

CHAPITRE 7

LES ESSAIS CLINIQUES

François Delahaye

Une fois que la nature de la maladie a été décrite et qu'on est capable de prédire son évolution naturelle, la question suivante est : « que peut-on faire pour le patient ? »

Face à un patient présentant une maladie donnée, le médecin prescrit un traitement : médicaments, exercice, chirurgie, régime...

Mais il y a aussi beaucoup d'autres façons d'intervenir pour améliorer la santé : dépistage, prévention, éducation, à l'échelle de l'individu comme à l'échelle de la population.

Quelle que soit la nature de l'intervention proposée, le principe est de chercher à savoir si celle-ci fait plus de bien que de mal au patient ou à la communauté. La technique d'évaluation est la même quelle que soit l'intervention : il s'agit de l'essai clinique, qui est un cas particulier d'étude de cohorte.

Dans un essai clinique, les conditions de l'étude — sélection des groupes qui bénéficient de l'intervention, nature de l'intervention, gestion du suivi — sont sous le contrôle de l'investigateur. Il s'agit donc d'une étude expérimentale, analogue dans le principe à celles qui sont conduites en laboratoire. Son principal avantage, par rapport à une étude d'observation, est de présenter un meilleur niveau de preuve lors de la mise en évidence d'une association entre deux facteurs ou d'une différence entre deux groupes.

Plan du chapitre

I - ESSAI THÉRAPEUTIQUE RANDOMISÉ EN INSU

A - Constitution de la cohorte d'étude

1 - Critères d'inclusion

2 - Critères d'exclusion

3 - Population

4 - Échantillonnage

B - Mesures de base

C - Randomisation

D - Administration des différentes interventions

E - Surveillance des patients

F - Mesure des événements ou critères de jugement dans les différents groupes et comparaison

G - Analyse des résultats

II - TYPES PARTICULIERS D'ESSAIS RANDOMISÉS EN INSU

A - Randomisation après période de rodage

B - Plan factoriel

C - Paires d'individus

D - Pré-randomisation

E - Randomisation de groupes

III - AUTRES PLANS D'ÉTUDE

A - Essais cliniques non randomisés

B - Essais cliniques sans insu

C - Essais cliniques en séries chronologiques

D - Plan d'étude en permutations croisées

E - Expérimentation naturelle

IV - CONCLUSION

Les essais cliniques sont des études de cohorte dans lesquelles l'investigateur manipule le facteur étudié, par exemple une intervention thérapeutique, et observe l'effet sur le critère de jugement. Celui-ci appartient à l'une des cinq catégories suivantes : la mort, la maladie, le handicap, l'inconfort et l'insatisfaction (ou leur inverse).

Le principal avantage de l'expérimentation sur l'étude d'observation est la puissance de l'inférence causale qu'elle permet (niveau de preuve très élevé).

La randomisation — répartition au hasard des sujets dans les différents groupes — est la meilleure solution pour contrôler l'influence des facteurs de confusion, qu'ils soient connus ou inconnus, en répartissant également ces facteurs dans les différents groupes, de sorte que leur effet sur le critère de jugement s'annule et qu'ainsi, si une différence est observée entre les deux groupes, elle est exclusivement due à l'effet du facteur étudié (figure 1).

L'insu permet d'éviter les co-interventions.

Les plus fréquents des essais cliniques sont les essais médicamenteux, qui constituent une forme particulière des essais thérapeutiques, eux-mêmes classés dans la catégorie des essais d'intervention (à côté de la thérapeutique, les interventions peuvent être aussi de dépistage, de prévention ou d'éducation ; l'essai se fait sur le même modèle). Nous parlerons surtout dans ce chapitre des essais thérapeutiques.

L'essai thérapeutique est essentiel pour le développement de nouveaux traitements. La première étape du développement utilise l'expérimentation *in vitro* et sur des animaux, et permet de préciser la pharmacologie et la toxicologie du produit. Le développement comporte ensuite quatre phases chez l'homme :

- les études de phase I visent à préciser la sûreté et la tolérance ; elles sont faites chez un petit nombre de sujets ;
- les études de phase II précisent l'efficacité optimale du traitement ;
- les études de phase III établissent l'efficacité du traitement, le plus souvent grâce à des essais thérapeutiques comparatifs, idéalement randomisés ;
- les études de phase IV, après la commercialisation, visent à établir les éventuelles nouvelles indications et les effets indésirables non décelés pendant les étapes précédentes.

I - ESSAI THÉRAPEUTIQUE RANDOMISÉ EN INSU

L'élaboration d'un essai thérapeutique randomisé en aveugle, ou mieux dit en insu (ETRI), comporte sept étapes : la constitution de la cohorte d'étude, la réalisation des mesures de base, la

randomisation, l'administration de la thérapeutique (le facteur étudié), la surveillance des patients, la mesure et la comparaison des événements dans les différents groupes (le ou les critères de jugement), et enfin l'analyse des résultats.

A - Constitution de la cohorte d'étude

Lors de cette première étape, on précise les caractéristiques de la population et le mode d'échantillonnage.

1 - Critères d'inclusion

Ils définissent les principales caractéristiques des populations potentielles et accessibles (figure 1 en haut). Les caractéristiques cliniques et démographiques (âge, sexe, race) permettent de définir la population potentielle, celle à laquelle on peut généraliser les résultats de l'étude. Les critères géographiques et temporels permettent de définir la population accessible, la partie de la population potentielle qui est disponible pour l'étude. La définition de ces critères passe par l'acceptation d'un compromis entre buts scientifiques et contraintes pratiques.

2 - Critères d'exclusion

Ils sont définis pour éliminer, parmi les sujets éligibles, ceux qui risquent d'interférer avec la qualité des données ou l'interprétation des résultats : alcooliques, patients ayant des problèmes psychiatriques, sujets susceptibles de déménager...

Les critères d'exclusion permettent d'améliorer la faisabilité d'une étude, mais il faut les utiliser avec modération car une meilleure homogénéité de la population étudiée se fait au détriment de la « généralisabilité » des résultats.

Certains critères d'exclusion sont imposés par l'éthique, ou par le désir d'un sujet de ne pas participer.

3 - Population

Il y a deux grandes sortes de populations accessibles :

- les sujets issus d'échantillons définis à l'hôpital sont peu chers et faciles à recruter, mais les facteurs de sélection peuvent avoir un effet important, notamment sur la possibilité de généralisation des résultats à une large population ;
- les sujets recrutés à domicile constituent un échantillon représentatif d'une région spécifique ; ces échantillons sont particulièrement utiles pour guider la pratique clinique ou de santé publique dans la communauté ; mais il existe deux grands désavantages : la difficulté de réalisation et le coût élevé.

On peut parfois éviter d'avoir recours à un échantillonnage, et donc en éviter les biais, lorsque la population accessible ainsi définie l'est réellement dans son ensemble — ce fut le cas en 1976 pour l'épidémie de légionellose où tous les cas ont été identifiés. C'est la meilleure approche. Habituellement cependant, la population accessible est trop grande, il faut alors sélectionner un groupe plus petit, c'est l'échantillonnage.

4 - Échantillonnage

L'échantillonnage probabiliste utilise le tirage au hasard, afin de garantir que chaque unité de la population a une probabilité spécifiée de sélection. C'est l'approche la plus rigoureuse.

Il peut s'agir :

- d'un tirage au sort simple, par exemple grâce à une table de nombres au hasard générée par un ordinateur (tableau 1) ;
- d'un tirage au sort stratifié (la population est divisée en sous-groupes selon des caractéristiques telles que sexe ou âge, et le tirage au sort est fait dans chacun de ces groupes) ;
- ou d'un tirage au sort de groupes (on tire au hasard des groupes naturels d'individus, par exemple des équipes de footballeurs).

L'échantillonnage non probabiliste est beaucoup plus facile que l'échantillonnage probabiliste, mais moins rigoureux, puisqu'il n'utilise pas le hasard.

B - Mesures de base

Certaines mesures permettent de caractériser les sujets inclus dans l'étude : le nom et le prénom, l'adresse et le numéro d'hospitalisation, mais aussi des caractéristiques démographiques et cliniques, tels l'âge, le sexe et le diagnostic. Ces mesures sont des informations importantes car elles permettent aussi de comparer la composition des groupes qui constituent l'essai. Habituellement, le premier tableau du rapport final d'un ETRI compare les diverses caractéristiques de base des sujets des différents groupes. Le but est de vérifier que les différences ne sont pas plus grandes que celles qu'on aurait pu observer par le simple fait du hasard. Si tel était le cas, cela suggérerait une erreur technique dans le processus de randomisation. Cela ferait en outre courir le risque, en cas de différence observée entre les deux groupes pour le critère de jugement, que cette différence ne soit pas due à l'intervention thérapeutique, mais à la ou les caractéristiques dont on observe un déséquilibre entre les deux groupes.

Il est souvent utile de mesurer le critère de jugement au début de l'étude comme à la fin. Lorsque le critère est une variable dichotomique (voir chapitre 16), il est important de démontrer qu'il n'est pas présent au début. Lorsqu'il s'agit d'une variable continue, on peut utiliser la différence entre les

deux groupes dans le degré de changement de la variable au cours de l'étude. Cette approche permet de contrôler les différences initiales, et peut conférer à l'étude une puissance plus grande que la simple comparaison des valeurs à la fin de l'étude.

Il faut mesurer les divers prédicteurs connus de l'événement étudié (critère de jugement), c'est-à-dire les facteurs connus comme pouvant avoir une influence sur le critère de jugement, indépendamment du facteur étudié. Cela permet l'ajustement statistique des résultats, qui réduit les effets d'une mauvaise distribution inopinée des variables prédictives entre les deux groupes. L'efficacité de l'étude en est ainsi augmentée. Cela permet aussi à l'investigateur d'examiner ces autres prédicteurs dans une autre question de recherche.

Enfin, il ne faut pas mesurer trop de variables, car cela augmente le coût et la complexité.

C - Randomisation

L'allocation aléatoire établit les bases du test de la significativité statistique de différences entre les groupes quant à l'événement d'intérêt. Elle permet que l'âge, le sexe, et d'autres caractéristiques de base, connues ou inconnues, qui pourraient « confondre » une association observée soient réparties également (sauf variation aléatoire) entre les groupes randomisés. Ainsi, le résultat observé entre les groupes à la fin de l'essai peut-il être attribué à l'effet de l'intervention, puisque l'effet que pourraient avoir des facteurs de confusion — facteurs qui modifient les effets du facteur étudié sur le critère de jugement, du fait de leur lien à la fois avec le facteur étudié et avec le critère de jugement — est également réparti dans les divers groupes.

Les effets d'une mauvaise répartition par le simple fait du hasard (en moyenne 1 caractéristique de base sur 20 est répartie différemment entre les groupes au risque 0,05) sont pris en compte dans les tests statistiques permettant de calculer la probabilité que le hasard soit responsable de la différence observée entre les groupes pour l'événement étudié.

Parce que la randomisation est une des pierres angulaires d'un bon ETRI, il est important qu'elle soit bien faite. Les deux éléments les plus importants sont qu'une procédure de vraie allocation au hasard soit élaborée, et que le processus de randomisation soit inaltérable, de telle façon que des biais, intentionnels ou non, ne puissent influencer le processus d'allocation.

Habituellement, le patient subit les investigations de base, est considéré éligible pour l'inclusion, et donne son consentement éclairé. C'est ensuite qu'il est randomisé, par l'application, manuelle ou automatique, d'un algorithme à un ensemble de nombres au hasard, et son allocation dans l'un des groupes est irréversible.

D - Administration des différentes interventions

La randomisation protège de l'influence des facteurs de confusion présents au moment de l'allocation dans les différents groupes. En revanche, elle n'a aucun effet sur ceux qui apparaissent pendant la surveillance.

Chaque fois que possible, l'investigateur doit concevoir le mode d'administration de l'intervention de telle façon que ni les sujets, ni quiconque ayant des contacts avec eux, ne connaissent le traitement reçu (tableau 2). Le terme simple insu est utilisé lorsque le patient ne sait pas quel produit (intervention testée ou placebo) il prend ; il s'agit de double insu lorsque ni le patient ni le médecin ne savent ce que le patient prend.

Dans une **étude ouverte** (sans insu), l'investigateur peut prêter une attention particulière au patient lorsqu'il sait que celui-ci reçoit le traitement testé. Cette attitude différente peut représenter une véritable intervention (co-intervention). Les co-interventions peuvent aussi affecter le groupe témoin (par exemple, les sujets découvrant qu'ils sont sous placebo demandent d'autres traitements). Ces co-interventions peuvent être la véritable raison d'une différence de fréquence de l'événement étudié entre les groupes. Une solution partielle au problème des interventions non planifiées est de spécifier et de standardiser l'intervention.

Une stratégie beaucoup plus efficace est de faire **l'étude en double insu**, c'est-à-dire de cacher la nature du traitement assigné, à la fois au sujet et à l'investigateur. Quand le double insu est techniquement bon, toute intervention non planifiée doit affecter également les deux groupes (avec l'exception, comme pour la randomisation, d'une mauvaise distribution par le fait du hasard), et ne peut altérer la comparaison de l'événement entre groupes.

Les contraintes logistiques peuvent être lourdes. Il faut préparer des capsules identiques (forme, taille, couleur, goût...), et développer des systèmes indérégables d'étiquetage et de distribution.

Il peut être nécessaire de mettre en place un mécanisme de levée de l'insu fonctionnant 24 heures sur 24 quand la situation exige que l'on soit capable de savoir très rapidement quelle drogue le sujet prend.

Une autre difficulté majeure est de faire en sorte que ni les sujets ni les investigateurs ne puissent deviner le traitement assigné.

De nombreuses interventions thérapeutiques ne peuvent pas être réalisées à l'insu du médecin ou du patient (par exemple, intervention chirurgicale).

Il est important de choisir une intervention susceptible d'être généralisée à la pratique médicale quotidienne. Le choix du bon traitement peut être particulièrement difficile dans les études

nécessitant une surveillance de plusieurs années, car un traitement courant au début de l'étude peut être démodé à sa fin.

Les meilleurs groupes témoins sont ceux qui ne reçoivent pas de traitement actif, mais un placebo identique dans la forme, la couleur, le goût... au médicament étudié. Cette stratégie compense l'éventuel effet placebo de la thérapeutique testée, de telle façon qu'une différence entre les groupes d'étude peut être effectivement attribuée à un effet biologique.

Une autre possibilité est la comparaison d'un traitement avec un autre traitement considéré comme efficace. Si aucune différence n'est mise en évidence, le risque est de conclure que les deux traitements sont équivalents. En réalité, la méthodologie des tests d'équivalence est différente.

E - Surveillance des patients

Un patient est **observant** (« **compliant** ») lorsqu'il suit les consignes données par le corps médical sur le traitement instauré ou l'intervention proposée. On parle aussi d'adhérence au traitement. L'observance du patient (par exemple, venir aux consultations programmées, et le faire à la date prévue, prendre le produit prescrit...), doit être bonne.

L'effet de l'intervention, et donc la puissance de l'étude, sont diminués lorsque les sujets ne sont pas observants. L'investigateur doit essayer de choisir une intervention aisément tolérée, il faut privilégier la prise unique.

L'observance doit être mesurée, par exemple par autoquestionnaire, comptage de comprimés ou analyse de métabolites urinaires.

La non observance suggère une volonté délibérée de la part du patient de ne pas tenir compte des conseils et prescriptions. Mais d'autres facteurs peuvent aussi intervenir : le patient peut mal comprendre quel médicament il doit prendre, et à quelles doses, il peut se trouver à court de médicament, ne pas avoir d'argent pour aller à la pharmacie ou confondre les différents médicaments...

F - Mesure des événements ou critères de jugement dans les différents groupes et comparaison

Dans le **choix du type de critère de jugement**, l'investigateur doit souvent mettre en balance des considérations opposées.

Souvent les événements choisis comme critère de jugement d'une étude ne sont pas les véritables événements, mais des événements de substitution du véritable phénomène intéressant, ce qui limite les inférences possibles (par exemple, dans l'essai d'un médicament fibrinolytique dans l'infarctus du myocarde, on peut utiliser comme critère de jugement de l'efficacité du produit la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou la perméabilité coronaire plutôt que la mortalité).

La **mesure du critère de jugement** doit être exacte. Les variables continues ont l'avantage par rapport aux variables dichotomiques d'augmenter la puissance de l'étude, autorisant ainsi à recruter un nombre plus petit de patients. Si on ne peut éviter une variable dichotomique, la puissance dépend plus du nombre d'événements que du nombre total de sujets.

Il est souvent souhaitable d'avoir **plusieurs variables** mesurant des aspects différents (par exemple, dans l'étude de l'efficacité d'un médicament dans la prévention secondaire après infarctus du myocarde, les événements étudiés peuvent être la mortalité et la récurrence d'infarctus).

L'investigateur doit également prévoir de **mesurer les effets secondaires** liés à l'intervention, du symptôme relativement mineur à la complication grave, voire la mort. Évaluer si les bénéfices d'une intervention dépassent ses risques est le but principal de la plupart des ETRI. Malheureusement, les effets secondaires rares sont habituellement impossibles à détecter, quelle que soit la taille de l'étude, et ne peuvent être découverts que par une étude cas-témoins après que le produit a été très largement utilisé dans la population.

Le critère de jugement doit pouvoir être mesuré sans connaître l'assignation du sujet à tel ou tel groupe.

L'utilisation du double insu est particulièrement importante quand la mesure du critère de jugement nécessite une intervention subjective de la part de l'observateur. La connaissance par l'observateur de l'appartenance du patient au groupe traité ou au groupe témoin peut modifier son évaluation du critère de jugement. Le double insu évite que le biais de constatation soit plus important dans un groupe que dans l'autre.

Le terme **triple insu** est parfois utilisé pour bien montrer que le traitement pris est inconnu de trois personnes : le patient, la personne administrant le traitement, et la personne mesurant le critère de jugement.

Les stratégies pour obtenir un taux de réponse élevé sont les mêmes que celles utilisées dans les études de cohorte : exclusion des sujets pour lesquels la surveillance paraît difficile (alcooliques, sujets psychiatriques...) ; information claire du sujet sur l'importance d'une surveillance correcte, élimination de ceux qui trouvent cette surveillance difficile ; enregistrement des coordonnées d'un ou deux proches qui sauront toujours où le sujet se trouve, et de celles du médecin traitant ; contacts téléphoniques réguliers avec les patients.

Avoir une surveillance pour 100% ou presque des sujets peut être primordial lorsque l'événement est rare et qu'il constitue une cause possible de perte de vue.

G - Analyse des résultats

Lorsque le critère de jugement évalué est dichotomique, on compare les proportions d'événements dans les groupes grâce au **test de χ^2** .

Quand la variable événement est continue, un **test t** peut être utilisé, ou un **test non paramétrique** lorsque la variable n'est pas distribuée normalement.

Les méthodes prenant le temps en compte sont utiles lorsqu'il y a des différences de durée de surveillance entre les participants, et l'**analyse de régression selon le modèle de Cox** peut être utilisée pour ajuster sur les distributions inégales des facteurs de confusion de base (ce qui augmente la puissance).

Trois problèmes doivent être considérés au moment de l'élaboration d'une étude :

- **primauté de l'analyse selon l'intention de traiter**, la seule valable méthodologiquement : les résultats sont analysés — les patients restant dans le groupe auquel ils ont été assignés, même s'ils ont changé de groupe pendant l'essai (par exemple, un sujet randomisé dans le groupe chirurgical mais qui n'est finalement pas opéré, ou l'inverse, un sujet randomisé dans le groupe traitement médical, mais qui est opéré dans les suites) ;
- **rôle ancillaire des analyses de sous-groupes** quand elles n'ont pas été prévues *a priori* dans le protocole avant le début de l'essai : les études de sous-groupes faites *a posteriori* ne sont là que pour générer des hypothèses, qui devront être étudiées dans un nouvel essai ;
- **opportunité de fixer des règles d'arrêt prématuré** en prévoyant des analyses intermédiaires (avec des tests statistiques particuliers) : il faut pouvoir arrêter un essai prématurément si l'intervention s'avère efficace plus rapidement que prévu (pour faire bénéficier l'ensemble de la population concernée de cette avancée thérapeutique) ou au contraire si elle s'avère délétère (pour ne pas y exposer plus les patients qui la reçoivent).

II - TYPES PARTICULIERS D'ESSAIS RANDOMISÉS EN INSU

A - Randomisation après période de rodage

Elle est utile pour augmenter la proportion de sujets observants. Après l'identification de la cohorte d'étude et l'obtention du consentement, tous les sujets sont mis sous placebo. Plus tard, ceux qui ont été observants sont randomisés. L'exclusion des sujets non observants avant la randomisation augmente la puissance de l'étude et permet une meilleure estimation des effets de l'intervention.

Une variante de ce plan d'étude est l'utilisation, pendant la période de rodage, du produit actif. Ici la réponse d'une variable intermédiaire (c'est-à-dire qui se situe entre l'intervention et l'événement) peut être utilisée comme critère pour la randomisation (par exemple, pour l'étude de l'effet d'un

anti-arythmique sur la mortalité, on sélectionne les patients chez lesquels, pendant la période de rodage, l'anti-arythmique a entraîné la disparition du trouble du rythme).

Il est important dans le rapport d'un essai après rodage de préciser les éventuelles différences dans les caractéristiques de base entre les patients randomisés et les patients non randomisés.

B - Plan factoriel

Il permet de répondre à plusieurs questions de recherche dans un seul essai.

Un exemple est l'étude de l'influence de l'aspirine sur l'infarctus du myocarde et de celle du bêta-carotène sur le cancer (figure 2). Les sujets ont été randomisés en 4 groupes, et chacune des deux hypothèses a pu être testée en comparant deux moitiés de la cohorte d'étude :

- tous ceux prenant de l'aspirine sont comparés à tous ceux sous placebo d'aspirine (sans se préoccuper du fait que la moitié de chaque groupe reçoit du bêta-carotène) ;
- tous ceux prenant du bêta-carotène sont comparés à tous ceux sous placebo de bêta-carotène (sans se préoccuper du fait que la moitié de chaque groupe reçoit de l'aspirine).

L'investigateur a deux études complètes pour le prix d'une (il n'y a pas besoin de plus de sujets que le nombre nécessaire pour un essai ne testant qu'une hypothèse).

Le plan factoriel est un plan d'étude extrêmement efficace. La principale limitation est le problème des interactions entre les deux relations cause-effet en cours d'étude.

C - Paires d'individus

Une stratégie pour répartir de façon égale dans les deux groupes les facteurs de confusion de base est de sélectionner des paires d'individus, qu'on apparie selon des facteurs importants, tels que sexe et âge, puis qu'on randomise, chaque sujet d'une paire pour chacun des groupes de traitement.

Une version particulièrement séduisante de cette approche est possible lorsque les circonstances permettent un contraste des effets du traitement et du témoin dans deux parties d'un même individu au même moment. Par exemple, chez des sujets ayant une rétinopathie diabétique, chaque sujet a, au hasard, un œil assigné au traitement (photocoagulation), l'autre œil servant de témoin.

D - Pré-randomisation

Elle suppose la randomisation avant d'obtenir le consentement éclairé, demandé ensuite en utilisant des formulaires différents pour les deux groupes.

Cette approche peut augmenter le taux d'inclusion par la suppression de la barrière psychologique qu'entraîne parfois l'incertitude de l'assignation à un groupe de traitement, mais la puissance est

diminuée au prorata de la proportion de sujets qui refusent d'être inclus, mais qui doivent être analysés de façon à satisfaire à la règle de l'analyse selon l'intention de traiter.

Par ailleurs, la mesure du critère de jugement chez des sujets qui ont refusé de participer pose un problème éthique.

E - Randomisation de groupes

Au lieu de randomiser des individus, un investigateur peut choisir de randomiser des groupes naturels de sujets, des usines, des villes...

Parmi les avantages d'une telle conception, il y a notamment le fait d'éviter que les sujets qui reçoivent une intervention transmissible, tel un conseil diététique, puissent discuter de cette intervention avec des connaissances appartenant à la même sorte de population, mais affectées à l'autre groupe.

Mais l'estimation de la taille de l'étude et l'analyse sont plus difficiles.

III - AUTRES PLANS D'ÉTUDE

A - Essais cliniques non randomisés

Ils sont beaucoup moins satisfaisants que les ETRI pour contrôler l'influence des facteurs de confusion. Des méthodes d'analyse permettent d'ajuster pour les facteurs de base inégalement répartis, mais cela ne règle pas le problème des facteurs de confusion inconnus ou non mesurés.

B - Essais cliniques sans insu

Ils sont eux aussi moins satisfaisants que les ETRI, du fait du risque de confusion par des co-interventions, et de biais de constatation de l'événement affectant un groupe plus que l'autre.

Quand les circonstances n'autorisent pas le double insu, le simple insu est habituellement possible (le patient ne sait pas ce qu'il prend). Ce plan d'étude ne protège cependant pas des co-interventions, et il devrait rarement être nécessaire : des interventions qui peuvent être cachées aux patients peuvent habituellement l'être aussi aux investigateurs.

Une forme plus fréquente d'insu partiel est le processus de constatation de l'événement (critère de jugement) en insu, dans une étude ouverte. De telles études peuvent fournir des conclusions très utiles, mais ces conclusions sont habituellement moins solides que celles des études en double insu.

C - Essais cliniques en séries chronologiques

Ils peuvent être utiles pour certains types de questions. Chaque sujet est son propre témoin pendant les périodes séquentielles de traitement et de contrôle. Cela signifie que les caractéristiques personnelles telles qu'âge, sexe, et facteurs génétiques, facteurs de confusion potentiels, ne sont pas

réparties également, mais tout bonnement éliminées. Cela signifie également que l'étude nécessite deux fois moins de sujets, puisque chaque sujet fournit à la fois les observations témoins et expérimentales.

Ce plan d'étude n'est utile que dans certaines circonstances : études dont l'événement répond rapidement et de façon réversible à l'intervention ou expérimentations à long terme ne pouvant être randomisées. Les plus grands inconvénients sont le problème des facteurs de confusion selon le temps, et celui de l'**effet de report** (influence résiduelle de l'intervention sur l'événement après que cette intervention a été arrêtée).

D - Plan d'étude en permutations croisées

L'influence de covariables dépendantes du temps peut être contrôlée par un plan d'étude en permutations croisées, dans lequel la moitié des participants est randomisée à recevoir le placebo d'abord, puis le traitement, l'autre moitié faisant l'inverse (figure 3).

Cette approche, ou un équivalent tel que le carré latin lorsqu'il y a plus de deux groupes, a des avantages substantiels : contrôle des facteurs de confusion, doublement effectif de l'échantillon.

Cependant, les inconvénients sont souvent encore plus grands : doublement de la durée de l'étude, complexité accrue de l'analyse et de l'interprétation.

Les études en permutations croisées ne sont un bon choix que quand les sujets sont difficiles à recruter, quand il y a de bonnes raisons de penser que l'effet de report n'est pas un problème, ou quand cet effet de report constitue par lui-même une partie de la question de recherche.

E - Expérimentation naturelle

L'investigateur analyse une situation dans laquelle quelqu'un d'autre applique une intervention. Les expérimentations naturelles ressemblent en fait autant à des études d'observation qu'à des expérimentations puisque l'intervention n'est pas manipulée par l'investigateur, et le contrôle des facteurs de confusion est plutôt limité, sauf si l'expérimentation comprend une randomisation.

IV - CONCLUSION

L'essai clinique randomisé en double insu constitue la référence en matière de protocole de recherche clinique, fournissant le niveau de preuve le plus élevé quand il s'agit de mettre en évidence une relation entre deux facteurs.

La randomisation est l'intervention fondamentale puisqu'elle supprime le risque d'erreur lié aux facteurs de confusion, et le processus d'insu élimine le risque de biais lié aux co-interventions.

Les résultats d'un essai sont jugés par rapport à deux grandes questions :

- le traitement est-il efficace dans des circonstances idéales ? On juge l'efficacité du traitement chez les patients qui le reçoivent, et qui sont pleinement coopérants, c'est-à-dire observants ;
- le traitement est-il efficace dans des conditions ordinaires ? On juge l'efficacité du traitement chez les patients à qui l'on a proposé ce traitement, et qui sont libres de l'accepter ou de le refuser ; ce sont des patients dont l'observance peut ne pas être bonne ; c'est la différence entre approche expérimentale (circonstances idéales) et approche pragmatique (circonstances ordinaires ou intention de traiter) ; cette dernière approche offre des résultats plus facilement généralisables.

Il est évident qu'il n'est pas possible de répondre à toutes les questions de recherche clinique par un essai, pour des raisons éthiques, méthodologiques ou budgétaires. Ce sont alors les études d'observation analytiques de type cohorte ou cas-témoins qui sont utilisées. Mais leur validité peut être jugée par l'écart qui existe entre leur protocole et celui théorique d'un essai clinique que l'on aurait voulu pouvoir réaliser pour répondre à la question.

Dans la pratique médicale, un essai clinique randomisé peut perturber les relations médecin-patient. La possibilité pour le patient d'appartenir au groupe témoin, l'allocation du traitement au hasard ou la gestion en insu peuvent rendre inconfortable la relation médecin-patient habituelle, hors expérimentation, dont le seul objectif est le soin apporté au patient.

On a pu reprocher à l'essai clinique de mettre certains patients dans une situation dans laquelle ils ne peuvent pas bénéficier du meilleur traitement possible.

Si effectivement il existe un bon niveau de preuve pour affirmer la supériorité d'un traitement, ne pas l'offrir à l'ensemble des patients n'est pas éthique.

Mais si réellement on n'a pas la preuve de cette supériorité, alors il est légitime d'offrir au patient ce traitement aussi bien que son alternative.

On pourrait même dire qu'il n'est pas éthique de proposer à des patients des traitements qui n'ont pas été évalués de façon rigoureuse et dont on ne connaît pas l'efficacité.

D'autre part, bien que l'essai randomisé soit coûteux et difficile à mener, l'alternative à l'essai, c'est-à-dire l'administration d'un traitement sans information solide sur son efficacité, est probablement bien plus coûteuse. Finalement, un essai bien conçu et bien mené peut faire économiser de l'argent.

Il faut donc considérer que le principe de l'expérimentation en clinique est juste. Il s'agit seulement, mais c'est fondamental, d'offrir des garanties pour qu'un patient ne puisse pas participer à un essai contre sa volonté, spécialement dans cette relation médecin-patient où le médecin peut avoir un

pouvoir considérable. Proposer à un patient de participer à un essai de manière telle qu'il peut refuser, et, s'il accepte, avec la garantie que ses droits seront respectés, telles sont les contraintes légitimes imposées par les comités d'éthique devant lesquels tout protocole d'essai thérapeutique doit être soumis pour approbation. Ces comités veillent au respect des principes fondamentaux de l'éthique en recherche biomédicale : principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche, principe de l'innocuité de la recherche, principe du respect de la personne, et principe de justice.

L'information du patient est fondamentale. Il est difficile d'être sûr que le fait que le patient a signé le formulaire de consentement signifie réellement qu'il a compris toutes les informations concernant la recherche. Cela veut dire que la capacité de l'investigateur à communiquer pleinement et honnêtement avec le patient est primordiale.

Références

Cucherat M. Méthodologie et interprétation des essais cliniques. Éditions Flammarion Médecine-Sciences, 2004

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials. Éditions Springer-Verlag, 1998

Tableau 1 - Table de nombres au hasard

09801 20131 47650 20546 79800
01638 79004 13891 00746 26571
05441 02614 89720 18096 10974
58001 07467 19853 10074 32052
01985 49872 30106 24198 10023
14941 10123 45678 91019 51032
57489 32002 47921 00164 59758
74431 01320 48372 85967 45116
50206 12497 65773 12131 41516
17181 92021 22232 42526 27282
15424 70461 61241 21234 37989
15200 76746 59116 01246 42749
75975 46013 01654 97978 67240
10404 25704 01310 42795 79573
20275 12707 58067 84150 05178
01314 69746 02040 71781 65405

Tableau 2 - Les quatre niveaux d'insu

Le processus d'insu peut intervenir à quatre niveaux dans un essai clinique :

- celui qui est chargé de la répartition des patients dans chaque groupe ne sait pas comment sont répartis les patients déjà inclus dans l'étude afin de ne pas risquer de modifier sa façon d'inclure les patients suivants dans l'étude ;
- les patients ne savent pas dans quel groupe de traitement ils se trouvent ; ainsi, il y a moins de risque pour qu'ils changent leur observance ou qu'ils décrivent leur état en fonction de leur appartenance à l'un ou l'autre groupe ;
- les médecins chargés de la surveillance des patients qui participent à l'étude ne savent pas à quel groupe leurs patients appartiennent ; ainsi, leurs soins ne risquent pas d'être modifiés, même inconsciemment ;
- lorsque le chercheur évalue le ou les critères de jugement, il ne sait pas à quel groupe appartient le patient ; ainsi, la mesure du critère de jugement ne risque pas d'être modifiée, même inconsciemment.

Le terme « simple insu » fait référence au patient seul, le terme « double insu » au patient et au chercheur.

Figure 1 - Schéma général d'un essai thérapeutique

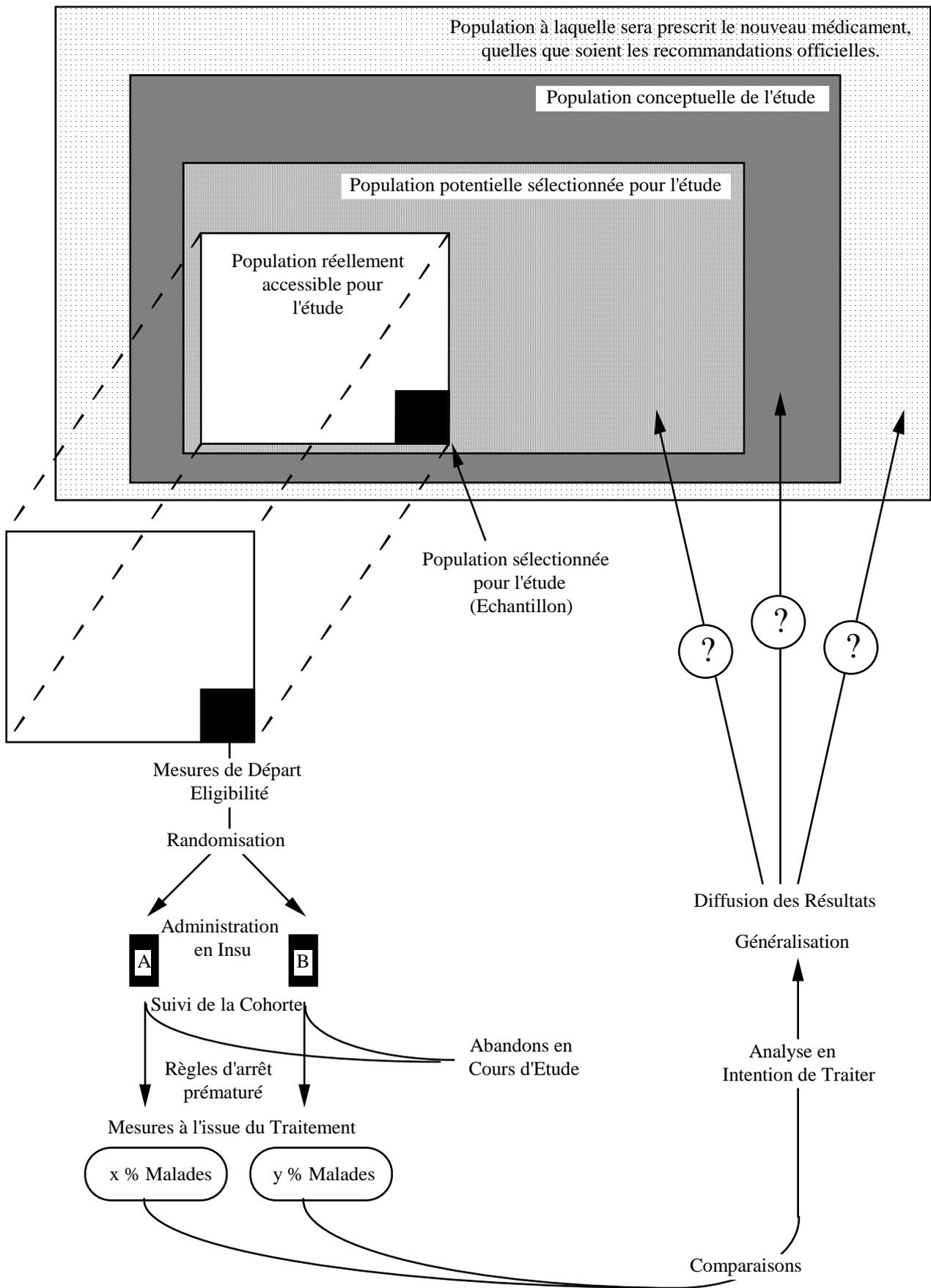


Figure 2 - Essai thérapeutique randomisé en insu par plan factoriel

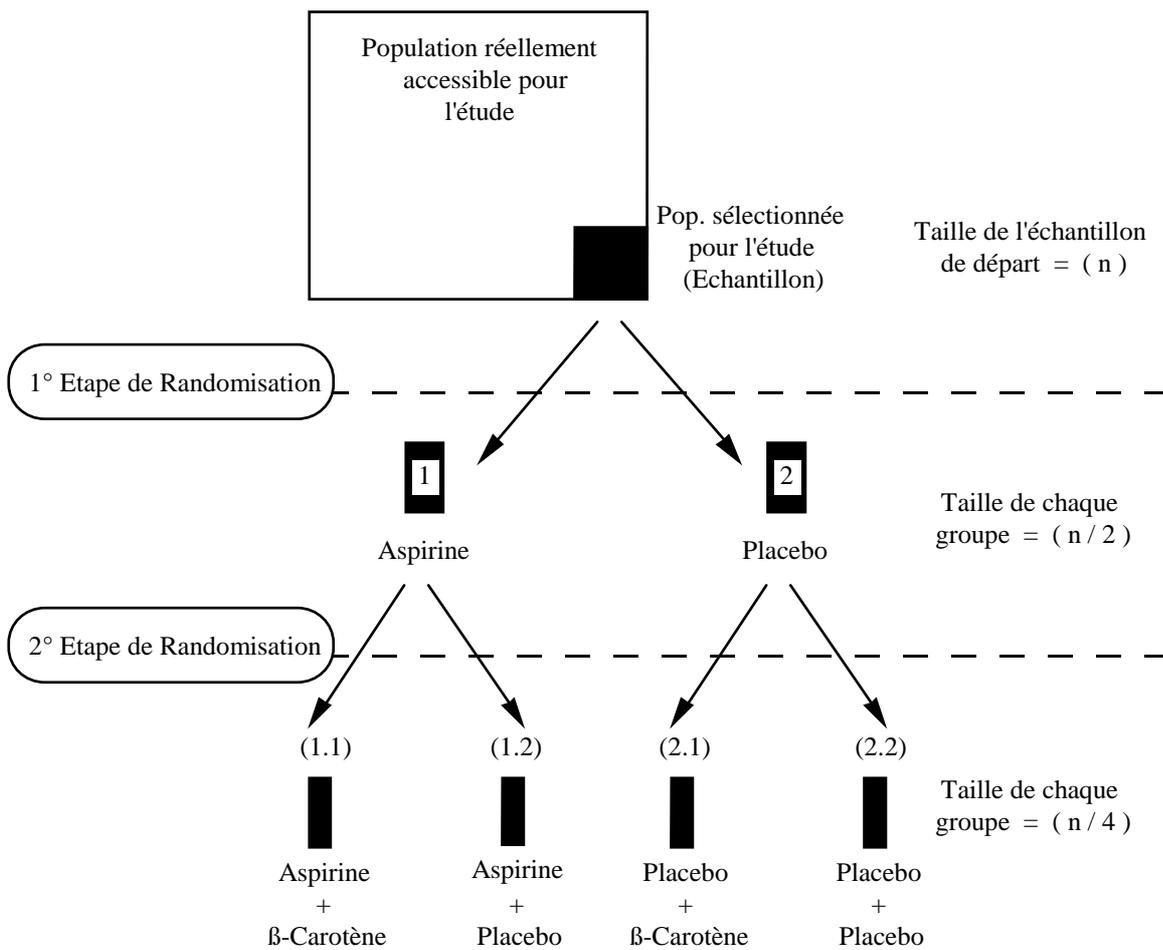


Figure 3 - Plan d'étude en permutations croisées

