

Essais cliniques

Module 6 : Les essais cliniques

BEKER 2025 / 2026
Professeur Samira ABROUK

Les essais cliniques

Différents types d'essais

Essai comparatif ou non comparatif

Essai non comparatif

La valeur d'une mesure n'est comparée ni à une mesure faite dans un autre échantillon, ni à une valeur de référence connue ou fixée à l'avance

A pour objectif d'étudier les propriétés pharmaceutiques, pharmacodynamiques, le profil de tolérance et l'activité d'un médicament afin de générer les hypothèses en vue d'une éventuelle comparaison à un traitement de référence

Essai comparatif

Essai dans lequel un médicament ou une stratégie thérapeutique est comparé à une référence (essai contrôlé)

L'objectif de la comparaison est le plus souvent l'efficacité thérapeutique, peut être également la tolérance ou tout autre critère (qualité de vie, coût,...).

Essai ouvert ou en aveugle

Essai en ouvert

La nature du traitement est connue de l'investigateur et du patient. Obligatoire dans certains cas: essai comparant une stratégie associant chirurgie seule avec une stratégie associant chirurgie et radiothérapie.

Essai en aveugle (en insu)

Essai en simple insu ou en simple aveugle: traitement inconnu du patient

Essai en double insu ou en double aveugle: traitement inconnu du patient et de l'investigateur.

Les essais cliniques

Différents types d'essais cliniques

Essai en ouvert

La nature du traitement est connue de l'investigateur et du patient.

Obligatoire dans certains cas: essai comparant une stratégie associant chirurgie seule avec une stratégie associant chirurgie et radiothérapie.

Inconvénients:

Possible biais d'évaluation: nécessité de proposer un critère objectif dur (ex: survie globale)

Possible biais d'attrition: interruption prématurée du traitement par l'investigateur ou par le patient

Essai en aveugle (en insu)

Essai en simple insu ou en simple aveugle: traitement inconnu du patient

Essai en double insu ou en double aveugle: traitement inconnu du patient et de l'investigateur

Les essais cliniques

Différents types d'essais cliniques

Essais de supériorité

Etude visant à démontrer que le traitement expérimental est supérieur au comparateur (ceci suppose qu'a été définie une différence minimale à mettre en évidence); la différence minimale doit avoir un sens clinique: elle est fixée par le clinicien et non le statisticien.

Essais de non infériorité

Un essai de non-infériorité cherche à démontrer que l'efficacité d'un nouveau traitement A n'est pas inférieure à celle du traitement de référence B.

Ceci suppose qu'a été définie une perte maximale au-delà de laquelle la non-infériorité est rejetée.

Randomisation

Méthodes de randomisation les plus utilisées

- Randomisation centralisée : En pratique, l'attribution d'un traitement se fait par le datacenter de l'étude, à partir d'une plateforme centralisée après vérification des critères d'inclusion et de stratification.
- Randomisation par blocs : Ce type de randomisation intègre des « blocs de permutation » afin de limiter les déséquilibres. La taille des blocs est un multiple du nombre de bras de traitement (par exemple, pour 2 traitements, on aura recours à des blocs de 4 ou de 6).

But : Avoir des groupes comparables à l'exclusion du traitement testé, limitant ainsi les biais de sélection (différence entre les groupes en dehors de tout effet traitement).

Les essais cliniques

Type d'analyse

- **2 grandes approches analytiques:**
 - l'analyse per protocole
 - l'analyse en intention de traiter (intention to treat)

Analyse per protocole

On analyse seulement les patients qui ont suivi le protocole

Approche analytique à utiliser dans les essais de non-infériorité

Analyse en intention de traiter

Tous les patients randomisés sont suivis jusqu'à l'apparition de l'évènement étudié (décès, rechute,...) ou jusqu'à la fin de l'essai

Les patients sont analysés dans le groupe qui leur a été attribué, même s'ils ont reçu le traitement de l'autre groupe

Approche analytique de choix dans les essais de supériorité

Les essais cliniques

Calcul de la taille de l'échantillon dans un essai comparatif

Essais de supériorité

Même principe que dans les études exposés – non exposés

- Le critère de jugement est quantitatif (ex: Dosage biologique): La taille minimale pour chaque groupe d'étude est n

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

- Le critère de jugement est qualitatif (ex: % d'évènements au cours du suivi) :

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{(p_1 - p_0)^2}$$

• Si les groupes sont déséquilibrés

$$n_E = \frac{k+1}{2k} n$$

Essais de non infériorité

Calcul de la taille minimale avec 2 groupes de même effectif

En supposant:

- un critère d'évaluation distribué selon une loi normale
- un risque de 1^{ère} espèce α
- Une puissance égale à $1-\beta$
- Une perte maximale égale à Δ

Critère quantitatif :

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

Critère qualitatif :

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{(p_1 - p_0)^2}$$

Les essais cliniques

Analyse d'un essai

- **Essai comparatif randomisé en double aveugle**
 - Bien vérifier la qualité de la randomisation
 - Décrire les écarts au protocole
 - Présenter le « Flow diagram »
 - Comparer les caractéristiques initiales des patients
 - Evaluer les critères de jugement (principal et secondaires)
 - Faire l'analyse dans les sous-groupes, à la recherche d'éventuelles interactions
 - Tenir compte de l'inflation du risque α en cas d'analyses intermédiaires
 - Evaluer les effets indésirables

Les essais cliniques

Analyse d'un essai

- Dans certains cas, une ou plusieurs analyses intermédiaires peuvent être réalisées au cours de l'essai ; ceci doit être prévu dans le protocole dans la mesure du possible.
- De la même manière, les tests peuvent porter sur plusieurs sous-groupes La multiplicité des tests entraîne une surconsommation du risque α .
- Dans ce cas, la taille minimale de l'échantillon doit tenir compte du nombre d'analyses. La significativité de l'effet ne sera pas retenue avec $\alpha = 5\%$, mais avec un α plus petit.

Les essais cliniques

Flow Diagram (ou profil de l'étude)
Essai comparant 2 antihypertenseurs

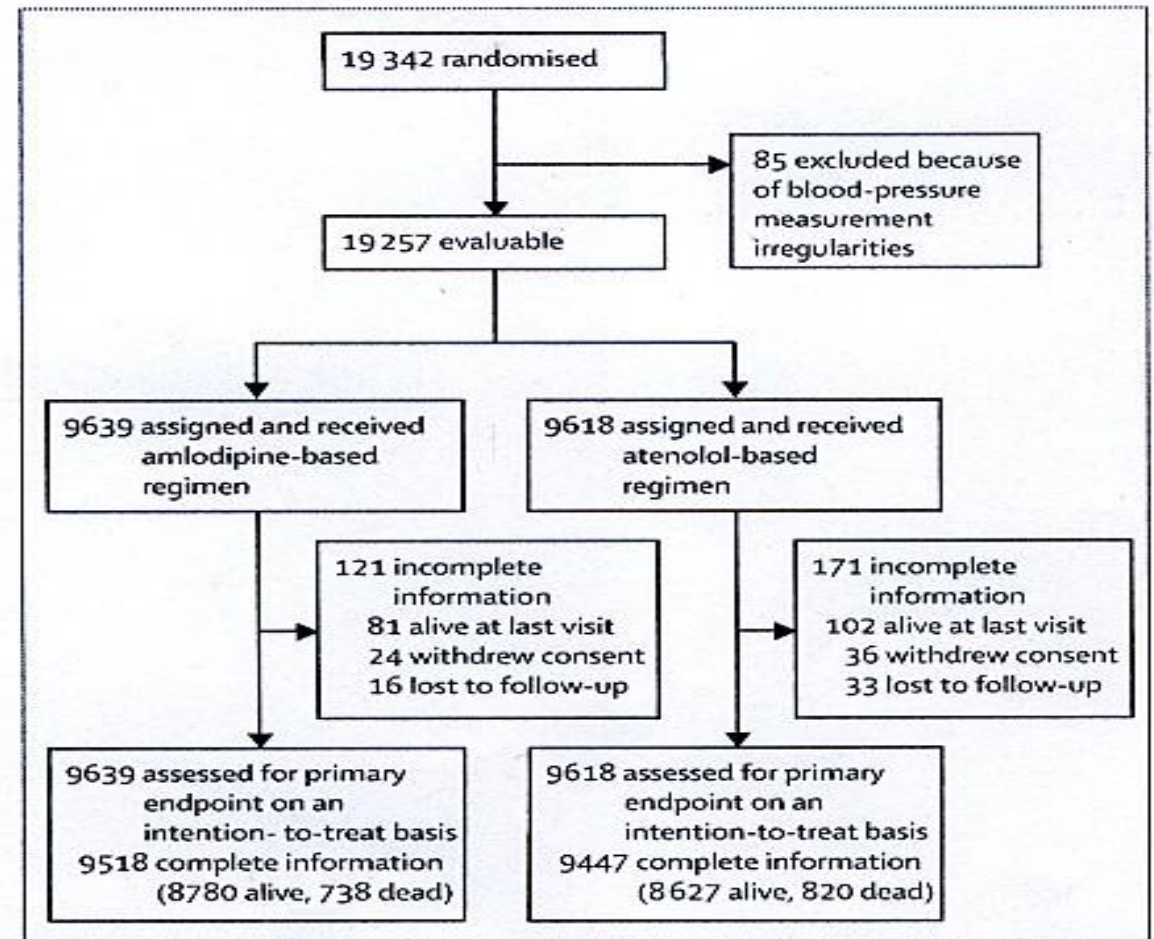


Figure 1: Trial profile

Les essais cliniques

Problèmes soulevés par les conclusions de l'essai

Mise en évidence d'une différence significative

3 explications possibles :

- La différence est observée par le simple fait du hasard (5% de risque)
- Bien interpréter le degré de signification (un $p < 10^{-6}$ est plus convaincant qu'un $p < 5\%$)
- La différence est due à autre chose que le traitement (peu probable si l'essai est randomisé avec des groupes comparables, et si l'analyse est intention de traiter)

La différence est bien due au traitement

Absence de différence significative

- Ne veut dire en aucun cas « traitements équivalents »

Dépend de la puissance du test

Une puissance de 80% veut dire qu'il existe 20% de risque de conclure à l'absence de différence significative alors que la différence existe réellement.

- En cas d'absence de différence significative, donner un ordre de grandeur de cette différence en calculant son intervalle de confiance.

Les essais cliniques

Publication des résultats

- La publication doit être faite, que l'essai soit significatif ou non.
Elle doit être faite à la fin d'un essai.

Elle doit comporter :

- Un exposé du protocole, y compris les modifications faites en cours d'essai
- En cas de résultat significatif, préciser la valeur du test et son degré de signification, le sens de la différence, la moyenne ou le pourcentage observé avec chaque traitement
- En cas de résultat non significatif, donner l'intervalle de confiance de la différence entre les traitements