

Essais thérapeutiques

Comité éditorial de l'UVMaF

Date de création du document 2010-1011

Table des matières

I	Principaux types d'essai thérapeutique.....	3
I.1	Essai thérapeutique non contrôlé (essai simple).....	3
I.2	Essai thérapeutique contrôlé (essai comparatif).....	3
II	Déroulement d'un essai thérapeutique.....	5
II.1	Objectif de l'essai.....	5
II.2	Nécessité de comparer un groupe « traité » et un groupe « témoin ».....	5
II.2.1	Constitution des groupes.....	5
II.2.2	Le double aveugle.....	6
II.2.3	Les erreurs à éviter.....	6
II.3	Sélection des sujets « bons pour l'essai ».....	6
II.4	Définition des traitements.....	6
II.4.1	Traitements comparés.....	6
II.4.2	Traitements associés.....	7
II.5	Définition des critères de jugement.....	7
II.6	Nombre de sujets nécessaires.....	8
II.7	Durée de l'essai.....	9
III	Analyse comparative des résultats.....	9
III.1	Description des sujets inclus.....	9
III.2	Analyse des résultats du critère de jugement.....	10
III.3	Conclusion de l'essai.....	10
IV	Annexes.....	12

INTRODUCTION

L'utilisation chez l'homme d'une nouvelle thérapeutique nécessite actuellement des essais conduits avec une méthodologie rigoureuse, constituant l'une des branches de l'épidémiologie d'intervention.

La méthodologie fait largement appel aux méthodes statistiques.

L'expérimentation sur l'homme pose de multiples problèmes éthiques. Les déclarations d'Helsinki (1964) et de Tokyo (1975) par l'association médicale mondiale, sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé, ont défini les précautions à prendre et conduit une législation précise, en France en particulier.

Il existe 4 phases cliniques d'essais thérapeutiques, la phase préclinique étant réalisée chez l'animal pour étudier la toxicité, les effets tératogènes, la mutagénicité et le pouvoir cancérigène.

I PRINCIPAUX TYPES D'ESSAI THÉRAPEUTIQUE

I.1 ESSAI THÉRAPEUTIQUE NON CONTRÔLÉ (ESSAI SIMPLE)

Il est pratiqué dans des conditions particulières :

- maladie parfaitement définie,
- absence de traitement spécifique antérieur,
- régression spontanée impossible.

Il ne comporte pas de groupe témoin.

Exemple : utilisation de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse, maladie constamment mortelle avant la deuxième guerre mondiale, quelques guérisons ont suffi à prouver l'efficacité du traitement.

Ce type d'essai thérapeutique se pratique de moins en moins.

I.2 ESSAI THÉRAPEUTIQUE CONTRÔLÉ (ESSAI COMPARATIF)

Il constitue la phase III de l'étude d'un nouveau médicament, ou porte sur d'autres thérapeutiques comme la chirurgie, la radiothérapie, etc.

Il a pour principe de comparer deux ou plusieurs traitements.

Pour cela on compare les résultats obtenus dans deux groupes de sujets, l'un recevant une thérapeutique A, l'autre une thérapeutique B. L'un est dit « groupe traité », l'autre est dit « groupe témoin ».

Cette comparaison ne peut se faire valablement que si ces groupes thérapeutiques sont semblables en tout point, sauf précisément sur les traitements étudiés. Toute différence observée pourra être attribuée aux traitements étudiés, et non à des facteurs parasites.

Il peut se faire selon différentes modalités :

- **essai ouvert**, malade et médecin connaissent le traitement administré,
- **essai en simple aveugle**, le malade ignore quel traitement il reçoit,
- **essai en double aveugle ou en double insu**, malade et médecin ignorent tous deux le traitement administré.

La nouvelle thérapeutique peut être comparée :

- **soit à un produit de référence**, c'est le cas en particulier lorsque la maladie est grave et impose un traitement,
- **soit un placebo**, cela suppose une maladie bénigne ou des symptômes supportables temporairement par le malade.

Type particulier d'essai, l'essai en cross over : le malade est son propre témoin. On part d'un seul groupe de patients, dont chacun reçoit simultanément ou successivement les deux traitements A ou B, dans un ordre tiré au sort.

La conduite de l'essai nécessite l'élaboration d'un document écrit, le protocole, qui définit les principes de l'essai et sa réalisation concrète.

Le bon déroulement d'un essai nécessite une équipe responsable (médecins, sages-femmes, infirmières, secrétaires), du matériel et un budget suffisant. Le recueil de l'information sera fait sur un cahier d'observation standardisé contenant toute l'information nécessaire à l'analyse (comparabilité des groupes, déroulement du traitement, critères d'efficacité et de tolérance, observance, raison d'arrêt du traitement, etc.).

Les difficultés éthiques dépendent :

- de la gravité de la maladie,
- du type de traitement,
- de la spécificité du traitement vis-à-vis de la maladie.

Ces difficultés sont :

- minimales si la maladie est bénigne, s'il existe un traitement classique de cette maladie, et si l'on veut tester les effets symptomatiques du traitement,

- maximales si la maladie est grave, s'il n'existe jusqu'alors aucun traitement efficace, et si l'on cherche à mettre en évidence des traitements curatifs.

Le consentement du patient est nécessaire, après qu'il a été convenablement informé.

II DÉROULEMENT D'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE

II.1 OBJECTIF DE L'ESSAI

- Répondre à une question principale.
- Formulation de la question le plus clairement possible : Y a-t-il une différence significative et intéressante en pratique entre les traitements comparés, administrés aux doses prévues par le protocole, et cela dans les conditions de l'essai ?
- Pour cela, définition, avec une précision croissante au fur et à mesure de la conception de l'essai, du problème posé :
 - quels traitements va-t-on comparer ?
 - sur quels malades ?
 - avec quels critères ?
- Une recherche bibliographique préalable est indispensable pour situer l'objet de la recherche.

II.2 NÉCESSITÉ DE COMPARER UN GROUPE « TRAITÉ » ET UN GROUPE « TÉMOIN »

II.2.1 Constitution des groupes

- Le seul moyen de rendre des groupes comparables en tout point est le tirage au sort.
- L'affectation des malades à l'un ou l'autre des groupes par tirage au sort est la randomisation. Cette technique nécessite qu'aucun des traitements comparés ne soit inférieur aux autres, ce qui serait inadmissible sur le plan éthique.
- Cette opération assure la comparabilité des groupes au départ de l'essai, ce qui est nécessaire pour porter un jugement de causalité.
- Les techniques utilisées (table de nombre au hasard) permettent d'attribuer l'un ou l'autre des traitements.

II.2.2 Le double aveugle

Seule l'administration en double aveugle garantit complètement le maintien de la comparabilité en cours d'essai et une égalité de l'appréciation du critère de jugement.

II.2.3 Les erreurs à éviter

- Comparer l'évolution chez deux groupes de malades alors que le choix du traitement est fait par le clinicien (influence du degré de gravité de la maladie, du degré de confiance que le médecin fait au nouveau traitement).
- Comparer l'évolution chez des malades choisis avant et après l'apparition du nouveau traitement (témoins historiques), mais les conditions de diagnostic ou le recrutement des malades ont pu changer pendant ce temps.
- Comparer des sujets situés dans des services hospitaliers différents, chaque service ou hôpital a son recrutement particulier.
- Répartir les sujets en deux groupes en fonction de critères tels que le jour de consultation, la 1^{re} lettre de leur nom, etc., car on risque d'avoir des différences d'un groupe à l'autre portant sur l'origine ethnique ou les habitudes de vie.
- Prendre comme témoins les malades refusant le nouveau traitement. Il est probable qu'ils auront un comportement très différent des sujets coopérants.

II.3 SÉLECTION DES SUJETS « BONS POUR L'ESSAI »

- Critères d'inclusion :
 - caractéristiques générales des sujets (âge, sexe, antécédents...),
 - définition de la maladie et des formes cliniques faisant l'objet de l'étude.
- Critères d'exclusion :
 - contre-indication à l'un des traitements : les malades doivent être capables de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements tirés au sort,
 - facteurs empêchant un suivi convenable, tout particulièrement en cas d'évolution longue (par exemple : résidence située loin du lieu de consultation, ou étranger ne parlant pas français).

=> Le tirage au sort du traitement administré doit être effectué après l'inclusion du sujet.

II.4 DÉFINITION DES TRAITEMENTS

II.4.1 Traitements comparés

Le schéma thérapeutique doit être prévu de façon rigoureuse pour chacun des deux traitements.

S'il s'agit d'un traitement médicamenteux, il faudra préciser : les doses qui peuvent être fixes ou variables, les voies et formes d'administration.

S'il s'agit d'un traitement chirurgical, le protocole indiquera les gestes obligatoires et ceux laissés à l'appréciation du chirurgien.

S'il s'agit de radiothérapie, on précisera le type d'irradiation, la dose, la répartition dans le temps, les champs d'irradiation.

- Le protocole précisera les conditions d'administration : à l'aveugle ou non, simple ou double aveugle.
- Le tirage au sort doit être effectué :
 - après l'inclusion du sujet (c'est-à-dire après que le sujet ait été jugé, bon pour l'essai),
 - aussi près que possible du moment où l'on débute le traitement (pour être sûr qu'un sujet bon pour l'essai le soit encore lorsqu'on commence le traitement).

II.4.2 Traitements associés

Il faut en effet prévoir le traitement :

- des effets secondaires et/ou complications éventuelles des traitements comparés,
- des affections intercurrentes ou tares associées,
- des manifestations évolutives, parfois tardives, de la maladie (par exemple: cancer et métastases ou récurrence).

En pratique, il faut dresser une liste des traitements associés permis et une liste des traitements associés interdits.

II.5 DÉFINITION DES CRITÈRES DE JUGEMENT

C'est une étape capitale et difficile qui conditionne l'intérêt des résultats.

La mesure des critères peut se faire de façon :

- objective : dosages, mensurations, photographies, radiographies,
- subjective : appréciation de la douleur, pathologie psychiatrique.

Le nombre de critères doit être aussi faible que possible.

Le moment de l'évaluation doit être prévu (avant et après l'essai, après seulement, mesure unique ou courbes de variations).

Les critères doivent être le plus possible :

- précis (aptés à déceler des petites variations),
- spécifiques (insensibles à d'autres effets que l'amélioration ou l'aggravation de la maladie ou des symptômes traités),
- reproductibles et fiables, la part de subjectivité pouvant être réduite par différents procédés (transpositions sur une échelle quantitative d'un critère subjectif, interprétation du résultat lors de l'utilisation de l'aveugle faite par un observateur extérieur considéré comme étant plus objectif).

II.6 NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES

Il est habituellement fixé à l'avance pour permettre l'utilisation de tests statistiques.

- Son calcul fait intervenir :
 - la différence attendue en ce qui concerne le critère principal de jugement (ex : différence entre les pourcentages de guérisons d'une maladie dans les 2 groupes, avec les traitements A et B). Il faut également indiquer le sens de cette différence $B > A$ (comparaison unilatérale) ou $B \neq A$ (sans idée a priori sur la supériorité d'un des traitements sur l'autre) (comparaison bilatérale),
 - la dispersion des résultats dans la population étudiée. Elle s'exprime par la variance du critère, que l'on peut connaître soit par les résultats d'études antérieures, soit par estimation d'après les premiers résultats de l'essai, sur 30 sujets environ.
- Les risques d'erreurs :
 - Risque de première espèce (α) :
 - Probabilité de conclure à une différence qui n'existe pas réellement entre les 2 traitements étudiés. Ce risque est fixé en général à une valeur inférieure ou égale à 5 % par convention.
 - Risque de deuxième espèce (β) :
 - Probabilité de ne pas déceler une différence qui existe en réalité. La valeur de ce risque n'est que rarement indiquée, alors qu'il est aussi important que le précédent. Cette valeur est en général 5, 10, ou 20 %. Le risque d'erreur de deuxième espèce permet de calculer la puissance d'un test statistique qui est égale à $1 - \beta$. La puissance d'un test est la mesure de sa capacité à détecter les différences.

- Il faut noter que le choix de α et β est fait au début de l'essai, de sorte que les valeurs soient les plus faibles possibles, en tenant compte du fait que leurs variations se font en sens contraire :
 - si α augmente, β diminue, et la puissance $(1 - \beta)$ augmente,
 - si α diminue, β augmente, et la puissance $(1 - \beta)$ diminue.
- Le nombre de sujets nécessaires est d'autant plus grand que :
 - la différence à déceler est petite,
 - la dispersion des résultats est grande,
 - les risques d'erreur sont faibles.

II.7 DURÉE DE L'ESSAI

Elle dépend de la nature de la maladie, du traitement et du nombre de sujets nécessaires. On peut réduire cette durée :

- soit en modifiant les exigences de l'essai (différence à déceler plus grande, risques d'erreur plus élevés), ce qui diminuerait le nombre de sujets nécessaires ;
- soit en réalisant un essai multicentrique, encore dénommé essai coopératif. Cela est utilisé par exemple si la maladie est rare et qu'un seul expert ne dispose pas de suffisamment de malades pour terminer l'essai dans des délais acceptables.

III ANALYSE COMPARATIVE DES RÉSULTATS

C'est la comparaison des résultats du critère de jugement choisi, dans les deux groupes de traitement.

La valeur des conclusions dépend en grande partie de la qualité du recueil des données, donc de la qualité du protocole et de son application. Aucune méthode statistique ne peut pallier les défauts ou erreurs de conception de l'essai, il faut surtout que le critère de jugement principal soit extrêmement clair et précis.

L'analyse des résultats comportera donc un exposé précis du protocole et des écarts de celui-ci.

III.1 DESCRIPTION DES SUJETS INCLUS

Une description des caractéristiques des sujets est nécessaire à l'interprétation et à l'extrapolation des résultats.

Les écarts au protocole sont inévitables en pratique. Il peut s'agir de :

- sujets inclus à tort,
- non-respect du traitement prévu,
- sujets perdus de vue.

Pour l'analyse, la meilleure attitude est celle qui prend en compte tous les sujets inclus, quelles que soient les circonstances. Une attitude contraire excluant des sujets de l'analyse conduit à des biais importants, sauf si l'on est sûr que l'écart au protocole est indépendant du traitement (et cela peut être difficile à établir).

III.2 ANALYSE DES RÉSULTATS DU CRITÈRE DE JUGEMENT

Comment ?

- Avec des tests statistiques appropriés au contexte de l'essai,
- Test portant sur le critère de jugement défini dans le protocole,
- Ne pas oublier de vérifier les conditions de validité des tests,
- Comparer les « bons groupes » (sans exclusion illicite).

Quand ?

- Le plus souvent cette analyse se fait lorsque sont connus les résultats du critère de jugement pour le nombre de sujets nécessaires total calculé dans le protocole. Des analyses intermédiaires sont possibles. Mais en aucun cas il ne faut y procéder sauvagement. En effet le risque ? (conclure à une différence qui n'existe pas réellement) augmente avec le nombre de tests intermédiaires.

III.3 CONCLUSION DE L'ESSAI

Mise en évidence d'une différence significative :

- Ne pas oublier que si les tests sont effectués avec un seuil de 5 %, cela signifie que sur 100 essais comparant deux traitements de même efficacité, 5 de ces essais mettront en évidence une différence significative par hasard.
- Pour approcher la vérité, il convient de combiner les connaissances antérieures à l'essai et le degré de signification du test.

Absence de différence significative :

- Un essai qui ne met pas en évidence une différence significative entre deux traitements apporte d'autant plus d'informations qu'il porte sur un nombre de sujets plus élevé.

CONCLUSION

Les publications médicales concernant l'efficacité de telle nouvelle thérapeutique dans le traitement de telle affection sont nombreuses. Le personnel médical et paramédical doit garder un esprit critique à la lecture des conclusions, en se posant systématiquement la question du respect des règles méthodologiques résumées dans cet article.

Les essais thérapeutiques sont actuellement indispensables pour l'évaluation scientifique des nouveaux traitements. Ils posent certains problèmes conceptuels et éthiques (au même moment, traiter des sujets ayant la même maladie selon des modalités différentes). La nécessité de la randomisation peut paraître contraire aux règles de l'éthique médicale.

En fait c'est la diversité des traitements proposés pour des cas identiques entre centres hospitaliers, entre villes, entre pays, bref, entre personnels soignants, qui pose le véritable problème d'éthique, et ce n'est pas de tenter de les expliquer qui doit constituer le véritable manquement à l'éthique.

IV ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé