Bases méthodologiques des essais cliniques

Démonstration de l'efficacité d'un médicament
Ou
Pourquoi faut-il faire des essais compliqués avec une méthodologie rigoureuse ?

Professeur Patrice DEBRÉ

CIMI-Paris
UPMC UMRS CR7 - Inserm U1135
Bâtiment CERVI, 4ème étage
Hôpital Pitié-Salpêtrière
83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris - France
www.cimi-paris.upmc.fr

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Patient avec une hypertension artérielle retrouvée à plusieurs consultations**
- Parmi les différentes mesures prises par le médecin traitant :
  - Prescription d'un inhibiteur calcique
- Après 1 mois de traitement les chiffres de pression artérielle s'améliorent

- **Que peut-on conclure ?**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Que peut-on conclure ?**

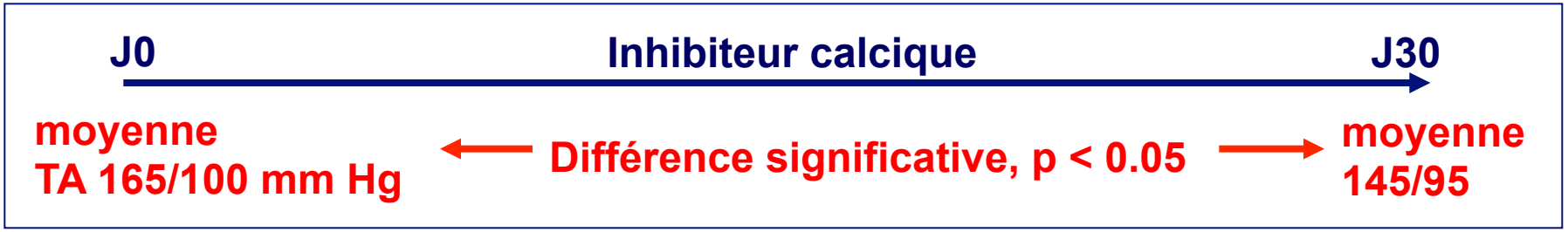
RIEN

  - **Si ce n'est que la pression artérielle varie avec le temps**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Ce patient participe avec 265 autres patients à un essai thérapeutique évaluant l'efficacité d'un inhibiteur calcique pendant 1 mois**

- Résultats : la baisse de la pression artérielle systolique est statistiquement significative ($p < 0.05$)



- **Que peut-on conclure ?**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Que peut-on conclure ?**

RIEN DE PLUS

  - **Si ce n'est que la pression artérielle varie avec le temps**

Étude observationnelle de l'intérêt de Duxil en médecine praticienne

analyse des résultats de 20952 observations

Appréciation des symptômes par les praticiens après 120 jours de traitement par le Duxil (almitrine + raubasine).

Diagnostics (N = 20962)	améliorés p 0,001	stabilisés ou sans effet
Symptômes cérébro-vasculaires :		
mémoire (n = 15088)	63 %	37 %
attention (n = 12148)	61 %	39 %
idéation (n = 10572)	60 %	40 %
caractère (n = 8731)	60 %	40 %
céphalée (n = 9554)	72 %	28 %
fatigue (n = 13005)	62 %	38 %
Symptômes neurosensoriels :		
vertiges (n = 12588)	79 %	21 %
acouphènes (n = 8704)	67 %	33 %
hypoacousies (n = 7525)	31 %	69 %
acuité visuelle (n = 6072)	24 %	76 %

Discussion, conclusion

Trois points importants de cette étude doivent être soulignés :

- le très grand nombre de malades traités : plus de 20 000,
- le très grand nombre de cas entrant dans chacun des sous-groupes étudiés,
- la dispersion géographique qui, d'un point de vue épidémiologique, est le meilleur garant de l'homogénéité des résultats et de leur fiabilité.

Les résultats observés sont comparables à ceux des précédentes études faites en milieu hospitalier avec des méthodes d'investigations poussées. Ceci apporte une démonstration supplémentaire de l'intérêt et de la fiabilité des études praticiennes faites sur des protocoles adaptés à l'exercice quotidien.

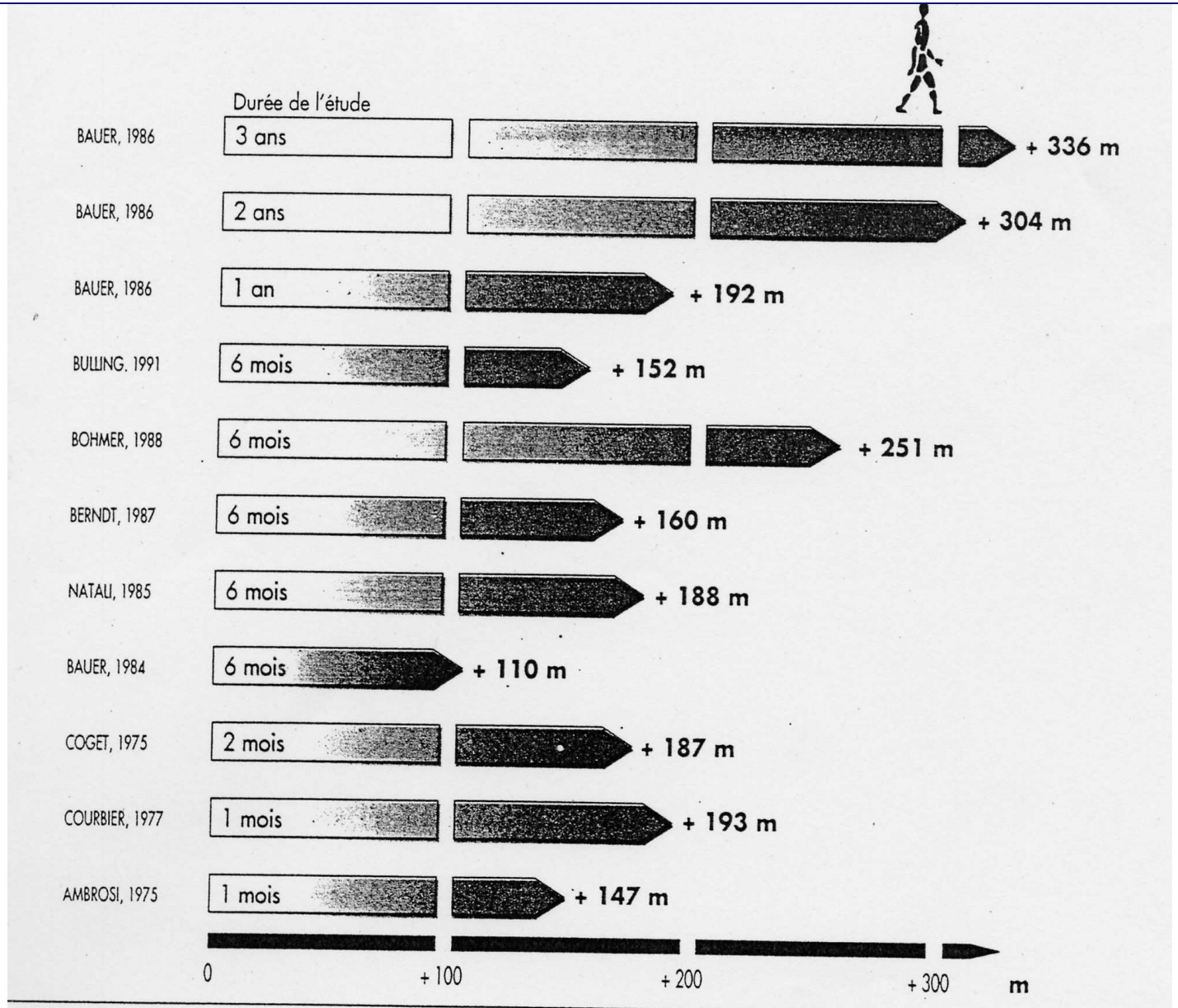
Il ressort de cette étude que les troubles cérébro-vasculaires et neurosensoriels sont d'autant mieux améliorés qu'ils sont directement liés à l'hypoxie cellulaire : vertiges, céphalées, troubles de la mémoire, troubles de l'idéation.

Il apparaît également qu'il est important de lutter précocement contre l'ensemble de ces déficits.

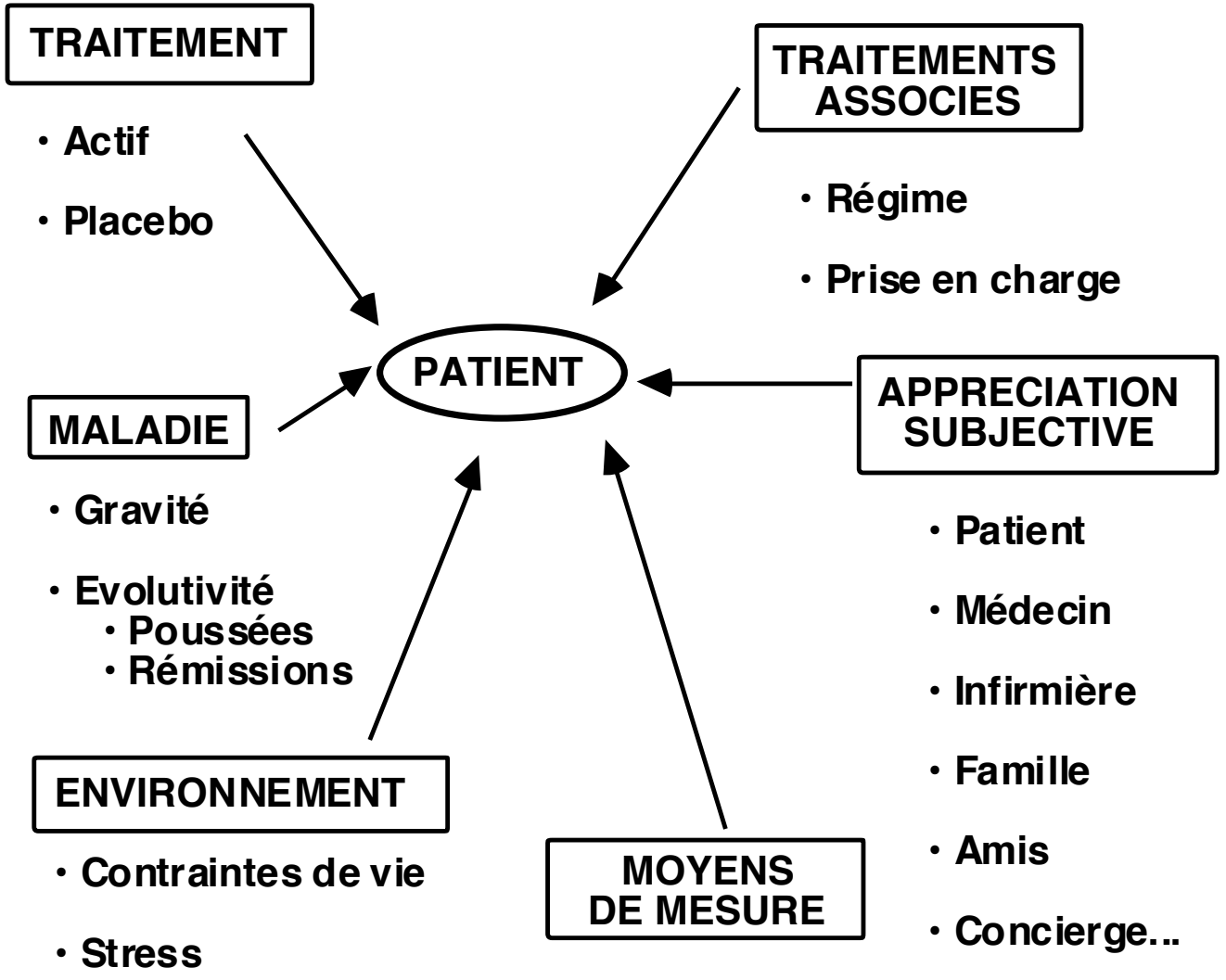
Au total, cette étude confirme que l'augmentation de l'apport d'oxygène réalisé grâce à Duxil au niveau des tissus ischémiés et des cellules hypoxiques engendre une amélioration importante pour les malades vasculaires qui souffrent, avant tout d'une « asphyxie progressive de leurs cellules » (Pr Cloarec).

Elle confirme également la sécurité de prescription objectivée par l'extrême discrétion des effets secondaires : 2,5 %, bénins et souvent transitoires sur les 20 952 malades traités. Cette excellente acceptabilité est un avantage fondamental de Duxil.

TANAKAN diminue les douleurs à la marche, Augmente le périmètre de marche



Facteurs pouvant influencer l'évolution de la pathologie et donc le critère d'évaluation



1er principe : De la nécessité de comparaison

- L'évaluation d'un médicament (ou d'une autre intervention) ne peut se faire que par comparaison avec les résultats obtenus dans un groupe témoin (placebo ou traitement de référence)

→ **Essai comparatif (contrôlé = CONTROLLED)**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Notre patient du début avec une hypertension artérielle participe à un essai thérapeutique <u>comparatif</u>**
- Patients suivis par le médecin traitant de notre patient recevront l'inhibiteur calcique
- Les patients suivis par l'autre médecin du cabinet de généralistes recevront le placebo

- **Que peut-on conclure ?**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Que peut-on conclure ?**

RIEN

  - **Que les 2 groupes ne sont probablement pas comparables :**
    - **Pas les mêmes patients**
    - **Pas la même prise en charge**

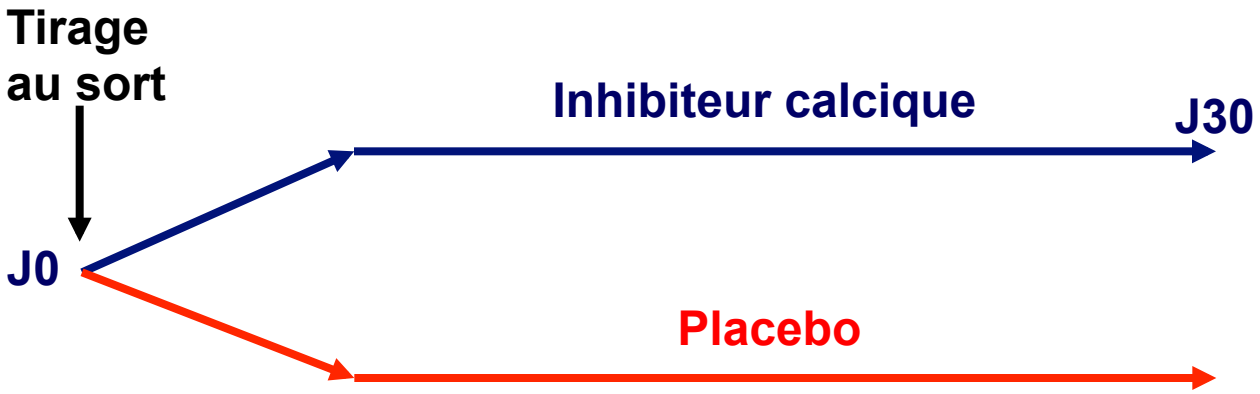
2e principe : De la nécessité de la randomisation

- Pour pouvoir attribuer la **différence observée** entre les 2 groupes au **seul traitement étudié**, il faut pouvoir comparer 2 groupes strictement comparables en tous points (âge, sexe, poids, gravité, complications, ancienneté…) **sauf** pour le traitement reçu
- Pour constituer 2 groupes comparables, il faut une attribution aléatoire des traitements

→ **Essai comparatif, randomisé (« RANDOMIZED » ou tirage au sort)**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Notre patient du début avec une hypertension artérielle participe à un essai thérapeutique <u>comparatif, randomisé</u>**



- **Est-ce suffisant ?**

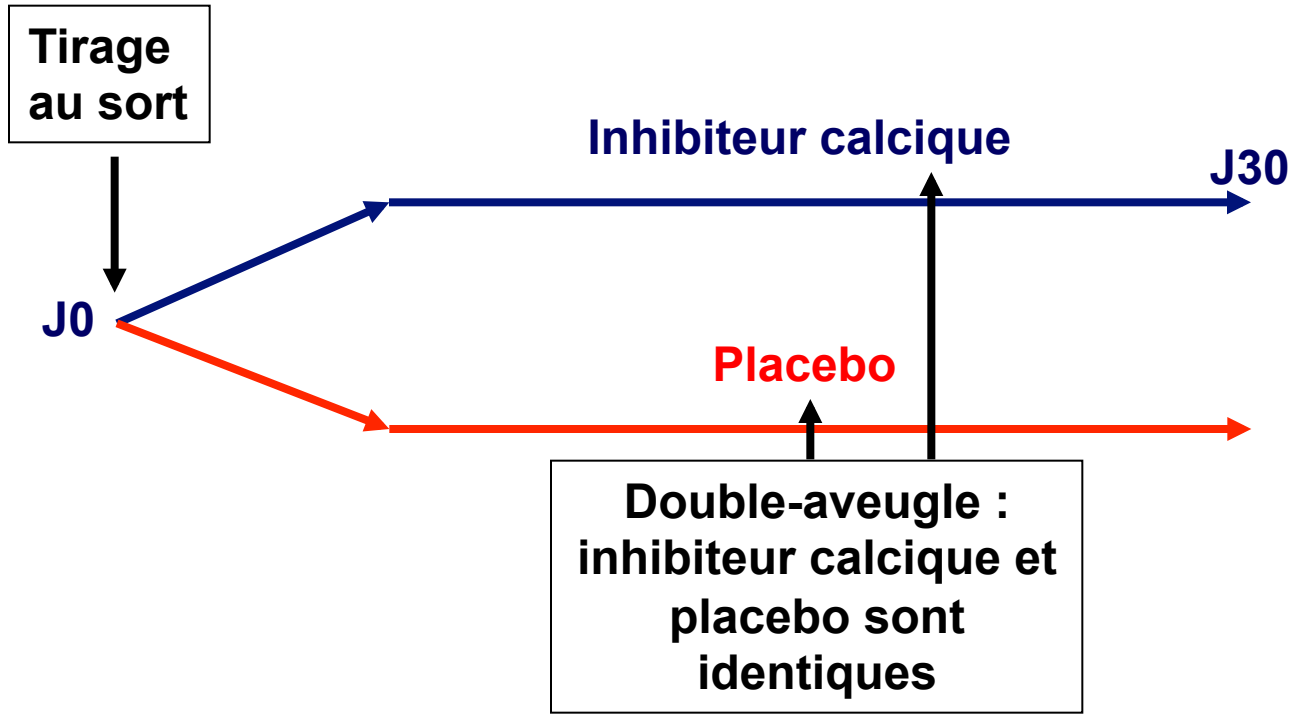
3e principe : De la nécessité des procédures d'aveugle

- Pour maintenir la comparabilité des groupes durant l'essai et donc éliminer la subjectivité du recueil du critère d'évaluation (même pour la pression artérielle…)
- Il faut que le patient et l'investigateur ignorent le traitement reçu

→ **Essai comparatif, randomisé, en double-aveugle (DOUBLE-BLIND ou double-insu)**

Peut-on établir un lien de causalité ?

- **Notre patient du début avec une hypertension artérielle participe à un essai thérapeutique <u>comparatif, randomisé, en double-aveugle</u>**



Peut-on établir un lien de causalité ?

- Idéalement, pour établir un lien de causalité entre le traitement reçu et la différence observée entre 2 groupes sur le critère principal, il faut un essai :
  - **Comparatif (contrôlé)**
  - **Randomisé (tirage au sort)**
  - **En double-aveugle (double-insu)**
  - **Le plus souvent en groupes parallèles**

Des 3 principes méthodologiques des essais cliniques ou comment établir formellement une causalité

Pour différencier l'effet d'un médicament (ou d'une autre intervention) des autres effets, cela ne peut se faire que par comparaison avec les résultats obtenus dans un groupe témoin (placebo ou traitement de référence)	**Essai comparatif ou contrôlé (*controlled*)**
Pour attribuer la différence observée entre les 2 groupes au seul traitement étudié, il faut pouvoir comparer 2 groupes strictement comparables en tous points (âge, sexe, poids, gravité, complications, ancienneté…) sauf pour le traitement reçu. Pour constituer 2 groupes comparables, il faut une attribution aléatoire des traitements	**Essai randomisé (*randomized*) ou tirage au sort**
Pour maintenir la comparabilité des groupes durant l'essai et donc éliminer la subjectivité du recueil du critère d'évaluation, il faut que le patient et l'investigateur ignorent le traitement reçu	**Essai en double-aveugle (*double-blind*) ou double-insu**
--> Randomized, double-blind, controlled clinical trial	

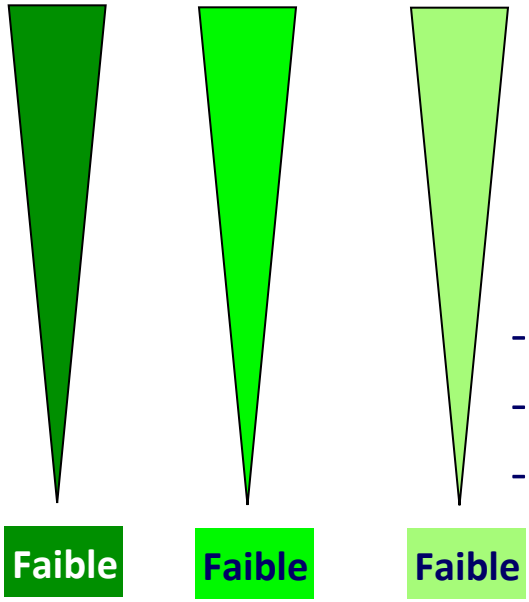
Les études peuvent être classées selon un niveau de preuve

Niveau de preuve scientifique		Force des recommandations
I	•Grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables •Méta-analyse	A
II	•Petits essais comparatifs randomisés et/ou résultats incertains	B
III	•Essais comparatifs non randomisés, mais avec groupes de sujets témoins contemporains •Suivi de cohorte	C
IV	•Essais comparatifs non randomisés avec groupes de sujets témoins historiques •Etudes cas-témoins	
V	•Pas de groupe de sujets témoins, série de patients	

Evidence-based Medicine

De l'autoritarisme du méthodologiquement correct : utilité du placebo, double placebo…

Niveau d'évidence	Probabilité obtention PHRC	Probabilité Publication IF élevé	Complexité logistique †
Élevé	Élevée	Élevée	Élevée
Faible	Faible	Faible	Faible



- **Randomized comparative clinical trial**
  - **Therapeutic (drugs, medical device, surgery…)**
  - **Double-blind**
  - **Versus placebo**
  - **Multicenter (50-200)**
  - **Large sample (200-4000)**
  - **International**
- Non randomized comparative trial : 2 cohorts *
- Historical comparative trial
- Non comparative trial (one arm) : cohort
- Clinical case…

*** case-control study : can be very useful for example in assessing the causes of disease : pulmonary cancer patients matched with subjects not having cancer: major role of cigarettes**

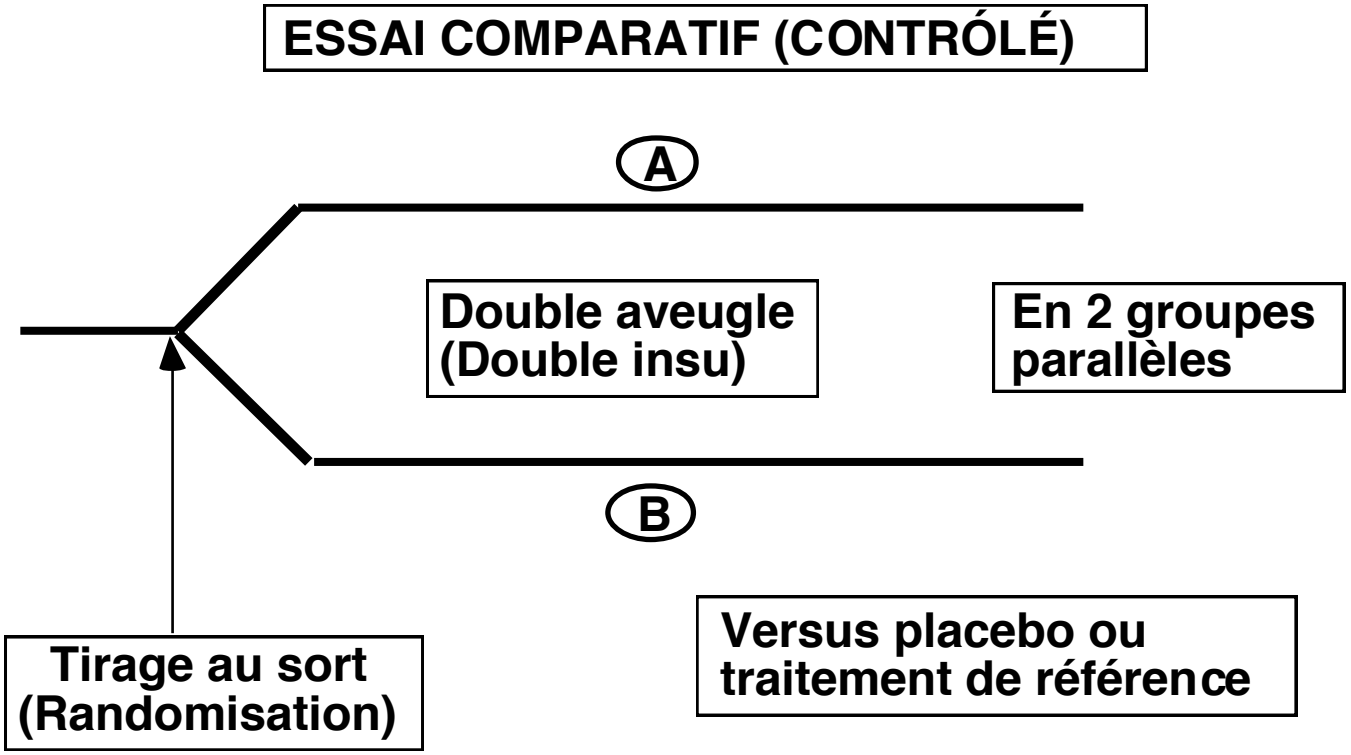
† Risque de 1/ délai allongé dans l'instruction et l'ouverture des centres, 2/ difficultés de recrutement

→ risque d'échec de l'essai

Schémas expérimentaux

- Groupes parallèles
- Essai croisé

Essai comparatif, randomisé en groupes parallèles

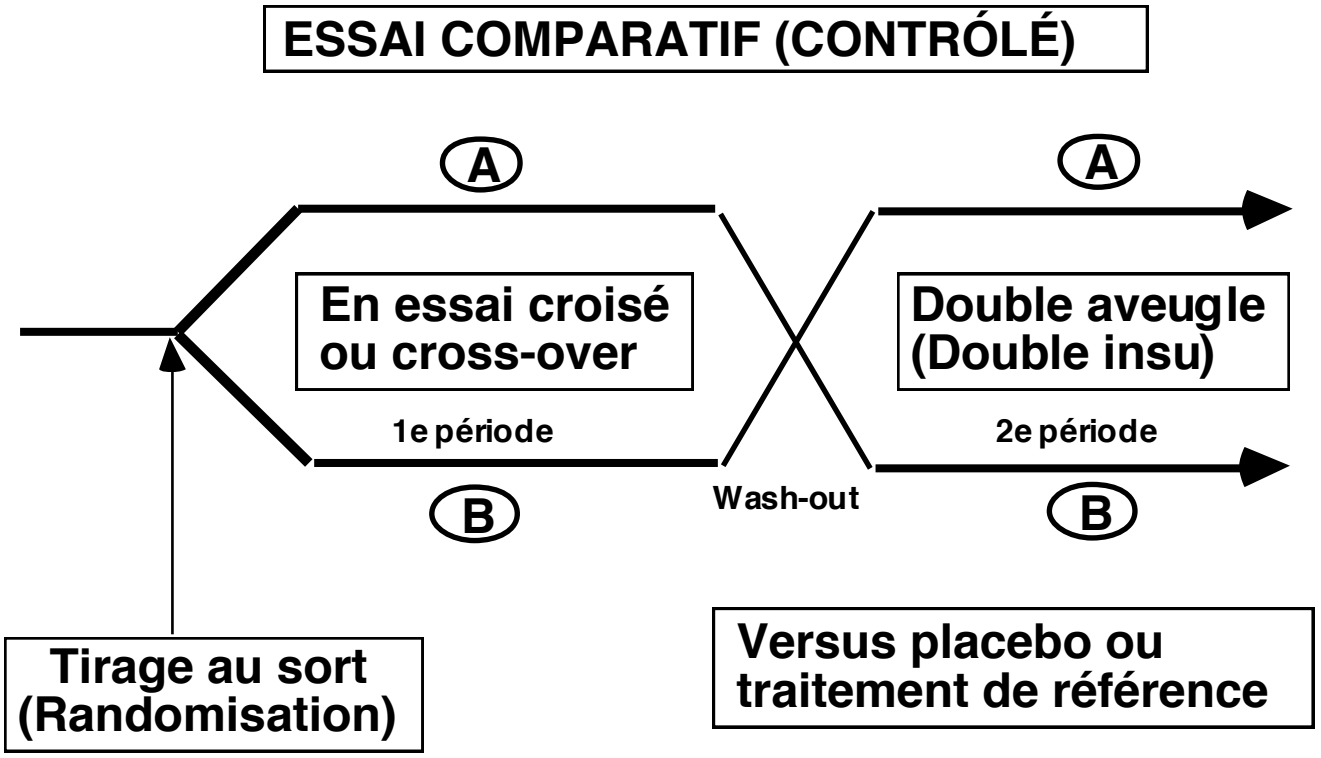


Essai en groupes parallèles, avantages et inconvénients

- **Avantages**
  - Durée courte de participation pour chaque patient
  - Protocole simple
  - Méthodologie robuste

- **Inconvénients**
  - Éthique : Groupe sous placebo
  - Nombre plus important de patients
  - Problème de recrutement (durée plus longue d'inclusion)

Essai comparatif, randomisé en cross-over



Essai en cross-over, avantages et inconvénients

- **Avantages**
  - 2 fois moins de patients nécessaires
  - Diminue la variabilité (chaque patient est son propre témoin)
- **Inconvénients**
  - Nécessite que l'état des patients soit similaire en début des 2 périodes
  - Maladies chroniques
  - Médicaments non curatifs
  - 2 fois plus long (2 périodes de traitement + wash-out)
  - Risque d'arrêt prématuré, de sortie d'essai, de perdus de vue
  - Effet « carry over » (intérêt du wash-out)
  - Effet période (apprentissage)

Essai en cross-over : exemples

- Phase III
- Pathologies chroniques
  - **Hypertension artérielle**
  - **Insomnie**

- **Certainement pas**
  - Traitement amaigrissant
  - Antiulcéreux dans l'ulcère duodénal

Essai en cross-over : exemples

Phase II (études de pharmacodynamie)

- Volontaires sains chez qui on induit un symptôme, une pathologie :
  - Diarrhée induite par l'huile de ricin

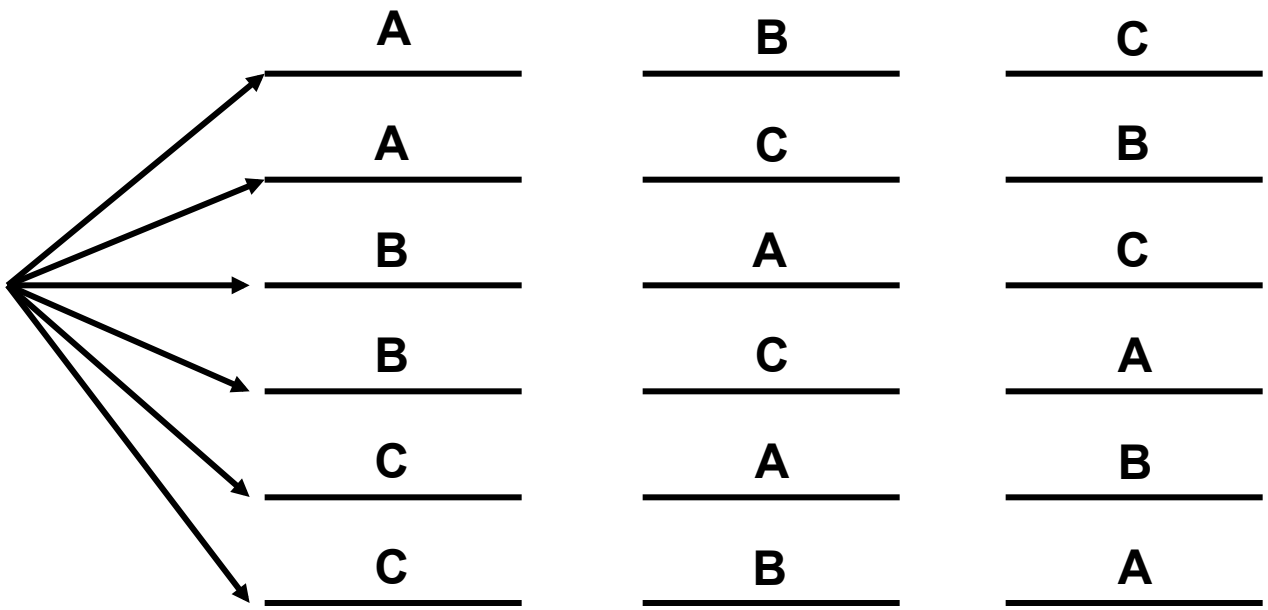
    → étude d'anti-diarrhéique
  - Érosions induites par la prise d'aspirine

    → étude d'antiacide (critère : fibroscopie gastrique)
  - Dyspepsie induite par un milkshake

    → étude d'un prokinétique (mesure de la vidange gastrique mesurée par échographie)

Essai en carré latin

Essai croisé avec plus de 2 traitements :
Par exemple 3 traitements A, B et C

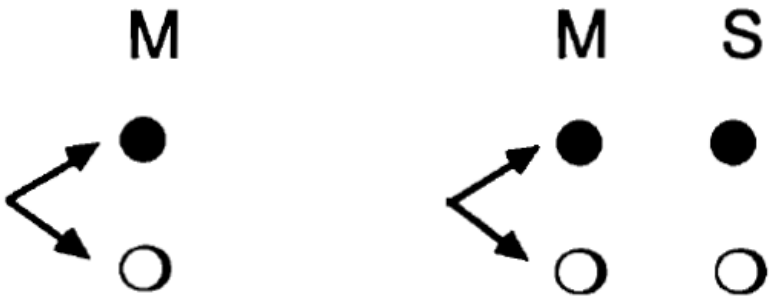


Comment respecter le double-aveugle ?

Comment respecter le double-aveugle

- Simple placebo

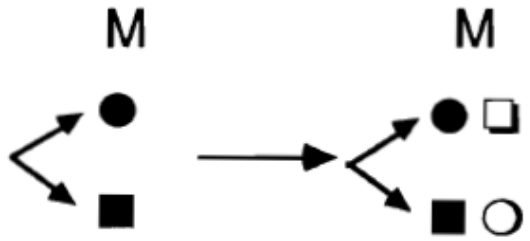
Traitement actif (●) versus placebo (○) à la posologie de 1 prise le matin (M) ou de 1 prise matin (M) et soir (S) par exemple :



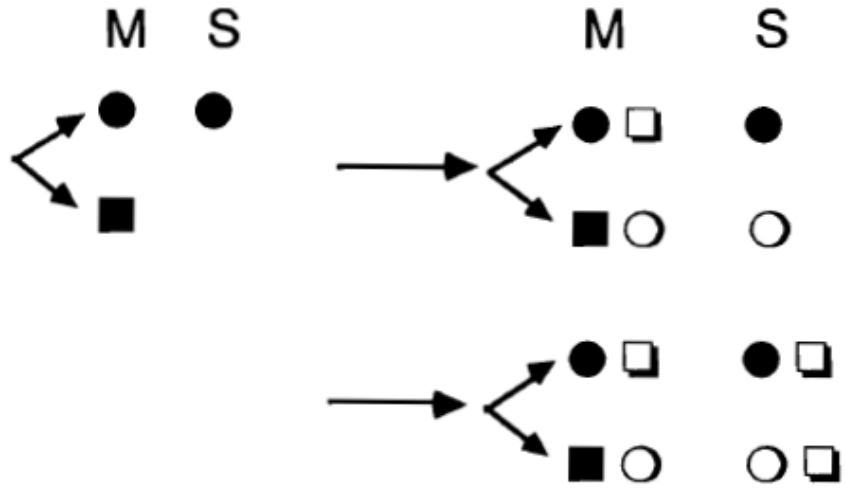
Comment respecter le double-aveugle

- Double placebo

Traitement actif A (●) versus traitement actif B (■) à la posologie de 1 prise le matin (M) :



Traitement actif A (●) versus traitement actif B (■) à la posologie de 1 prise matin et soir pour A et de 1 prise le matin pour B :



● Traitement actif A
○ Placebo de A
■ Traitement actif B
❑ Placebo de B

Problèmes d'obtention et de fabrication du placebo

- **Pour un promoteur industriel qui développe un nouveau médicament : pas de problème**

- **Pour un promoteur institutionnel :**
  - Doit demander au fabricant
  - Si médicament génériqué : aucun fabricant n'a de placebo
  - Nécessité de demander à un façonneur : de 40.000 à 200.000
    - N acétylcystéine : 180.000 euros
  - Parfois possibilité de prendre le placebo de la pharmacie qui ne ressemble pas au traitement de l'étude

Des difficultés logistiques du respect de l'aveugle

- **Essai comparatif, randomisé, multicentrique**
- **Placebo d'un antalgique : ampoule de sérum physiologique**
- **Critère d'évaluation : Score clinique évalué par le médecin**
- **Comment et par qui faire la reconstitution du traitement (antalgique ou placebo a diluer dans un soluté) ?**
  - Par la pharmacie de chaque hôpital (mais problèmes horaires : nuit et week-end)
  - Par une infirmière du service (qui ne doit rien dire à ses collègues et aux médecins ?)

Si le placebo (ou fausse intervention) n'est pas possible (donc pas d'aveugle)

- **Si l'aveugle n'est pas possible**
- **Le recueil du critère de jugement doit être fait par un examinateur aveugle :**
  - **PROBE study = Prospective Randomized Open Blinded End-point**

De l'importance de l'aveugle du médecin

- Dans les années 1960, l'apparition des béta-stimulants dans le traitement de l'asthme avait suscité d'immenses espoirs thérapeutiques.
- Un pneumologue anglais avait demandé quelques échantillons de ce nouveau médicament afin de traiter un de ses patients ayant un asthme récidivant.
- Pour faire lui-même sa propre évaluation du traitement, il avait alterné chez son patient des semaines de traitement avec placebo et des semaines de traitement avec le nouveau médicament. Le patient n'était pas averti de cette "manipulation".
- **Après plusieurs semaines, le médecin était ravi de s'apercevoir que chaque semaine où il donnait le placebo, le malade continuait à avoir des crises, alors que chaque semaine où il lui donnait le nouveau médicament actif, les crises d'asthme disparaissaient.**

De l’importance de l’aveugle du médecin

- Malheureusement à la fin de son étude, il reçut une lettre du laboratoire lui informant qu'il y avait eu une erreur lors de l'envoi des lots du nouveau médicament et qu'on ne lui avait adressé que du **placebo !**

▶ C'est finalement la conviction du médecin de donner un médicament actif qui a permis de traiter efficacement le patient plus que l'activité pharmacologique de la molécule.

▶ **Seul un essai en double aveugle peut empêcher cette interférence provoquée par le médecin.**