

Essais cliniques randomisés

Prof. Christophe COMBESCURE

Unité d'Appui Méthodologique du CRC

Hôpitaux Universitaires de Genève & Faculté de Médecine

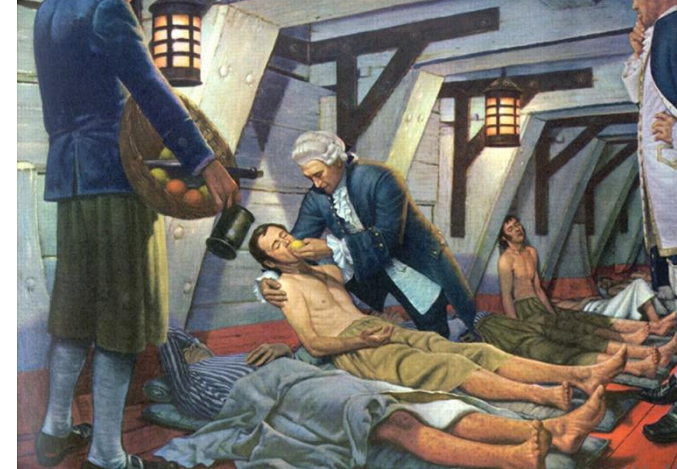
Diapositives de la Prof. Angèle GAYET-AGERON



CENTRE DE
RECHERCHE CLINIQUE



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



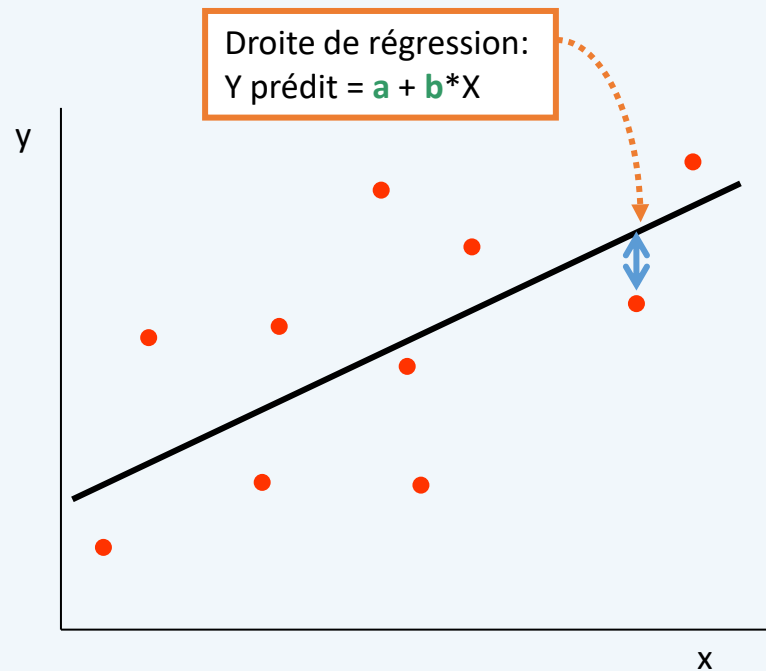
Révision: **Corrélation**

- Mesure **l'association linéaire** de 2 variables continues collectées chez les mêmes personnes
 - Association non-linéaire ne sera pas reconnue
- Mesure **symétrique**: $\text{corr}(X, Y) = \text{corr}(Y, X)$
 - Contrairement à la régression linéaire!
- **Pas d'unité**, valeurs possibles **de -1 à +1**
- 0: absence de corrélation linéaire
- **r** (calculé sur l'échantillon) est un estimateur de **ρ** (paramètre de la population)
 - On peut obtenir un intervalle de confiance pour ρ , et tester l'hypothèse $\rho=0$
- **Coefficient de détermination r^2** : proportion de variance commune à X et Y

Révision: Régression linéaire simple

- Equation de régression linéaire simple $Y = a + bX$
 - exemple de **modèle statistique**
 - relation entre **Y et X** supposée **linéaire**
 - **Y** modélisé **en fonction de X** seulement
- Ce modèle examine une association linéaire entre :
 - variable indépendante (X) (ou variable explicative)
 - variable dépendante (Y), quantitative continue (ou variable à expliquer)
- Questions de recherche:
 - est-ce que X est associée à Y ?
 - est-ce que X permet de prédire Y ?

Révision: Coefficients de régression linéaire



a et b sont choisis de sorte à minimiser la somme des écarts au carré entre les valeurs observées et prédites

a et b sont des estimateurs de paramètres correspondants α et β

On peut obtenir un intervalle de confiance pour β (ou α), et une valeur p pour l'hypothèse nulle que $\beta=0$ (ou $\alpha=0$)

Rappel: Régression linéaire multiple

- Examine les **associations linéaires** entre une variable dépendante (Y) et **plusieurs** variables indépendantes (X_1, X_2, \dots)
- En recherche clinique, ces modèles sont utilisés pour
 - Mieux prédire Y
 - Ajuster une association pour l'effet d'autres variables (cf. cours 13 sur l'ajustement)
 - Ex: ajuster l'effet de la taille sur le poids en tenant compte du genre de la personne

Objectifs de ce cours



- **Comprendre** à quoi sert un essai clinique randomisé
- Découvrir la notion de **biais**
- Pouvoir expliquer l'utilité de
 - Allocation aléatoire (**randomisation**)
 - **Placebo**
 - **Dissimulation de l'allocation** au/à la prochain-e patient-e (*allocation concealment*)
 - **Insu** (*blinding*)
 - **Pré-spécification** du critère d'évaluation principal (*outcome*, issue, critère de jugement, *endpoint*...)

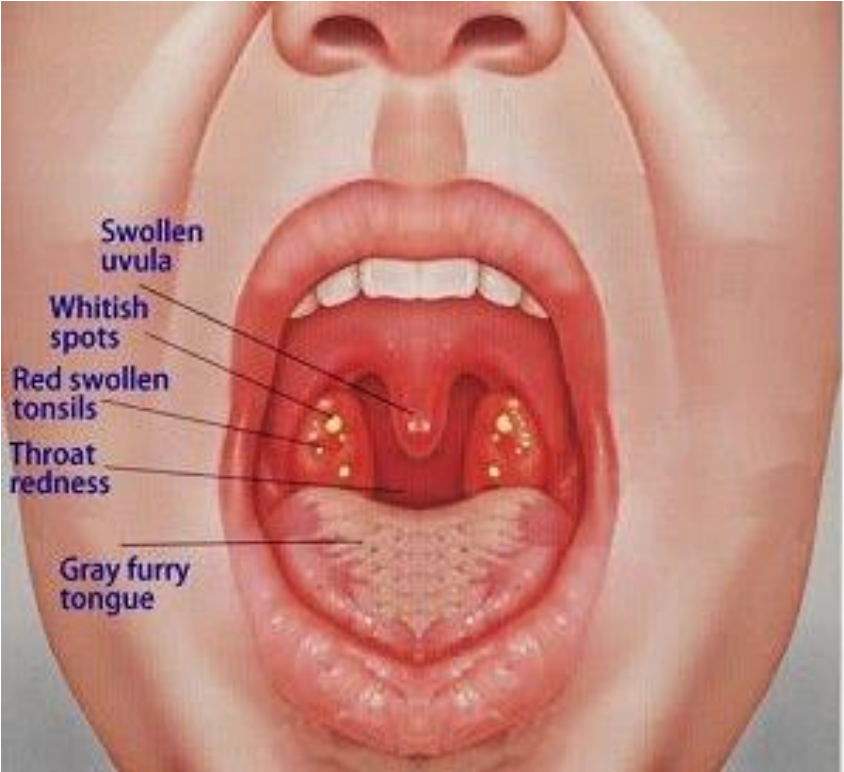


Chapitre Petrie/Sabin

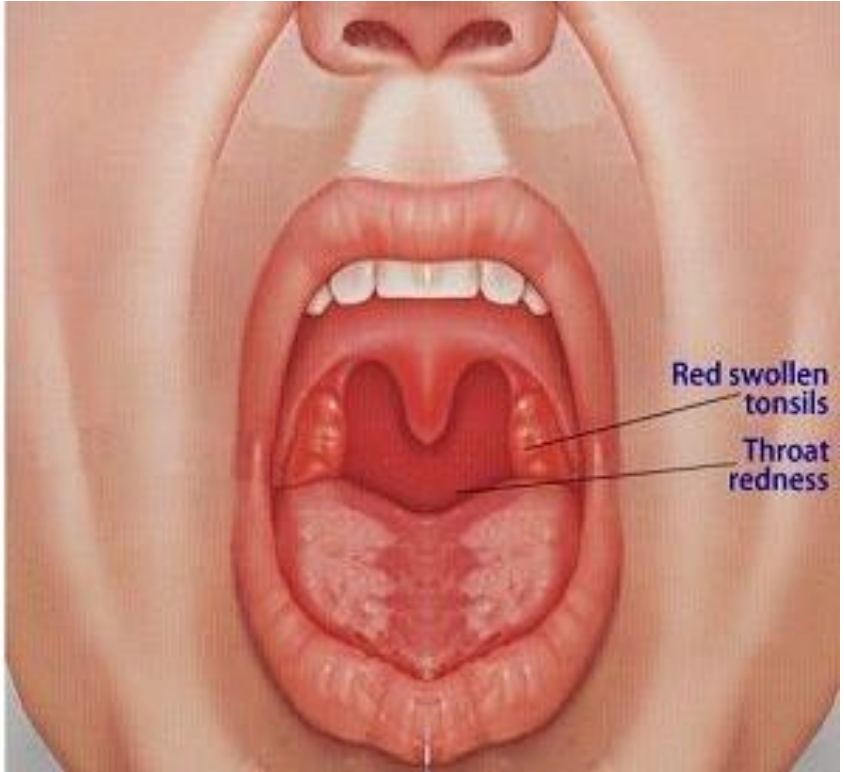
14

Exemple: pharyngite (ou angine)

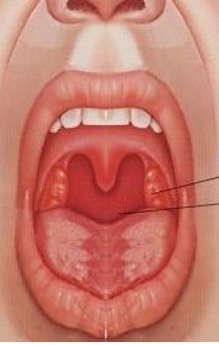
Bactérienne



Virale

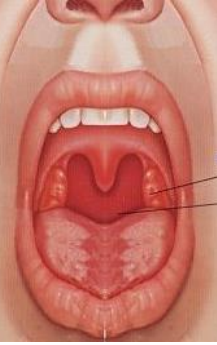


Comment traiter?



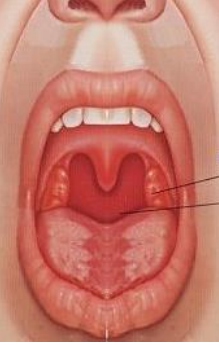
- Streptocoque groupe A (angine bactérienne)
 - Antibiotiques (pénicilline ou alternatives) (on agit sur la cause de la maladie)
 - Sinon risque de complications (infectieuses locale ou invasive, fièvre rhumatismale aiguë, cas secondaires)
- Autres causes (virus en majorité)
 - Traitement dit «symptomatique» (on agit sur les signes problématiques de maladie: douleur, difficulté à avaler/manger, etc.) = anti-douleurs notamment car aucun traitement contre les virus responsables
 - Nouvelle option envisagée: **Anti-inflammatoire stéroïdien** (dexaméthasone ou corticoïdes) ?

Scénario «Conseil d'amie»



- Vous vous réveillez un jour avec de la fièvre et un mal de gorge
- Une amie qui a passé son final vous recommande de prendre 10 mg de dexaméthasone (médicament anti-inflammatoire)
- Le surlendemain, vous allez bien mieux!
- Est-ce que le médicament vous a aidé?
 - Impossible à dire !!
 - Toutes les trajectoires de maladies individuelles sont uniques et on ne peut pas savoir si c'est le médicament qui a changé le cours des choses !

Scénario Dr Half Dex



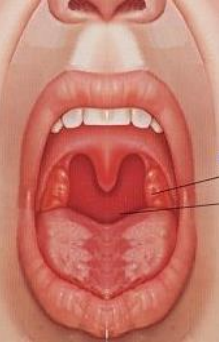
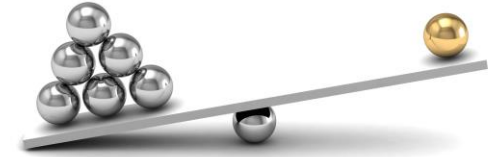
- Vous êtes médecin généraliste et avez l'habitude de prescrire 10 mg de dexaméthasone à vos patient-es qui consultent avec une pharyngite aiguë (angine)
- Vous documentez leurs symptômes à 48 heures
- En moyenne, la moitié de vos patient-es sont guéri-es à 48h
- Est-ce que le médicament est efficace?
- Est-ce que le médicament est efficace chez la moitié des patient-es?
 - Impossible à dire (même critique que le scénario «Conseil d'amie») !!
 - Ne pas tomber dans le piège «*post hoc ergo propter hoc*» ou «*Attention à ne pas confondre cause et coïncidence*»

Evaluation → comparaison



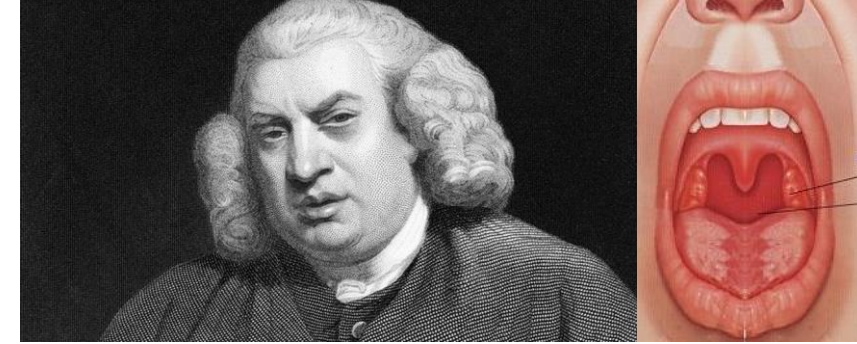
- La seule observation du-de la patient-e ne permet pas de savoir si le traitement administré a été utile...
- ...car **on ne sait pas** ce qui se serait passé **sans** ou **avec un autre traitement** !!
- Par contre, on peut savoir si un traitement est utile **en moyenne en comparant des patient-es traité-es avec des patient-es non-traité-es** (ou traité-es différemment)

Scénario Dr Kompar



- Vous décidez de prescrire 10 mg de dexaméthasone à **une partie de vos patient-es** qui consultent avec une pharyngite aiguë, ceux/celles **qui ont des signes d'inflammation plus sévère**
- **Les autres** patient-es ne reçoivent pas de dexaméthasone
- A 48 heures, la moitié des patient-es sont guéri-es dans chacun des 2 groupes
- **Est-ce que le médicament est efficace? inefficace?**
 - **Impossible à dire**, car le groupe traité a une maladie plus sévère que le groupe de comparaison !!

Scénario Dr Historix



- Vous décidez de prescrire dès maintenant 10 mg de dexaméthasone à vos patient-es qui consultent avec une pharyngite aiguë
- Pour comparaison, vous allez sortir les dossiers de patient-es traité-es pour une pharyngite l'année passée, ceux/celles qui n'ont pas eu de dexaméthasone
- Parmi les **patient-es actuel-les**, **50%** sont guéri-es à 48h
- Parmi les **patient-es de l'an passé** qui ont pu être recontacté-es, **20%** étaient guéri-es
- **Est-ce que le médicament est efficace?**

Explications possibles...?

- La dexaméthasone est vraiment efficace...
- Les patient-es de l'an passé étaient différent-es
 - Agents pathogènes différents
 - Sévérité des cas différente
 - Nouveau spécialiste ORL s'est installé dans le quartier
 - ...
- La documentation des résultats cliniques est différente
 - Seules certaines personnes sont revenues pour le suivi
 - Définition de la « guérison » différente
 - ...



(Biais de sélection)

(Biais de mesure
ou biais d'information)

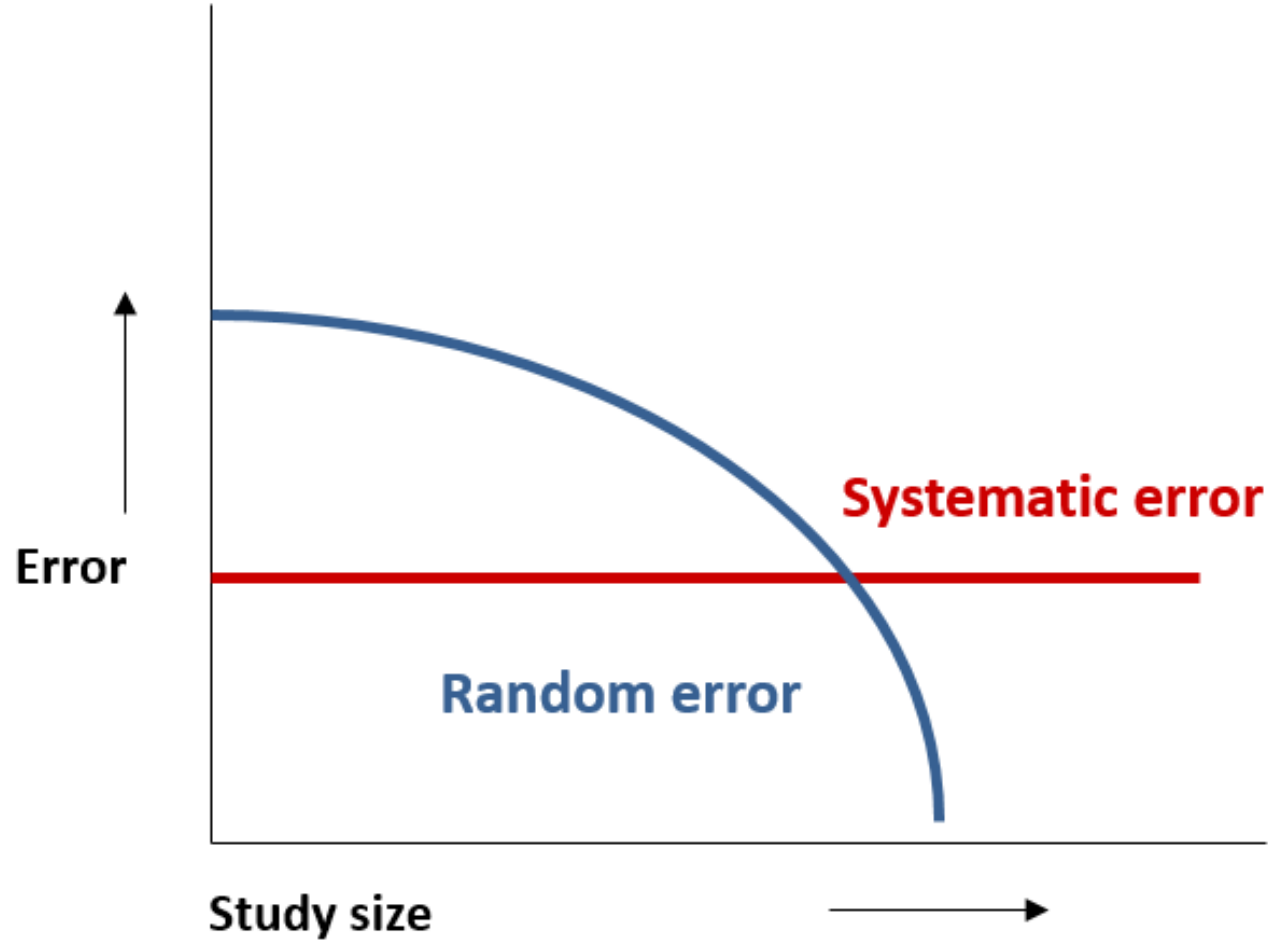
Qu'est-ce qu'un biais ?



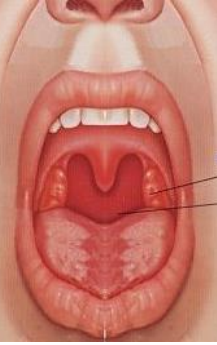
- Erreur **systematique**
 - va se reproduire si on refait les choses de la même manière
- Conséquence
 - les estimateurs biaisés ne fluctuent pas autour de la vraie valeur du paramètre, mais sont déviés vers le haut ou vers le bas
- Causes les plus fréquentes
 - Échantillon non-représentatif (**biais de sélection**)
 - Mesure incorrecte, mauvaise définition, mauvais instrument de mesure (**biais de mesure**)

- **CAVE: à distinguer de l'erreur aléatoire**
 - due au hasard
 - se surajoute à l'éventuel biais (de sélection, de mesure...)

Illustration biais versus erreur aléatoire



Pour une comparaison juste il faudrait...



- Populations de patients et patientes
- Exposées à des pathogènes
- Niveaux de sévérité de la maladie
- Maladies associées et facteurs de gravité
- Soins de base
- Méthodes de mesure (*outcomes*)

identiques

identiques

identiques

identiques

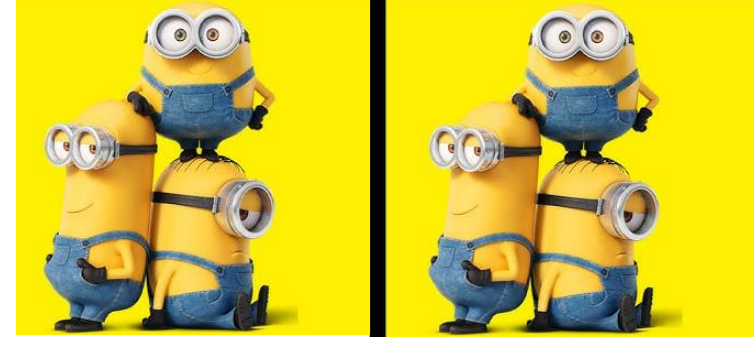
identiques

identiques

➤ Une seule **différence !!** (intervention)

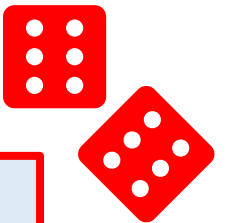
- Prise de Dexaméthasone
- Pas de prise de dexaméthasone

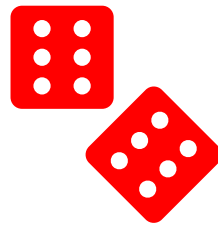
Comment rendre les groupes « identiques » ou comparables?



- De manière délibérée, par **appariement**
 - Identifier toutes les caractéristiques qui influencent l'*outcome* (p. ex. la guérison)
 - Pour chaque patient-e traité-e par A, mesurer ces variables, et trouver une autre personne identique en tous points mais qui sera traitée par B
- Limitations
 - Logistique ingérable !! (chaque être est singulier...)
 - Incomplet: on ne connaît jamais toutes les variables importantes
- Alternative: laisser faire le **hasard!**

Randomisation = attribution aléatoire de patients & patientes à des groupes





Pourquoi on randomise ?

- Pour **rendre comparables** les groupes traité & non traité en termes de facteurs de sévérité potentiels
- Ceci permet de
 - Neutraliser les différences dues aux facteurs de sévérité
 - afin d'**isoler l'effet du traitement**
- Randomisation permet de neutraliser
 - Les facteurs de sévérité connus
 - Mais aussi les facteurs de sévérité **inconnus** (ex. gène)!
- Attention:
 - Le hasard **équilibre les groupes « en moyenne »**, sur un grand nombre de répétitions
 - Dans un cas particulier on peut avoir des groupes déséquilibrés
 - Il faut **toujours vérifier** la comparabilité des groupes !!

Comment on randomise ?

- Séquence **aléatoire** générée par ordinateur
 - Liste simple
 - (ou) Liste en blocs de 4-6-8 patient-es
 - (ou) Plusieurs listes (p ex une par centre) = stratification
- Si l'essai est ouvert, dès qu'un-e patient-e est inclus-e
 - On découvre la séquence en ouvrant une enveloppe opaque numérotée chronologiquement et qui contient l'information sur le traitement à donner
 - (ou) on contacte la centrale de randomisation par téléphone ou internet qui donne le groupe
- Si l'essai est en insu, on donne le kit de traitement portant le prochain numéro, sans savoir ce qu'il contient
 - Kits préparés à l'avance en pharmacie



Quand randomiser?

- Si on est dans l'incertitude concernant l'efficacité du traitement (ça pourrait marcher, mais ça pourrait aussi ne pas marcher = équipoise clinique)
- Si on est raisonnablement sûr-es de l'absence de toxicité du nouveau traitement
- Si le gain de connaissances attendu de l'étude constitue un vrai progrès pour la société
- **On ne randomise pas**, si:
 - On sait qu'un des traitements (le nouveau ou celui de référence) est inefficace ou toxique
 - Les risques pour les participant-es sont trop élevés

Aparté éthique: a-t-on le droit de randomiser ses patient-es à volonté?

NON!

- Les soins médicaux constituent une **atteinte à l'intégrité corporelle** (substances avec effets secondaires [toxiques], usage de bistouri, etc.)...
- ...**sauf** s'ils sont donnés par un/e professionnelle qualifiée à la demande expresse du/de la patiente, dans son intérêt exclusif (= **contrat de soins**)
- **La recherche ne fait pas partie du contrat de soins**, puisqu'elle vise un bénéfice pour la société
- Toute recherche nécessite
 - Une **approbation de l'étude par la Commission d'éthique** de la recherche sur l'être humain (indépendante des investigateur-rices)
 - Une **information complète** de chaque personne sur l'étude, ses risques, ses contraintes, ses bénéfices pour la société
 - Un **choix libre et éclairé** de chaque personne de participer ou non à l'étude

Dissimulation de l'allocation future (*Concealment of allocation*)



- Procédure qui empêche de savoir quel traitement on va donner au prochain patient, **avant** son inclusion
- Sans cela, on pourrait s'arranger pour ne pas recruter un patient à bon ou mauvais pronostic dans un bras particulier (selon ses préférences)
- Ceci irait à contre-sens de la randomisation, et réintroduirait un possible biais

• **CAVE:** à distinguer de l'**insu**: dissimulation du traitement reçu, **après** randomisation

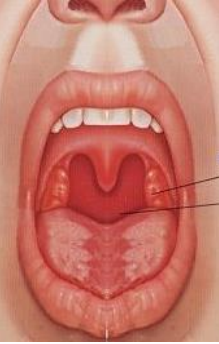
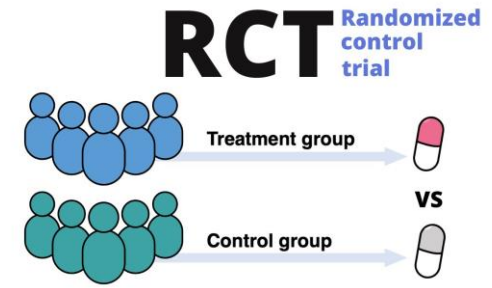
Ne sont pas des bonnes méthodes...

- Alternance simple (un sur deux...)
- Date de naissance (paire-impair)
- Première lettre du nom
- Liste aléatoire mais visible de tous et toutes...

Dans ces cas on sait à l'avance quel-
le patient-e ira dans quel groupe



Scénario du Dr Alea



- Vous décidez de faire un essai clinique randomisé et obtenez l'accord de la Commission d'éthique
- Vous recrutez des patient-es volontaires
- Vous répartissez les patient-es par tirage au sort
 - Un groupe reçoit 10 mg de dexaméthasone
 - L'autre groupe ne reçoit pas de dexaméthasone
- Vous évaluez la guérison à 48 heures chez tout le monde
- Parmi les patient-es sous traitement: 50% ont guéri
- Parmi les patient-es non-traité-es: 25% ont guéri
- Est-ce que le médicament est efficace?



A envisager...

- Les patient-es traité-es sont convaincu-es que ce super médicament doit les aider et du coup se sentent vraiment mieux
- Les patient-es sous dexaméthasone veulent faire plaisir au médecin et disent que ça va mieux même si ce n'est pas vrai, et les patient-es non-traité-es, déçu-es, disent que ça ne va pas
- Le Dr Alea, qui croit au traitement, pose les questions différemment aux patient-es des 2 groupes
- Le Dr Alea suspecte que les patient-es traité-es qui vont mal n'ont pas pris leur traitement, et les exclut de l'analyse
- Les patient-es non-traité-es vont acheter leur propre médicament en pharmacie, et ceci réduit le contraste entre les groupes

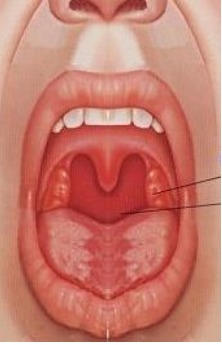
= Effet placebo

= Biais de mesure

= Biais de mesure

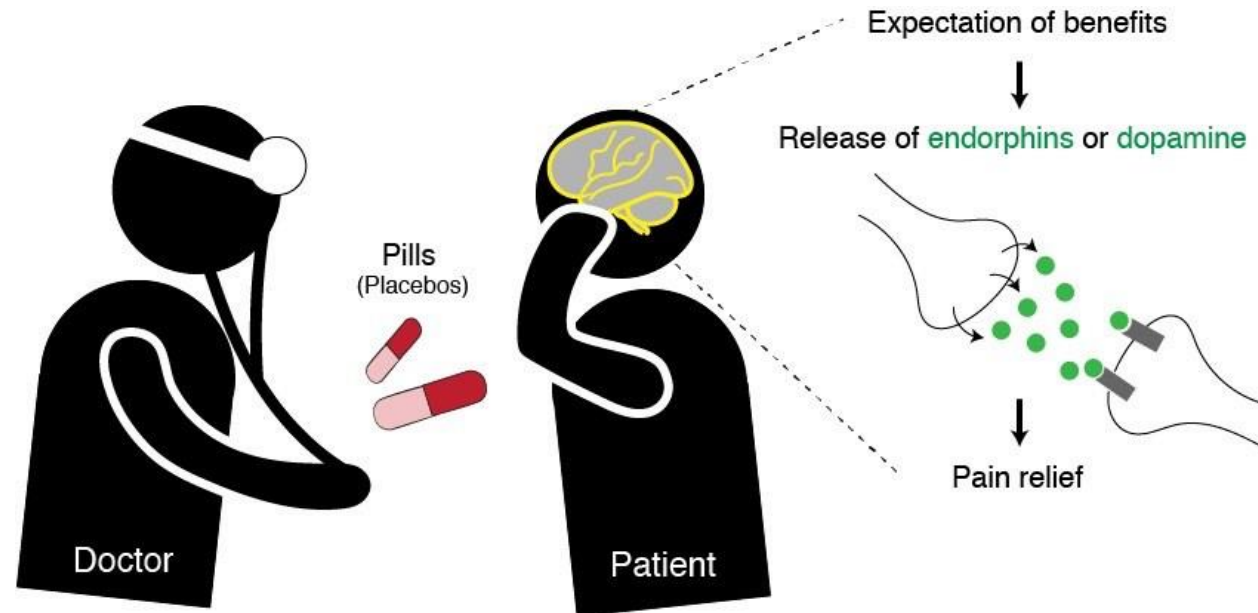
= Biais de sélection (post hoc)

= Contamination/dilution

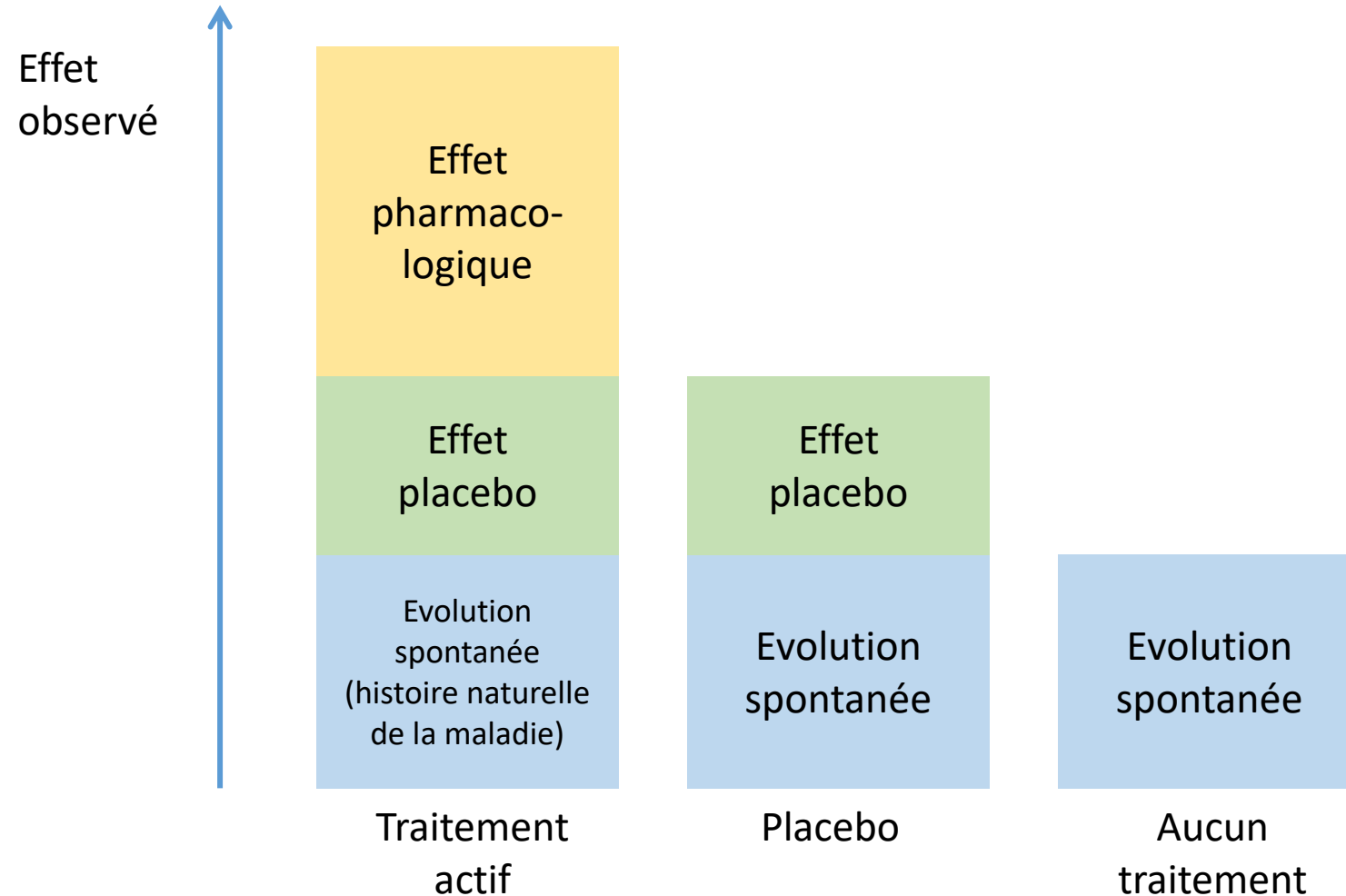


Effet placebo

- Bénéfice causé par l'attente du-de la patient-e qui pense recevoir un traitement efficace
- Effet réel ayant une base neurophysiologique

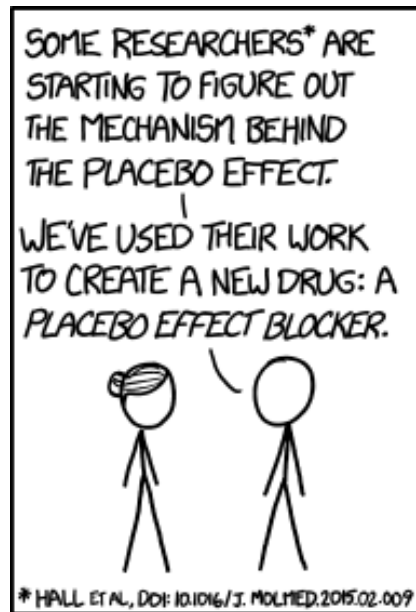


En résumé: effets du traitement

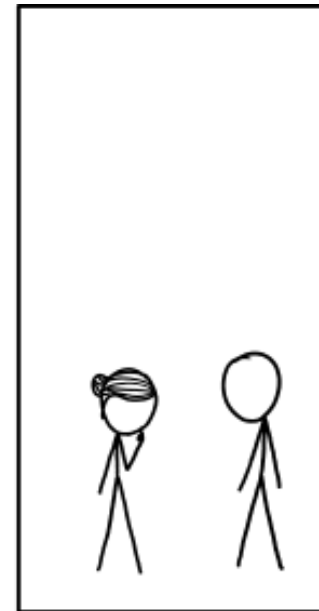


Pourquoi donner le placebo?

- 1) Pour **neutraliser l'«effet placebo»**, et mettre en évidence **le seul effet pharmacologique** du traitement actif
- 2) Pour **permettre l'insu** (*blinding*)



NOW WE JUST NEED TO RUN A TRIAL! WE'LL GET TWO GROUPS, GIVE THEM BOTH PLACEBOS, THEN GIVE ONE THE REAL PLACEBO BLOCKER, AND THE OTHER A...



Quand ne pas donner de placebo?

- Lorsqu'il existe un traitement efficace ce **n'est pas éthique**
 - Dans ce cas, on compare le nouveau traitement à l'ancien (ou traitement dit de référence)
- Quand c'est impossible ou difficile
 - Effets du traitement reconnaissables (ex: substitution héroïne)
 - Intervention manifeste: chirurgie, psychothérapie, physiothérapie, éducation, exercice, nutrition
 - Intervention informative: stratégie diagnostique
- Quand on veut évaluer un traitement dans les conditions proches de celles de la vie réelle (essais « pragmatiques »)
 - L'effet placebo fait alors partie de l'intervention évaluée

Insu (blinding)

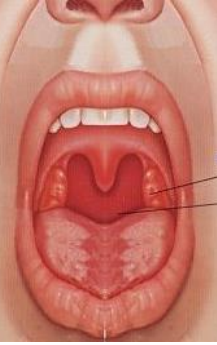
- Procédure qui empêche de savoir quel traitement le-la patient-e reçoit dans le cadre d'un essai clinique
- **Evite une prise en charge différente** des patient-es dans les 2 bras de l'essai, au-delà des traitements randomisés (ce qui pourrait atténuer ou accentuer les différences)
- Permet une **mesure et analyse non-biaisées** des résultats (*outcomes*)
- Peut concerner
 - Patient-es
 - Equipe soignante
 - Chercheur-ses/attaché-es de recherche
 - Statisticien-nes

Scénario du Dr Latotale

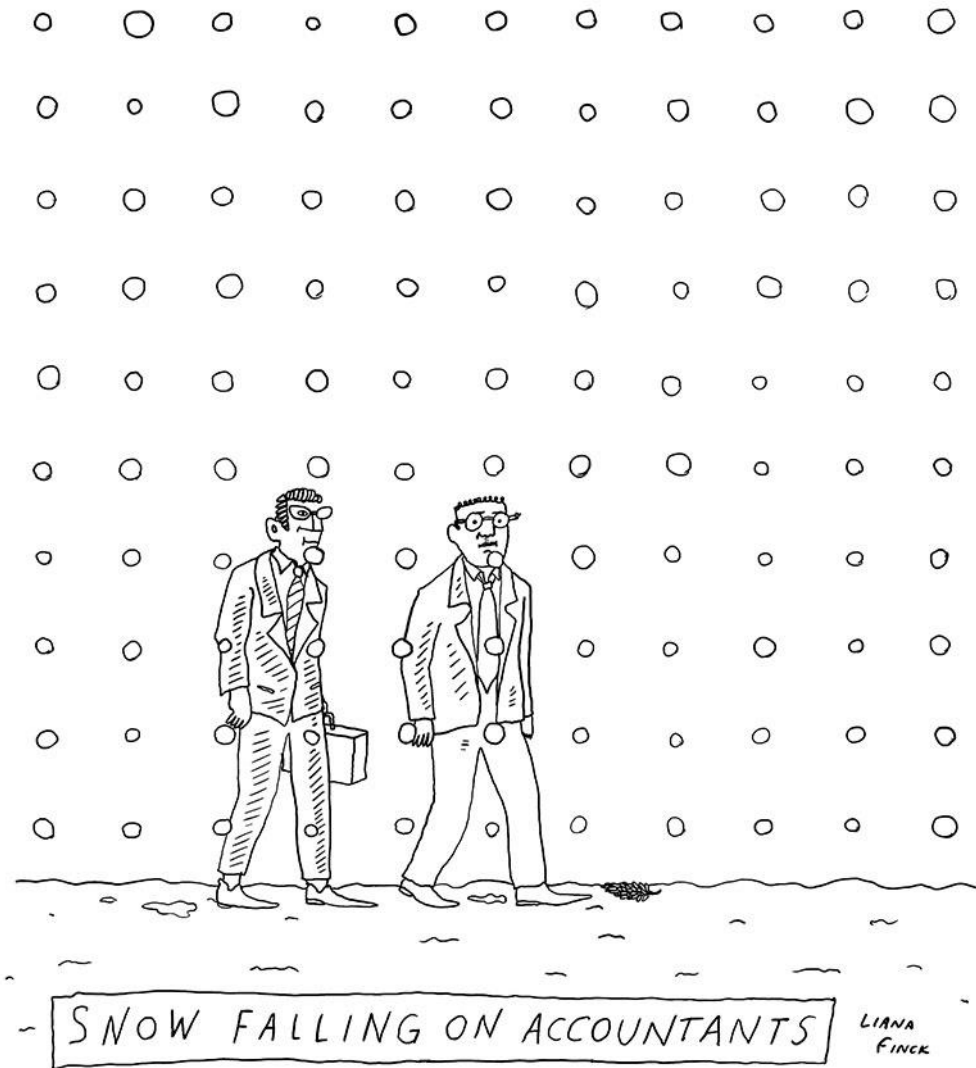
- Vous faites un essai clinique randomisé
- Vous randomisez les patient-es
 - Un groupe reçoit 10 mg de dexaméthasone
 - L'autre groupe reçoit un placebo en tous points similaire
- Les patient-es ne savent pas quel traitement il-elles ont pris (insu)
- Vous faites évaluer la guérison à 48 heures par une assistante qui ne connaît pas le traitement (insu)
- Parmi les patient-es sous traitement, 50% ont guéri, et parmi les patient-es non-traité-es, 25%
- Est-ce que le médicament est efficace?



N'oubliez pas le hasard!



- Parmi les patient-es traité-es, 50% ont guéri, 25% parmi les non-traité-es
 - Si c'est **10/20 comparés à 5/20**, cette différence ou une différence plus importante est plausible sous l'hypothèse que la dexaméthasone n'a pas d'effet (H_0): **$p=0.19$**
 - **On ne rejette pas H_0** , et on ne recommande pas le traitement
 - Si c'est **30/60 comparés à 15/60**, cette différence ou une différence plus importante est peu plausible sous l'hypothèse que la dexaméthasone n'a pas d'effet: **$p=0.008$**
 - **On rejette H_0** , et on recommande le traitement
- (Dans les 2 cas on peut se tromper! **Pensez aux erreurs de type 1 et 2**)



* La neige tombe sur les comptables

Scénario du Dr Pick N. Choose



- Vous faites un essai clinique randomisé en double insu, dexaméthasone (10 mg) contre placebo, incluant 50 patient-es par bras de l'étude
- A 24 heures, 40% des patient-es sous dexaméthasone ont guéri, et 20% des patient-es sous placebo (test de chi2: $p=0.029$, test exact de Fisher: $p=0.049$)
- A 48 heures, 50% des patient-es sous dexaméthasone ont guéri, et 40% des patients sous placebo (test de chi2: $p=0.32$, test exact de Fisher: $p=0.42$)
- Votre article présente ces résultats ainsi: «*Le traitement de dexaméthasone double le taux de guérison de la pharyngite à 24h ($p=0.029$)*»
- Y a-t-il un problème?

Pourquoi faut-il pré-spécifier l'*outcome* primaire et les analyses principales?

- La différence est significative à 24h, et non-significative à 48h
- Spontanément, on est tenté de mettre en avant le résultat significatif
- On aurait pu tester les différences à 1-2-3-4-5-6-7... jours, et publier le résultat le plus favorable, « oubliant » les autres
- De plus, le chi2 standard ($p=0.029$) est plus convaincant que le test exact de Fisher ($p=0.049$)
- La recherche d'un résultat « significatif » est une dérive assez fréquente, et introduit un biais positif dans les résultats publiés (biais de publication)
- La **pré-spécification** de l'*outcome* primaire et de l'analyse principale évite ce biais !

Outcome (critère d'évaluation) doit être...



- **Important/pertinent pour les patient-es**
 - Survie/mortalité
 - Guérison
 - Capacité à mener la vie qu'on souhaite
 - Qualité de vie
- **Sensible à l'effet du traitement**
- **Mesurable** de manière valide et précise
- Se méfier des études qui ne mesurent l'efficacité que sur des critères «paracliniques»
 - Tests de laboratoire
 - Imagerie

Critères d'évaluation envisageables d'un traitement de la pharyngite



- Mortalité
 - Amélioration ressentie mesurée informellement (« est-ce que vous allez mieux? »)
 - Disparition de la fièvre
 - Normalisation de la formule sanguine et de la protéine C-réactive
 - **Evaluation structurée** par le patient de 5 éléments cliniques (céphalée, fièvre, mal de gorge, fatigue, difficulté à avaler) sur une échelle de 0 à 10, précédemment validée
- *Trop rare, non spécifique de la maladie*
 - *Trop subjectif, biais de désirabilité sociale (répondre ce qu'on pense être juste)*
 - *Élément partiel, influence des autres traitements*
 - *Pas forcément lié à l'état du-de la patiente, décalé dans le temps*
 - *Combine différentes dimensions et précédemment validé*



Population à inclure dans l'analyse

- Il arrive que les patient-es ne reçoivent pas le traitement assigné, ou le reçoivent de manière incomplète
 - Effets secondaires
 - Manque perçu d'efficacité
 - Changement d'avis
 - Problème logistique
- Deux options
 - *Intention-to-treat (ITT)*: les patient-es sont maintenu-es dans le groupe assigné
 - *Per-protocol (PP)*: il-elles sont analysé-es seulement s'ils/elles ont reçu le traitement assigné
- **Seule l'analyse ITT préserve le bénéfice de la randomisation**
- PP peut introduire un biais de sélection (post randomisation)

On doit pré-spécifier...

- *Outcomes*
 - Primaire (unique en général)
 - Secondaire(s), interprétés de manière prudente
- Population analysée
 - ITT ou PP
 - Exclusions
- Méthode d'analyse statistique
 - Modèle ou test statistique choisi
 - Avec ou sans ajustement pour des facteurs de gravité
 - Quelles analyses de sous-groupes

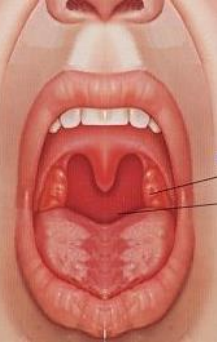
Ingrédients de base d'un essai clinique randomisé

- **P**opulation/patient-es:
 - À quel type de patient-es, ayant quelle maladie, s'intéresse-t-on?
- **I**ntervention:
 - Quelle est l'intervention évaluée (nouveau traitement)?
- **C**omparateur:
 - A quoi compare-t-on l'intervention?
- **O**utcome:
 - Sur quoi va-t-on juger le succès ou l'échec?
 - Quel critère de jugement/évaluation?



PICO: pharyngite

P Patient, population, problem
I Intervention/Exposure
C Comparison
O Outcome



- Question de recherche PICO
 - Chez des **patientes et patients souffrant de pharyngite** mais qui n'ont pas besoin d'antibiotiques immédiatement, une dose unique de **dexaméthasone** (10 mg p.o.) permet-elle d'augmenter la **probabilité de guérison à 48h**, comparé au **placebo** ?

Pour résumer (1)



- Un essai clinique randomisé permet d'évaluer avec rigueur une (nouvelle) intervention médicale
- Question **PICO**: est-ce que l'**i**ntervention améliore le critère d'évaluation (**o**utcome) dans une **p**opulation donnée, en **c**omparaison avec la pratique courante (ou le placebo)
- La randomisation permet d'isoler l'effet du traitement en rendant les groupes comparables par ailleurs
- L'insu (*blinding*) permet
 - d'assurer une prise en charge équivalente des groupes comparés
 - d'éviter des biais de mesure ou d'analyse
- L'insu peut concerner les patient-es, chercheur-ses, soignant-es, statisticien-nes

Pour résumer (2)



- L'effet placebo est un effet du traitement dû aux attentes des patient-es; le placebo est une substance inerte qui permet d'obtenir cet effet
- 2 rôles pour le placebo:
 - Neutraliser l'effet placebo
 - Permettre l'insu
- La dissimulation de l'allocation (on ne sait pas dans quel groupe ira le-a prochain-e patient-e) empêche la manipulation du recrutement

Pour résumer (3)



- La pré-spécification du critère d'évaluation principal (outcome) et de l'analyse principale permet d'éviter une interprétation biaisée des résultats
- Il est recommandé de comparer les groupes tels que randomisés (*intention-to-treat*)
- Toute étude sur l'être humain requiert une approbation du protocole par une Commission d'éthique de la recherche

Objectif du prochain cours



- Consolider la compréhension des principes des essais cliniques
- Illustrer les pièges et difficultés des études sur l'efficacité des traitements