'un groupe dit contrôle

*« Un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement. Tous les jours on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement si on n'a pas recours à l'expérience comparative »*

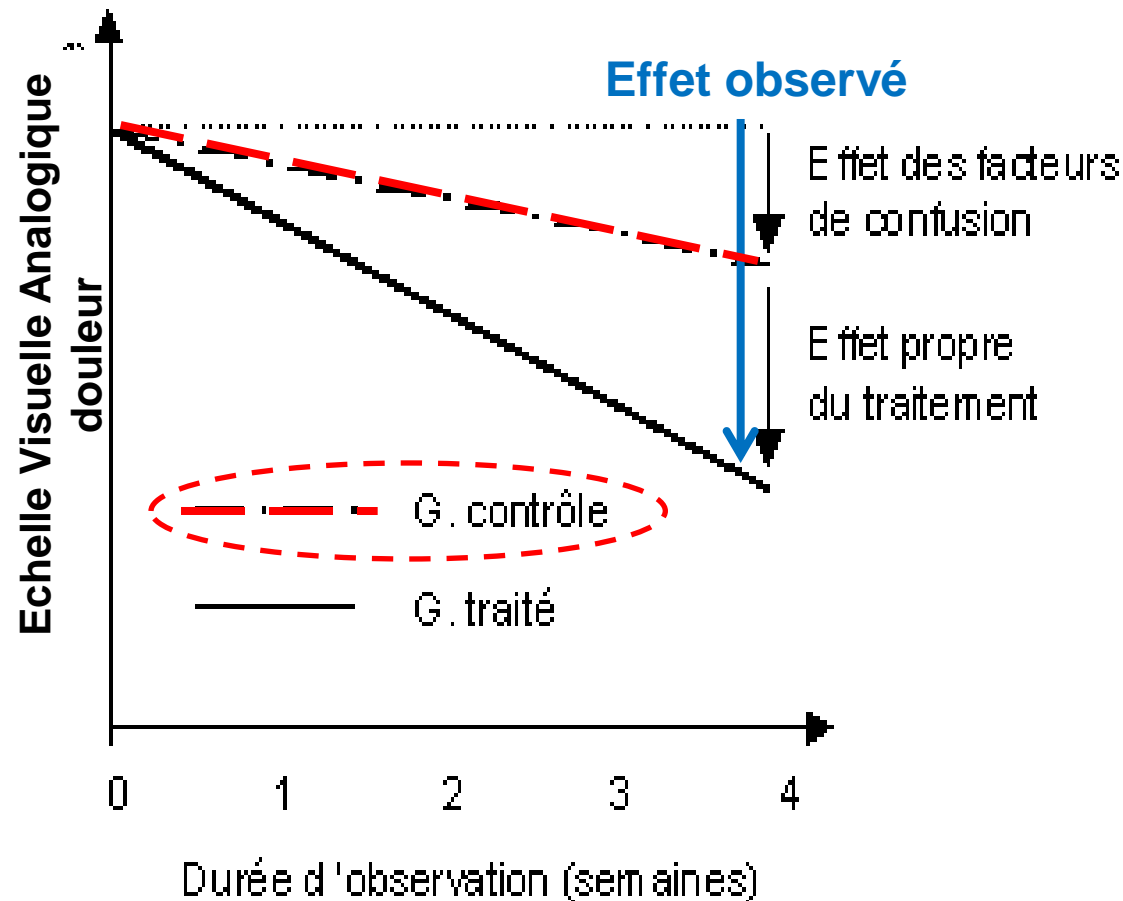
*Claude Bernard, Introduction à la médecine expérimentale, 1865*



- Placebo
- Médicament de référence

Pour s'affranchir de facteurs de confusion il faut comparer un groupe de patients recevant le médicament à évaluer (groupe traité) à un **groupe de patients dits « témoins » ou « contrôles » recevant un médicament comparateur** (placebo ou médicament de référence)

**Exemple: détermination de l'effet antalgique d'un AINS**





**Effet placebo**: (étymologie latine: « je plairai »)

**Modification à la fois physique et émotionnelle (*physiologique* et *psychologique*) survenant en réponse à l'administration d'un traitement inerte, c'est-à-dire attribuable au fait de recevoir cette intervention thérapeutique et non aux propriétés intrinsèques de cette intervention.**

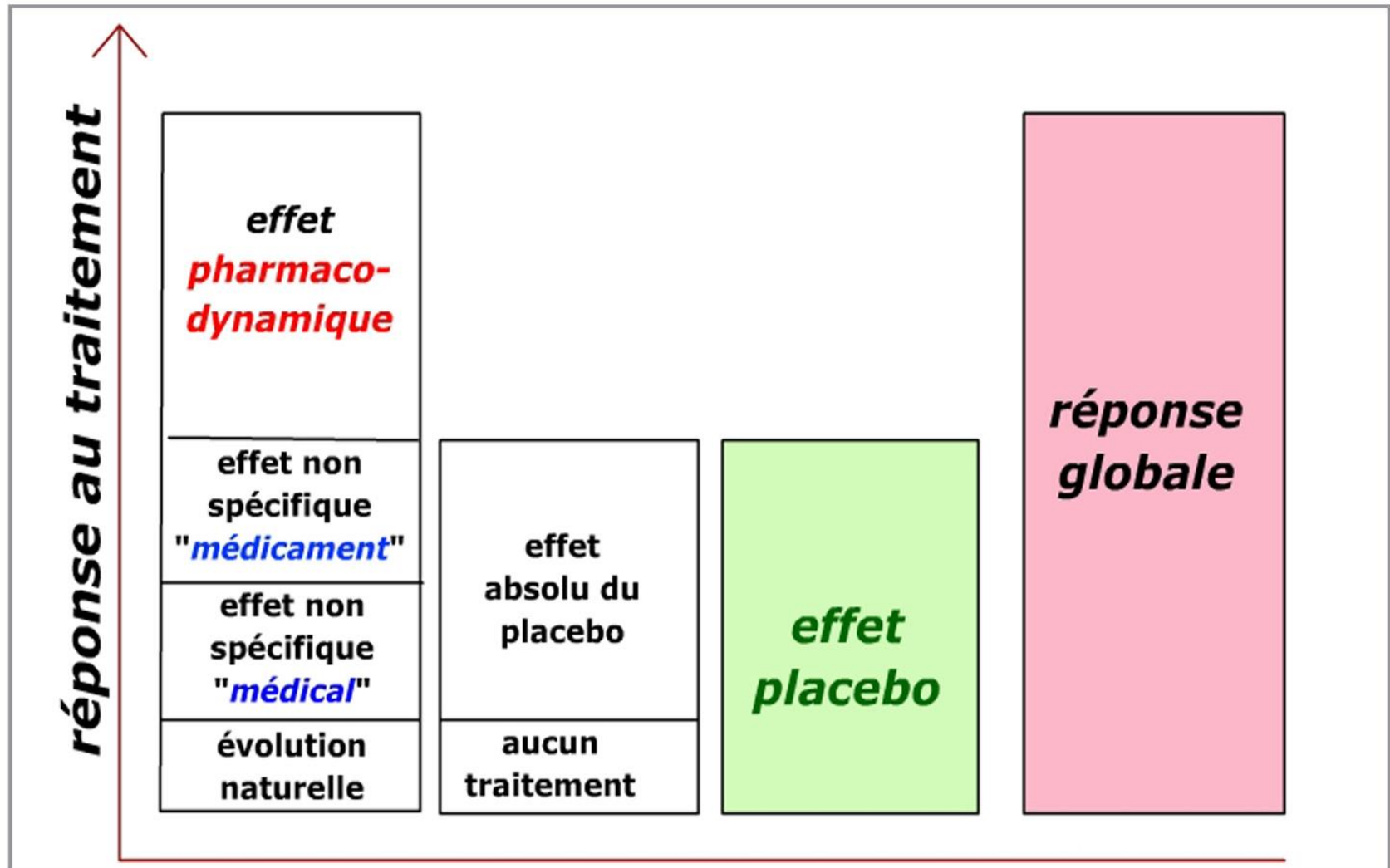
**Effet nocebo : « je nuirai » : effet(s) négatif(s) survenant après l'administration d'une substance inerte**

**Produit placebo :**

**Substance neutre (dénuée d'action pharmacologique) que l'on substitue à un médicament pour contrôler ou susciter les effets psychologiques (et leurs conséquences physiologiques) accompagnant la médication**

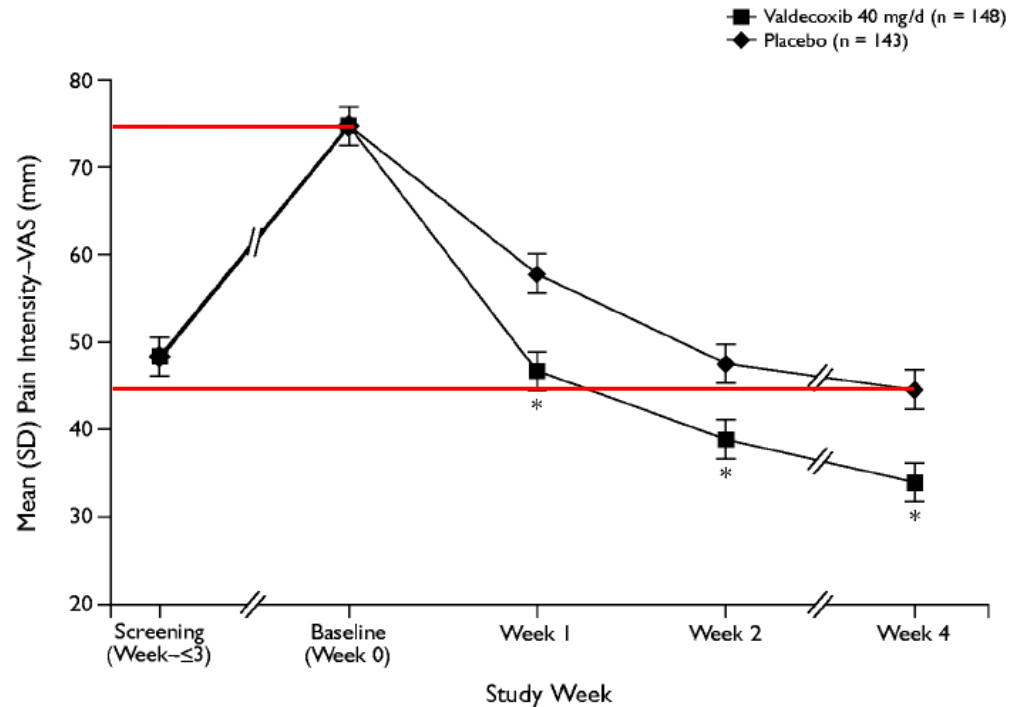
# Effet placebo:

(lié au médicament, à la relation médecin-malade, à l'environnement, à l'évolution naturelle...)



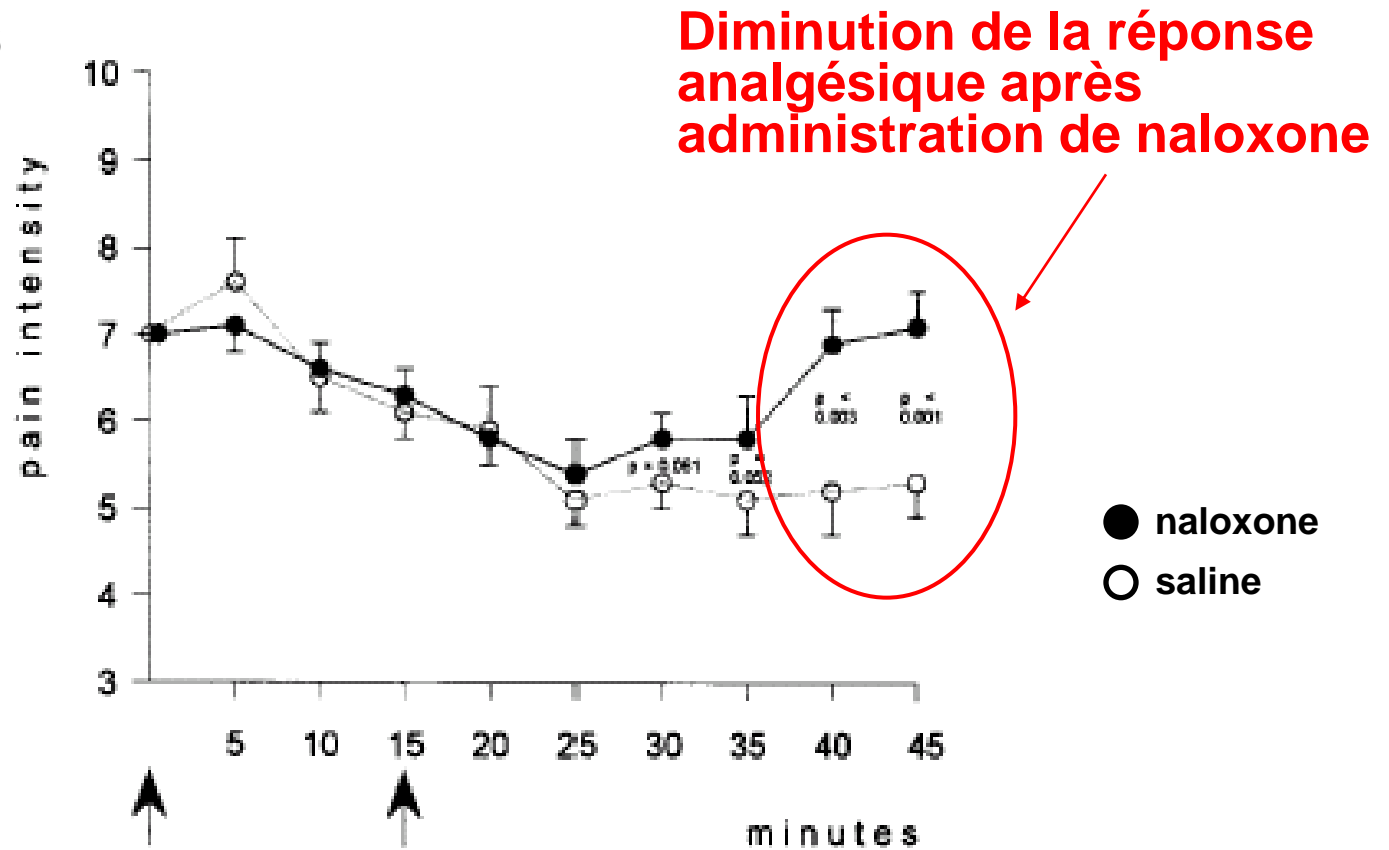
# Effet placebo dans la douleur

**Evaluation de l'effet  
antalgique d'un AINS  
chez des patients  
lombalgiques chroniques**



- Les patients lombalgiques chroniques présentent une amélioration de 30% de leurs symptômes sous placebo
- Cet effet placebo peut s'observer pendant plusieurs mois

Beneditti et al, 1996



La naloxone antagonise l'action du placebo d'antalgique chez les placebo-répondeurs

Libération d'endorphines (opiacés endogènes) après placebo d'antalgique

# L'usage d'un placebo soulève des problèmes éthiques

➤ **Situations où il n'est pas question d'exposer un malade à un placebo** (ex: méningite cérébrospinale)

=> **Comparateur actif avec un médicament de référence**  
(antibiotique dans le cas de la méningite)

➤ **Situations où l'on ne peut envisager un autre comparateur que le placebo** (ex: maladies pour lesquelles aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité)

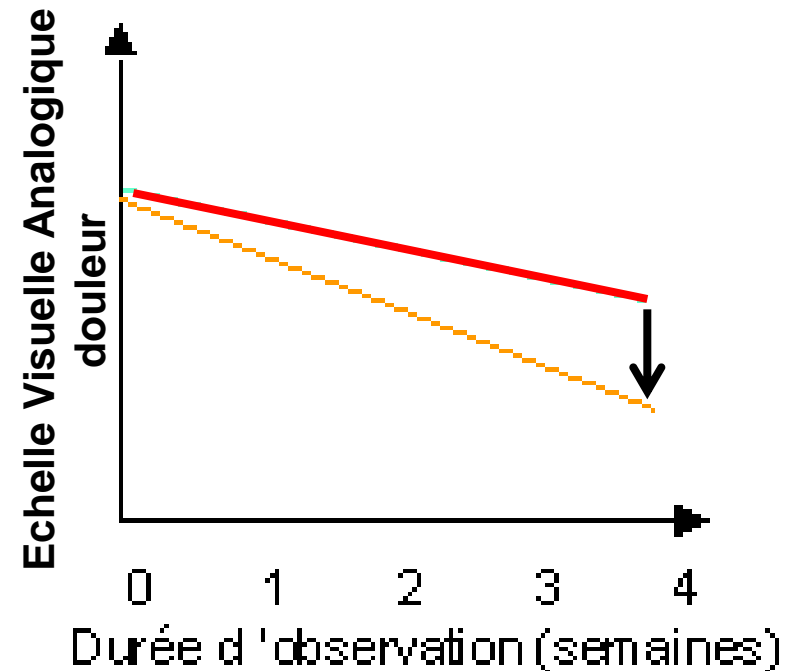
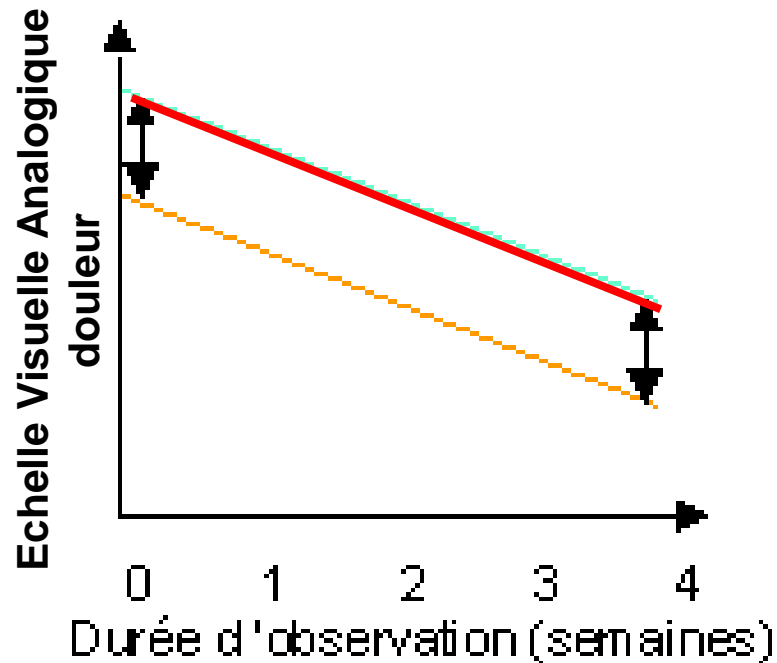
➤ **Situations où l'on peut envisager les 2 types de comparateurs** (ex: lombalgie chronique pour laquelle il existe des traitements efficaces mais pour lesquelles il est acceptable d'exposer temporairement un sujet au placebo)

=> **Information, Consentement éclairé, avis CPP...**

## 2- Principe de comparabilite =

« Qui dit comparaison dit comparabilité des groupes »

### ***BIAIS DE SELECTION***



La supériorité d'un traitement ne peut être attribuée à celui-ci que si les groupes sont considérés comme **strictement comparables**, excepté par la nature des traitements

- **dès leur constitution** => tirage au sort
- **tout au long de l'essai** => Insu

# Comment garantir la comparabilité des groupes au départ ?

## Tirage au sort ou Randomisation (de l'anglais « random »)

**Formation des deux groupes de patients par tirage au sort afin que l'attribution d'un traitement à un patient soit réalisée de façon aléatoire.**

**Le Hasard est censé « bien faire les choses » en répartissant de façon homogène les différentes caractéristiques des patients dans les 2 groupes**



# Procédure d'Insu: Maintenir la comparabilité des groupes au cours de l'essai

## Différents types de procédures d'insu

- **Essai ouvert** : aucune procédure d'insu, patient et médecin connaissent les traitements administrés
- **Essai en simple insu ou en simple aveugle** : le médecin connaît le traitement reçu par le patient mais le patient l'ignore
- **Essai en double insu ou en double aveugle** : ni le médecin, ni le patient ne connaissent le traitement reçu



# Procédure d'Insu: Maintenir la comparabilité des groupes au cours de l'essai

**La connaissance du traitement par le malade et / ou le médecin peut influencer différemment la réponse thérapeutique dans les deux groupes (Biais de suivi):**

- **Biais provenant de la part des malades**
  - Minimisation des effets favorables s'il sait qu'il reçoit un placebo
  - Majoration des effets favorables ou indésirables s'il sait qu'il reçoit le principe actif
- **Biais provenant de la part du médecin**
  - Enthousiasme communicatif pour un nouveau médicament
  - Scepticisme communicatif

### 3- Principe de signification = test statistique

« Qui dit comparaison dit **signification statistique** »

**Ex:** On observe une réduction de 40 % de la douleur dans le groupe traité par le médicament A et une réduction de 20 % dans le groupe placebo.

**Cela ne signifie pas obligatoirement que le médicament est plus efficace que le placebo !...**

**Il faut avant de conclure s'assurer que cette différence ne résulte pas du simple fait du hasard par fluctuation d'échantillonnage (en raison de la variabilité)**

**=> Utilisation d'un test statistique pour exclure le rôle du hasard**

***Exemple: Raisonnement par l'absurde pour démontrer que le médicament A est « supérieur » au placebo pour diminuer la douleur (test de supériorité)***

**On fait l'hypothèse statistique qu'il n'existe pas de différence et que la réduction de la douleur est en réalité identique dans les 2 groupes (hypothèse « nulle »)**

**Le test statistique permet de calculer la probabilité d'obtenir la différence observée dans l'essai, si les médicaments étaient équivalents.**

**Si cette probabilité s'avère suffisamment faible, on rejette alors l'hypothèse « nulle » (réduction de la douleur identique dans les 2 groupes) car il y a peu de chance que la différence observée soit due au hasard.**

**On peut alors conclure que la différence est bien réelle et qu'elle témoigne d'une différence entre les groupes (efficacité du médicament) : Médicament A > placebo**

**On choisit habituellement (et arbitrairement) comme « seuil de signification » une valeur de probabilité inférieure à 5% ( $p < 0,05$ ) (risque  $\alpha$  ou de « première espèce » de conclure à une différence qui n'existe pas cad un « faux positif »)**

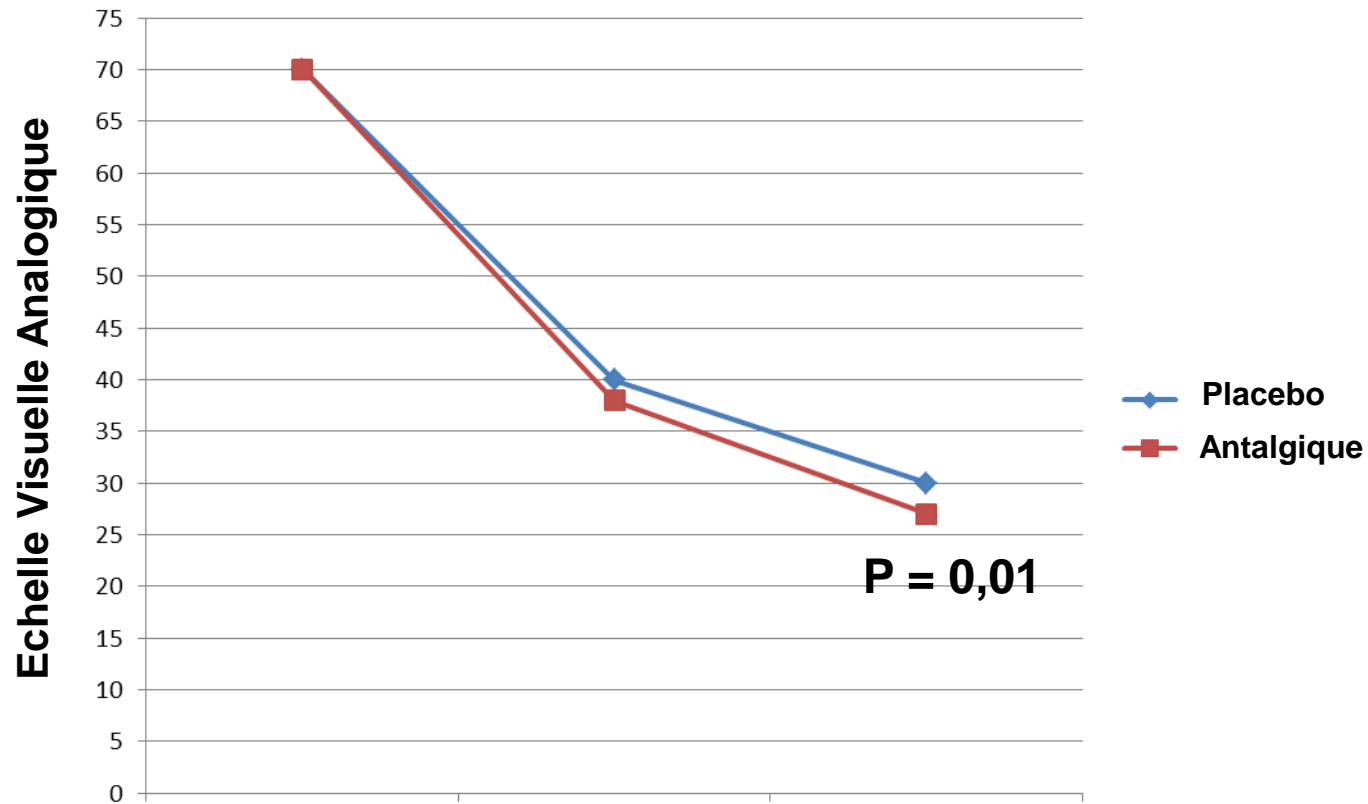
**Plus la probabilité observée se situe en dessous de ce seuil fixé à 5%, plus le degré de signification est élevé.**

Ex : Selon l'hypothèse nulle, la probabilité que la réduction de la douleur soit la même entre les 2 groupes est de 1 chance sur 1000 lorsque la différence observée dans l'essai entre le groupe placebo et le groupe médicament A est de 20% (40%-20%) ( $p = 0.001$ ).

**Cela signifie que cette différence observée de 20% a 1 chance sur 1000 d'être due au hasard (c'est-à-dire erronée) et 999 sur 1000 d'être bien réelle!**

# Attention « statistiquement significatif » ne veut pas dire « cliniquement pertinent »...

**EX : Evaluation de l'effet d'un médicament antalgique :**  
**Chez des patients lombalgiques chroniques, le médicament A diminue significativement la douleur de 3 points/100 par rapport au placebo.**



**La différence est statistiquement significative MAIS elle n'est pas cliniquement pertinente.**

**Le médicament A n'a pas d'intérêt !**

# **AUTRES ASPECTS METHODOLOGIQUES RELATIFS AUX ESSAIS CLINIQUES**

- Situation du problème
- Objectif(s)
- Population étudiée
- Plan expérimental
- Critère(s) de jugement
- Puissance de l'essai
- Analyse statistique
- Résultats
- Conclusion

## ➤ **Objectif(s) clairement énoncés**

Clairement établi(s)

Un objectif principal (efficacité ou sécurité)

Des objectifs secondaires

**EX : Evaluation de l'effet d'un médicament morphinique chez des patients lombalgiques chroniques**

**Objectif principal :** démontrer que l'antalgique permet une réduction de la douleur moyenne perçue au cours du dernier mois par rapport au placebo

**Objectifs secondaires :**

- démontrer que l'antalgique permet une réduction de la douleur maximale perçue au cours du dernier mois par rapport au placebo
- Démontrer que l'antalgique permet de diminuer la gêne fonctionnelle quotidienne par rapport au placebo

## ➤ **Population de l'essai** (sélection des sujets admis dans l'étude)

Détermination d'un « **groupe restreint de patients** » choisis en fonction de caractéristiques permettant au mieux de mettre en évidence l'effet du traitement (groupe homogène pour réduire la variabilité des résultats) et de limiter les risques

**Critères d'inclusion** : ils définissent les patients « **souhaités** » (démographiques: âge, tabagisme, niveau éducatif ..., sévérité de la maladie...)

**Critères de non-inclusion** (maladies ou traitements associés, groupes à risque...)

**Attention: plus ce groupe de patients sera restreint, plus il sera difficile d'extrapolation et de généraliser les résultats de l'essai à la population**

### **Critères d'inclusion :**

- **Patient présentant une lombalgie depuis plus de 3 mois**
- **Patient présentant une EVA > 40/100**
- **Patient âgé de 40 à 70 ans**

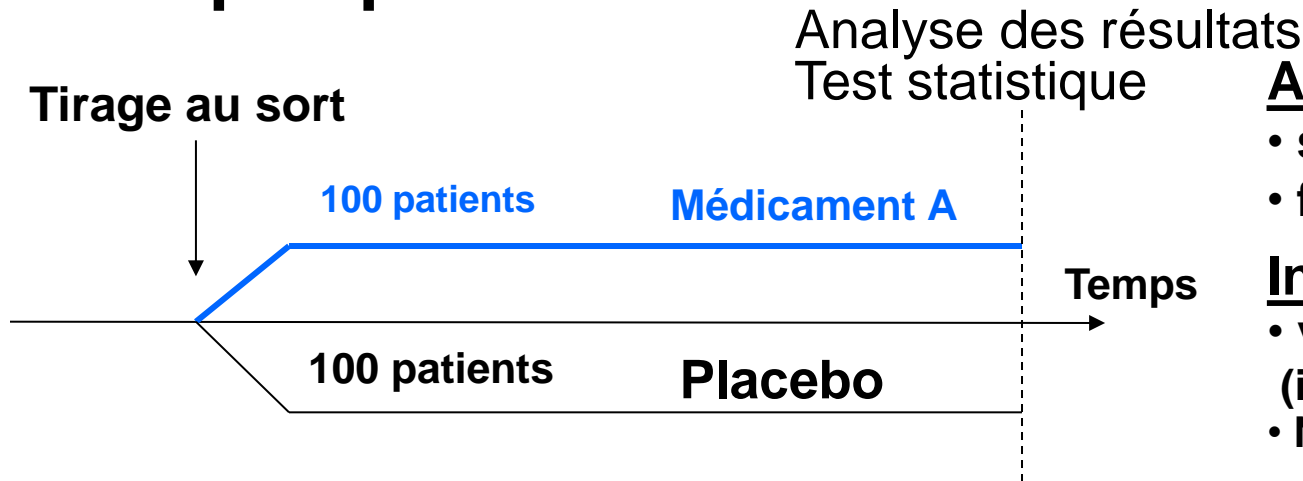
### **Critères de non-inclusion :**

- **Patient présentant une constipation sévère**
- **Patient présentant une douleur intercurrente aiguë (douleur dentaire ...)**



# ➤ Plan expérimental

## • Groupes parallèles



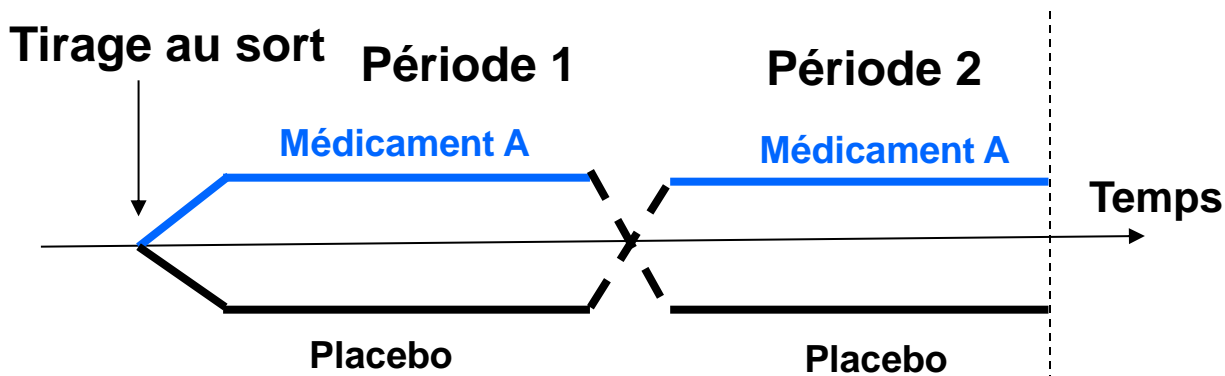
### Avantages :

- simple à organiser
- facile à analyser

### Inconvénients :

- variabilité (interindividuelle)
- Nombre de sujets

## • Essai croisé (cross-over)



### Avantages :

- variabilité + faible (intraindividuelle)
- + petit nbre de sujets
- Préférence du patient

### Inconvénients :

- pathologie stable
- pas de guérison
- effet rémanent

## ➤ Critère(s) de jugement

**L'évaluation de l'efficacité du médicament se fait grâce à un critère d'évaluation ou de jugement**

- **Critère principal (versus secondaire(s))**
- **Critère clinique (*morbi-mortalité*)**:
  - répond à l'objectif thérapeutique
  - reflète directement l'amélioration clinique
- **Critère intermédiaire (*souvent un paramètre biologique ou radiologique*)**
  - Généralement plus précis et facile à mesurer qu'un critère clinique
  - Documente le mécanisme d'action du traitement
  - Ne répond pas directement à l'objectif thérapeutique

# Différence entre critère intermédiaire et critère cliniquement pertinent

<b>Pathologie</b>	<b>Critère intermédiaire</b>	<b>Critère clinique</b>
<b>Hypertension</b>	<b>Pression sanguine artérielle</b>	<b>Événements cardiaques, AVC</b>
<b>ostéoporose</b>	<b>Densité osseuse</b>	<b>Fracture du col du fémur</b>
<b>diabète</b>	<b>Glycémie</b>	<b>Événements cardiaques, rétinopathie</b>
<b>Rhumatisme inflammatoire</b>	<b>Protéine de l'inflammation sanguine</b>	<b>Intensité de la douleur</b>

## ➤ Comparaison

Le niveau de preuve apporté par un essai comparatif est supérieur à celui d'une simple observation

## ➤ Comparabilité

Une différence en fin d'essai ne peut être attribuée à l'effet d'un médicament que si les groupes sont identiques au départ => tirage au sort (et pris en charge de façon identique tout au long de l'essai => double-insu)

## ➤ Significativité

Il faut toujours vérifier que la différence observée ne soit pas le simple fait du hasard (=>analyse statistique)

Statistiquement différent ne signifie pas cliniquement pertinent...