

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**

**UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF 1**

**FACULTE DE MEDECINE**

**Département de médecine**



# **NOTION DE METHODOLOGIE DES ESSAIS THERAPEUTIQUE**

6ème année. Module thérapeutique

**Dr Moussaoui Hiba**  
**Maitre Assistante En Epidémiologie**

## I. INTRODUCTION :

Les progrès de la médecine nécessitent sans cesse l'introduction de nouveaux traitements. Il peut s'agir de nouveaux médicaments ou encore de techniques novatrices, par exemple un nouveau type d'intervention chirurgicale, une nouvelle méthode de radiothérapie, ou un nouvel examen biologique, etc., qui sont le fruit du travail de chercheurs. Avant d'être proposées et appliquées à des patients, ces méthodes doivent avoir fait la preuve non seulement d'une possible efficacité clinique mais aussi d'une tolérance acceptable pour le patient.

C'est pourquoi il est nécessaire, dans un premier temps, de procéder à une longue phase expérimentale, en laboratoire d'abord pour étudier les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques\* s'il s'agit d'un médicament, puis en expérimentation animale sur les souris, rats, lapins, etc.

Ainsi durant plusieurs mois ou années, les recherches sur un sujet donné sont entreprises par des chercheurs en laboratoire, on parle alors de **recherche fondamentale, qui se passe loin des patients.**

L'utilisation chez l'homme d'une nouvelle thérapeutique nécessite actuellement des essais conduits avec une méthodologie rigoureuse, constituant l'une des branches de l'épidémiologie d'intervention. **La méthodologie fait largement appel aux méthodes statistiques.**

## II. DEFINITION D'UN ESSAI THERAPEUTIQUE (clinique)

Il peut être défini comme toute étude systématique d'un médicament (ou d'une intervention qu'elle soit médicamenteuse ou non) chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en étudier l'efficacité, les effets secondaires ou la pharmacologie. Il rentre dans le cadre de la Recherche biomédicale qui englobe tous les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain visant « **à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition** ».

### **Interventions médicamenteuses :**

- Médicaments
- Mode d'administration d'un médicament
- Dispositifs médicaux

### **Interventions non médicamenteuses :**

- Technique de chirurgie
- Conseils hygiéno-diététiques
- Acupuncture, technique de rééducation
- Positionnement du patient
- Stratégie de prise en charge de la douleur
- Technique de prélèvement

### III. L'UTILITE DES CES ETUDES

- Voir si un médicament est utile pour traiter une maladie donnée
- Voir si la sécurité et l'efficacité d'une dose différente d'un médicament est plus adaptée
- Voir si un médicament qui est déjà sur le marché peut également aider à traiter une autre maladie (pour lequel il n'avait pas été conçu, au début de son développement)
- Comparer des traitements pour voir lequel est le mieux à même de traiter une maladie donnée.
- Étudier la sécurité et l'efficacité d'un nouveau dispositif médical, par rapport à un traitement de référence
- Évaluer un nouveau test de diagnostic par comparaison avec une méthode de référence.
- Sur le plan méthodologique, les essais sont mis au point dans les années 1920 par les statisticiens anglais.
- Sur le plan éthique, les essais sont encadrés depuis 1947 par le Code de Nuremberg

### IV. HISTOIRE DES ESSAIS CLINIQUES

Le concept des essais cliniques est assez ancien, il a été introduit et formalisé 3 par le philosophe et médecin perse -سینا ابن- Avicenne en 1025 après J.-C.

#### Les textes fondamentaux des principes d'éthique de la recherche clinique

- Le code de Nuremberg (1947)
- La déclaration d'Helsinki (1964... 2008)
- Le rapport Belmont (1979)
- L'avis du comité consultatif national d'éthique (CCNE pour ce qui est de la France, 1984)
- La directive européenne 2001/20/CE
- Les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains (OMS, 2003)
- La déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (UNESCO, 2005)
- La convention sur les droits de l'homme et la biomédecine : protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale(2005)

**Dispositions légales en Algérie :** Arrêté n°387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques à la recherche biomédicale.

### V. LES DIFFERENTS TYPES D'ESSAIS THERAPEUTIQUES :

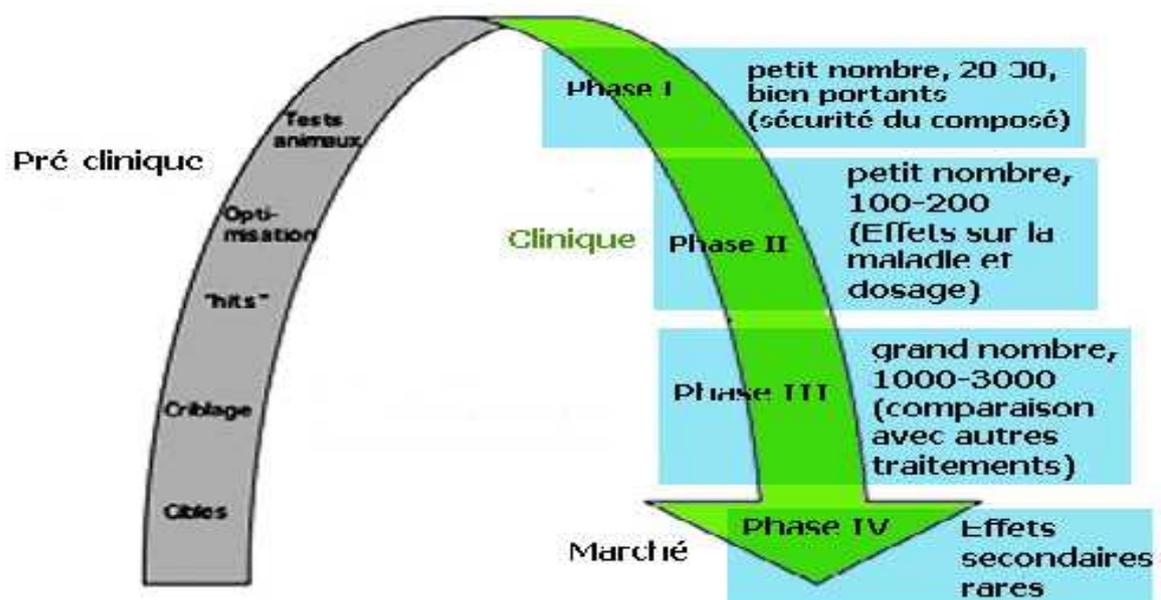
**.1 Essai thérapeutique non contrôlé (essai simple)** Il est pratiqué dans des conditions particulières : • maladie parfaitement définie, • absence de traitement spécifique antérieur, • régression spontanée impossible. Il ne comporte pas de groupe témoin. Exemple : utilisation de la streptomycine dans la méningite tuberculeuse, maladie constamment mortelle avant la deuxième guerre mondiale, quelques guérisons ont suffi à prouver l'efficacité du traitement. Ce type d'essai thérapeutique se pratique de moins en moins.

## .2 Essai thérapeutique contrôlé (essai comparatif)

Il constitue la phase III de l'étude d'un nouveau médicament, ou porte sur d'autres thérapeutiques comme la chirurgie, la radiothérapie, etc. Il a pour principe de comparer deux ou plusieurs traitements.

- **Essais randomisés** (Random = « hasard ») : Essai au cours duquel l'attribution aux différents groupes de traitement est effectuée au hasard, par tirage au sort, assurant ainsi la comparabilité de ces groupes, seul le tirage au sort permettant de créer des groupes semblables.
- **Essais en « simple aveugle »** : Essai au cours duquel le patient ignore le traitement qu'il reçoit, alors que le médecin le sait.
- **Essais en « double aveugle »** : Essai au cours duquel le patient et l'investigateur ignorent le traitement reçu par le patient afin d'éviter le risque de modification du critère de jugement par la subjectivité du patient ou du médecin.
- **Essais « ouvert »** : Essai au cours duquel le patient et le prescripteur connaissent la nature et la dose du médicament prescrit.
- **Essais sans bénéfice individuel direct** : Une recherche est SBID quand les participants ne peuvent espérer un bénéfice immédiat (Exemple : la pratique d'une nouvelle technique d'imagerie chez un volontaire sain).
- **Essais avec bénéfice individuel direct** : Une recherche est à BID quand on peut en attendre un bénéfice **immédiat** pour les personnes concernées (Exemple : efficacité d'un nouveau médicament).

## VI. LES DIFFERENTES PHASES D'ESSAIS THERAPEUTIQUES :



**Phase I :**

- Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme,
- des volontaires sains (petit nbre de sujets).
- L'objectif est d'évaluer sa sécurité d'emploi et d'établir la pharmacocinétique du principe actif.
- **On étudie sa tolérance.**
- Ces essais ne doivent être pratiqués que dans des services expérimentés et autorisés.
- Pas de groupe contrôle.

**Phase II :** Essais thérapeutiques pilotes

- Information préliminaire sur l'efficacité du traitement
- Identification de la dose efficace (la plus petite dose qui permet d'obtenir un effet)
- Petit nombre de patients (N=50 à 200)
- Volontaires malades

**Phase III :** phase pivot

Lorsqu'un traitement a pu ainsi apporter des bénéfices confirmés, il reste à le situer par rapport aux méthodes de référence habituellement prescrites.

- Grand nombre de patients (1000-5000)
- Volontaires malades
- Patients randomisés
- **Groupe contrôle**

**Phase IV :**

- réalisés après la mise sur le marché d'un médicament.
- concerne **la pharmacovigilance** (c'est-à-dire la déclaration de tout signe anormal inattendu dû à l'administration d'un produit médicamenteux).
- détecter les effets indésirables rares ou tardifs et les effets secondaires (recueil passif ou actif)
- l'évaluation de stratégies thérapeutiques en association avec d'autres médicaments.

## VII. DÉROULEMENT D'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE

- **définition de l'objectif de l'essai** (Etat de la question, justification et objectifs de l'essai).

Une recherche bibliographique préalable est indispensable pour situer l'objet de la recherche.

- **nécessité de comparer un groupe « traité » et un groupe « témoin »:**

- a. Randomisation
- b. Double aveugle

- **Sélection des sujets:**

- a. Critères d'inclusion :

- caractéristiques générales des sujets (âge, sexe, antécédents...),
- définition de la maladie et des formes cliniques faisant l'objet de l'étude

- b. Critères d'exclusion :

- contre-indication à l'un des traitements : les malades doivent être capables de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements tirés au sort,
- facteurs empêchant un suivi convenable, tout particulièrement en cas d'évolution longue (par exemple : résidence située loin du lieu de consultation, ou étranger ne parlant pas français).

=> Le tirage au sort du traitement administré doit être effectué après l'inclusion du sujet.

- **Définition des traitements (comparés et associés)**

Le schéma thérapeutique doit être prévu de façon rigoureuse pour chacun des deux traitements.

S'il s'agit d'un traitement médicamenteux, il faudra préciser : les doses qui peuvent être fixes ou variables, les voies et formes d'administration.

S'il s'agit d'un traitement chirurgical, le protocole indiquera les gestes obligatoires et ceux laissés à l'appréciation du chirurgien.

S'il s'agit de radiothérapie, on précisera le type d'irradiation, la dose, la répartition dans le temps, les champs d'irradiation.

- Le protocole précisera les conditions d'administration : à l'aveugle ou non, simple ou double aveugle.

**Pour les traitements associés** Il faut en effet prévoir le traitement :

- des effets secondaires et/ou complications éventuelles des traitements comparés,
- des affections intercurrentes ou tares associées,

- des manifestations évolutives, parfois tardives, de la maladie (par exemple: cancer et métastases ou récurrence).

➤ **Définition des critères de jugement (objectifs ou subjectifs) :**

- Objective : dosages, mensurations, photographies, radiographies,
- Subjective : appréciation de la douleur, pathologie psychiatrique.

Le nombre de critères doit être aussi faible que possible.

Les critères doivent être le plus possible :

- précis (aptés à déceler des petites variations),
- spécifiques (insensibles à d'autres effets que l'amélioration ou l'aggravation de la maladie ou des symptômes traités),
- reproductibles et fiables,

➤ **Nombre de sujets nécessaire :**

Il est habituellement fixé à l'avance pour permettre l'utilisation de tests statistiques.

- Son calcul fait intervenir :

La différence attendue.

La dispersion des résultats dans la population étudiée. Elle s'exprime par la variance du critère, que l'on peut connaître soit par les résultats d'études antérieures

Les risques d'erreurs ( **$\alpha$**  et  **$\beta$** )

Le nombre de sujets nécessaires est d'autant plus grand que :

- la différence à déceler est petite,
  - la dispersion des résultats est grande,
  - les risques d'erreur sont faibles.
- Durée de l'essai : Elle dépend de la nature de la maladie, du traitement et du nombre de sujets nécessaires.
- Analyse comparative des résultats : C'est la comparaison des résultats du critère de jugement choisi, dans les deux groupes de traitement
- **Conclusion de l'essai :**
- Mise en évidence d'une différence significative : Ne pas oublier que si les tests sont effectués avec un seuil de 5 %, cela signifie que sur 100 essais comparant deux traitements de même efficacité, 5 de ces essais mettront en évidence une différence significative par hasard.
  - Absence de différence significative : Un essai qui ne met pas en évidence une différence significative entre deux traitements apporte d'autant plus d'informations qu'il porte sur un nombre de sujets plus élevé.

## LE CONSENTEMENT ECLAIRE

Il est nécessaire que chaque patient soit informé de toutes les conséquences de sa participation avant d'être inclus dans un essai clinique.

L'information doit être donnée préalablement, à la fois oralement et par écrit, par le médecin responsable de l'essai. Il doit :

- informer le patient du but de l'étude et de la durée
- expliquer les risques et les bénéfices liés à la participation dans l'essai
- décrire les produits qui seront utilisés, y compris, le cas échéant, le placebo
- éventuellement, expliciter le principe de la randomisation
- décrire les contraintes de l'étude : celles en rapport avec le traitement, les prélèvements sanguins, le nombre de visites de surveillance
- expliquer que la participation est facultative et que le patient peut interrompre sa participation à tout moment sans que le suivi médical soit compromis et les risques augmentés en cas d'arrêt avant le terme de l'étude
- informer le patient de l'existence de procédures de compensation et d'indemnisation dans le cas de pathologie liée à l'étude
- informer le patient de la confidentialité des données, bien que celles-ci soient transmises au responsable de l'étude.

## VIII. CONCLUSION

Jean Bernard a dit de la recherche biomédicale sur l'Homme qu'elle est : L'expérimentation humaine est moralement nécessaire et nécessairement immorale