

Analyse des essais thérapeutiques: initiation à la LCA

Matthieu Grégoire

M1 - 2025

Généralités sur la LCA

Objectifs

- Evaluer **la fiabilité et la pertinence clinique** d'un essai thérapeutique avant de le mettre en pratique.
 - Pour **le clinicien**: changement des pratiques médicales?
 - Pour **les décideurs de santé publique**: modifier l'offre de soin?
 - Pour **l'étudiant**: réussir son examen ;)



Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

Abstract

Objectives To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

Design Systematic review of randomised controlled trials.

Data sources: Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

Study selection: Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

Main outcome measure Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15 .

Results We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.



Parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proved with randomised controlled trials

HUTTONGETTY

Le niveau de preuve

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Gradation HAS

La structure d'un article

- **Plan IMRaD**

- Résumé (à lire +++, toutes les infos clés)
- Introduction (contextualisation + objectifs en fin d'intro)
- Méthodes (à décortiquer)
- Résultats (critère principal +++)
- Discussion (justification et interprétation des résultats)

Le critère principal de jugement

Le critère principal de jugement

- **Doit être unique** → calcul des effectifs
- **Le plus dur possible** (morbi-mortalité)
- Critères de substitution à éviter (TA, LDL-C...plutôt pour phase II)
- Pertinent (problème clinique posé)
- Bien défini, précis et objectif (mesure chiffrée, peu subjectif)
- Mesure: aisée, standardisée (essais multicentriques), reproductible (essais longs)
- Attention, parfois composite (ex: cardiologie)

Le calcul des effectifs



- **Indispensable**

- Basé sur 5 paramètres

- le **type d'essai** (supériorité ou non-infériorité)

- le **risque alpha**

- le **risque bêta**

- l'**efficacité attendue**

- l'**écart type sur la mesure** du critère principal

Les essais de supériorité



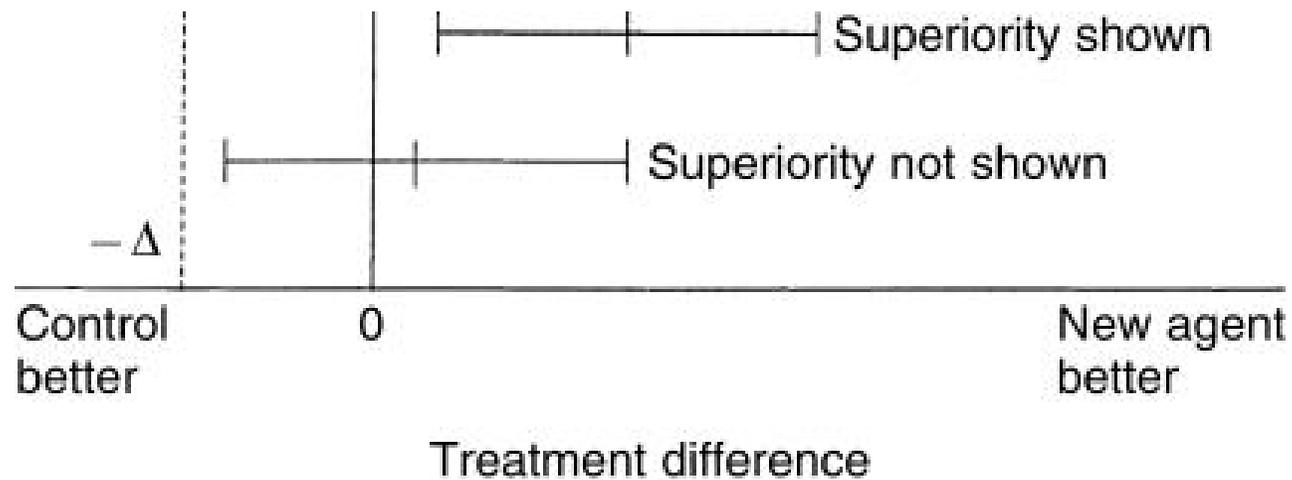
Les essais de supériorité

- H_0 : médicament innovant pas plus efficace que médicament de référence
- H_1 : médicament innovant plus efficace que médicament de référence



Les essais de supériorité

- H0: médicament innovant pas plus efficace que médicament de référence
- **H1: médicament innovant plus efficace que médicament de référence**



Les essais de non-infériorité et d'équivalence

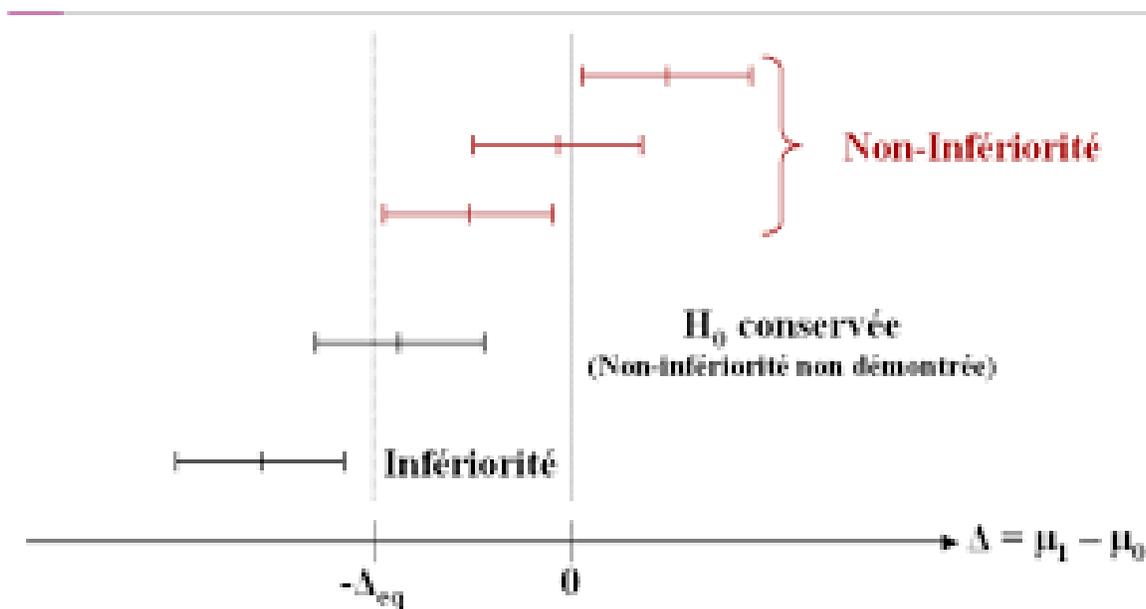
- H0: médicament innovant moins efficace que médicament de référence (ou médicaments non équivalents)
- **H1: médicament innovant aussi efficace que médicament de référence (ou médicaments équivalents)**
- Essais **les plus fréquents** actuellement en phase III
- Justifié par la prise en compte du coût, de la sécurité/facilité d'utilisation...
- **Cas particulier de l'équivalence**: aucune hypothèse sur la possible supériorité d'un des 2 médicaments testés
- Introduction de la notion de **marge de non-infériorité/d'équivalence**

La marge de non-infériorité/d'équivalence

- Pour les essais de non-infériorité/d'équivalence

→ Pas de règles précises pour les bornes mais il faut que ce soit **raisonnable** (souvent 12%)

→ On accepte que le médicament innovant fasse un peu moins bien que le médicament de référence



Dogme

- **Passage d'un essai de non-infériorité à un essai de supériorité**
 - Possible
 - A mettre dans les objectifs secondaires
 - Analyse statistique adaptée

- **Passage d'un essai de supériorité à un essai de non-infériorité**
 - Possible mais difficile car peu légitime

Le risque alpha

Ligue 1 · May 12, 24

Full-time



PSG

1

-

3



Toulouse

Kylian Mbappé 8'



Thijs Dallinga 13'

Yann Gboho 68'

Frank Magri 90+5'

Le risque alpha

Ligue 1 · May 12, 24



PSG

1

-

3



Toulouse

Full-time

Kylian Mbappé 8'



Thijs Dallinga 13'

Yann Gboho 68'

Frank Magri 90+5'

PSG \leq Toulouse ?

Le risque alpha

Ligue 1 · May 12, 24



1

-

3



Toulouse

Kylian Mbappé 8'



Thijs Dallinga 13'

Yann Gboho 68'

Frank Magri 90+5'

Full-time

PSG \leq Toulouse ?

League	Season								
Ligue 1	2023-24								
Club	MP	W	D	L	GF	GA	GD	Pts	Last 5
1 PSG	34	22	10	2	81	33	48	76	✓ - × ✓ ✓
2 Monaco	34	20	7	7	68	42	26	67	✓ × ✓ ✓ ✓
3 Brest	34	17	10	7	53	34	19	61	× ✓ - - ✓
4 LOSC	34	16	11	7	52	34	18	59	× × ✓ × ✓ -
5 Nice	34	15	10	9	40	29	11	55	- ✓ ✓ ✓ × -
6 Lyon	34	16	5	13	49	55	-6	53	× ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
7 Lens	34	14	9	11	45	37	8	51	✓ × ✓ × - -
8 Marseille	34	13	11	10	52	41	11	50	- ✓ ✓ ✓ × ✓
9 Reims	34	13	8	13	42	47	-5	47	× × - - ✓ ✓
10 Rennes	34	12	10	12	53	46	7	46	✓ × ✓ ✓ - ×
11 Toulouse	34	11	10	13	42	46	-4	43	- ✓ × ✓ ✓ ×
12 Montpellier	34	10	12	12	43	48	-5	41	✓ - - ✓ × -
13 Strasbourg	34	10	9	15	38	50	-12	39	× × × × ✓ ×
14 Nantes	34	9	6	19	30	55	-25	33	× - - × × ×
15 Le Havre	34	7	11	16	34	45	-11	32	× - - ✓ × ×
16 Metz	34	8	5	21	35	58	-23	29	✓ × × × × ×
17 Lorient	34	7	8	19	43	66	-23	29	× × × × × ✓
18 Clermont Foot	34	5	10	19	26	60	-34	25	× ✓ × × × ×

Le risque alpha

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H1 (en faveur du médicament innovant)
 - **Essais de supériorité**: risque de conclure à une supériorité qui n'existe pas
 - **Essais de non-infériorité**: risque de conclure à une non-infériorité qui n'existe pas
- Fixé généralement à 5% (drastique)

Le risque bêta et la puissance

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H_0 (en faveur du comparateur)
 - **Essais de supériorité**: risque de ne pas conclure à une supériorité alors qu'elle existe
 - **Essais de non-infériorité**: risque de ne pas conclure à une non-infériorité alors qu'elle existe
- Fixé à au max 20% (entre 5 et 20%)
- **Puissance** = $1-\beta$ (chance de montrer que l'hypothèse H_1 est bonne)
 - Si H_0 retenue: H_0 vraie ou manque de puissance?

Quelle méthode permet d'analyser l'ensemble des patients randomisés?

1. Intention de traiter
2. *Per protocol*

Quelle méthode permet d'analyser l'ensemble des patients randomisés?

- 1. Intention de traiter**
2. *Per protocol*

L'analyse en intention de traiter (ITT)

- Analyse de **tous les patients randomisés** (y compris perdus de vue...)
 - avantages: pas de sélection (pas de biais de sélection)
 - inconvénients: données manquantes remplacées par LOCF (Last Observation Carry Forward) ou autre
- Analyse **la plus objective** mais...
- Minimise les différences entre les 2 groupes (diminue la probabilité de montrer une différence)
 - Référence pour les **essais de supériorité**

L'analyse per protocole (PP)

- Analyse des **patients ayant rempli les obligations du protocole**

→ avantages: pas de données manquantes

→ inconvénients: biais de sélection possibles (les auteurs doivent montrer que les groupes restent comparables)

- Maximise les différences entre les 2 groupes

→ A utiliser en priorité pour les **essais de non-infériorité** en cas de discordance entre ITT et PP

Les critères secondaires de jugement

Les critères secondaires de jugement

- Ne donneront que des tendances
- **Aucune conclusion définitive** sur ces critères car effectifs calculés uniquement sur le critère principal
- Analyses multiples entraînent une inflation du risque α (se méfier également des études en sous-groupes *a posteriori*): « *plus on fait de tests et plus on a de chance de montrer quelque chose* »

La méthodologie

Les études multicentriques

- Plusieurs centres, internationaux?
- Augmente la pertinence de l'essai (pas d' «effet centre»), fiabilité

- **Recrutement plus large**



- **Randomisation indispensable** pour éviter d'introduire des biais de sélection/d'évaluation/de suivi...

La randomisation

- Tirage au sort
- Généralement (1:1)
- **Stratification** sur les facteurs pouvant biaiser la sélection (pertinence de ces facteurs importante pour avoir des groupes comparables)



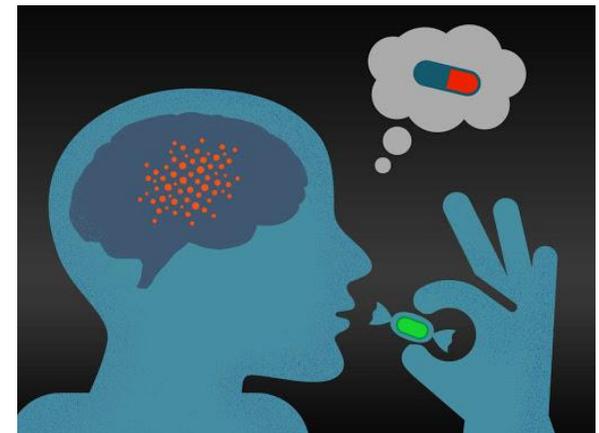
La procédure d'aveugle

- **Double aveugle** à privilégier (soignants + patients)
- Limite les **biais de suivi, d'évaluation et l'effet Hawthorne**
- Formes galéniques adaptées avec placebo



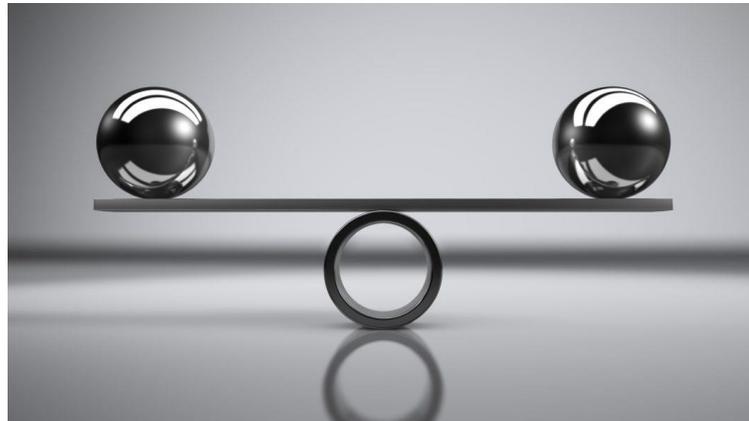
Le placebo

- Comparateur **si absence de traitement de référence** mais le traitement de référence (si disponible) est maintenant la règle en phase III
- Intéressant en phase précoce (phase II) pour la preuve de concept
- Essai de supériorité obligatoire



Le traitement comparateur

- **Comparateur de référence** (*gold standard*)
- Choix pertinent en fonction de l'état de l'art
- Essai de non-infériorité le plus souvent



L'analyse intermédiaire de futilité

- Analyse **permettant un arrêt précoce** si inefficacité de l'innovation
- Au bout d'un nombre déterminé de patients
- Moins fréquent actuellement dans les essais pivots (car nombre de sujets calculés)
- Utile en cas d'étude de cohorte, *repositionning* (ex: COVID-19)

Les conflits d'intérêt

- Site <https://transparence.sante.gouv.fr>
- A éviter mais ce sont les entreprises du médicament qui mènent la recherche clinique...
- **Encore plus de vigilance si conflits!**



BIKTARVY[®]

bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg
tenofovir alafenamide 25mg tablets

**#1 PRESCRIBED
HIV TREATMENT***

*Source: IQVIA NPA Weekly, 04/19/2019 through 05/28/2021.

CHAD

LIVING WITH HIV SINCE 2018
REAL BIKTARVY PATIENT

KEEP BEING YOU.

Because HIV doesn't change who you are.

BIKTARVY[®] is a complete, 1-pill, once-a-day prescription medicine used to treat HIV-1 in certain adults. **BIKTARVY does not cure HIV-1 or AIDS.**

Ask your healthcare provider if BIKTARVY is right for you.



ONE SMALL PILL, ONCE A DAY

Pill shown not actual size (15 mm x 8 mm) | Featured patient compensated by Gilead.



Please see Important Facts about BIKTARVY, including important warnings, on the previous page and visit BIKTARVY.com.

Scan to see Chad's story.

<https://transparence.sante.gouv.fr>

Les biais

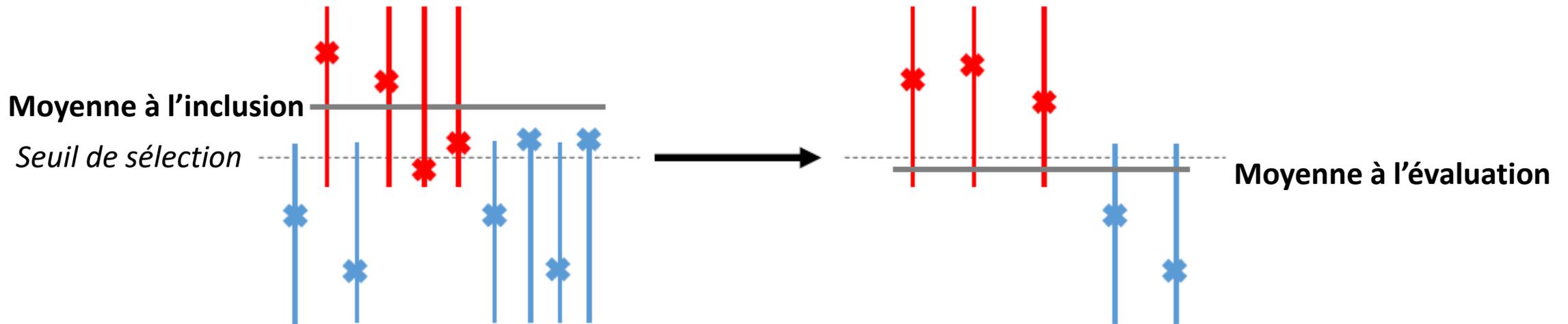
Les biais de confusion

- **Influence de facteurs confondants** (efficacité lié à l'effet placebo, évolution spontanée de la maladie, traitements concomitants, phénomène de régression à la moyenne)

→ Limiter ce biais: essai comparatif (influence des facteurs confondants attendue dans les deux groupes)

La régression à la moyenne

- Lorsque la sélection des patients de l'étude se base sur la mesure d'un **paramètre seuil** (TA, CV VIH...)



→ Limiter ce biais: introduction d'un comparateur

Les biais de sélection

- **Utilisation d'échantillons de population qui ne sont pas représentatifs de l'ensemble du groupe cible**

→ Limiter ce biais: échantillonnage bien réalisé, cible de population bien identifiée

Les biais de suivi

- **Différence de prise en charge** des patients en termes de traitements, visites, examens

→ Limiter ce biais: double aveugle

Les biais d'évaluation

- **Différence de validation des critères de jugement**

→ Limiter ce biais: double aveugle, critères de jugement objectifs et facilement mesurables

Les biais d'attrition

- **Patients non inclus** volontairement dans l'analyse (per protocole) ou involontairement (perdus de vue)

→ Limiter ce biais: limiter les perdus de vue, éviter la destruction non aléatoire de la comparabilité, double aveugle analysé en intention de traiter

Trois axes principaux de lecture

Validation interne

- Le résultats de l'essai n'est **pas dû au hasard**

→ Biais, analyse statistique OK...

Cohérence externe

- Intégration dans un **cadre logique**
 - Confirmation du résultats par un autre essai
 - Méta-analyses?
 - Cohérence avec les données fondamentales, physiopathologiques, épidémiologiques

Pertinence clinique et extrapolabilité

- Résultat à même de faire **changer les pratiques**
 - Effet de taille suffisante (intérêt pratique)
 - Critères cliniquement pertinents
 - Comparateur adapté
 - Patients proches de la population cible (pas trop de sélection)

Pour conclure...

Repérer les informations clés:

- Introduction
 - Le contexte, la **question posée**
- Méthodes
 - Type d'étude, population, groupe contrôle
 - **Critère principal de jugement**, critères secondaires
- Résultats
 - Comparabilité des groupes
 - Réponse à la question
 - Réponse sur les critères secondaires
 - **Significativité statistique**
- Discussion
 - Interprétation clinique du résultat, **taille de l'effet**
 - Applications pratiques, extrapolations
 - Essais complémentaires à construire

Répondre aux questions suivantes:

1. Quel est l'**objectif** de la mise en place de l'essai, quelle est l'hypothèse sous-jacente, que vise-t-il à démontrer?
2. Répond-il à **une question et une seule**, quel est le critère principal d'évaluation sur lequel l'analyse statistique est fondée et permet la démonstration?
3. La **population** de l'étude est-elle bien choisie (gravité de la pathologie, comorbidité, homo/hétérogénéité, critères d'exclusion)?

Répondre aux questions suivantes:

4. Le choix du **comparateur** est-il correct, la durée de l'étude est-elle pertinente?

5. Le **critère d'évaluation** est-il reconnu par la communauté médicale, est-il consensuel, s'il s'agit d'un critère intermédiaire est-il adapté et validé?

- La conclusion de l'étude n'est-elle pas excessive par rapport à la démonstration d'une différence observée entre les groupes sur ce critère?
- La taille de l'effet a-t-elle une significativité clinique?

Répondre aux questions suivantes:

6. Les **critères secondaires** sont-ils pertinents? La conclusion de l'essai n'est-elle pas seulement basée sur ceux-ci sans qu'une différence en terme de critère principal ne soit observée?

7. Les **sorties d'essai** sont-elles suffisamment décrites pour que l'on puisse comprendre des différences éventuelles entre l'analyse statistique en intention de traiter et *per protocole*?

8. Les **figures et histogrammes** sont-ils objectifs? Ne privilégient-ils pas les périodes ou les sous-groupes sur lesquels les différences sont les plus marquées?

Répondre aux questions suivantes:

11. Une conclusion sur un **sous-groupe** est-elle licite (stratification préalable –puissance de l'analyse statistique)?

10. Comment se positionnent les conclusions de l'essai par rapport aux **données actuelles** de la science dans le domaine , autoriseront-elles une demande de rectificatif des mentions légales du médicament étudié?

ESSAIS CLINIQUES

