

La Méthodologie des essais cliniques

« On ne peut se passer d'une méthode pour se mettre en quête de la vérité des choses. » **René Descartes**

Dans le chapitre précédent nous avons montré comment l'histoire de la médecine en général et des essais thérapeutiques en particulier ont conduit à s'interroger sur des questions éthiques liées à leur pratique, aux confins du savoir médical, et comment des réglementations en sont nées. Nous avons également narré l'histoire de personnages illustres qui posèrent les bases fondatrices des méthodes de recherche thérapeutiques.

Les précurseurs de la méthodologie des essais cliniques contemporains

Claude Bernard (1813-1878) dans son ouvrage de référence : « *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* » écrit en 1865, lance les bases d'une recherche médicale méthodique. Ce véritable « discours de la méthode »⁷⁰ donne par exemple dans sa troisième partie les « applications de la méthode expérimentale à l'étude des phénomènes de la vie ».

Nous vîmes comment Ignace Philippe Semmelweis, avec sa solution de chaux dans la maternité de Vienne, mit en évidence la notion de **causalité** qui demeure depuis lors un pilier de nos essais modernes. Et comment Archie

70. Propos intégral d'Henri Bergson : « *L'Introduction à la médecine expérimentale* est un peu pour nous ce que fut, pour le XVII^{ème} et le XVIII^{ème} siècles, le *Discours de la Méthode*. Dans un cas comme dans l'autre nous trouvons devant un homme de qui a commencé par faire de grandes découvertes et qui s'est demandé ensuite comment il fallait s'y prendre pour les faire : marche paradoxale en apparence et pourtant seule naturelle, la manière inverse de procéder ayant été tentée beaucoup plus souvent et n'ayant jamais réussi. »

Cochrane, décida la généralisation de la supplémentation à l'ensemble de ses compagnons d'infortune en montrant, au passage, la notion de **comparaison** en deux groupes parallèles.

Au cours des années 1980 est posé en France « le devoir d'essai »⁷¹ comme une nécessité. Celui-ci, implique le caractère non éthique (inéthique) de l'absence d'essai thérapeutique. Plus précisément, c'est l'évaluation d'un nouveau traitement qui devient obligation. Cet esprit français se retrouve dans l'Avis du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé dit Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme⁷² et bien sûr dans la Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988. Nous pouvons d'ores et déjà nous poser la question de savoir si l'évaluation d'un nouveau traitement passe obligatoirement par l'essai thérapeutique, mais c'est un débat que nous ouvrirons plus loin, dans le présent ouvrage. Dans les années 1980 et 1990, en l'absence d'autres alternatives, il était admis qu'évaluation d'un nouveau traitement et essai thérapeutique d'un nouveau traitement relèvaient de la même idée.

Une étude n'est légitime que si un doute réel existe avant sont démarrage. Ce doute peut concerner la bonne tolérance d'un produit, son efficacité, son acceptabilité par le patient. Un essai thérapeutique ne doit donc pas débiter s'il n'existe avant sa mise en œuvre un dilemme, une interrogation, une incertitude ! En logique, un dilemme (du grec δι-λήμμα ou *dilemma* « double proposition ») est un raisonnement comprenant deux prémisses contradictoires, mais menant à une même conclusion, laquelle par conséquent s'impose *in fine*. Plus largement, un dilemme est synonyme de choix difficile ou douloureux, d'un cas de conscience (et nous sommes bien dans un métier de la douleur). En termes de philosophie morale, le dilemme exprime la situation où se trouve un agent lorsqu'il doit faire A et B mais ne peut faire à la fois A et B, ce qui le contraint donc à choisir entre l'un ou l'autre : quel que soit son choix, il n'aura pas rempli l'une de ses deux obligations. Ce dernier point est crucial dans le cas qui nous occupe, car le choix du traitement A ou B se pose quand la comparaison de deux traitements est l'objet même d'un essai. Et nous le verrons, c'est le hasard (parfois orienté), autrement dit, dans les termes d'un protocole la « randomisation », qui est l'agent décisionnaire de ce choix d'attribution (on dit allocation) du traitement à tel ou tel sujet. En ce sens, le dilemme moral d'un agent humain (le médecin investigateur) est atténué par une machine (nous verrons s'il est alors possible de parler de « Machine Éthique ») qui prend le

71. Robert Flamant in Essais Thérapeutiques mode d'emploi – ed. INSERM – ISBN #2-85598-430-0, p.99, « l'éthique et l'essai ».

72. Rapport 1984 – La Documentation française, Paris.

relais décisionnel, afin d'éviter l'aléa moral d'un agent humain. Par conséquent, c'est l'incertitude portant sur ce qui sera mieux ou pas (dans le futur) lorsque les résultats statistiques seront connus, qui serait elle-même (l'incertitude) la justification de la nécessité de réaliser l'essai. D'aucun parle à ce point, nous l'avons dit plus haut, d'un « devoir d'essai ». Pourrions-nous penser alors, que le devoir d'essai se justifie par l'ignorance ? Ou bien par l'inexistence de techniques alternatives d'acquisition du savoir médical ? Ce sera l'objet d'un autre chapitre... Mais pour le dire de façon fondamentalement applicable à l'essai thérapeutique, il est un principe d'incertitude qui fonde le métier de la recherche clinique, c'est l'« équipoise clinique ». Passons donc du principe d'incertitude à l'« équipoise clinique ». Le principe d'incertitude, dit équipoise, est issu de l'éthique médicale. On postule que le clinicien doit proposer, en toutes circonstances, le meilleur traitement possible. Si un clinicien est persuadé de la supériorité d'un traitement par rapport à un autre, il n'a aucune raison de proposer au patient un tirage au sort entre ces deux traitements. Mais si les deux traitements lui apparaissent, à titre individuel, a priori équivalents, le tirage au sort est une option acceptable vis-à-vis de ce patient et souhaitable pour l'ensemble des patients.⁷³ L'« équipoise clinique » dérive du principe précédent. Mais, ici, l'incertitude n'est pas définie à l'échelon individuel (le médecin) mais à l'échelon de la communauté médicale. Ainsi, lorsque la communauté médicale ne peut pas déterminer la meilleure option entre deux traitements, et qu'a priori la différence entre deux traitements est faible ou considérée comme telle, il est nécessaire d'envisager une étude-essai clinique avec attribution au hasard du traitement afin de les comparer. Enfin, ce tirage au sort n'est acceptable que tant que l'incertitude demeure. Comment définir rigoureusement l'incertitude ? Quelle est l'importance de cette incertitude ? Qui est incertain ? Quand cesse l'incertitude ? L'incertitude peut être non pas levée par la supériorité du nouveau traitement mais par son exact inverse ! Un nombre plus important d'effets indésirables dans le groupe traité par cette nouvelle entité pharmacologique en est un exemple. Il y a là aléa thérapeutique. Cet aléa se définit comme une détérioration de la symptomatologie ou la survenue d'effets indésirables « sans mauvais usage » des thérapeutiques. Hors contexte de l'essai on utilise le terme : iatrogène. Est iatrogène tout ce qui est provoqué par le médecin et ses thérapeutiques.

Les essais thérapeutiques sont conduits de diverses façons en fonction du produit étudié, de la maladie traitée, de la phase du développement (I à IV) de l'objectif de l'étude et de la nature du produit de santé testé (médicament,

73. C. Ferté, A. Hollebecque, J. Salleron, N. Penel - Équipoise clinique et études cliniques randomisées en cancérologie – Bulletin du Cancer, Volume 96 • N° 6 • juin 2009.

dispositif médical). La méthodologie de l'essai thérapeutique se définit par : ses objectifs, la population étudiée, les critères de jugement, le design de l'essai, les bonnes pratiques cliniques et l'évaluation des résultats, ces deux derniers points n'étant pas sans lien. Les acteurs impliqués dans les études cliniques sont : le promoteur, les médecins et paramédicaux, les pharmaciens et pharmacologues, les moniteurs, les statisticiens, le législateur et bien sûr le malade.

Posons tout d'abord la différence intrinsèque qui existe entre l'étude clinique et l'essai clinique.

L'**étude clinique** est une approche scientifique visant à évaluer une technique ayant pour but la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une pathologie (évaluation pouvant se faire en utilisant des données existantes, sans exposer des sujets).

L'**essai clinique** quant à lui, étudie les thérapeutiques nouvelles et expérimentales, suivant le stade de développement du produit de santé l'étude se situe dans une phase de I à IV.⁷⁴ L'essai clinique a pour objectif premier de confirmer l'innocuité de la molécule, de mesurer son efficacité et d'évaluer sa tolérance.

Différentes phases des essais cliniques

Le prologue d'un développement clinique chez l'homme se nomme quelquefois la **phase 0**. On parlera ici plus volontiers de recherche exploratoire. Ou plutôt non, nous en parlerons peu, car c'est là une activité des plus confidentielles du développement clinique humain. Elle n'est l'apanage que de quelques médecins de recherches et moniteurs privilégiés qui voient « naître » un programme de développement. Il ne s'agit pas ici à proprement parler d'étudier le médicament, mais plutôt d'étudier les méthodes et modèles qui permettront de l'étudier (modèles qui utilisent des molécules nouvelles néanmoins, la phase I n'est pas loin)... C'est donc plus la mise au point de types d'études nouvelles, la validation de certains modèles, méthodes, technologies nouvelles et schéma expérimentaux qui fondent cette phase 0. Une sorte de recherche et développement sur le développement lui-même...

La première phase, appelée **phase I** correspond à la première administration à l'Homme. Cette étude se déroule sur une petite cohorte de volontaires sains (quelques dizaines). Son principal objectif est d'étudier la tolérance du médicament chez l'Homme. A partir des données précliniques, un dosage de base du médicament est déterminé pour être administré à l'Homme.

74. J.-P. Le Floch, L. Perlemuter – *Essais thérapeutiques et études cliniques* – Ed. Masson, ISBN#2-225-84846-7 (1995).

Elle a pour objectifs :

- de déterminer la tolérance clinique et biologique de plusieurs doses de produit en administration aiguë et répétée chez l'homme,
- de faire des prélèvements plasmatiques, urinaires, biliaires ou fécaux de façon à évaluer l'absorption, la distribution et de préciser le métabolisme et l'élimination du produit (ADME),
- dans la mesure du possible, de relever des paramètres destinés à préciser l'action pharmacologique du produit, déterminer la durée et une première évaluation du rapport dose/action,
- de recueillir les éléments nécessaires à expliquer le mécanisme de l'action pharmacologique.

La **phase I** doit confirmer les données recueillies chez l'animal en précisant les modalités de l'utilisation chez l'homme. Dans ce type d'étude, les caractéristiques du sujet doivent être très précisément définies initialement, afin de pouvoir déceler les plus minimes variations entraînées par l'administration du médicament potentiel. Au début, il s'agit habituellement de volontaires sains, jeunes, de sexe masculin (cette notion évolue). Ultérieurement, pourront être inclus des sujets d'âge et de sexe différents, et des volontaires présentant une pathologie parfaitement définie (insuffisants rénaux, hépatiques, etc...).

La phase I débute par une étude d'administration unique (phase Ia) à doses croissantes. La dose initiale dépend des résultats, mais le principe est, à partir de l'étude du dossier pré-clinique, de respecter un facteur de sécurité (par exemple, 1/10 de la dose létale 10, 1/600 de la plus petite DL 50 ou 1/50 de la plus haute dose tolérée chez la plus sensible des espèces). La progression des doses est arbitraire, arithmétique ou géométrique, mais définie pour chaque étude. La dose maximale tolérée doit être atteinte, définie comme la dose unique engendrant des effets indésirables ne permettant plus une augmentation de dose. Si le produit n'est pas abandonné à ce stade, s'il ne s'avère pas nécessaire de reprendre les études animales (dans le cas où les données pharmacocinétiques sont très différentes de celles observées chez l'animal). Il faut déterminer la dose maximale tolérée cliniquement et biologiquement en administration répétée, préciser les principales manifestations d'intolérance et leurs signes de début, fixer le délai d'apparition d'un effet pharmacologique et son évolution dans le temps, déterminer le temps d'apparition du «steady state»⁷⁵ et le niveau des concentrations plasmatiques atteint, et décrire si une administration répétée modifie le métabolisme et les constantes d'élimination.

75. Un système en état d'équilibre (*Steady state*).

Les doses sont augmentées selon des protocoles stricts afin de déterminer la dose maximale tolérée et d'en déduire la posologie optimale (tolérance dose unique ; tolérance dose croissante). Il peut également s'agir de définir la « fenêtre thérapeutique » qui est le rapport entre la dose efficace et la dose maximum tolérée. Plus la fenêtre thérapeutique est grande, plus le médicament sera sûr (par évitement de l'accident de surdosage). La survenue d'effets secondaires est donc hautement surveillée à ce stade. Au cours de cette étude, le profil pharmacocinétique de la molécule dans l'organisme humain est également l'objet d'une attention approfondie. Les conditions d'administration, d'absorption, de métabolisation et d'élimination de la molécule (ADME) sans oublier sa biodisponibilité sont étudiées. Notons que de tels essais peuvent être conduits chez des sujets (non sains) atteints de pathologies spécifiques comme une insuffisance rénale ou hépatique, afin de vérifier la biodisponibilité du traitement administré à de tels patients (ce qui est une manière d'appréhender les conditions réelles d'exposition à la population générale). Le cas de la phase I en cancérologie est singulier, car en l'absence d'une possibilité de tester les produits de chimiothérapie (hyper-toxiques), les essais de phase I se pratiquent chez des patients en phase terminale, en soins palliatifs. Nous reviendrons dans les principes éthiques sur ce cas particulier. Environ 90 % des molécules entrant en phase I n'obtiendront pas d'autorisation de mise sur le marché principalement pour des problèmes de tolérance mais aussi pour des problèmes économiques et de concurrence.

Lorsque le médicament satisfait aux exigences de cette phase, son étude peut être poursuivie en **phase II**. La seconde phase des essais cliniques, **la phase II** correspond à la première administration du médicament à des sujets malades (patients). Elle se déroule sur une cohorte plus importante (quelques centaines) et va tendre à confirmer l'activité pharmacologique du médicament ainsi que de déterminer la posologie finale du principe actif. Là où les indications du médicament vont être décrites au cours de cette phase ainsi que son profil d'efficacité. En phase I, les études ont concerné essentiellement des sujets sains ou présentant des affections sans rapport avec les propriétés du produit. Une exception est faite pour le développement de produits dangereux pour les volontaires sains tels que les anti-cancéreux par exemple. Dans les phases ultérieures ce seront essentiellement des malades qui vont être impliqués dans les études. L'objectif essentiel de la **phase II** est de mettre en évidence, et de préciser les effets pharmacologiques du produit sur de petits groupes de patients. Le choix de la dose optimale et de son schéma d'administration est également un objectif majeur de la **phase II**. Une recherche d'activité thérapeutique est également débutée en **phase II**, mais il s'agit généralement d'études pilotes qui

sont des préalables aux futures études de **phase III**. Les études de «dose-ranging» sont plus habituellement réalisées sur des paramètres pharmacodynamiques, mais doivent être confrontées par des comparaisons de doses lors d'essais thérapeutiques. Les essais de **phase II** sont par nature explicatifs, et réalisés sur des populations très définies, limitées, homogènes. Ils ont d'importantes contraintes, car il faut des pathologies «pures», des périodes de «wash-out»*, une absence de traitements associés, le plus souvent des méthodes d'investigations complexes et répétées... Ces études, de ce fait, sont réalisées habituellement par un nombre limité de spécialistes, en milieu hospitalo-universitaire. On attend essentiellement de ces études un ensemble d'arguments permettant de proposer les champs d'application potentiels du produit, les échelles de doses actives ainsi que les thérapeutiques probables et une première approche des problèmes de tolérance. A la fin de la phase II, ces données techniques sont confrontées aux études stratégiques et commerciales, aux données concurrentielles (produits sur le marché et produits en cours d'étude), aux paramètres industriels. Si le produit présente un espoir thérapeutique majeur et/ou une espérance économique raisonnable (l'idéal étant la conjonction des 2 facteurs...), une décision de passage en phase III est effectuée. S'opère alors un changement d'échelle, en termes de taille pour les essais cliniques d'efficacité, de territoires géographiques où seront réalisées les études (internationalisation des travaux), d'outils de production pour les lots cliniques, de dossiers techniques pour les instances d'enregistrement...

La phase III appelée aussi phase pivot (*go/ nogo*) des essais cliniques est la dernière étape avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Réalisée à grande échelle (plusieurs milliers de patients) et généralement dans plusieurs centres investigateurs localisés dans plusieurs pays, les études de phase III vont démontrer l'efficacité du médicament dans la prise en charge de la pathologie cible, et la sécurité du patient lors de son utilisation. L'ensemble des résultats des études cliniques entre dans la composition du dossier de demande d'AMM (le CTD en Europe). Des essais de phase IIIb correspondent à des recherches complémentaires pour une indication nouvelle (post-AMM initiale) ou pour le calcul du rapport coût-efficacité ainsi que l'estimation de l'amélioration de la qualité de vie.

Après obtention de l'AMM, le médicament continue d'être surveillé, à grande échelle, au cours de la **phase IV** du développement clinique. Ces études, à échelle mondiale imposées par les autorités compétentes au laboratoire⁷⁶,

76. En France, Cf Loi sur la sécurité du médicament, consécutive aux assises du médicament et au « scandale » Médiator.

permettront d'étudier la tolérance et les effets pharmacologiques à long terme du médicament, sa pharmacovigilance et ses modalités de prescription. Cette phase est renforcée en France par la Loi sur la sécurité du médicament (Cf Art. L. 5121-8-1, dans l'encadré ci-après). Pourquoi ? Car la probabilité d'observer au moins un cas d'un évènement donné est fonction de la taille de l'échantillon surveillé. Pour une occurrence de 1/100.000, cette probabilité d'observer au moins un cas exige un échantillon de 100.000 sujets ! Sachant que le développement d'un nouveau produit concernera (de la phase I à III) un peu moins de 10.000 sujets, la probabilité d'observer cet évènement avant l'AMM est donnée par la Loi de Poisson à $p = 0,39...$ ⁷⁷ Ainsi, la probabilité de survenue d'un évènement indésirable grave après AMM se situe entre 1/500 à 1/50.000.⁷⁸ L'essai de **phase IV** est un outil de la « sûreté pharmaceutique »⁷⁹, qui permet le recoupement d'informations et à terme des prises de décision sur l'emploi des médicaments. Un évènement indésirable survenant en dehors de toute démarche protocolaire risque d'être incorrectement interprété, pire, de passer inaperçu.

Les types d'essai de **phase IV** sont principalement : les études descriptives, les études transversales, les études de cohortes, les études cas-témoins. Les études descriptives consistent à caractériser précisément les évènements indésirables en termes de fréquence, de facteurs démographiques, de facteurs extrinsèques⁸⁰. Les études transversales (*surveys, prevalence trial*) donnent des informations sur les suites de l'exposition à un traitement d'un échantillon de la population. Les études de cohortes, comparent la survenue d'évènements dans des échantillons exposés et non exposés, ce sont des enquêtes observationnelles dans le temps long (3, 5, 10 ans et plus). La constitution de la cohorte peut être prospective ou rétrospective. Les études cas-témoin comparent l'exposition à un facteur donné chez des patients présentant ou pas un évènement défini. Ce dernier schéma d'étude s'applique à la recherche d'un effet indésirable rare.

77. Equation de Poisson

Prob ($x=k$) = $(np)^k \cdot e^{-np} / k!$

Où n = nombre de sujets exposés et np = nombre attendu d'évènements indésirables au cours de la période d'observation, d'où :

Prob ($x \geq 1$) = $(1 - np^0) / 0! \cdot e^{-np} = 1 - e^{-np}$

nous reviendrons sur cette notion plus loin dans ce chapitre, dans les considérations statistiques.

78. Gilles Bouvenot ; Muriel Vray – *Essais Cliniques, théorie, pratique et critique* – Ed. Médecine Sciences Flammarion ISBN#2-257-14224-1 (2006).

79. Terminologie proposé par l'auteur par homologie avec le principe de sûreté nucléaire.

80. N. m. facteur : du latin *factor*, de *facere* [facteur], faire ; extrinsèque : du latin *extrinsecus*, se dit de ce qui vient du dehors, de ce qui ne dépend pas fondamentalement de quelque chose. Dans les essais : l'influence des conditions de vie (alimentation, insolation, pollution, etc...).

**Loi française relative au renforcement
de la sécurité sanitaire du médicament
et des produits de santé (extrait du Code de la Santé Publique) :**

TITRE III - LE MEDICAMENT À USAGE HUMAIN

Chapitre I^{er}

L'autorisation de mise sur le marché

Article 6

I. – Le premier alinéa de l'article L. 5121-8 du même code est complété par les mots : « notamment l'obligation de réaliser des études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation ».

II. – Après le même article, il est inséré un article L. 5121-8-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 5121-8-1. – Après délivrance de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État, exiger du titulaire de l'autorisation qu'il effectue :

« 1° Des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité présentés par un médicament autorisé ;

« 2° Des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. »

Au total, les objectifs principaux poursuivis par un essai clinique sont les suivants : sécurité d'utilisation, à visée pharmacocinétique, recherche d'efficacité, détermination du mécanisme d'action, essais de pharmacologie clinique, évaluation de méthodes ou technologies nouvelles, pharmacovigilance, études épidémiologiques, évaluation dans la population générale, études exploratoires. L'ensemble de ces données est colligé dans le module V du dossier CTD (Common Technical Document) qui est le format harmonisé (ICH) du dossier AMM, là est la finalité de la collecte d'information dans les essais thérapeutiques lors du développement des médicaments.

Principaux types d'études, d'essais

Essai randomisé (contrôlé)

Le mot anglais «*random*» signifie «hasard».

Dans un essai thérapeutique randomisé, les participants sont répartis dans différents groupes (ou bras) par tirage au sort qui n'est pas sous contrôle du médecin et ne peut être modifié par lui. Il s'agit de donner des chances égales à chaque participant d'être traité par le médicament de l'essai ou par le *placebo* (ou par le traitement de référence si celui-ci existe).

Ce tirage au sort, cette randomisation, impose de s'assurer que tous les groupes de patients seront composés de façon comparable, c'est à dire avec la même répartition de patients en fonction du sexe, de l'âge, de la gravité de la maladie... La randomisation a les intérêts suivants :

- garantir une analyse statistique de qualité, les tests statistiques nécessitant une répartition au hasard,
- réduire les biais dans l'attribution des traitements aux patients,
- permettre de réaliser un aveugle véritable et un double aveugle,
- la randomisation a valeur de norme scientifique dans le domaine de l'expérimentation clinique.⁸¹

La randomisation simple consiste à attribuer un code au patient, ce code correspondant à un groupe (*verum* ou *placebo*), le patient recevra le traitement correspondant. La séquence d'attribution est ici chronologique et dépend uniquement de l'ordre d'entrée du patient dans l'étude et dans un centre donné. Dans la **randomisation par bloc**, le bloc est un groupe de quelques codes. Le tirage au sort porte sur le bloc et non plus sur le code lui-même. La séquence des blocs successifs est ensuite traduite en séquence de codes. **Un bloc est dit équilibré** s'il contient le même nombre de codes de tous les traitements à l'essai. L'équilibre des blocs devra être effectif y compris dans le cas d'une fin prématuré de l'essai (le nombre de patients prévu n'est pas atteint). La **taille du bloc** détermine son intérêt, en effet, un bloc de 2 qui donnerait la séquence : VerumPlaceboVPVPVP, ne nous intéresse pas. Les blocs de taille 4 sont souvent utilisés, six blocs (combinaisons de séquence) sont alors possibles : VVPP, VPVP, VPPV, PVVP, PVPV et PPVV. L'**équilibrage des blocs** n'a pas forcément

81. J.-P. Le Floch, L. Perlemuter – *Essais thérapeutiques et études cliniques* – Ed. Masson, ISBN#2-225-84846-7 (1995), p. 80-82.

à être égale, car on peut préférer que 2/3 des patients reçoivent le *verum* quand seulement 1/3 d'entre-eux recevront le *placebo*. La **Stratification** est une méthode qui assure l'équilibre dans les caractéristiques d'une population étudiée en terme démographiques ou de pronostic par exemple (l'équilibre qui ne peut être assuré par le seul hasard).

Le tirage au sort est probablement le point le plus mal accepté de la pratique de l'expérimentation clinique. Il procède d'une rupture avec une conception « déterministe » propre à la culture occidentale, alors que, dans d'autres cultures, le tirage au sort est un mode de prise de décision communautaire. Cela s'observe au Bénin par exemple avec la pratique des divinations par *kolas* et jet de *couris*. Or, et même si cela peut nous paraître étrange, la probabilisation ainsi obtenue est conforme aux lois de Bernouilli.⁸² L'usage du *placebo* est également d'un usage délicat. Son utilisation abusive peut conduire à la mise en cause des conditions éthiques de la recherche médicale. Cela s'observe dans certains pays en développement, lorsque le *standard of care (golden standard)* est indisponible et qu'il n'existe pas non plus de médicament en usage. Retenons ici les cas possibles de l'introduction du bras *placebo* dans l'essai : absence d'un traitement de référence (dans l'absolu et non pas localement) ; traitement de référence d'une efficacité incertaine ; traitement de référence inapproprié ; *placebo* relativement efficace dans la pathologie considérée (anti-douleur par exemple) ; affection peu sévère et non-traitement possible ; affection évoluant par poussées/ rémissions fréquentes ; procédures de sécurité et interruptions prévues au protocole (*wash out*). Retenons aussi la méthode du double *placebo (double dummy)* qui est rendue nécessaire par l'utilisation de formes pharmaceutiques radicalement différentes en évitant des méthodes de « camouflages » peu efficaces ou facilement « craquées » (comprimé encapsulé dans une gélule pour n'en citer qu'une). Le principe en est fort simple, tous les patients prendront toutes les formes dans tous les groupes ! Ainsi, deux traitements G (principe actif A en gélules *per os*) et I (principe actif B en intra-musculaire IM) seront administrés à trois groupes :

- Groupe I : G et *placebo* de I (Groupe traité pour G)
- Groupe II : I et *placebo* de G (Groupe traité pour I)
- Groupe III : *placebo* de G et *placebo* de I (Groupe placebo)

L'inconvénient principal de la technique est de multiplier le nombre d'unités à prendre par chaque sujet.

82. Hountondji, 1994. NDLA : Nous revenons sur la Loi de Bernouilli dans ce chapitre dans les considérations statistiques.

L'aveugle d'un essai a pour but d'éviter les biais. Il est recommandé d'organiser l'essai en prévoyant que la réalité ou la nature de l'exposition d'un sujet à un médicament ou à un traitement donné soient maintenues secrètes.

Un essai en double aveugle (double insu) est un essai dans lequel ni le sujet de l'essai ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du traitement administré.

Dans l'essai en simple aveugle (simple insu) seul le sujet de l'essai ne connaît pas la nature du traitement administré alors que le médecin investigateur la connaît.

Étude ouverte

Contrairement à ce qui est défini dans l'essai en aveugle (ou à l'insu) dans l'essai ouvert, le médecin investigateur et le sujet ou le patient inclus sont au courant du traitement administré.

Rupture d'aveugle : l'aveugle peut être levée de façon volontaire, involontaire ou accidentelle. Les facteurs de rupture de l'aveugle sont les suivants : aspect différent des médicaments (nous avons vu plus haut que la technique dite du « double placebo » ou *double dummy* permet de limiter cet inconvénient) ; stabilité inégale des produits (périodes de péremption différentes) ; goût et odeur différents ; effet secondaire (parfois impossible à masquer pour le patient qui aura pris connaissance de celui-ci dans la notice d'information) ; efficacité thérapeutique ou au contraire absence d'efficacité ; analyse de laboratoire trahissant la présence du produit dans l'organisme (variation des transaminases hépatiques) ; modifications physiques (lipodystrophie : événement indésirable de l'utilisation de la trithérapie anti-VIH).

La levée d'aveugle peut être volontaire et cela correspond à une possibilité protocolaire, laissée à la discrétion de l'investigateur, nécessitant néanmoins le respect d'une procédure d'urgence adéquate. Il s'agit ici de dévoiler partiellement le code de randomisation. La connaissance du produit peut être nécessaire pour traiter un patient en cas d'événement indésirable grave et inattendu. Cette connaissance doit être nécessaire au bon traitement du sujet voire à l'administration d'un antidote. La levée d'aveugle permettra en pareil cas de déterminer l'imputabilité de l'événement au produit étudié (l'incriminer ou le mettre hors de cause). A cette fin, l'investigateur (et/ou le pharmacien hospitalier) dispose dans le classeur investigateur (*Investigator Site File*) d'enveloppes de décodage (une par bloc ou patient). L'IVRS (*Interactive Voice Responder System*) dispose d'une fonctionnalité qui permet, moyennant la connaissance des codes de sécurité, de décoder un patient ou un bloc. Le centre régional antipoison

devrait également disposer de ces moyens dès lors qu'il y a dispensation de traitement à l'essai dans un usage ambulatoire.

Bien sûr la levée d'aveugle globale n'intervient que le plus tard possible dans l'essai et après le gel de la base de données. La liste de randomisation devrait être conservée par un tiers assermenté, comme un huissier en France, ainsi pourrions-nous parler de triple aveugle car ni le patient, ni l'investigateur, ni le promoteur ne peuvent avoir accès au code, lui-même généré par une machine.

Essai en groupes parallèles

C'est la forme la plus habituelle qui repose sur le principe d'homogénéité des groupes acquise par le tirage au sort (randomisation). Son inconvénient est la variabilité intersujet. La constitution des groupes est faite le plus souvent par tirage au sort (essai randomisé) dans deux ou plusieurs bras d'effectifs comparables. Les groupes différents de patients sont suivis simultanément pendant une durée déterminée. Chaque groupe reçoit un traitement (à l'étude, comparateur ou adjuvant c'est-à-dire un régime alimentaire, une prise en charge psychologique...) ou un *placebo*. Il est nécessaire d'avoir des groupes conséquents pour une conclusion statistique robuste.

Les essais en groupes parallèles sont largement utilisés dans les essais de phase II et de phase III.

Un sous-type d'essai en groupe parallèle est rendu de plus en plus fréquent par les technologies de l'information. Il s'agit des études séquentielles de groupe dans lesquelles les analyses intermédiaires sont fréquentes, voire quotidiennes. On aboutit alors à la technique dite de « préférence au gagnant » (*play the winner*). Dans ce schéma, au fur et à mesure de l'avancement du recrutement, tout nouveau patient a des chances supérieures de recevoir le traitement le plus efficace (par biais volontaire de la randomisation). Cette démarche, à l'évidence, renforce le respect de l'éthique en suivant la diminution de l'équipose clinique. De plus elle apporte une réponse rapide en diminuant le nombre de sujets exposés et par voie de conséquence, abaisse le coût de l'étude.

Essai en «cross-over» ou essai croisé

Il s'agit du plan expérimental d'un essai clinique comparatif. Tous les sujets de l'essai passent par les mêmes périodes de traitement : le sujet est « son propre témoin ». Le même sujet sera exposé aux différents traitements ou aux différentes doses des traitements de l'essai.

L'essai croisé est randomisé lorsque l'ordre des périodes de traitement est tiré au sort pour chaque sujet.

Essai d'équivalence

L'essai d'équivalence est un essai comparatif qui vise à montrer que deux traitements sont équivalents. Il s'agit de montrer que le nouveau médicament B n'est pas inférieur en efficacité au médicament de référence A.

La «zone d'équivalence» détermine les limites maximum tolérées de fluctuation de l'effet d'un médicament. Connaissant la zone d'équivalence du médicament de référence A, on admet l'équivalence entre A et un autre médicament B, si les effets de B sont compris dans la zone d'équivalence de A.

Essai de différence ou essai de supériorité

C'est une organisation dans laquelle tous les patients reçoivent tous les traitements. Il se situe dans le champ de l'essai comparatif et vise à montrer que deux traitements sont significativement différents ou que l'un est supérieur à l'autre en terme d'efficacité ou de tolérance. La différence intra-sujet est alors perceptible elle s'oppose donc en cela de l'organisation en groupes parallèles qui analyse la différence inter-individuelle. Le nombre de sujets nécessaires sera moindre.

Il convient de préciser dans les hypothèses de l'essai quelle est l'importance de la différence que l'on souhaite mettre en évidence et quelle doit être la puissance statistique de l'essai pour montrer cette différence (si elle existe).

Les sorties d'étude dans ce schéma sont très préjudiciables à l'équilibre d'ensemble de l'analyse statistique. D'autre part l'effet rémanent (*carryover effect*) du traitement antérieur, vient la biaiser.

Procédure PROBE

Méthodologie d'essai clinique appelée : «Prospective Randomized Open Blinded Endpoint» (PROBE).

L'essai PROBE est un essai clinique comparatif en ouvert mais dans lequel la mesure du critère principal d'efficacité est réalisée par un investigateur en aveugle, c'est à dire qui n'est pas au courant du groupe auquel le patient a été affecté ou du traitement que le patient reçoit.

Finalités des différents essais cliniques	PHASE
Influence de l'alimentation	1
Biodisponibilité absolue	1
Bioéquivalence	1
Bilan d'excrétion	1
Induction enzymatique chez l'homme	1
Optimisation galénique pour le développement	1
Exploration galénique en recherche	1
Polymorphisme génétiques et différences ethniques	1
Insuffisants hépatiques	1
Interactions physiopathologiques (maternité, ménopause, brûlé, obèse, diabète...)	1
Interactions médicamenteuses	1/4
Insuffisants rénaux (essai de tolérance sur population sensible)	1
Linéarité des paramètres de pharmacocinétique (PK)	1
Pharmacodynamie – mécanisme d'action	1
Profil pharmacocinétique	1
Tolérance doses répétées	1
Tolérance dose unique croissante	1
Sujets âgés	1/2A
Effet sexe	1/2A
Recherche d'activité	2A
Coût bénéfice (Cost benefit)	3/3B/4
Recherche de dose (dose finding ou dose ranging)	1/2A/2B
Recherche du schéma thérapeutique (Dose frequency)	1/2A/2B
Etude comparative d'efficacité	3/3B
Etude non comparative d'efficacité	2A/3
Tolérance à long terme comparative	3/3B/4
Tolérance à long terme non comparative	4
Qualité de vie (quality of life)	3/4
Survie (Survival)*	3/4

*A ne pas confondre avec surveys

Schéma adaptatif d'essai

L'essai adaptatif en recherche clinique est à considérer comme une voie possible pour réduire la durée d'exposition des patients à l'essai ainsi que leur nombre, nécessaire à découvrir, développer et démontrer les bénéfices d'une nouvelles entité pharmacologique.⁸³ Le schéma adaptatif autorise la modification de l'essai et/ou des méthodes statistiques durant la phase active de l'essai. Et cela sans altérer la validité et l'intégrité de l'étude clinique. Ces modifications font suite à une analyse intermédiaire (et programmées par le protocole) des données. Elles peuvent se faire en ouvert ou en aveugle. Cette démarche protocolaire aura bien sûr été acceptée *a priori* par les autorités compétentes. Maintenir la validité de l'étude consiste essentiellement à fournir une inférence statistique correcte tout en diminuant les risques de biais (nous revenons sur des notions clés de statistique plus loin dans ce chapitre).

Les principaux types de plans adaptatifs

La Randomisation adaptative (Adaptive randomization design) : dans un tel essai adaptatif la randomisation est ajustée à chaque étape intermédiaire afin d'augmenter la probabilité pour un patient d'être randomisé vers le bras de traitement le plus efficace (procédure dite « play the winner »). Par abus de langage, on pourrait dire que la randomisation est volontairement biaisée, ou encore que nous sommes en présence d'un « hasard orienté ». Ces procédures d'allocation complexes s'appuient sur des algorithmes et des machines de type IVRS (Interactive Voice Responder System) ou (Web Responder System) qui sont des outils interactifs qui fournissent les codes de randomisation aux centres d'investigation tout en maintenant l'équilibre par bloc de l'essai, à tout moment. Ceci est décrit par la figure 1 décrivant ce que serait un tirage au sort biaisé de la sorte dans une urne : dans laquelle seraient ajoutées (en cours de tirage) des balles noires ou blanches en fonction de la réponse au traitement mais aussi en attribuant tel ou tel traitement en fonction de la couleur des balles après tirage.

83. Maca, B. D. (2006). Adaptive Seamless phase II/III designs - Background, Operational Aspects and Examples. *Drug Information Journal* , 463-473.

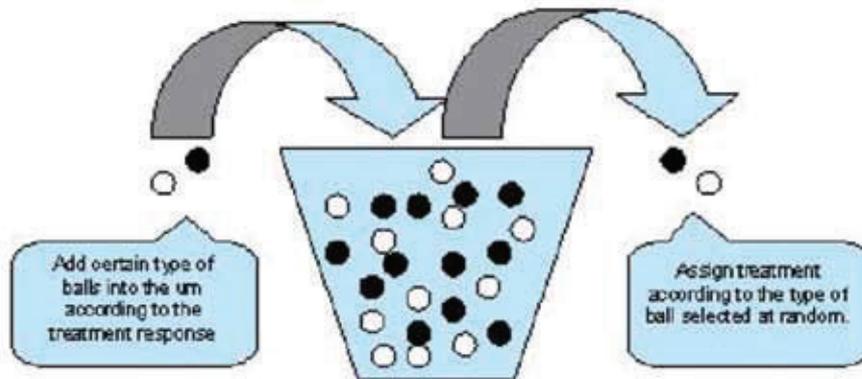


Figure 1 : Response-adaptive randomization⁸⁴

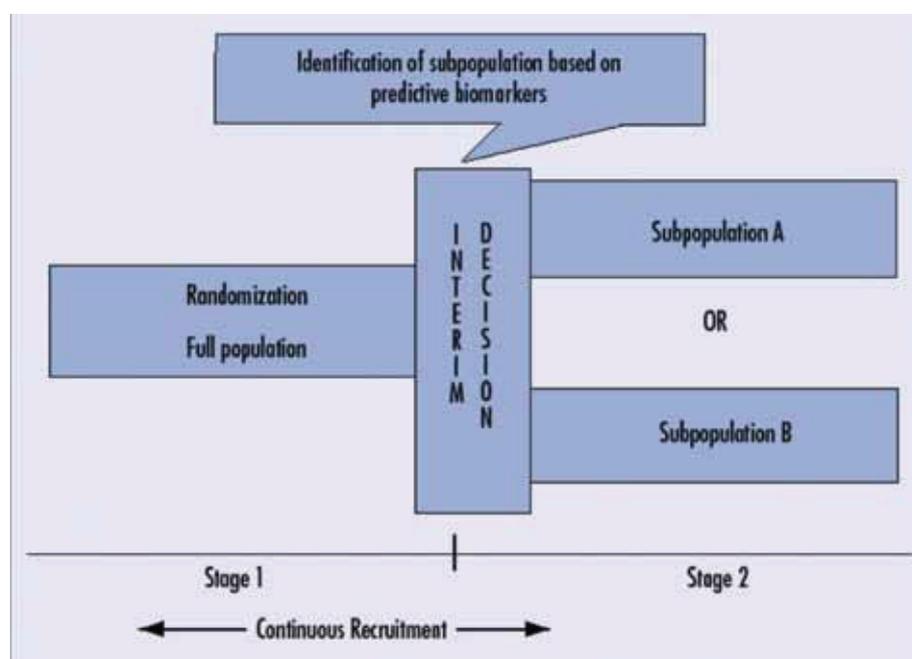
L'Essai séquentiel par groupe et arrêt précoce (Group sequential design) : ce type d'essai permet de stopper prématurément l'étude en cas de problème de tolérance, d'un manque d'efficacité ou d'une efficacité avérée à la faveur d'une analyse intermédiaire. Cette adaptation est la plus répandue notamment dans les études de phase II et III. Cet arrêt répond donc à des impératifs de sûreté ou d'éthique. De sûreté car en cas de SUSAR par exemple il convient de ne pas exposer de nouveaux patients avant de maîtriser le risque qu'un tel événement se reproduise (événement qui peut en outre stopper le développement du produit). D'éthique, car lorsqu'il est démontré un avantage très significatif du traitement testé par rapport au *placebo* ou au traitement de référence il convient d'en faire bénéficier l'ensemble des patients. Pour le dire de façon plus pédante, l'équipoïse est alors rompue et par voie de conséquence la nécessité de l'essai disparaît (voir plus haut) : car pas d'incertitude, pas d'essai. En suivant ce même raisonnement, tout en étant moins radical, il est envisageable d'adapter la taille de l'échantillon (*Sampler size ré-estimation design*). Car les résultats des analyses intermédiaires permettent d'adapter la taille de l'échantillon de façon à obtenir la puissance statistique nécessaire à déterminer l'efficacité du traitement.

84. Chow, Chang. (2008). Adaptive design methods in clinical trials - a review. Orphanet Journal of Rare Disease.

Adaptation par évaluation continue de la dose (Adaptive dose finding ou Dose Ranging) :

Ce type d'essai est l'apanage des essais de phase I (Cf Tableau des types d'essais plus haut dans ce chapitre) et des phases précoces du développement clinique afin d'identifier la dose maximale tolérée et par la-même la « fenêtre thérapeutique ».

Essai adaptatif basé sur l'utilisation d'un marqueur biologique (Biomarkeradaptive design) :



Utilisation d'un biomarqueur [MACA]

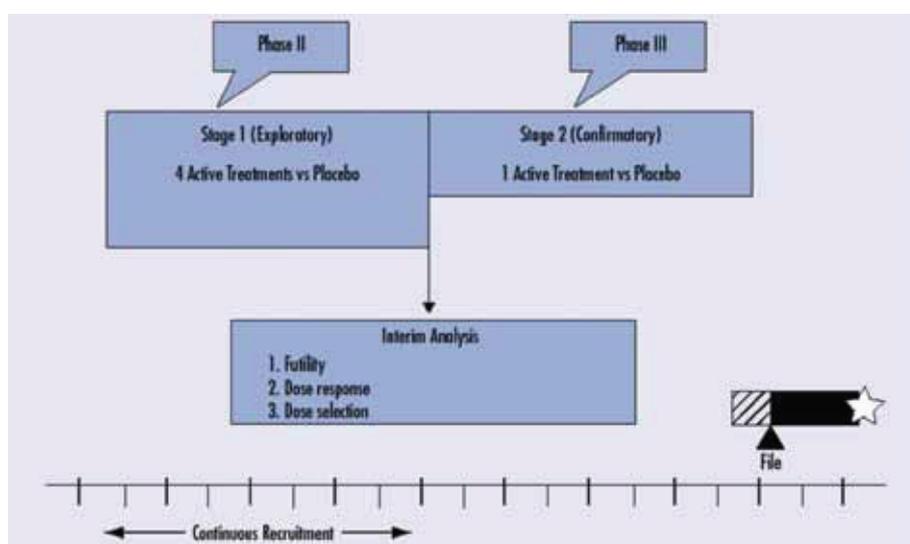
Le déroulement de l'essai dépend de la réponse à des biomarqueurs liés à une pathologie tel que des marqueurs génétiques (cas de l'oncologie/ réponse prédictive à une chimiothérapie ciblée).

Ce type d'essai permet de : déterminer la population de patients cibles pour lesquels le traitement a le plus d'efficacité ; d'observer la progression de la maladie ; de diagnostiquer précocement la maladie ; de développer une « médecine personnalisée ».

Modification de l'hypothèse initiale (Adaptive-hypotheses design) :

L'hypothèse initiale est dans ce cas modifiée en cours d'essai à la faveur d'une analyse intermédiaire. Dans ce cas, peuvent être changés le type de schéma d'essai (voir plus haut), le critère principal et/ou les critères secondaires, l'ordre des priorités dans les critères pouvant ainsi être modifié. L'idée maîtresse dans ce cas-ci est de donner la meilleure chance à la meilleure hypothèse. La dilution des effectifs dans les différents bras parallèles et/ou successifs peut diminuer la puissance statistique, cela est à considérer et à surveiller.

L'Essai combiné de phase II/III (Seamless phase II/III design)⁸⁵ :



Essai Combiné Phase II – Phase III [MACA]

Dans un essai combiné, le recrutement des patients se poursuit d'une phase à l'autre, sans interruption et sur la base de résultats d'analyses intermédiaires. Ce qui permet d'optimiser le nombre des patients et des observations cliniques. Un seul protocole (continu) est donc nécessaire, sa productivité (coûts, délais, qualité) est plus élevée que celle de la somme de deux essais consécutifs de phase II puis III.

85. Maca, B. D. (2006). Adaptive Seamless phase II/III designs - Background, Operational Aspects and Examples. Drug Information Journal , 463-473.

L'avantage éthique des essais adaptatifs

En limitant l'exposition aux risques de nouveaux patients, en augmentant leur chance de bénéficier du meilleur traitement (par l'orientation de la randomisation avec la stratégie « play the winner »), en stoppant prématurément un essai dangereux, inutile ou répétitif, ces essais nous semblent aller dans le sens de la limitation de l'empreinte éthique. En ce sens, ils correspondent à l'émergence (avec l'apport des technologies de l'information et de la communication) d'un développement clinique durable.

Les risques des essais adaptatifs

Le risque de rupture de l'aveugle est augmenté par les analyses intermédiaires. Ces dernières doivent être réalisées par des comités réellement indépendants (du promoteur et des investigateurs) et si possible en aveugle. Le maintien de l'aveugle peut nécessiter la création de deux comités qui ne communiquent pas entre-eux, l'un ayant les résultats mais pas les codes et inversement.

Etudes avec témoins historiques (méta-analyse, étude de registre)

Ces études se développent avec l'émergence des technologies de l'information qui permettent d'utiliser des patients préalablement traités en d'autres temps et d'autres lieux. La méta-analyse des données est conditionnée à la fiabilité de celles-ci. Le nombre de sujets à recruter est réduit et la facilité d'inclusion augmentée par l'absence d'un groupe placebo, les coûts en sont modestes. Les sources de biais sont multiples, c'est pourquoi elles seront utilisées dans des cas spécifiques qui ne permettent pas d'envisager d'autres types de tests.

Approche Bayésienne des essais cliniques⁸⁶

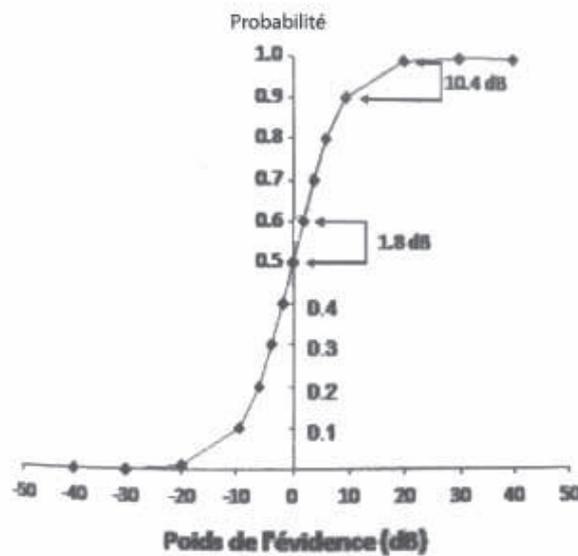
L'approche bayésienne en recherche clinique se distingue de l'approche fréquentiste. Celle-ci, basée sur le hasard (qui imprègne largement les essais contrôlés actuels), donne plus d'influence aux essais quantitatifs. En effet, dans l'approche fréquentiste, la probabilité des résultats observés peut être due au seul hasard.

86. Boles J-M, David P. *La finalité de la recherche médicale : vers un arrondissement de l'être humain ?* - Les carnets de l'espace éthique de Bretagne occidentale, 2010 – p.90-92 – Sauramps Médical. Isbn : #9782 84023 714 3.

Dans l'approche bayésienne, la valeur prédictive positive mesure la probabilité que l'effet du traitement soit réel.

D'une façon générale, si la probabilité est faible, la quantité d'information à recueillir est importante (la quantité d'information pour approcher la certitude augmente de manière exponentielle, le nombre de patients recrutés avec elle) afin que la probabilité a posteriori (valeur prédictive positive) soit proche de 1 (qui est la probabilité certaine que le traitement est efficace).

Le poids de l'évidence de l'essai se mesure en déciBans (dB) : la relation entre le poids de l'évidence et la probabilité n'est pas linéaire, mais exponentielle comme le montre la courbe ci-après.



Relation entre probabilité et poids de l'évidence.

L'approche bayésienne intègre une once de subjectivité (définition de la probabilité a priori, c'est-à-dire avant même le démarrage de l'essai) qui s'appuie sur les résultats des études pré-cliniques ainsi que de la croyance (Paradigme du Traitement Dogmatique de l'Information) de l'investigateur dans les mécanismes d'action, croyance sous-tendues par son expérience personnelle (evidence based medicine).

Notons ici la différence entre l'équipoise clinique collective (consensus d'experts) et personnelle (croyance de l'investigateur, basée sur le principe d'incertitude)⁸⁷.

87. Berry DA, Bayesian clinical trials. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006;5:27-36.

Dans le futur, la méthode bayésienne couplée avec des systèmes d'informations puissants, eux-mêmes adossés à des bases de connaissances médicales étendues, permettra une approche plus qualitative et informative des essais et études cliniques. Osons penser, que ces méthodes, et l'algorithme de Bayes ⁸⁸, permettent de « rationaliser » et « scientiser » l'intuition du chercheur (mesure de fiabilité d'un raisonnement de type abductif ⁸⁹).

Les essais sur les dispositifs médicaux [évocation du règlement européen]

Le dispositif médical ou «Device» est défini par l'article L. 665-3 code de la Santé Publique :

C'est un produit d'origine ni humaine ni animale et qui se définit comme tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap, d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, de maîtrise de la conception et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

L'accessoire est tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif

Dispositif Médical (DM) destinés au diagnostic in vitro : « tout réactif, produit réactif, ensemble, instrument, appareil ou système utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen des échantillons provenant du corps humain dans le but de fournir une information

88. Le lecteur probablement équipé d'un smartphone, se doute t'il que la reconnaissance des mots sur son clavier virtuel, ou que la reconnaissance vocale qui permet de lancer un appel, voir même de dicter du courrier repose sur le théorème de Bayes ? Le révérend Bayes eut-il pu lui-même imaginer cela au XVIII^{ème} siècle ?

89. En épistémologie, l'abduction ou inférence de la meilleure explication est un mode de raisonnement. Elle consiste, lorsque l'on observe un fait dont on connaît une cause possible, à conclure à titre d'hypothèse que le fait est probablement dû à cette cause-ci. L'abduction est communément admise, avec la déduction et l'induction, comme l'un des trois types majeurs d'inférence. C'est une forme de raisonnement utilisé dans le processus de découverte par sérendipité (qui est l'aptitude consistant, lorsqu'on trouve une chose en en cherchant une autre, à discriminer que ce que l'on a trouvé est plus important que ce que l'on cherchait).

concernant des états physiologiques ou des états de santé ou de maladie ou d'anomalie congénitale ».

DM destiné à des investigations cliniques : tout dispositif destiné à être mis à la disposition d'un médecin dûment qualifié en vue de faire l'objet des investigations et effectuées dans un environnement clinique adéquat

Les Classes de dispositifs médicaux sont définies selon deux critères principaux, la durée de contact avec le corps et le degré d'invasivité. Ainsi les dispositifs de classe 3 sont généralement en contact avec les vaisseaux sanguins et le système nerveux central et pour une durée indéterminée :

- **classe de risque I** faible degré de risque,
- **classe de risque II a** degré moyen de risque,
- **classe de risque II b** potentiel élevé de risque,
- **classe de risque III** potentiel très sérieux de risque,
- **DMIA** - implantés en totalité ou en partie dans le corps humain - dépendent d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps ou la pesanteur.

Les essais de dispositifs médicaux permettent au fabricant d'obtenir le Marquage CE qui est l'équivalent de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

La Réglementations applicables aux dispositifs : 90/385/CE ; 93/42/CE ; Norme ISO 14155-2011.

Quelques considérations statistiques⁹⁰

Distributions

Pour étudier les distributions usuelles, il est utile d'évoquer la Loi de Bernoulli qui décrit mathématiquement la distribution binomiale (ou discrète). Partant d'une variable aléatoire X , qui prend les valeurs $\{0, 1\}$ avec les probabilités :

$$p = P(X = 1) \text{ et } q = P(X = 0) = 1 - p$$

Elle nous dit qu'une telle variable aléatoire s'associe à toute expérience à deux issues.

La Loi binomiale modélise la répétition de N épreuves de Bernoulli indépendantes où :

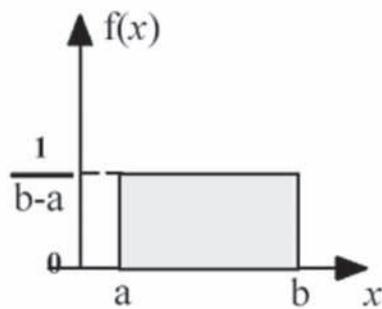
k équivaut à k succès parmi N tirages ; chaque succès a une probabilité égale à $p^k q^{N-k}$; il ya a C_N^k réalisations possibles, soit :

$$P(x=k) = C_N^k p^k q^{N-k} = \frac{N!}{k!(N-k)!} p^k q^{N-k}$$

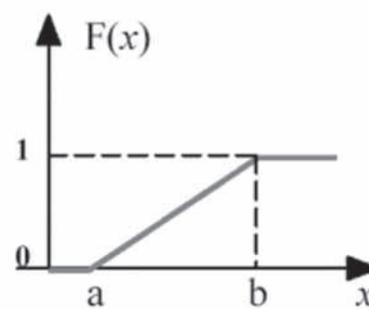
N équivaut à N succès, donc :

$$P(x = N) = p^N$$

Cette loi se rapportant à une variable aléatoire discrète, on appelle cette distribution la distribution binomiale et C_N^1, C_N^2, \dots les coefficients binomiaux.



Fonction de densité de probabilité



Fonction de répartition

90. Régis Beuscat, Biostatistique, programme licence PCEM/PCEP.

Loi de Poisson ⁹¹

La loi de Poisson découverte au début du XIX^{ème} siècle par le magistrat français Siméon-Denis Poisson s'applique souvent aux phénomènes accidentels où la probabilité p est très faible ($p < 0,05$). Elle peut également dans certaines conditions être définie comme limite d'une loi binomiale.

On appelle processus poissonnien (ou processus de Poisson), le modèle probabiliste des situations qui voient un flux d'évènements se produire les uns à la suite des autres de façon aléatoire (dans le temps et dans l'espace), obéissant aux conditions suivantes :

- la probabilité de réalisation de l'évènement au cours d'une petite période ou sur une petite portion d'espace Δt est proportionnelle à Δt soit $p\Delta t$,
- elle est indépendante de ce qui s'est produit antérieurement ou à côté,
- la probabilité de deux apparitions sur le même Δt est négligeable.

Ainsi, des évènements qui se réalisent de façon aléatoire comme des pannes de machines, des accidents d'avions, des fautes dans un texte, peuvent-elles être considérés comme relevant d'un processus poissonnien. Cette loi peut-être utilisée pour comprendre des accidents iatrogéniques, des évènements indésirables rares.

Distribution de Poisson

$$P(x = k) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}$$

pour $k \in \mathbb{N}$ (k entier) et où λ est la constante de Poisson.

De Poisson (loi de Poisson) évoquée plus haut en lien avec la probabilité de détection d'évènements indésirables rares. Distribution de Poisson (discrète).

Distribution normale (ou de Laplace-Gauss) ou encore continue

On parle de loi normale lorsque l'on a affaire à une variable aléatoire continue dépendant d'un grand nombre de causes indépendantes dont les effets s'additionnent et dont aucune n'est prépondérante (conditions de Borel). Cette loi acquiert sa forme définitive avec Gauss (en 1809) et Laplace (en 1812). C'est pourquoi elle porte également les noms de : loi de Laplace, loi de Gauss et loi de Laplace-Gauss.

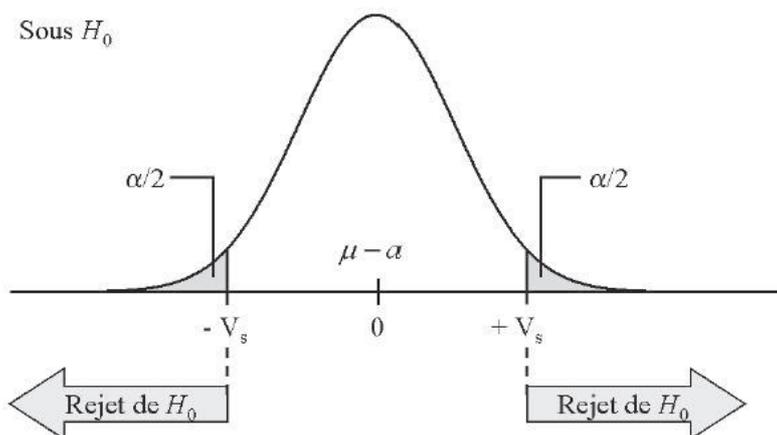
91. D. Mouchiroud – *Cours de Mathématiques : Outils pour la Biologie* – Deug SV1 – UCBL (5/10/2002).

Uniformité

Une distribution de probabilité suit une loi uniforme lorsque toutes les valeurs prises par la variable aléatoire sont équiprobables. Si n est le nombre de valeurs différentes prises par la variable aléatoire. Dans l'exemple trivial (ainsi qu'au Trivial Pursuit d'ailleurs) du lancement de Dé, la probabilité d'obtenir chaque face est bien de $1/6$, il y a bien équiprobabilité. On parlera également de la loi discrète uniforme qui est une loi de probabilité discrète indiquant une probabilité de se réaliser identique (équiprobabilité) à chaque valeur d'un ensemble fini de valeurs possibles.

Elle est définie par :

$$f(x) = 1/\sigma\sqrt{2\pi}.e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2}$$



L'expression $x = N(x, \sigma)$ signifie que X suit une loi normale de moyenne μ et d'écart-type σ . Il y a donc autant de lois normales que de couples (x, σ) .

Notion de puissance

C'est très simplement la probabilité de voir une différence lorsque elle existe. Elle varie en fonction du risque α , de la taille de l'échantillon, de la variance, des écarts $H_0 - H_1$.

Hypothèses

H_0 hypothèse nulle que l'on cherche à tester et H_1 , l'hypothèse est alternative.

Tests paramétriques et tests non paramétriques

La distinction paramétrique – non paramétrique est essentielle. On parle de tests paramétriques lorsque l'on stipule que les données sont issues d'une distribution paramétrée. L'hypothèse de normalité sous-jacente des données est le plus souvent utilisée, la moyenne et la variance suffisent pour caractériser complètement la distribution.

Les tests non paramétriques ne font aucune hypothèse sur la distribution sous-jacente des données.

Lorsque les données sont quantitatives, les tests non paramétriques transforment les valeurs en rangs. Lorsque les données sont qualitatives, seuls les tests non paramétriques sont utilisables.

Loi de student

La loi de Student (ou loi de Student-Fisher) est utilisée lors des tests de comparaison de paramètres comme la moyenne et dans l'estimation de paramètres de la population à partir de données sur un échantillon (Test de Student).

Méthodes Bayésiennes

C'est le révérend Thomas Bayes (1702-1761) qui est à l'origine du théorème qui porte son nom⁹².

Le théorème de Bayes est utilisé dans l'inférence statistique⁹³ pour mettre à jour ou actualiser les estimations d'une probabilité ou d'un paramètre quelconque, à partir des observations et des lois de probabilité de ces observations. L'école bayésienne utilise les probabilités comme moyen de traduire numériquement un degré de connaissance. Dans cette optique, le théorème de Bayes peut s'appliquer à toute proposition, quelle que soit la nature des variables et indépendamment de toute considération ontologique.

92. Ses travaux ont été édités et présentés à titre posthume (1763) dans un essai sur la théorie des risques (*An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances*).

93. L'inférence statistique consiste à induire les caractéristiques inconnues d'une population à partir d'un échantillon issu de cette population

En théorie des probabilités, le théorème de Bayes énonce des probabilités conditionnelles : étant donné deux évènements A et B, le théorème de Bayes permet de déterminer la probabilité de A sachant B, si l'on connaît les probabilités :

- de A ;
- de B ;
- de B sachant A.

Pour aboutir au théorème de Bayes, on part d'une des définitions de la probabilité conditionnelle :

$$P(A|B)P(B) = P(A \cap B) = P(B|A)P(A)$$

en notant $P(A \cap B)$ la probabilité que A et B aient tous les deux lieu. En divisant de part et d'autre par $P(B)$, on obtient :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$
 soit le théorème de Bayes.

Chaque terme du théorème de Bayes a une dénomination usuelle. Le terme $P(A)$ est la probabilité a priori de A. Elle est « antérieure » au sens qu'elle précède toute information sur B. $P(A)$ est aussi appelée la probabilité marginale de A. Le terme $P(A|B)$ est appelée la probabilité a posteriori de A sachant B (ou encore de A sous condition B). Elle est « postérieure », au sens qu'elle dépend directement de B. Le terme $P(B|A)$, pour un B connu, est appelé la fonction de vraisemblance de A. De même, le terme $P(B)$ est appelé la probabilité marginale ou a priori de B ⁹⁴.

94. Source Wikipedia, consulté le 01/08/2013.

CONCLUSION

L'évaluation d'un produit de santé, selon une méthode reconnue, est un impératif catégorique. Le recours à l'essai est donc scientifiquement indispensable, bien qu'éthiquement délicat. L'ensemble des données obtenues au cours de l'évaluation est agrégé dans le module V du dossier CTD. Au plan réglementaire, le processus d'évaluation doit aboutir au précieux sésame, l'AMM (le marquage CE dans le cas du DM) qui est aujourd'hui la finalité de la collecte d'informations dans le développement clinique.

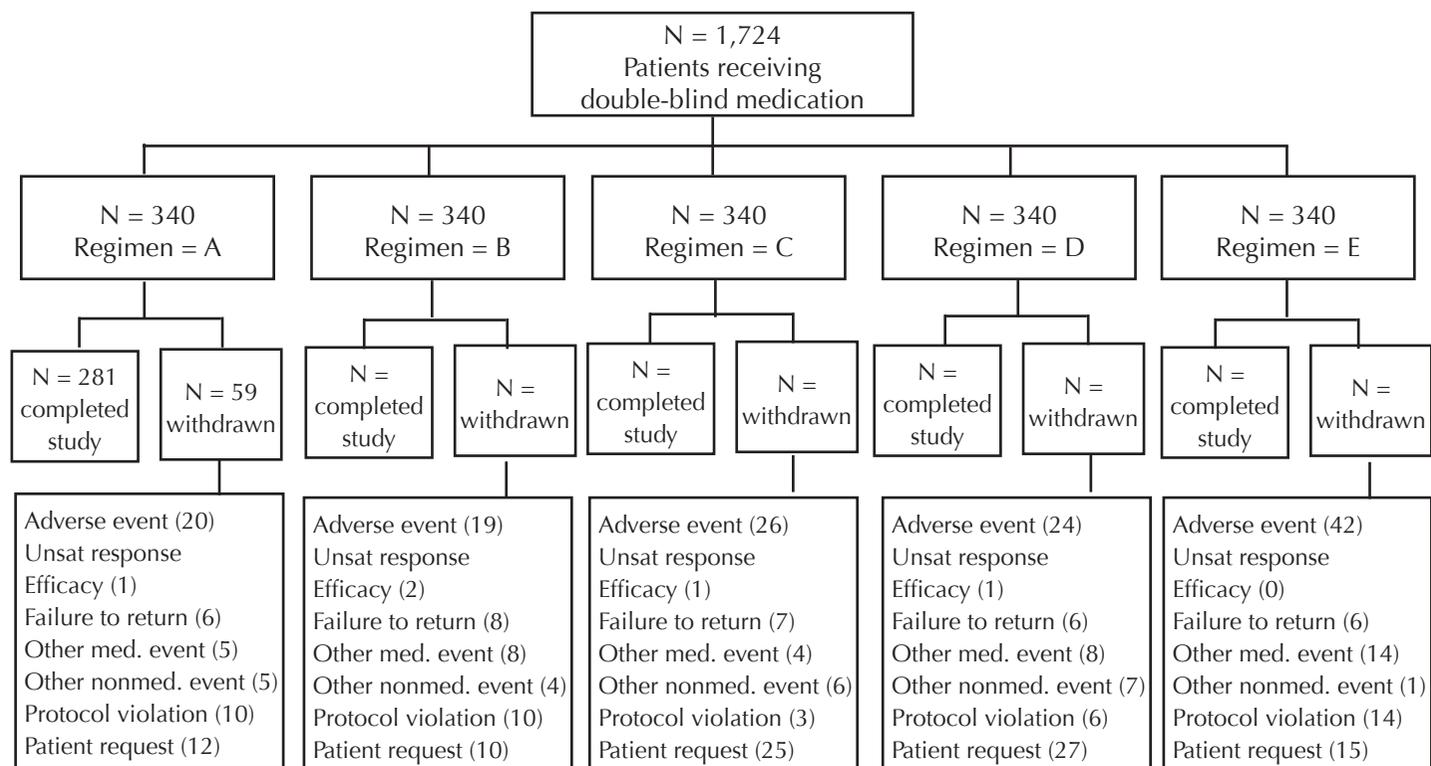
La question de la preuve d'efficacité est devenue centrale dans la définition des traitements « *qui marchent* », utilisés et remboursés dans un contexte général de maîtrise des coûts. Le « *golden standard* » dans l'efficacité est et reste le sacrosaint essai randomisé contrôlé, bien que nous sachions aujourd'hui que des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés (de haute qualité) ont une puissance statistique supérieure. L'efficacité ainsi démontrée, s'applique à un échantillon de population, par l'étude d'une médiane ou d'une moyenne, cela ne dit pas de l'effet réel prédictible sur un patient (qui plus est non sélectionné). D'autre part, démontrer l'efficacité d'une thérapeutique, ne signifie pas que celle-ci soit « utile » en termes de santé publique .

A la décharge des fabricants, il se fait que certains paramètres liés à « l'utilité » du produit de santé sont difficiles à mesurer objectivement dans les essais et études. Car il s'agit de mesurer la Qualité de Vie liée à la Santé (qui ne se réduit pas à la résolution des maladies), c'est-à-dire évaluer les répercussions de la maladie et de son traitement, perçues par le patient dans les différentes dimensions de la vie et sur son état de bien-être physique, psychique et social. Il convient alors de « mesurer la subjectivité en santé ».

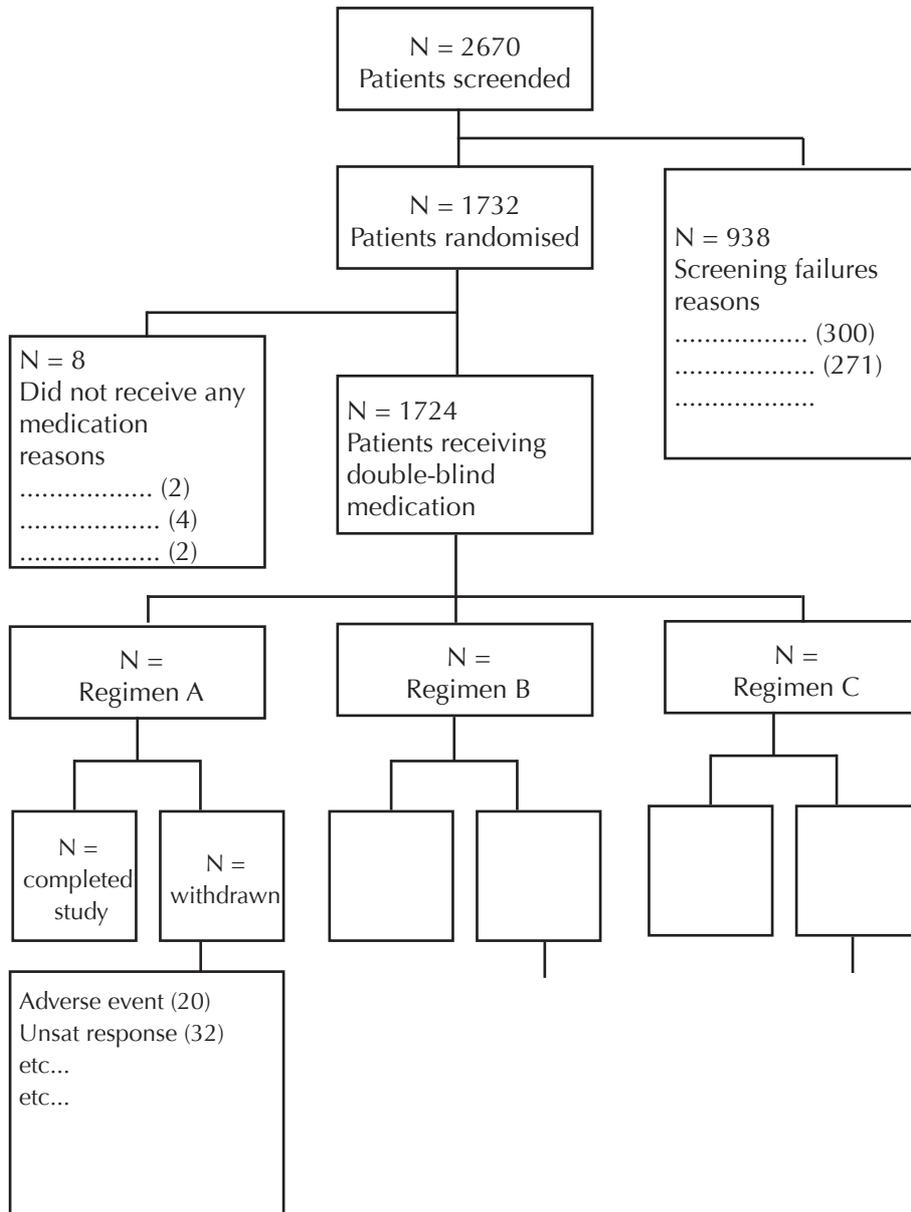
La question actuelle n'est donc pas de critiquer l'évaluation, mais plutôt de trouver des moyens de la réaliser afin qu'elle ait du sens au plan clinique et soit pertinente d'un point de vue méthodologique. Cela sera aussi un moyen de réduire l'écart qui peut se creuser entre la pratique et la recherche. Des méthodes statistiques émergentes, comme la méthode bayésienne permettent de « *scientifier* » l'intuition du chercheur (aussi médecin) en s'appuyant sur des observations cliniques subjectives (dont les questionnaires de qualité de vie de patients).

Le développement du médicament évolue et les nouveaux types de plans adaptatifs d'études et d'essais devraient conduire à une « *Tunnelisation* » de l'évaluation du produit de santé, tout au long de sa vie, et non plus seulement avant l'AMM. Les règlements récents plaident en ce sens et font écho à des accidents retentissants en répondant aux attentes des populations de patients, plus en prise aujourd'hui qu'hier avec la stratégie de soins qui leurs sont dispensés, avec en horizon, une préoccupation durable sociologiquement et budgétairement parlant : « *moins de soins, mieux de soins, plus de santé* ».

DISPOSITION OF PATIENTS



DISPOSITION OF PATIENTS



ICH FORMAT FOR A CLINICAL TRIAL PROTOCOL

International Conference on Harmonization; Good Clinical Practice The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, sites specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained in other protocol referenced documents, such as an Investigator's Brochure.

1 General Information

1.1 Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).

1.2 Name and address of the sponsor and monitor (if other than the sponsor).

1.3 Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.

1.4 Name, title, address, and telephone number(s) of the sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.

1.5 Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s).

1.6 Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable) who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator).

1.7 Name(s) and address(es) of the clinical laboratory(ies) and other medical and/or technical department(s) and/or institutions involved in the trial.

2 Background Information

2.1 Name and description of the investigational product(s).

2.2 A summary of findings from nonclinical studies that potentially have clinical significance and from clinical trials that are relevant to the trial.

2.3 Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.

2.4 Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).

2.5 A statement that the trial will be conducted in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

2.6 Description of the population to be studied.

2.7 References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.

3 Trial Objectives and Purpose

A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.

4 Trial Design

The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design should include:

4.1 A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the trial.

4.2 A description of the type/design of trial to be conducted (e.g., double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures, and stages.

4.3 A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including (for example):(a) Randomization.(b) Blinding.

4.4 A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s). Also include a description of the dosage form, packaging, and labeling of the investigational product(s).

4.5 The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any.

4.6 A description of the “stopping rules” or “discontinuation criteria” for individual subjects, parts of trial, and entire trial.

4.7 Accountability procedures for the investigational product(s), including the placebo(s) and comparator(s), if any.

4.8 Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.

4.9 The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e., no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.

5 Selection and Withdrawal of Subjects

5.1 Subject inclusion criteria.

5.2 Subject exclusion criteria.

5.3 Subject withdrawal criteria (i.e., terminating investigational product/treatment/trial treatment) and procedures specifying: (a) When and how to withdraw subjects from the trial/ investigational product treatment. (b) The type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects. (c) Whether and how subjects are to be replaced. (d) The follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment/trial treatment.

6 Treatment of Subjects

6.1 The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route/mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up period(s) for subjects for each investigational product treatment/trial treatment group/arm of the trial.

6.2 Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial.

6.3 Procedures for monitoring subject compliance.

7 Assessment of Efficacy

7.1 Specification of the efficacy parameters.

7.2 Methods and timing for assessing, recording, and analyzing efficacy parameters.

8 Assessment of Safety

8.1 Specification of safety parameters.

8.2 The methods and timing for assessing, recording, and analyzing safety parameters.

8.3 Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses.

8.4 The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.

9 Statistics

9.1 A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(es).

9.2 The number of subjects planned to be enrolled. In multicenter trials, the number of enrolled subjects projected for each trial site should be specified. Reason for choice of sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the trial and clinical justification.

9.3 The level of significance to be used.

9.4 Criteria for the termination of the trial.

9.5 Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.

9.6 Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described and justified in the protocol and/or in the final report, as appropriate).

9.7 The selection of subjects to be included in the analyses (e.g., all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluate-able subjects).

10 Direct Access to Source Data/Documents

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s) by providing direct access to source data/documents.

11 Quality Control and Quality Assurance¹² Ethics

Description of ethical considerations relating to the trial.

13 Data Handling and Record keeping

14 Financing and Insurance

Financing and insurance if not addressed in a separate agreement.

15 Publication Policy

Publication policy, if not addressed in a separate agreement.

16 Supplements

95. NDLA : à ne pas confondre avec « surveys ».

