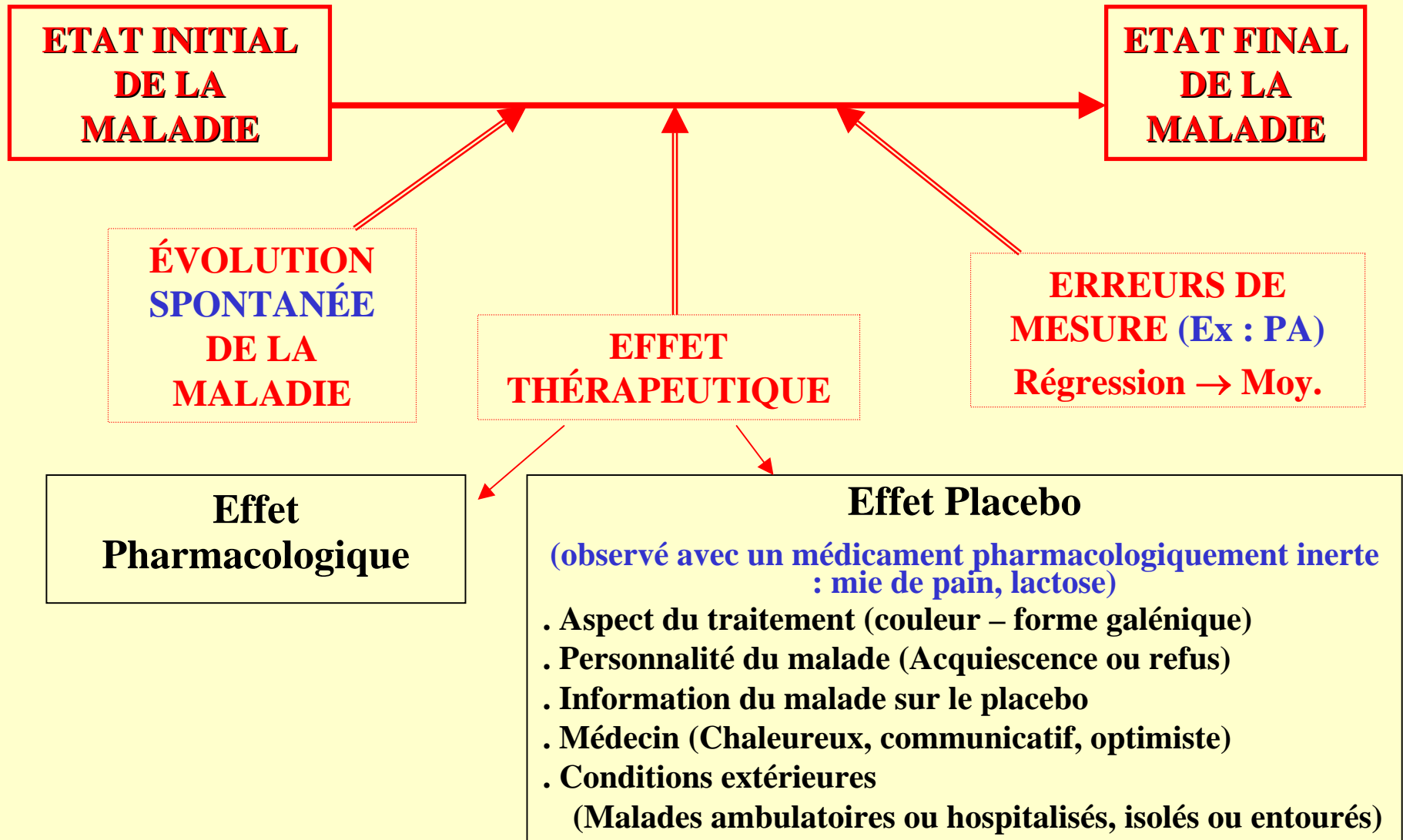


**BASES MÉTHODOLOGIQUES ET
STATISTIQUES DES ESSAIS
THÉRAPEUTIQUES CONTRÔLÉS**

Dr Bernard UZZAN

FACTEURS EXTRA-PHARMACOLOGIQUES INTERVENANT DANS L'EFFET THÉRAPEUTIQUE D'UN MÉDICAMENT



FACTEURS DE VARIABILITÉ D'UN EFFET THÉRAPEUTIQUE

1. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTAT PATHOLOGIQUE TRAITÉ

Cadre nosologique (définition précise)

Forme clinique (symptomatique – évolutive - étiologique)

Traitements antérieurs et résultats

2. PATHOLOGIE(S) ASSOCIÉE(S) ET TRAITEMENTS CORRESPONDANTS

3. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Age – sexe – poids – race – niveau intellectuel

Profil psychologique – position sociale

Régime – activité physique - ...

4. FACTEURS EXTÉRIEURS

Personnel soignant – climat – saison

Malade hospitalisé ou ambulatoire

Activité professionnelle

5. TRAITEMENT ÉTUDIÉ

Posologie – voie d'administration

Forme galénique – biodisponibilité

Horaires des prises

Réalité des prises

Conséquence de cette variabilité :

La nécessité de raisonner sur des groupes de malades par un raisonnement statistique tenant compte des erreurs possibles et de leur probabilité.

On compare les différences entre groupes aux variations des sujets à l'intérieur des groupes.

BUT DE LA RANDOMISATION DE LA COMPARAISON

Répartir de la façon la plus équitable tous les facteurs de variabilité entre les deux groupes traités +++

De sorte que la différence observée entre les deux groupes traités soit attribuable à une différence d'effet pharmacologique.

- **Tirage au sort (TAS)** : seule méthode pour assurer une répartition équitable des malades dans les deux groupes traités et pour limiter le risque de BIAIS de comparaison.
 - Méthodes incorrectes d'attribution des traitements
 - Selon la 1ère lettre du nom (pas d'aveugle, risque de biais [histoire belge : les flamands])
 - Selon la date de naissance
 - Selon le jour de l'étude (pair ou impair)
- } Pas d'aveugle

ESSAI THERAPEUTIQUE « CONTRÔLÉ » IMPLIQUE

- **Comparaison SIMULTANÉE (et non HISTORIQUE) à un groupe ou un traitement TÉMOIN (groupe Contrôle – Traitement de référence ou placebo)**
- **Raisonnement statistique sur des groupes de malades**
- **Information sur le niveau d'incertitude avec lequel est portée la conclusion**
- **Élimination ou contrôle des sources d'erreur \Rightarrow rigueur méthodologique**

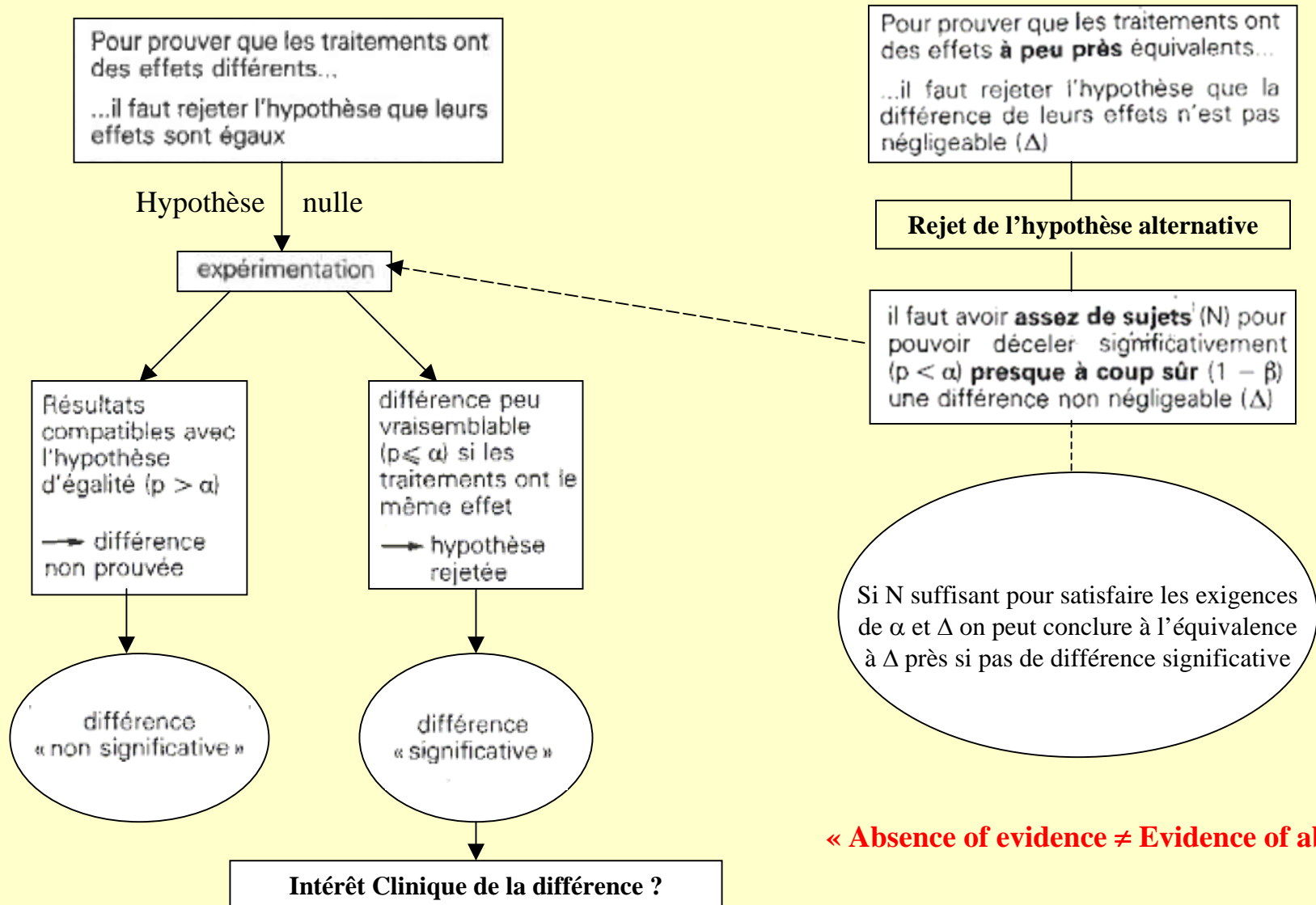
BIAIS DES COMPARAISONS HISTORIQUES

- **RECRUTEMENT** modifié
- **CRITÈRES DIAGNOSTIQUES** modifiés
- **Augmentation de l'expérience de l'équipe soignante (pour diagnostic, thérapeutique, ou évaluation du PRONOSTIC)**
- **ÉVOLUTION DES CO-PRESCRIPTIONS**
- **ÉVOLUTION DU PRONOTIC DE LA MALADIE (amélioration de la prise en charge)**

Ex : mortalité hospitalière dans l'infarctus du myocarde : 25-30 % avant thrombolyse, 15 % actuellement.

LE RAISONNEMENT STATISTIQUE

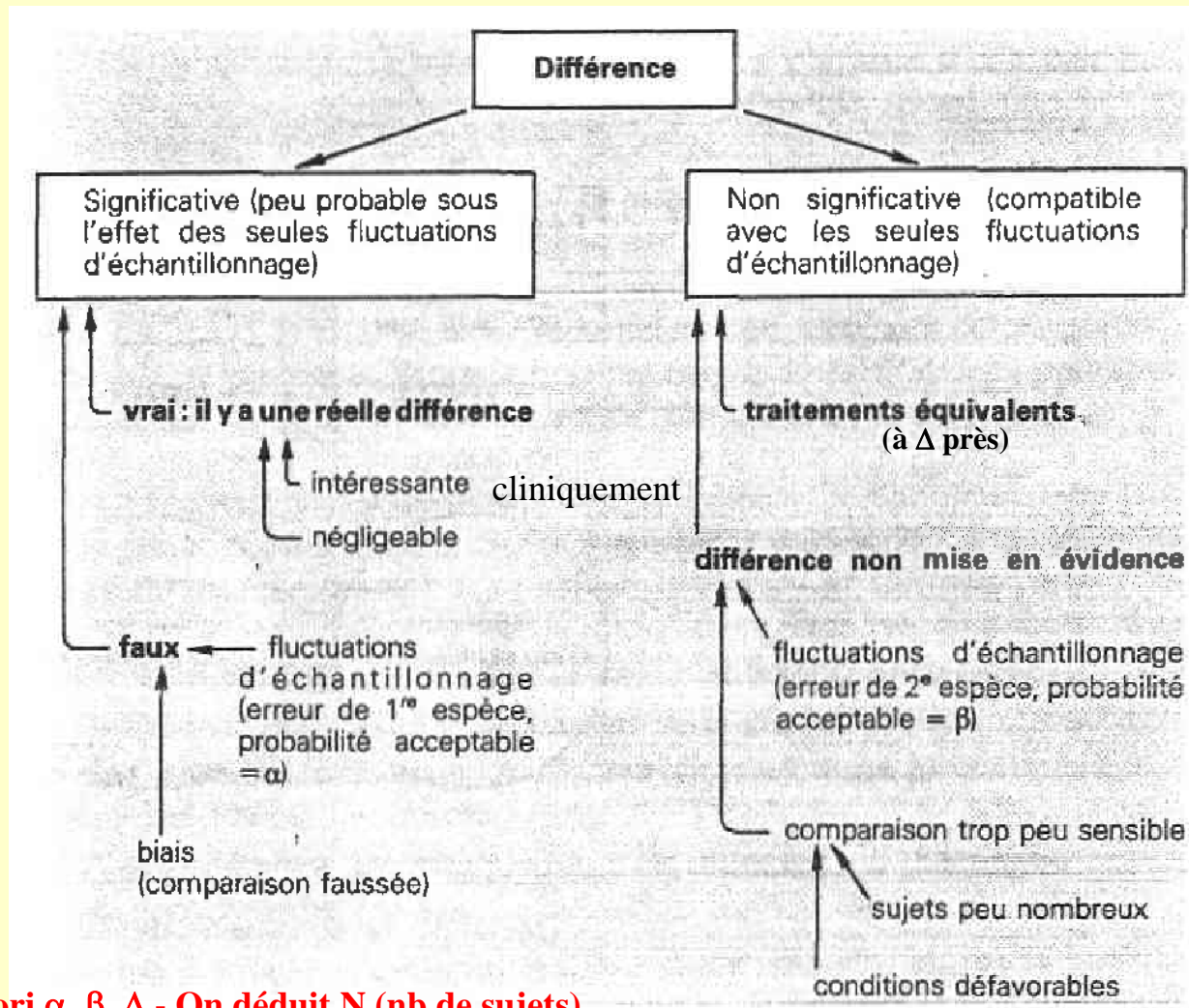
D'après Spriet et Simon



INTERPRÉTATION D'UNE DIFFÉRENCE ENTRE TRAITEMENTS

TEST STATISTIQUE

D'après Spriet et Simon



On fixe à priori α , β , Δ - On déduit N (nb de sujets)

Erreur de 1ère espèce : faux \oplus : risque α

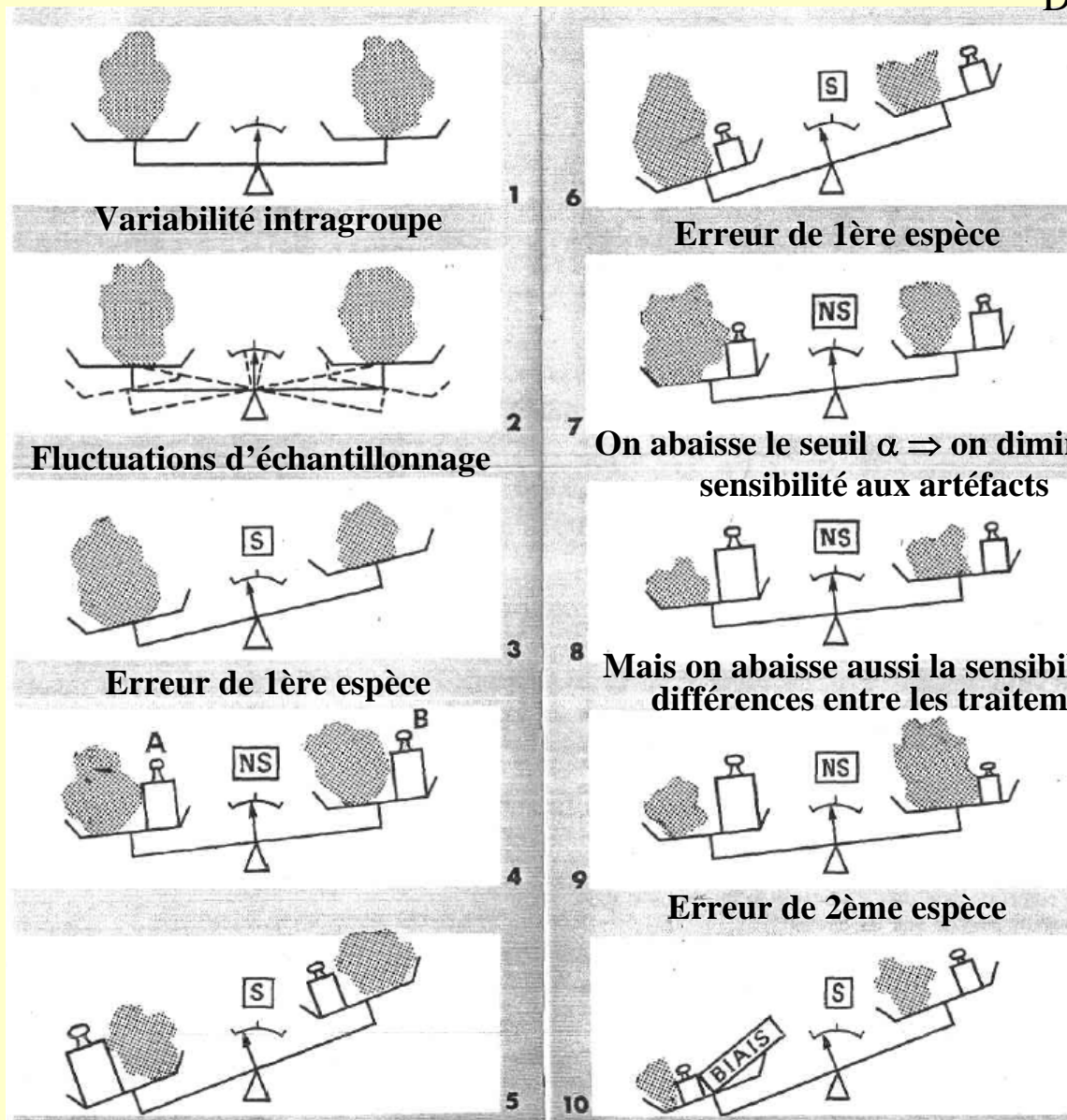
Erreur de 2ème espèce : faux - : risque β

- Posologie insuffisante d'un traitement

- critère d'évaluation inadéquat ou peu sensible

MODÈLE DE LA BALANCE

D'après Spriet et Simon



Variabilité intragroupe

Fluctuations d'échantillonnage

Erreur de 1ère espèce

Erreur de 1ère espèce

On abaisse le seuil $\alpha \Rightarrow$ on diminue la sensibilité aux artéfacts

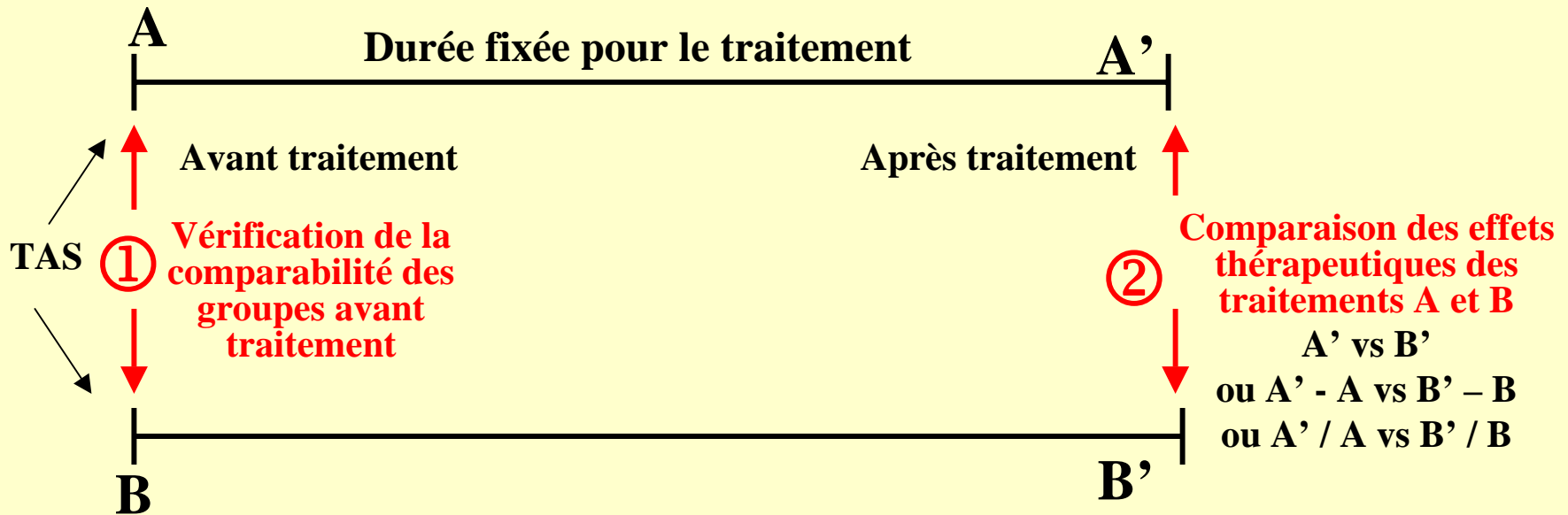
Mais on abaisse aussi la sensibilité aux différences entre les traitements

Erreur de 2ème espèce

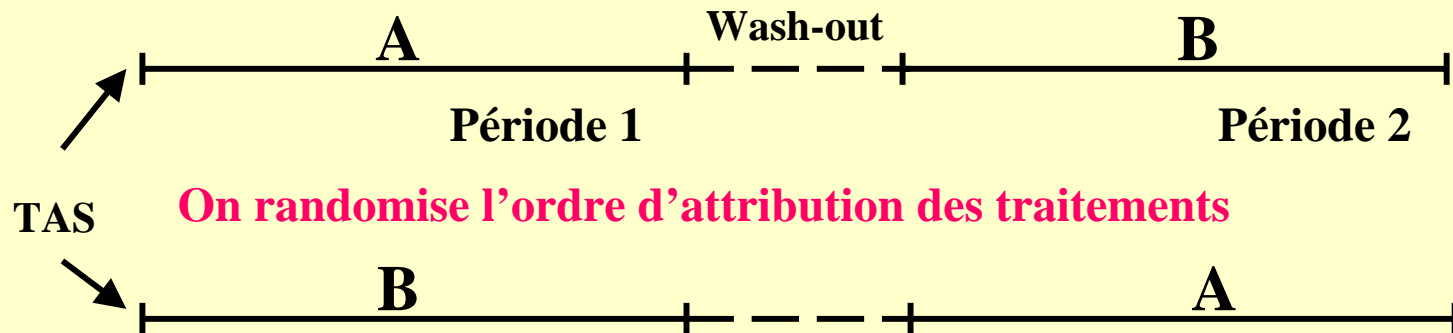
Les fluctuations d'échantillonnage masquent une différence d'efficacité

Biais faussant la comparaison

ESSAI EN GROUPES PARALLÈLES



ESSAI CROISÉ OU EN CROSS OVER



- On compare les périodes A aux périodes B (moyennes de comparaisons intra-individuelles)
- On recherche :
 - Un effet période (période 1 différente de période 2)
 - Une interaction période – traitement (par exemple : carry over)
- On teste la comparabilité initiale de A et B
- On compare les effets finaux de A et B.

DÉFINITIONS

Période de « run-in »

Phase de pré-inclusion pendant laquelle on évalue la sévérité de la maladie (nombre de crises d'asthme ou de migraine, pendant un mois), sans traitement, sous placebo ou en autorisant un traitement symptomatique.

Période de « wash out »

Phase de sevrage des traitements de la maladie antérieurs à l'inclusion dans l'essai.

Stratification sur un critère pronostique

Si le critère est binaire (ex : H / F), on fait deux tirages au sort séparés (un pour les hommes, un pour les femmes).

Plus généralement, on fait autant de TAS qu'on a défini de strates dans le critère pronostique.

Permet de répartir équitablement ce critère pronostique dans les deux groupes.

LE PROTOCOLE D'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE (1)

1. **OBJECTIF DE L'ÉTUDE** (1 seule question formulée à priori)
ÉTAT DES CONNAISSANCES - sur le médicament - sur la maladie
2. **CRITÈRES D'INCLUSION**
 - **Limites nosologiques de la maladie**
 - **Les malades**
 - **Age – sexe – pathologies associées**
 - **Traitements associés autorisés ou non**
 - **Run-in ? Wash-out ?**
 - **Malade jugé fiable, coopérant, susceptible d'être suivi régulièrement**
3. **CRITÈRES D'EXCLUSION**
 - **Age – pathologie et traitements associés – grossesse**
 - **Contre-indication à l'un des traitements comparés**
 - **Malades jugés incapables de comprendre l'essai, non coopérants, instables**
 - **Registre d'admission :**
 - **Nbre des exclus, motifs de non inclusion**
4. **CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS À INCLURE ET NOMBRE DE CENTRES**
5. **PLAN EXPÉRIMENTAL**
 - **Groupes parallèles – Cross-over – carré latin**
 - **Séquentiel**
 - **Stratification sur les facteurs pronostiques (âge, sexe, ...)**

LE PROTOCOLE D'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE (2)

6. AVEUGLE

7. MODALITÉS DE RÉPARTITION DES TRAITEMENTS COMPARÉS - CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

- Posologie et durée du traitement
- TAS équilibré tous les X malades
- Double placebo

8. CRITÈRE(S) D'ÉVALUATION (Échelle visuelle analogique ou EVA, Hamilton)

9. MODALITÉS PRATIQUES DE DÉROULEMENT

- Nombre et durée des consultations
- Cahier d'observation adapté
- Nombre et modalités des examens complémentaires
- Procédure de levée d'ANONYMAT
- Conduite à Tenir vs
 - Arrêt de traitement
 - Perdus de vue : guérison, EI, échec, autre raison, indépendante du traitement
 - Échec du traitement
 - Effets indésirables

LE PROTOCOLE D'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE (3)

- Procédures de sortie d'essai
- Procédure d'adaptation posologique ?
- « Wash out » ? « Run-in » ?
- Durée globale de l'essai thérapeutique (Loi de Lasagna)
- Modalité d'obtention du consentement : **ÉCRIT**
- Codification des traitements associés autorisés
- Remplacement d'un centre défaillant
- Rôles du centre coordinateur aux différentes phases de l'essai thérapeutique
- Comités de validation ou de prises de décisions

10. SOUMISSION À UN CCPPRB (actuellement CPP) + ASSURANCE

11. ANALYSE STATISTIQUE (choix des tests)

12. PUBLICATION DES RÉSULTATS

EXEMPLE D'ÉLABORATION DES CRITÈRES D'INCLUSION DANS UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE LA MIGRAINE

1. Définition internationale (1962)

« Affection **familiale** caractérisée par des **accès répétitifs** de céphalées très variables dans leur intensité, leur fréquence et leur durée. Ces accès sont habituellement **unilatéraux** et généralement associées à des **nausées ou vomissements**. Dans certains cas, ils succèdent ou s'associent à des **perturbations neurologiques**, ou à des **troubles de l'humeur**. Toutes les caractéristiques ne sont pas nécessairement présentes au cours de chaque accès et chez chaque malade ».

2. Définition opérationnelle

– Un critère principal obligatoire

Crises répétitives (durée quelques heures à quelques jours, 72 h) séparées de rémissions complètes

– Deux critères facultatifs

- Nausées – vomissements
- Unilatéralité (Hémicranie)
- Pulsatilité de la douleur
- Caractère familial
- Phono (photo-) sensibilité

CRITÈRES D'ÉVALUATION (1)

1. Choisir les critères en fonction de l'objectif de l'essai thérapeutique

α Efficacité +++

Traitements curatifs : durée d'évolution, taux de guérison, taux de complication (ATB)

Traitements préventifs : fréquence de survenue (vaccins, récurrence d'infarctus du myocarde). Prévention primaire ou secondaire

Traitements symptomatiques : intensité du symptôme (migraine, douleur, anxiété)

Traitements palliatifs : retarder le décès ou la complication inéluctables (taux de survie à 5 ans, médiane de survie)

β Tolérance du traitement : fréquence des effets indésirables

γ Observance du traitement

CRITÈRES D'ÉVALUATION (2)

2. Notion de « mesure »

Précision : limites d'incertitude

Reproductibilité : mesurer une variable, c'est la comparer à une grandeur connue définie comme unité

3. Critères objectifs (PA, glycémie) ou subjectifs (douleur, anxiété)

4. Critères directs ou indirects

- **Critères directs** : accidents coronariens ou AVC, complications de l'HTA et de l'athérome
- **PA, cholestérolémie** : bons critères indirects (critères intermédiaires valides)
- **VS dans Polyarthrite Rhumatoïde (PR)** : mauvais critère indirect (car faiblement liée à l'amélioration clinique)

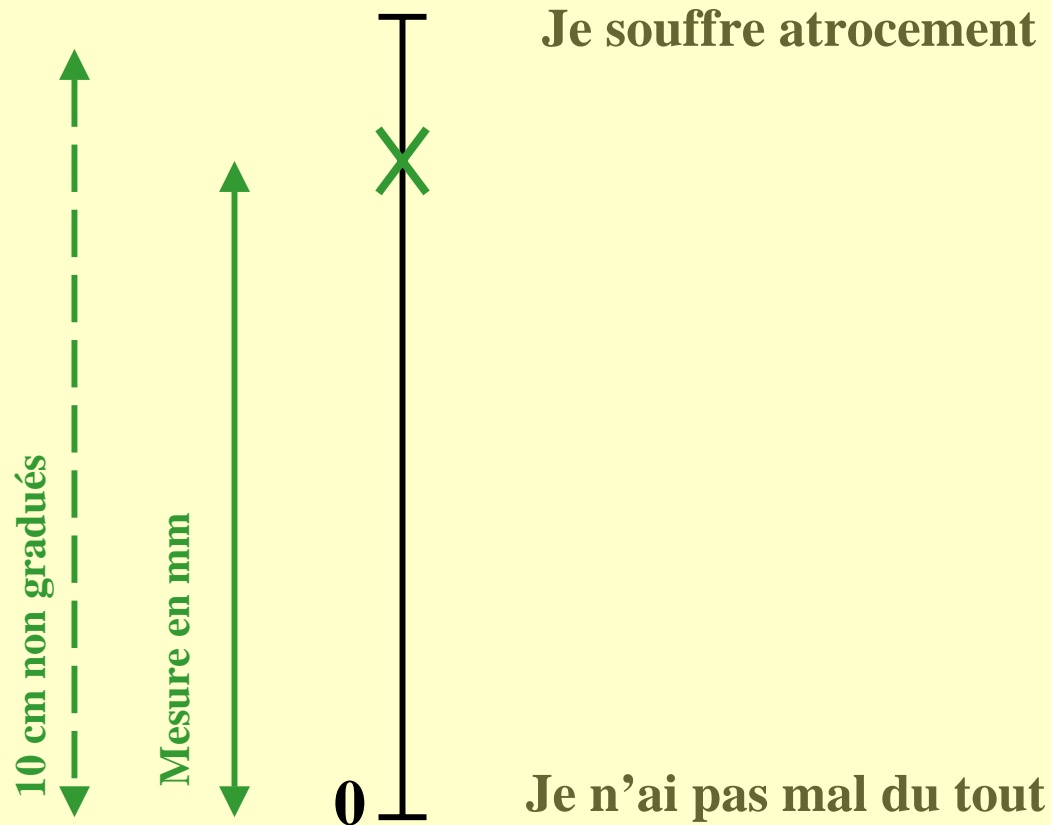
Critère **sensible** : détecte variations peu importantes
spécifique : pas de faux (+)
reproductible : répétition des mesures
stable

Mesure d'un paramètre physiologique - Echelles, score composite (PR) -
Préférence (malade / médecin) - **Autoévaluation (EVA)**

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Échelle Visuelle Analogique (EVA) (1)

Échelle absolue



CRITÈRES D'ÉVALUATION

Échelle Visuelle Analogique (EVA) (2)

Échelle relative

Ma douleur est
inchangée

Je souffre beaucoup plus

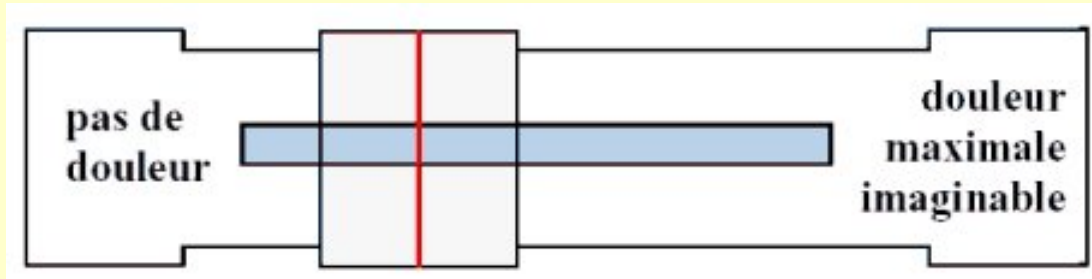
Par rapport à d'habitude
avant le traitement, ...



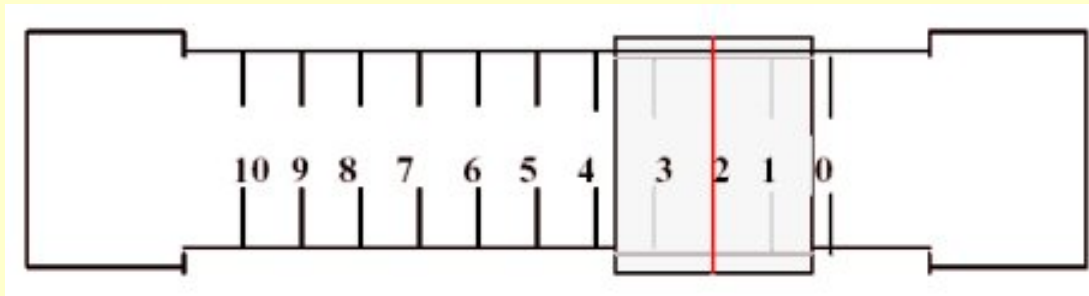
Je souffre beaucoup moins

ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE ABSOLUE ÉVALUANT LA DOULEUR

Face patient



Face de mesure



ÉCHELLE DE GRADATION DE LA DÉPRESSION SELON MONTGOMERY-ASBERG (MADRS)

Pour chacun des items, il est demandé au patient de choisir entre quatre propositions prédéfinies, chacune d'elles portant une valeur en points. La somme des points obtenus aux 10 questions constitue le score global (MADRS).

Score minimum : 0

Score maximum : 60

Plus le score est élevé, plus le degré de la dépression est élevé.

		Points
Tristesse apparente	aucune	0
	tristesse apparente pouvant être levée sans difficulté	2
	la plupart du temps	4
	extrême et permanente	6
Tristesse exprimée	occasionnelle, en certaines circonstances	0
	réelle mais pouvant être dépassée sans difficulté	2
	tenace mais toujours influencée par les circonstances	4
	continue et invariable	6
Tension intérieure	placide avec seulement une tension intérieure évasive	0
	sensation occasionnelle d'acuité et d'inconfort	2
	avec difficulté	4
	angoisse rémanente ; crise de panique incontrôlable	6
Réduction du sommeil	sommeil habituel	0
	légère difficulté à l'endormissement ; sommeil léger et entrecoupé	2
	sommeil réduit ou entrecoupé d'au moins 2 heures	4
	dort moins de 3 heures par nuit	6
Perte d'appétit	normal ou augmenté	0
	légèrement réduit	2
	plus d'appétit ou dégoût pour les aliments	4
	a besoin de stimulation pour manger	6
Difficultés de concentration	pas de difficulté de concentration	0
	difficulté occasionnelle à suivre les pensées d'autrui	2
	préoccupation d'esprit gênant la lecture ou la conversation avec autrui	4
	incapacité de lire ou d'avoir une conversation	6
Lassitude	pas de difficulté à se lever ; pas de manque d'entrain	0
	difficulté à débiter une activité	2
	difficulté à débiter des activités de routine réalisables sans effort	4
	lassitude complète ; incapacité à entreprendre sans aide	6
Perte d'émotivité	intérêt normal pour l'environnement et l'entourage	0
	capacité réduite à témoigner des intérêts habituels	2
	perte d'intérêt pour l'environnement ; perte d'émotivité pour l'entourage	4
	paralysie émotionnelle ; incapable de ressentir plaisir ou agressivité	6
Pensées pessimistes	aucune	0
	idées fluctuantes d'auto dépréciation ou auto-reproche des échecs	2
	auto-accusation persistante mais analyse rationnelle de sa culpabilité	4
	impression de remords et de fautes impardonnables ; auto-accusation sans logique et sans appel	6
Idées suicidaires	apprécie la vie ou la prend comme elle vient	0
	lassitude de vivre ; idées suicidaires évasives	2
	serait mieux mort ; pensées suicidaires habituelles	4
	mais pas de plan ou d'intention de suicide plans	4

ÉCHELLE D'APPRÉCIATION DE L'ANXIÉTÉ DE MAX HAMILTON

COTATION PAR LE MEDECIN

0 : absent ; 1 : léger ; 2 : moyen ; 3 : fort ; 4 : maximal (invalidant)

•Humeur anxieuse

Inquiétude - Attente du pire Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité

•Tension

Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre - Réaction de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être incapable de rester en place

•Peurs

Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des gros animaux - De la circulation - De la foule

•Insomnie

Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes

•Fonctions intellectuelles (cognitives)

Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire

•Humeur dépressive

Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée.

•Symptômes somatiques généraux (musculaires)

Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Grincements des dents - Voix mal assurée.

•Symptômes somatiques généraux (sensoriels)

Tintement d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements

•Symptômes cardiovasculaires

Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux - Sensations syncopales - Extrasystoles.

•Symptômes respiratoires

Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - Sensations d'étouffement - Soupirs - Dyspnée.

•Symptômes gastro-intestinaux

Difficultés pour avaler - Vents - Dyspepsie : douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation

•Symptômes génito-urinaires

Aménorrhée - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Ejaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance

•Symptômes du système nerveux autonome

Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Tendance à la sudation - Vertiges - Céphalée de tension - Horripilation

•Comportement lors de l'entretien

Général : Tendus, non à son aise - Agitation nerveuse des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir
Instabilité : va-et-vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire - Respiration haletante - Pâleur faciale.
Physiologique : Avale sa salive - Eructations - Tachycardie au repos - Rythme respiratoire à plus de 20/mn - Réflexe tendineux vifs - Tremblements - Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des paupières.

LEEDS SLEEP EVALUATION QUESTIONNAIRE

Patients name _____

Patients study number

Date _____

Visit number

5

Each question is answered by placing a vertical mark on the line. If no change was experienced then place the mark in the middle 'shaded' portion of the line. If a change was

experienced then the position of your mark will indicate the nature and extent of the change i.e. large changes near the ends of the line, small changes near the middle.

For example, this would indicate a small change:



1 How would you compare getting to sleep using the medication with getting to sleep normally, i.e. without medication?

(a) Harder than usual		Easier than usual	<input type="text"/>
(b) Slower than usual		Quicker than usual	<input type="text"/>
(c) Felt less drowsy than usual		Felt more drowsy than usual	<input type="text"/>

2 How would you compare the quality of sleep using the medication with non-medicated (your usual) sleep?

(a) More restless than usual		More restful than usual	<input type="text"/>
(b) More periods of wakefulness than usual		Fewer periods of wakefulness than usual	<input type="text"/>

3 How did your awakening after medication compare with your usual pattern of awakening?

(a) More difficult than usual		Easier than usual	<input type="text"/>
(b) Took longer than usual		Took shorter than usual	<input type="text"/>

4 How did you feel on waking?

More tired than usual		More alert than usual	<input type="text"/>
-----------------------	--	-----------------------	----------------------

5 How do you feel now?

More tired than usual		More alert than usual	<input type="text"/>
-----------------------	--	-----------------------	----------------------

6 How was your sense of balance and co-ordination upon getting up?

More clumsy than usual		Less clumsy than usual	<input type="text"/>
------------------------	--	------------------------	----------------------

Les « dix commandements »

Pr Philippe CASASSUS

L'essai thérapeutique remplit-il les conditions suivantes ?

- **Essai contrôlé**
- **Essai randomisé**
- **Étude en double aveugle**
- **Calcul du nombre de sujets nécessaires**
- **Définition claire de la population**
- **Critère principal d'évaluation unique et cliniquement pertinent**
- **Analyse en intention de traiter**
- **Analyse finale sur la totalité des patients**
- **Différence statistiquement significative**
- **Différence cliniquement signifiante**