Les essais de taille 1 en recherche clinique : état des lieux et perspectives

Myriam Mouhib

▶ **To cite this version:**

Myriam Mouhib. Les essais de taille 1 en recherche clinique : état des lieux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01082072

HAL Id: dumas-01082072

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01082072

Submitted on 12 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013-2014 N°

LES ESSAIS DE TAILLE 1 EN RECHERCHE CLINIQUE : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE

PHARMACIE HOSPITALIERE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE
Et soutenue publiquement le : 24 octobre 2014
Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par Myriam MOUHIB

Né (e) le : 28 juin 1985 à La Tronche

JURY

Président : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH

MEMBRES :

Monsieur le Docteur Matthieu ROUSTIT, Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI
Madame le Docteur Audrey LEHMANN
Monsieur le Docteur Stéphane HONORE

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
DCE	BEL	Coralie	D4	-
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
DCE	BERTHOIN	Lionel	D1	-
DCE	BOSSON	Anthony	D4	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
DCE	CAVAREC	Fanny	D5	-
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB

Mise à jour le 26 février 2014

UFR de Pharmacie de Grenoble

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	**CHOISNARD**	**Luc**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
DCE	**CHRISTEN**	**Aude**	D3	-
PU-PH	**CORNET**	**Murielle**	D4	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	**CRESPO**	**Xenia**	D1	-
PU-PH	**DANEL**	**Vincent**	D5	SMUR SAMU
PU	**DECOUT**	**Jean-Luc**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**DELETRAZ-DELPORTE**	**Martine**	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB
MCU	**DEMEILLIERS**	**Christine**	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	**DROUET**	**Christian**	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	**DROUET**	**Emmanuel**	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	**DURMORT-MEUNIER**	**Claire**	D1	I.B.S
ATER	**FALLECKER**	**Catherine**	D5	HP2-Inserm U1042
PU-PH	**FAURE**	**Patrice**	D1	HP2-Inserm U1042
AHU	**FILIOL (VAN NOOLEN)**	**Laetitia**	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	**FITE**	**Andrée**	D6	-
AHU	**GARNAUD**	**Cécile**	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PRAG	**GAUCHARD**	**Pierre-Alexis**	D3	-
MCU-PH	**GERMI**	**Raphaëlle**	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	**GEZE**	**Annabelle**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**GILLY**	**Catherine**	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	**GODIN-RIBUOT**	**Diane**	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	**GOUBIER MATHYS**	**Laurence**	D6	-
ATER	**GRAS**	**Emmanuelle**	D5	-
Professeure Emérite	**GRILLOT**	**Renée**	D4	-
MCU	**GROSSET**	**Catherine**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**GUIEU**	**Valérie**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**HININGER-FAVIER**	**Isabelle**	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	**JOYEUX-FAURE**	**Marie**	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	**KHALEF**	**Nawel**	D5	TIMC-IMAG
MCU	**KRIVOBOK**	**Serge**	D3	IRTSV

UFR de Pharmacie de Grenoble

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

DCE	**LECERF-SCHIMDT**	**Florine**	D3	-
ATER	**LEHMANN**	**Sylvia**	D1	-
PU	**LENORMAND**	**Jean Luc**	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	**MARTIN**	**Donald**	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
DCE	**MELAINE**	**Feriel**	D1	-
MCU	**MELO DE LIMA**	**Christelle**	D4	L.E.C.A
DCE	**MORAND**	**Jessica**	D5	-
PU-PH	**MOSSUZ**	**Pascal**	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	**MOUHAMADOU**	**Bello**	D3	L.E.C.A
MCU	**NICOLLE**	**Edwige**	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
DCE	**OUIDIR**	**Marion**	D3	-
MCU	**OUKACINE**	**Farid**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**PERES**	**Basile**	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**PEUCHMAUR**	**Marine**	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	**PEYRIN**	**Éric**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**RACHIDI**	**Walid**	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	**RAVELET**	**Corinne**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	**RIBUOT**	**Christophe**	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	**RIEU**	**Isabelle**	D5	-
Professeure Emérite	**ROUSSEL**	**Anne -Marie**	D1	-
PU-PH	**SEVE**	**Michel**	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	**SOUARD**	**Florence**	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	**TARBOURIECH**	**Nicolas**	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
DCE	**THOMAS**	**Amandine**	D5	-
PAST	**TROUILLER**	**Patrice**	D5	-
MCU	**VANHAVERBEKE**	**Cécile**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	**WOUESSIDJEWE**	**Denis**	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** **D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»**

D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

Mise à jour le 26 février 2014

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maitres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 26 février 2014

REMERCIEMENTS

Monsieur le Docteur **Pierrick BEDOUCH**,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci aussi pour ton soutien ainsi que l'aide que tu m'as apportée dans la réalisation de mon projet professionnel. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur **Matthieu ROUSTIT**

Un immense merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton soutien, ta disponibilité, ton implication dans la réalisation de ce travail. Trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur **Jean-Luc CRACOWSKI**

Merci pour l'accueil que tu réserves aux internes en pharmacie au sein du CIC, ainsi que pour la confiance que tu leur témoignes. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité et ton accompagnement dans ma découverte de la recherche clinique. Trouve ici l'expression de mes remerciements sincères et de ma profonde estime.

Madame le Docteur **Audrey LEHMANN-FERIOLI**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ta compagnie lors de nos pauses repas. J'espère que nous saurons trouver le temps de poursuivre nos discussions.

Monsieur le Docteur **Stéphane HONORE**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

A toute **l'équipe du CIC pharmacologie**, Maty, Adeline, Nicolas, Kéla, Claire, Anne, Dominique, Joane, Florence, Alix, et Christophe. Merci pour votre accueil et tous ces bons moments. Ces instants passés en votre compagnie ont beaucoup comptés pour moi.

A **l'équipe des essais cliniques**, Marie, Lilia, Sylvie, Anne La Duchesse, Ludivine, pour ce dernier semestre riche en émotions et pour votre soutien. Je suis fière d'avoir fait partie de votre équipe.

A mes trois co-internes **Adrien**, **Morgane**, et **Hélène**. Merci à chacun d'entre vous pour ces semestres passés en votre compagnie. Je ne garde que de bons souvenirs du temps passé avec vous.

A tous ceux que j'ai pu rencontrer au cours de ces années, **médecins**, **pharmaciens**, **internes, externes, préparateurs**… Pour ces enrichissantes et agréables années passées à vos côtés.

A mes amis **Pierrot** (chef), **Pascal**, **Nico**, **Bénédicte**, **Matthieu**. Les bancs de la fac réservent de belles rencontres.

A **Ségolène** qui a su m'accompagner dans mes années de fac et d'internat. Merci pour ton amitié et ta fidélité.

A **Gisèle** et **Robert Jeannot**, pour votre soutien. Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.

A mes **grands-parents Christiane et Paul**. Votre amour m'a permis de réussir. Pépé, la pharmacie est officiellement fermée !

A mes parents :

Maman, **Philippe**, pour votre amour inaltérable. Merci pour la liberté et la confiance que vous avez su m'accorder. J'en profite aussi pour saluer votre incroyable patience au cours de ces longues années d'étude où j'ai su vous faire profiter des angoisses et incertitudes de ma vie d'étudiante.

Papa, merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel. Merci d'être présent chaque jour et de m'avoir accompagnée chaque matin (ou presque) sur le chemin de mes nouvelles journées.

A mon frère **Benjamin**. Merci pour toute l'affection que tu me portes. Je suis fière de t'avoir comme petit frère. Merci d'avoir été un voisin de chambre « compréhensif » lors de mes longues nuits de révision. Tu peux être rassuré, je termine ENFIN ce parcours que tu qualifies chaque jour de trop long.

Merci à mon oncle **Philippe**, ma tante **Isabelle**, mon cousin **Joanny**.

A **ma famille au Maroc**. Je pense sincèrement à vous.

A **Anne-Sophie**, pour tous ces moments partagés et tous ceux que nous allons vivre. Merci pour ton soutien sans faille, ta présence, ton écoute. Je sais que la distance n'altérera jamais notre si belle amitié.

A **Riadh** : call me doctor !!! Un doctorat chacun … match nul! Merci pour ton amitié précieuse.

A mes amies d'enfance, **Sarah** et **Nathalie,** présentes depuis si longtemps.

A **Victor**, pour ton soutien, ta présence, ta patience. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour et depuis tant d'années.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS **6**

INDEX DES FIGURES **10**

INDEX DES TABLEAUX **11**

LISTE DES ANNEXES **11**

LISTE DES ABREVIATIONS **12**

INTRODUCTION **14**

PARTIE I : STANDARDS ET LIMITES DES ESSAIS THERAPEUTIQUES **18**

1. GENERALITES 18
2. LES PLANS EXPERIMENTAUX 20
3. DISCUSSION SUR L'EXTRAPOLATION DES RESULTATS 22
4. COMMENT REDUIRE L'HETEROGENEITE DE L'EFFET DU TRAITEMENT ? 27

4.1 L'analyse de sous-groupe *27*

4.2 La stratification *31*

PARTIE II : LES ESSAIS CLINIQUES INDIVIDUELS : N-OF-1 ..... **35**

1. INTRODUCTION 35
2. ASPECTS METHODOLOGIQUES DES ESSAIS CLINIQUES N-OF-1 37

2.1. A la frontière du soin et de la recherche clinique *37*

2.2. Eléments méthodologiques clés *40*

2.2.1 La randomisation *41*

2.2.2 La répétition des séquences de traitement *41*

2.2.3 Les périodes de wash-out *42*

2.2.4 L'insu *43*

2.2.5 Les périodes de run-in *44*

2.3. Pré requis à la réalisation d'un essai clinique n-of-1 ..... *45*

2.4. Les critères de jugement et données collectées ... 45

3. MISE EN ŒUVRE ET IMPLICATION DU PHARMACIEN ... 47

4. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ... 48

5. CONCLUSION ... 50

5.1. Avantages ... 50

5.2. Inconvénients et limites ... 52

5.3. Aspects économiques ... 55

PARTIE III : EXEMPLES ... 57

1. CAS DE LA FIBROMYALGIE ... 57

2. CAS DE L'ETUDE PROFIL ... 61

2.1 Présentation de la pathologie ... 62

2.2 Schéma de l'étude ... 64

2.3 Justification de la méthodologie utilisée ... 68

2.4 Circuit du médicament expérimental ... 69

2.5 Retour sur une première expérience ... 70

CONCLUSION ... 74

BIBLIOGRAPHIE ... 76

ANNEXES ... 81

RESUME ... 84

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Représentation schématique d'un essai clinique en groupes parallèles. 21

Figure 2. Représentation schématique d'un essai clinique croisé simple..... 22

Figure 3. Schéma illustrant l'effet de multiples étapes de sélection inhérentes à la pratique des essais cliniques sur la proportion de patients inclus..... 24

Figure 4. Représentation schématique de l'effet thérapeutique moyen..... 25

Figure 5. Analyse de sous-groupe comparant l'efficacité de l'edoxaban et de la warfarine chez des patients présentant une fibrillation auriculaire..... 28

Figure 6. Représentation schématique simplifiée de la balance bénéfice risque..... 33

Figure 7. Modèle d'essai n-of-1 dans le cadre du soin..... 37

Figure 8. Modèle d'essai n-of-1 Apprentissage dans le cadre du soin..... 38

Figure 9. Modèle d'essai n-of-1 dans le cadre de la recherche clinique 39

Figure 10. Représentation schématique des essais cliniques de type n-of-1..... 40

Figure 11 Design de l'essai clinique n-of-1 comparant l'efficacité de l'AMT seule vs AMT+FL 58

Figure 12. Représentation schématique de l'étude PROFIL..... 67

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des patients diabétiques..... 32

Tableau 2. Méthodes d'analyse statistique référencées dans les protocoles d'essais cliniques de type 49

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 . Exemple de carnet de suivi – ETUDE PROFIL 82

ANNEXE 2. Questionnaire de selection des volontaires – Etude PROFIL 83

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMT	Amitriptyline
ANSM	Agence nationale de sécurité nationale et des produits de santé
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
CENT	*Consort Extension for N-of-1 Trials*
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CONSORT	*Consolidated standards of reporting trials*
CPP	Comité de protection des personnes
DME	Dose minimale efficace
ETI	Effet thérapeutique individuel
FA	Fibrillation auriculaire
FL	Fluoxétine
HET	Hétérogénéité de l'effet du traitement
LSSc	Sclérodermie systémique de forme limitée
MYMOP	*Measure Yourself Medical Outcome Profile*
PDE5	Phosphodiéstérase de type 5
PR	Phénomène de Raynaud
RCS	*Raynaud's condition score*
SSC	Sclérodermie systémique

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L' *Evidence-Based Medicine* (1) (ou la médecine fondée sur les preuves) se définit comme l'utilisation des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge des patients (2). Aussi nommée médecine factuelle, elle est promue par l'*Evidence Based Medicine Working Group* dans les années 1990 (1,3). Ces preuves proviennent d'études cliniques de phase III basées sur des méthodologies telles que les essais contrôlés randomisés qui représentent le *gold standard* en matière de recherche clinique. Les résultats de ces essais thérapeutiques ont donc une place importante en médecine. Dans le domaine du médicament, ils sont à la base des autorisations de mise sur le marché (AMM) ainsi que des recommandations publiées par les sociétés savantes. Ils tentent d'établir un lien de causalité entre une intervention thérapeutique et un résultat observé. L'interprétation des résultats d'un essai clinique porte sur 3 axes différents qu'il est important de prendre en compte afin de s'assurer de leur fiabilité (4) :

- La **validité interne** : elle permet de s'assurer que le résultat observé est réel et qu'il n'est pas dû au hasard. La fiabilité du résultat est donc basée sur sa réalité statistique (signification) ainsi que sur l'absence de biais. Un biais se définit comme la différence systématique entre les groupes dont l'origine n'est pas le médicament ou la stratégie thérapeutique évaluée (5). Pour s'assurer de cela, ces essais cliniques s'appuient sur un plan expérimental précisément défini. Le respect de cette démarche méthodologique permet de conclure que le résultat observé a pour seule cause l'intervention évaluée. De plus, la publication de recommandations internationales nommées CONSORT

(*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (6–8) a permis d'uniformiser les pratiques. Présentées sous la forme d'une liste de 25 items nécessaires aux auteurs, éditeurs et lecteurs pour évaluer la qualité de la rédaction d'un essai, elles ont contribuées à standardiser les pratiques méthodologiques afin de s'assurer de la qualité des essais cliniques.

- La **cohérence externe** : il s'agit ici de s'assurer que les données apportées sont cohérentes avec les connaissances déjà disponibles à ce sujet, qu'elles soient physiopathologiques, pharmacologiques ou épidémiologiques. La méta-analyse s'avère être un outil de choix pour examiner la cohérence externe des résultats.

- La **pertinence clinique** et la **représentativité** : son évaluation permet de s'assurer que le bénéfice apporté par le traitement est suffisamment important pour justifier son utilisation, que le critère de jugement choisi est cliniquement pertinent, que la balance bénéfice/risque est acceptable. Elle pose aussi la question de l'extrapolabilité des résultats obtenus et de son caractère informatif dans les situations de la pratique médicale courante.

Bien que la méthodologie de ces essais cliniques randomisés « classiques » soit encadrée, bien décrite et permette de s'assurer de la validité interne des résultats, la transposition à un patient donné des résultats obtenus sur des groupes de patients reste un problème majeur. Il est évident que l'effet d'un traitement varie d'un patient à l'autre, et son expression sous forme « d'effet moyen » n'en fait pas une donnée directement exploitable pour les cliniciens. Il est donc compliqué de prédire la réponse exacte du patient en se basant sur la réponse observée sur une population. En l'absence de certitudes

sur l'impact d'un traitement nouvellement instauré chez un patient, les médecins sont amenés à prendre des décisions basées sur leur expérience. Afin de remédier à cela, le recours aux essais cliniques individuels de types n-of-1 pourrait apporter aux cliniciens des informations sur l'effet thérapeutique d'un traitement chez un patient. De plus la multiplication de ce type d'essais cliniques associée à l'utilisation d'outils statistiques appropriés permet d'estimer l'effet thérapeutique moyen sur une population.

Dans ce document, nous exposerons dans un premier temps les caractéristiques de l'essai contrôlé randomisé classique, et nous discuterons des limites de l'applicabilité des résultats obtenus. Nous présenterons ensuite le cas des essais cliniques de méthodologie n-of-1, les éléments clés de leur design, les conditions nécessaires à leur mise en place, ainsi que leurs avantages et limites. Enfin, nous présenterons deux exemples d'essais cliniques individuels, dont le cas de l'étude PROFIL menée au Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Grenoble.

PARTIE I :

STANDARDS ET LIMITES DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

PARTIE I : STANDARDS ET LIMITES DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

1. Généralités

Les essais cliniques contrôlés randomisés « classiques » représentent le *gold standard* en matière de recherche clinique. Comme évoqué précédemment, la garantie de la validité interne d'un essai est assurée par le respect des principes méthodologiques permettant de s'affranchir de biais compromettant la fiabilité des résultats.

Ainsi, afin de pouvoir répondre à une question spécifique, ces essais cliniques doivent se dérouler de manière **prospective**. Les paramètres de l'étude doivent être déterminés avant le début de l'essai, les données étant recueillies spécialement pour répondre à la question posée. Il est donc nécessaire de définir la population à étudier par des critères d'inclusion et non inclusion, l'objectif principal et son critère d'évaluation, les objectifs secondaire et critères de jugements de ces objectifs.

Un essai clinique doit être **comparatif**. Les comparaisons « avant-après » au sein d'un même groupe ayant peu de valeur pour évaluer une intervention thérapeutique, l'évaluation du produit ne peut s'envisager qu'avec la présence de deux (ou plus selon les cas) groupes distincts de patients évalués de manière contemporaine : un groupe traité par le produit à évaluer et un groupe dit « témoin » recevant le *placebo* ou le traitement de référence. La présence d'un bras témoin est indispensable pour pouvoir imputer un effet observé à la thérapeutique étudiée (9).

Aussi appelée tirage au sort, la **randomisation** correspond au procédé selon lequel un traitement est attribué de façon aléatoire à un volontaire se prêtant à la recherche. Cela a plusieurs objectifs :

- obtenir des populations initiales comparables dans chacun des bras de traitement de l'étude, c'est-à-dire permettre au final l'évaluation sur des groupes comparables pour des critères connus tels que l'âge, le poids, le sexe, ou encore la gravité de la maladie, ainsi que d'autre facteurs inconnus et non évaluables (10,11). Elle permet ainsi de s'affranchir du biais de sélection.

- éviter les biais d'attribution des traitements, c'est-à-dire éviter de réserver le traitement aux patients présentant un stade plus sévère de la pathologie étudiée où à ceux pour lesquels le médecin prédit une meilleure réponse au traitement.

Enfin, **l'insu** est une caractéristique essentielle. Aussi appelée mise en aveugle, elle permet de maintenir la comparabilité des groupes au cours de l'essai. Il est essentiel que non seulement le malade (simple insu) mais aussi l'équipe soignante (double insu) ignorent le traitement qui a été alloué au malade (12). En effet, la connaissance de son traitement par le malade risquerait d'impacter son comportement, de modifier son observance et sa compliance à la recherche, mais surtout cela risquerait de fausser son objectivité quant à l'évaluation des différents critères de jugement. Un malade qui se saurait appartenir au groupe *placebo* aurait tendance à minimiser son résultat. D'autre part, la connaissance par le médecin investigateur du traitement reçu par le malade peut influer sur le cours de la maladie, la qualité des soins, les conseils délivrés, la surveillance des effets indésirables et l'évaluation des critères de jugement. Les études menées en ouvert ou simple aveugle exposent donc aux biais de suivi (différence de prise en charge entre les groupes) ainsi

qu'au biais d'évaluation (lorsqu'un critère de jugement n'est pas évalué de manière équivalente dans les différents groupes).

2. Les plans expérimentaux

Le terme « plan expérimental » désigne l'organisation générale de l'essai, principalement la façon dont les groupes sont formés. On recense 2 plans expérimentaux principaux dans les essais thérapeutiques randomisés classiques : les essais en groupes parallèles et les essais en groupes croisés ou « *cross-over* ».

- L'essai clinique randomisé, en double aveugle, mené en **groupes parallèles (Figure 1)** est certainement le plus utilisé actuellement et reste le modèle de référence (13). Son principe est simple. Il consiste à diviser une population en autant de groupes que de traitements à comparer. Le patient recevra sur toute la durée de l'étude le même traitement alloué au moment de la randomisation. Ces essais permettent de comparer :

  - un traitement et un *placebo* : cela permet de mettre en évidence l'efficacité d'un médicament dans une indication donnée.
  - deux traitements : c'est par exemple le cas lorsque l'on veut évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport à un traitement de référence.
  - un même traitement utilisé à des doses différentes.

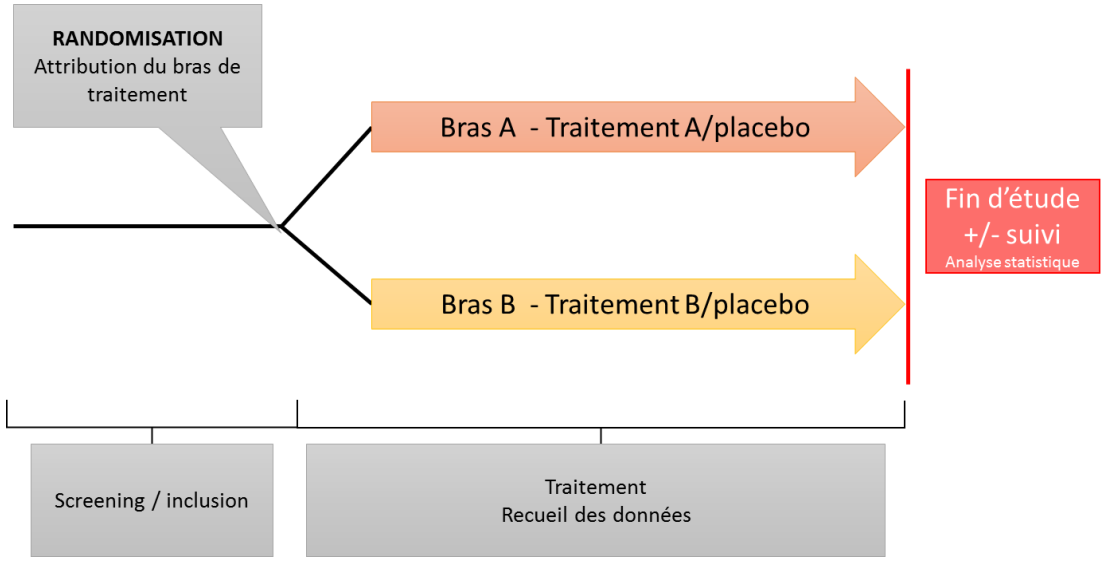

Figure 1. Représentation schématique d'un essai clinique en groupes parallèles.

- L'essai clinique randomisé, en double aveugle, de type ***cross-over*** ou **essai croisé** (Figure 2) utilise le patient comme son propre témoin. Au cours du cycle unique de traitement, le volontaire est amené à expérimenter une fois chaque traitement. La participation du patient est divisée en deux périodes de traitement distinctes dont l'ordre est déterminé de façon aléatoire par la randomisation. Dans le cas de la comparaison de deux traitements désignés par les lettres A et B, 2 séquences différentes sont donc possibles : évaluation du traitement A puis du traitement B (séquence A-B), évaluation du traitement B puis du traitement A (séquence B-A). Les critères de jugement sont en général évalués à la fin de chaque période de traitement.

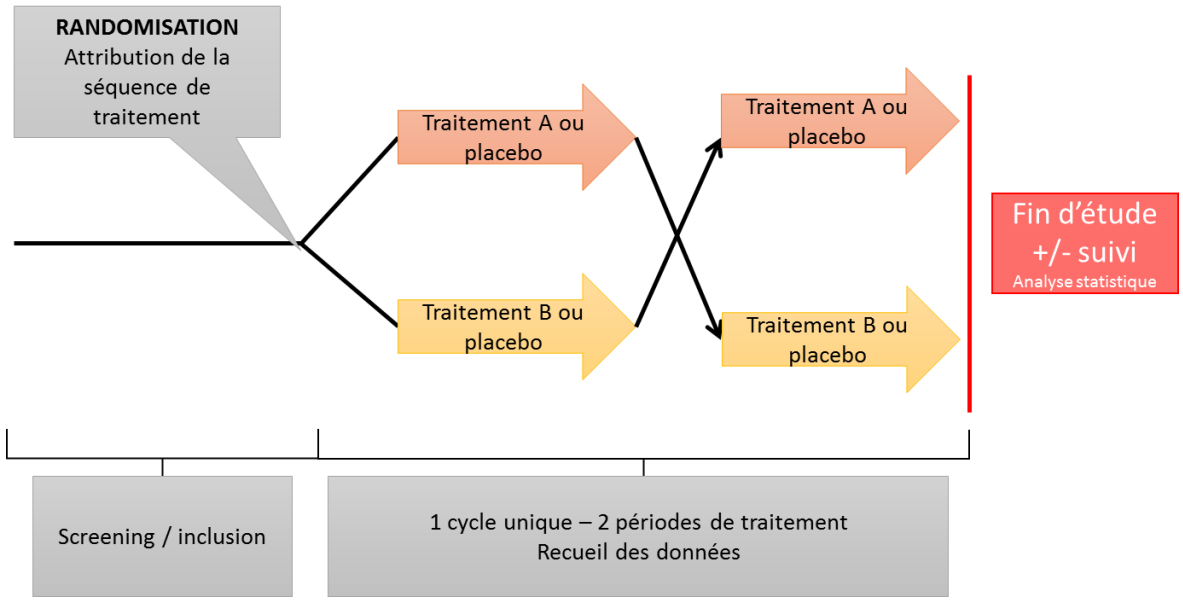

Figure 2. Représentation schématique d'un essai clinique croisé simple.

3. Discussion sur l'extrapolation des résultats

La question qui se pose ici est la suivante : est-ce que l'efficacité obtenue sur le groupe de patients étudié apporte des informations quant à l'efficacité du traitement chez un patient donné ? Les essais cliniques randomisés « classiques » sont le moyen le plus fiable pour déterminer l'effet thérapeutique moyen (14). Comme décrit précédemment, la validité interne de ces essais est assurée par le respect de la démarche méthodologique permettant de s'affranchir au maximum des biais. Cependant, la transposition à la pratique clinique de l'effet thérapeutique moyen décrit dans le cadre de la recherche est difficilement applicable (15). On observe ainsi un défaut de validité externe, aussi appelée généralisation des données obtenues (16).

Cela peut être expliqué par 2 aspects principaux :

- Tout d'abord par le fait que la diversité des populations rencontrées dans la pratique clinique de routine est importante. C'est notamment le cas pour les maladies chroniques où les comorbidités sont diverses et où les patients reçoivent de nombreux traitements différents (17). En effet, des études ont permis de montrer que les essais cliniques randomisés excluent une grande partie des patients rencontrés dans la pratique clinique (15). Ce manque de représentativité de la population étudiée peut s'expliquer par la sélection de centres et d'investigateurs pour le déroulement des études, la pré-sélection par un investigateur des patients à qui l'étude sera proposée, les critères d'inclusion et non inclusion plus ou moins restrictifs et participant aussi à la sélection d'une population moins représentative de la population générale (Figure 3). De plus, deux populations se distinguent particulièrement et illustrent ce phénomène par leur sous-représentation dans les études cliniques. Il s'agit tout d'abord des femmes en raison du potentiel risque tératogène. Ces dernières sont soit exclues, soit incluses sous condition de justification d'une méthode de contraception efficace. Les patients âgés sont eux aussi souvent exclus des études cliniques (18). Ainsi il a été montré que dans les recherches portant sur pathologies cardiaques, les patients âgés de plus de 75 ans sont exclus dans près de 60% des essais cliniques (19) alors qu'ils représentent une forte proportion des patients concernés.

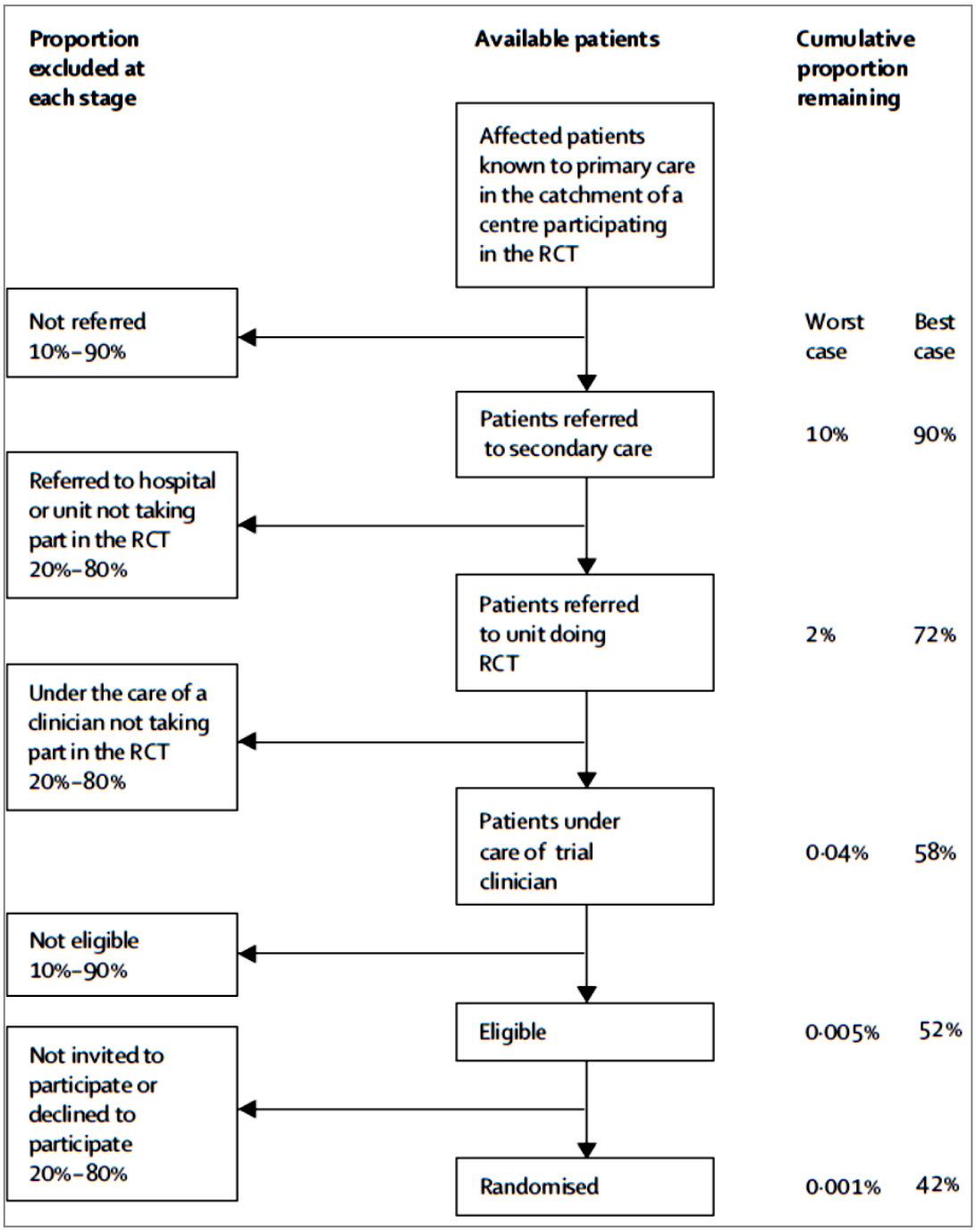

Figure 3. Schéma illustrant l'effet de multiples étapes de sélection inhérentes à la pratique des essais cliniques sur la proportion de patients inclus.
Source Rothwell et al. (16)

La situation la plus favorable correspond au minimum de patients exclus et la situation la plus défavorable correspond au maximum de patient exclus. Ainsi, après prise en compte des différentes composantes responsables de l'exclusion des patients, on observe dans le meilleur des cas 42% des patients initialement affectés par la pathologie étudiée finalement inclus et dans le pire des cas seulement 0,001%

- Deuxièmement, l'expression des résultats des essais cliniques randomisés permet d'obtenir une information sur l'effet thérapeutique moyen obtenu sur une population donnée. Le bénéfice individuel apporté par la thérapeutique évaluée varie donc d'un volontaire à l'autre, certains tirant un bénéfice supérieur à l'effet moyen et d'autres un bénéfice inférieur (Figure 4).

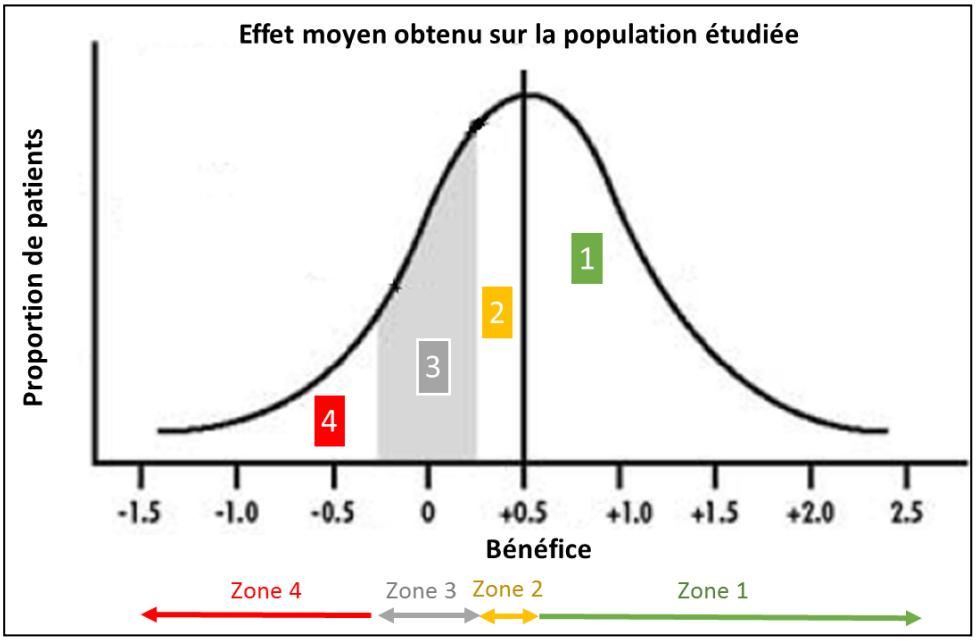

Figure 4. Représentation schématique de l'effet thérapeutique moyen.

Figure adaptée de Kravitz et al. (19)

La figure ci-dessus représente, pour une distribution normale des patients, la dispersion des effets thérapeutiques individuels autour de l'effet thérapeutique moyen obtenu sur une population. Ici, l'effet moyen observé est exprimé comme un bénéfice net de + 0.5 unités (représenté par la droite verticale). On observe alors que certains patients retirent un bénéfice supérieur à cet effet moyen (**zone n°1**), d'autres un effet inférieur au bénéfice moyen mais qui reste positif (**zone n°2**), certains ne retirent aucun bénéfice (**zone 3**), et

enfin une dernière catégorie de patients (**zone n°4**) présente un effet délétère lié au traitement instauré.

Apparait alors la notion d'**hétérogénéité de l'effet du traitement** (HET). L'HET est présente lorsqu'un même médicament provoque des effets thérapeutiques différents selon les patients (20). Il est par conséquent impossible de prédire la réponse individuelle à un traitement ou l'effet thérapeutique individuel (ETI) à partir des données apportées par les essais cliniques randomisés (21). Cela met en avant la modification de la balance bénéfice/risque d'un patient à l'autre, sans que celle-ci puisse être évaluée par le clinicien en amont de l'introduction de la thérapeutique. Ce dernier se retrouve confronté à l'impossibilité d'anticiper la réaction d'un malade face à un nouveau traitement. Les trois sources principales de l'observation de l'HET sont :

- l'hétérogénéité du risque initial d'évènements liés à la pathologie
- la variation de la réponse individuelle au traitement
- l'hétérogénéité dans la vulnérabilité / risque d'effets indésirables

L'hétérogénéité entre les patients rencontrée dans ces trois dimensions est la principale source de l'HET observée. Face à cette situation, des outils méthodologiques doivent être utilisés afin de réduire l'HET permettant ainsi de sécuriser l'utilisation des traitements et d'obtenir la meilleure prise en charge possible.

4. Comment réduire l'hétérogénéité de l'effet du traitement ?

L'alternative à la difficulté d'extrapolation des données obtenues dans les essais cliniques randomisés « classiques » à un patient donné consisterait à pouvoir estimer l'effet thérapeutique individuel (ETI). Ce dernier peut être approché de manière indirecte par l'analyse de sous-groupe ou par la stratification.

4.1 L'analyse de sous-groupe

Une analyse de sous-groupes consiste à diviser la population étudiée en deux ou plusieurs groupes afin d'étudier l'efficacité du traitement dans chacun de ces sous-groupes. Le but est de rechercher une interaction entre l'effet du traitement et une ou plusieurs variables. En général, plusieurs analyses en sous-groupes sont réalisées pour un même essai, chacune prenant en considération une variable différente (le sexe, l'âge, le poids, le stade de la maladie, les antécédents, les traitements concomitants, etc).

Afin d'illustrer l'hétérogénéité de l'effet du traitement, nous prendrons l'exemple d'une étude évaluant l'edoxaban *versus* warfarine chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (Figure 5). (22)

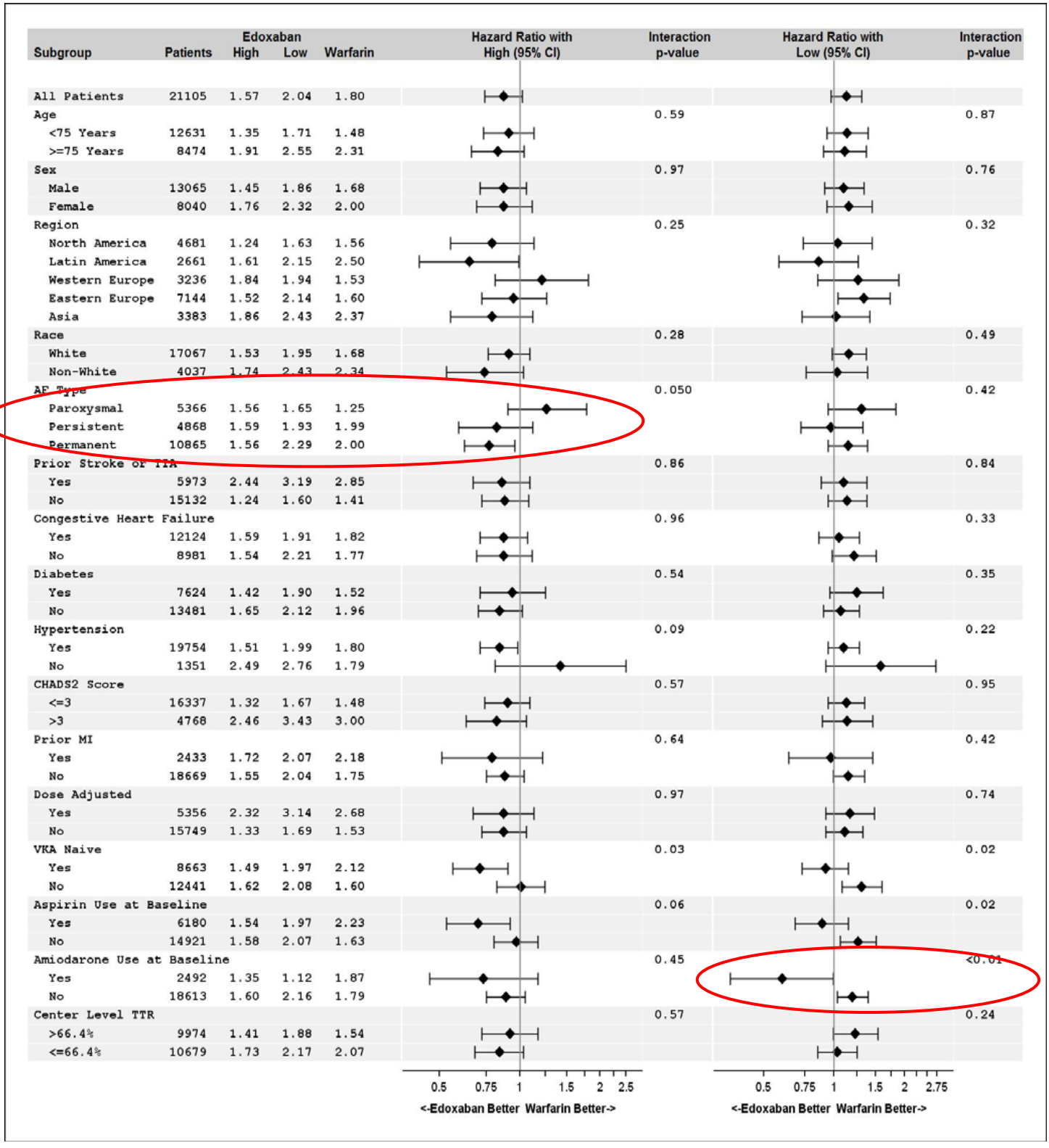

Figure 5. Analyse de sous-groupe comparant l'efficacité de l'edoxaban et de la warfarine chez des patients présentant une fibrillation auriculaire.
Source (22)

Cette figure représente le risque relatif d'observé un événement (AVC ou embolie systémique) chez les patients traités par edoxaban comparés aux patients traités par warfarine, en fonction de sous-groupes. Une diminution de ce risque relatif est en faveur d'une supériorité de l'edoxaban sur la warfarine. Cette étude permet donc l'évaluation de l'efficacité d'un nouvel anticoagulant oral (edoxaban) en fonction du traitement de référence (warfarine). On observe ici des différences entre l'effet observé sur l'ensemble de la population étudiée et l'effet dans chacun des sous-groupes.

Si nous nous focalisons sur le sous-groupe basé sur le type de fibrillation auriculaire, on constate que les effets diffèrent selon que la FA soit paroxystique ou permanente. Cet exemple permet de mettre en évidence l'HET pour une même dose d'edoxaban testée. Les patients présentant une FA permanente présentent un bénéfice moyen de l'edoxaban significativement supérieur à celui de la population globale étudiée. A l'inverse, les patients présentant une FA paroxystique présentent un bénéfice moyen de l'edoxaban significativement inférieur à celui de la population globale étudiée.

Si on s'intéresse aux résultats de sous-groupes basés sur d'autres caractéristiques, telles que la présence d'un traitement par amiodarone, on observe une fois encore un bénéfice hétérogène selon les cas. L'edoxaban présente alors un bénéfice significativement supérieur à celui de la population globale lorsqu'il administré chez des patients traités par amiodarone, et un bénéfice significativement inférieur chez les patients ne recevant pas ce traitement.

Ainsi, un patient étant caractérisé par une multitude de caractéristiques, l'évaluation du bénéfice d'un traitement ne peut se faire qu'après prise en compte de l'ensemble de ses caractéristiques. Si l'on reprend l'exemple des caractéristiques présentées ci-dessus, il est

difficile de conclure sur le bénéfice d'un traitement par edoxaban chez un patient latino-américain, traité par amiodarone et présentant une FA paroxystique. L'analyse de sous-groupe apporte donc des précisions mais ne permet pas de conclure sur l'ETI.

Les résultats obtenus avec ces analyses mettent en avant plusieurs limites :

1. La prise en compte d'une seule variable à la fois.

2. L'augmentation du risque de première espèce α par la multiplication des tests statistiques.

3. L'augmentation du risque de deuxième espèce β par la multiplication des tests statistiques et donc une perte de puissance statistique. Il a été montré que dans la meilleure des situations, la puissance statistique pour montrer une variation de l'effet reste modérée dans les analyses de sous-groupes. Elle est évaluée entre 30 et 45% (23).

4. L'analyse est faite *a posteriori* de la rédaction des hypothèses et du calcul du nombre de sujet nécessaires.

5. La comparabilité des groupes obtenus par la randomisation n'est plus applicable.

Des solutions méthodologiques peuvent être proposées pour pallier aux limites exposées ci-dessus. Les analyses de sous-groupes multivariées permettent en effet de prendre en compte plusieurs caractéristiques. Elles ont pour objectif d'étudier les interrelations entre plusieurs variables et, si possible, d'en généraliser des conclusions. L'analyse multivariée réunit un grand nombre de méthodes statistiques, souvent complexes, qui tentent de donner une image simplifiée des multiples relations entre les variables. Malgré les avantages de cette méthode, on déplore une importante perte de puissance statistique. Ainsi, afin de répondre de manière correcte aux questions posées par

les analyses en sous-groupes, il est nécessaire de recourir à un autre outils méthodologiques : la stratification (24).

4.2 La stratification

La stratification consiste à séparer dans un essai, de manière anticipée, les différentes catégories de patients alors regroupés en strates. Chaque strate doit être définie par un critère pertinent. On observe en pratique des stratifications sur le centre de recherche, ou encore en fonction du niveau de risque des patients inclus. Elle permet de s'affranchir des réserves méthodologiques des analyses de sous-groupes grâce à :

- la randomisation indépendante assurant l'équilibre de la répartition des effectifs au sein de chaque strate
- la formulation explicite des hypothèses de chaque strate dans l'objectif de l'essai
- le calcul du nombre de sujet nécessaire pour maintenir une puissance acceptable pour chacune de strates
- La prise en compte de la multiplicité des tests statistiques

Contrairement à ce qui est observé pour les analyses de sous-groupes, les strates sont donc prédéterminées afin d'apporter plus de cohérence aux résultats de l'essai et permettre une réduction de l'hétérogénéité de l'effet du traitement.

En plus de permettre une évaluation méthodologiquement acceptable de l'effet thérapeutique et de son hétérogénéité, la stratification en fonction du niveau de risque

introduit la notion de balance bénéfice/risque. Prenons l'exemple de deux patients atteints de diabète de type 2 et dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Ces patients présentent une hypertension artérielle modérée pour laquelle l'introduction d'un antihypertenseur est évoquée par le médecin.

Caractéristiques	Patient A	Patient B
Sexe	Homme	Femme
Age	65 ans	50 ans
Diagnostic	Il y a 15 ans	Il y a un an
HbA1c	8%	7%
Cholestérolémie	2 g/L	1,8 g/L
HDL cholestérol	0,3 g/L	0,55 g/L
Tabagisme	Oui	Non

Tableau 1. Caractéristiques des patients diabétiques
Source (24)

En se basant sur ces caractéristiques décrites ci-dessus, le risque de mortalité cardiovasculaire à 5 ans diffère d'un patient à l'autre. Il est estimé à plus de 20% pour le patient A et moins de 1% pour le patient B. Si le contrôle de la pression artérielle diminue le risque de mortalité lié à un évènement cardiovasculaire de 10 %, on observe que le bénéfice net pour le patient A est supérieur à celui pour le patient B (24). De plus, le risque d'effets indésirables liés à l'introduction d'un nouveau traitement doit être pris en compte. Pour une même affection, la balance bénéfice/risque des patients présentés ici est donc différente, cette balance étant bien plus défavorable pour le patient B que pour le patient A

Ainsi, au cours d'un essai clinique évaluant le contrôle de la pression artérielle chez des patients diabétiques sans stratification sur le niveau de risque cardiovasculaire, le faible bénéfice retrouvé chez le patient B serait masqué par l'importance du bénéfice retrouvé

chez le patient A.

Le bénéfice net d'un traitement pour un patient dépend du bénéfice attendu, du risque initial et du préjudice possible (effet indésirable) (figure 6).

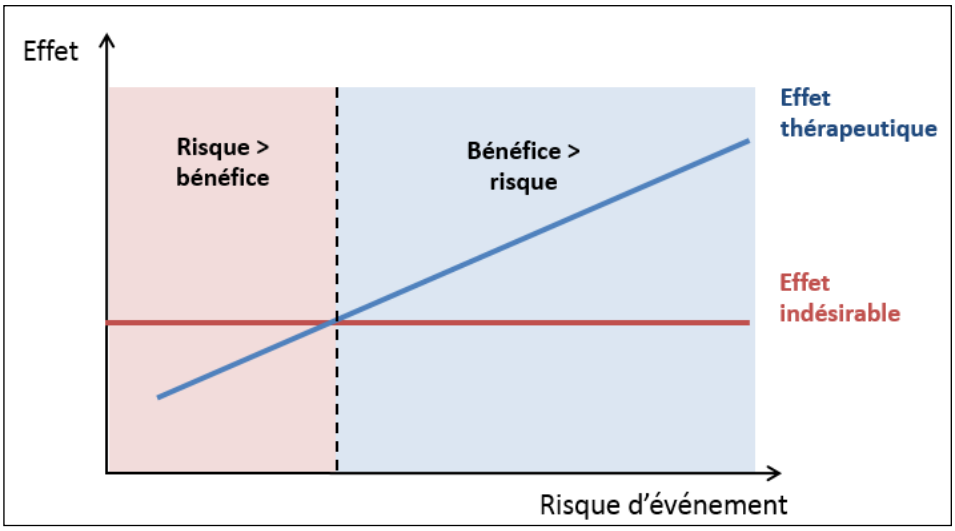

Figure 6. Représentation schématique simplifiée de la balance bénéfice risque
Représentation simplifiée car la relation entre le risque d'évènement et l'effet thérapeutique n'est pas linéaire. De plus, le risque d'effets indésirables ne peut pas toujours être considéré comme stable.

Il faut cependant noter que l'évaluation la balance bénéfice/risque est beaucoup plus complexe et que le risque d'effets indésirables n'est pas constant ni indépendant du niveau de gravité de la maladie. D'autres facteurs interviennent (tels que les interactions médicamenteuses, les fonctions métaboliques, etc) rendant très difficile son extrapolation en pratique clinique. De plus, le recours à la stratification multivariée est un outil méthodologique intéressant mais sa complexité limite fortement son utilisation.

➔ Aujourd'hui, la seule méthodologie permettant de déterminer la stratégie la plus adaptée à un patient est la méthodologie des essais cliniques individuels : n-of-1.

PARTIE II : Les essais cliniques individuels : n-of-1

PARTIE II : Les essais cliniques individuels : n-of-1

1. Introduction

Les décisions cliniques prises en routine peuvent être assimilées à des « essais informels » au cours desquelles un patient est amené à essayer différentes thérapies avant que celle(s) qui semble(nt) lui convenir le mieux soit(ent) définitivement instaurée(s). La comparaison de cette pratique de routine à un essai clinique met en évidence des écarts aux principes méthodologiques essentiels à la validation interne d'un essai, tels que l'absence de groupe ou période « contrôle » ainsi que le fait que cela se passe sans insu. L'application d'une méthodologie précise à l'échelle individuelle s'impose. Les essais cliniques de petits effectifs sont des essais menés et analysés avec un nombre de patients inférieur à celui que l'application des règles méthodologiques les plus communes ferait considérer comme nécessaire pour répondre à l'objectif de l'étude (25). Parmi les essais de petits effectifs recensés, les essais individuel de type n-of-1 ont pour objectif de déterminer le traitement le plus adapté à chaque patient. Ils sont indiqués dans les situations où les cliniciens rencontrent des incertitudes quant à l'introduction d'un nouveau médicament chez un patient donné. Ces incertitudes ont plusieurs origines : le manque de preuve sur l'efficacité du médicament (peu de données publiées sur utilisation dans une indication donnée), la présence de contradictions dans les données publiées, la nécessité de prendre en compte l'HET.

En 2000, le JAMA *User Guide to Medical Litterature* (26) a désigné les essais de type n-of-1 comme la méthodologie apportant le plus haut niveau de preuve en médecine.

Le N-of-1 est défini méthodologiquement comme un essai conduit chez un individu et basé sur un modèle de *cross-over* multiple, randomisé, mené en aveugle (27).

Le plus ancien des essais de type n-of-1 a été identifié dans le *James Lind Library* (un site internet sur l'histoire et le développement des essais cliniques) au sein d'un rapport datant de 1786. Une version plus aboutie de cette méthodologie a ensuite était décrite au début des années 1930 (28). Largement utilisé dans les domaines de la psychologie, l'éducation et la sociologie, c'est en 1953 que cette pratique est introduite en recherche clinique pour la première fois (29). Par la suite, ce n'est que dans les années 1980 que des groupes de chercheurs décident de prêter un intérêt particulier à cette méthode, notamment grâce à Gordon Guyatt à l'université de McMaster au Canada (27)(30)(31). Plus récemment, de nouvelles équipes se sont intéressées à cette méthodologie originale, comme celle du Pr. S. Vohra à l'université d'Alberta au Canada (17), ou encore le *Queensland group* en Australie (32) (33).

Dans cette partie, nous situerons les essais n-of-1 dans la pratique clinique, nous aborderons les aspects méthodologiques de ces designs d'étude, ainsi que leurs avantages et limites. Enfin, nous présenterons le rôle du pharmacien dans le déroulement de ces essais.

2. Aspects méthodologiques des essais cliniques n-of-1

2.1. A la frontière du soin et de la recherche clinique

Il est difficile de définir un cadre pour classer les essais de type n-of-1. En effet, bien qu'ils empruntent pour leur design des éléments méthodologiques retrouvés dans le cadre de la recherche clinique, deux conditions se profilent : celle qui concerne l'essai mené dans le cadre du soin clinique, et celle qui concerne l'essai mené dans le cadre de la recherche clinique. On distingue alors 3 situations.

→ Si l'on se place dans la condition du soin clinique, l'objectif est d'obtenir des données fiables pour un patient donné. Le caractère individuel de ces essais est alors placé au premier plan (Figure 7) et les conclusions qui seront mises en évidence apporteront un bénéfice direct dans la prise en charge du patient.

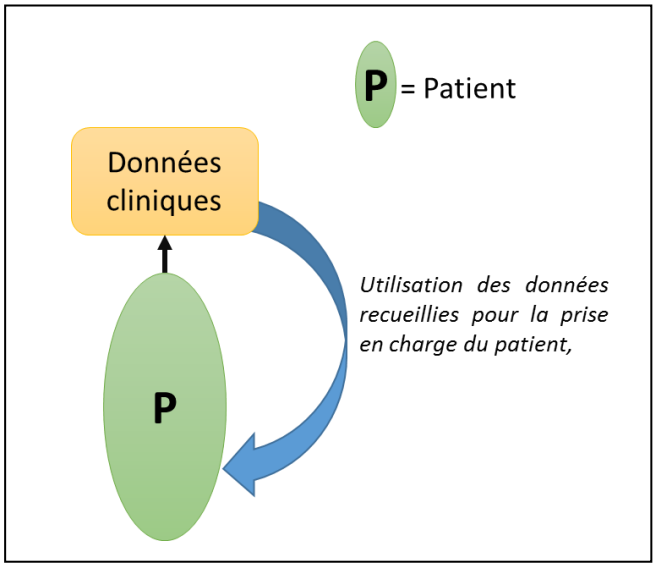

Figure 7. Modèle d'essai n-of-1 dans le cadre du soin

→ Les données recueillies dans le cadre du soin peuvent être regroupées à postériori, leur combinaison permettant ainsi d'obtenir des informations plus générales à partir de données recueillies dans la pratique clinique de ces essais (Figure 8.) Ainsi, en plus d'apporter un bénéfice à l'échelle individuelle, des données plus générales peuvent être obtenues, permettant une meilleure analyse des populations dans un domaine donné ou permettant de confirmer des données obtenues dans des essais randomisés classiques de grands effectifs. De plus, cela peut permettre d'apporter des informations qui seront utiles au développement d'essais cliniques de plus grande envergure.

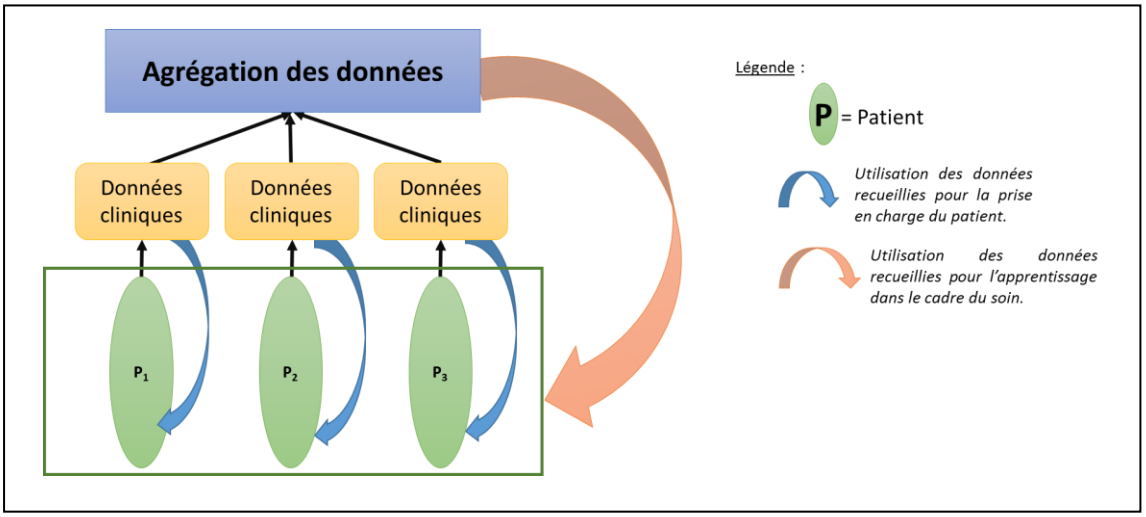

Figure 8. Modèle d'essai n-of-1 Apprentissage dans le cadre du soin

→ Si on se positionne dans le cadre de la recherche clinique, l'objectif de la mise en place de tels essais est d'obtenir des résultats généralisables à une population, le bénéfice individuel étant relayé au second plan (Figure 9). Ils nécessitent alors d'uniformiser les données qui seront recueillies chez chacun des volontaires.

Ces essais entrent alors dans le cadre de la recherche biomédicale impliquant de considérations éthiques et légales. Ces essais nécessitent le respect des bonnes pratiques cliniques, et doivent être autorisés par les instances nationales (ANSM) ainsi que du comité de protection des personnes (CPP). Ils s'avèrent donc beaucoup plus lourds administrativement que les essais se déroulant dans le cadre du soin

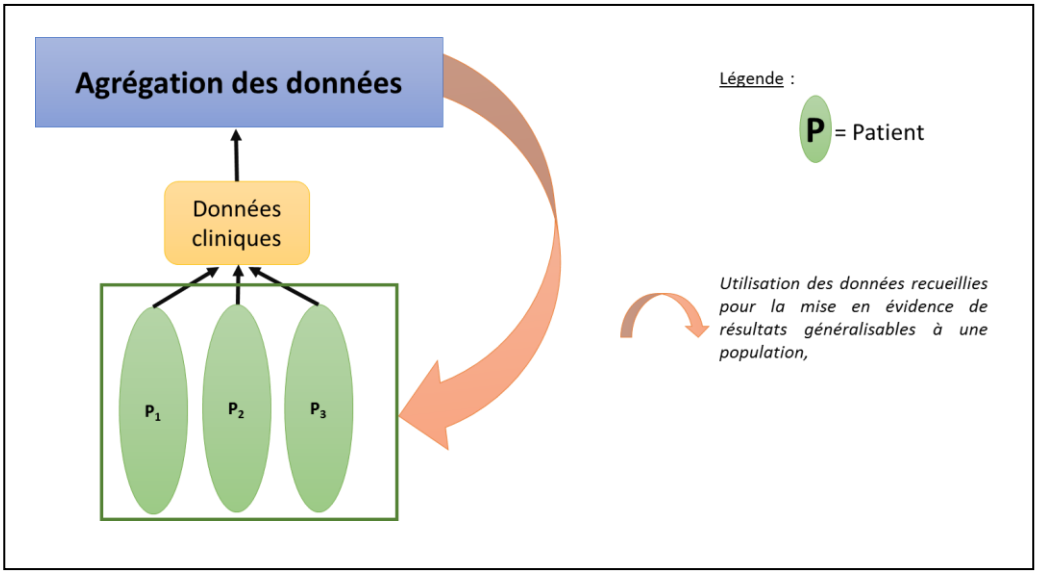

Figure 9. Modèle d'essai n-of-1 dans le cadre de la recherche clinique

2.2. Eléments méthodologiques clés

Au cours de ces essais individuels, chaque patient reçoit successivement et de manière répétée les différents traitements de l'étude. Les principaux éléments du design sont la randomisation de l'ordre des traitements, la succession des séquences de traitement composant les cycles de traitement, le déroulement en double-aveugle de l'étude, les périodes de *wash-out*, les modalités de recueil des données.

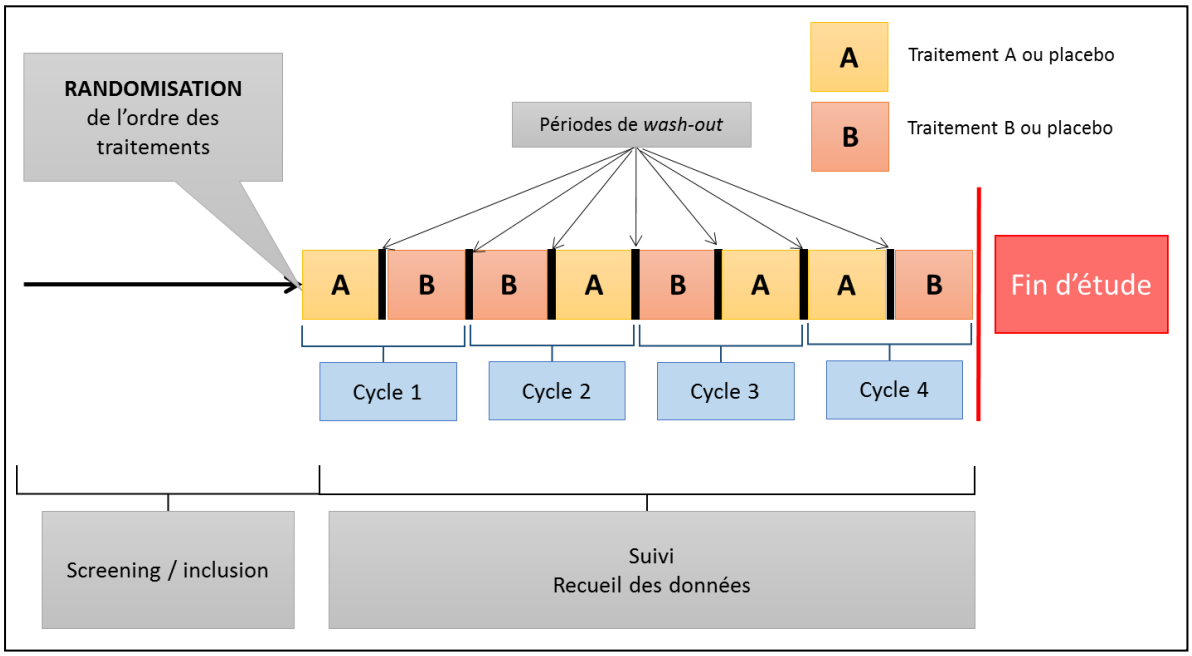

Figure 10. Représentation schématique des essais cliniques de type n-of-1
Situation comparant 2 traitements A et B

2.2.1 La randomisation

Afin de s'assurer de la validité du processus, la randomisation des séquences de traitement doit être appliquée. Dans les essais n-of-1, l'objectif est d'équilibrer l'attribution des traitements au fil du temps de sorte que les estimations de l'effet du traitement ne soient pas biaisées par des facteurs dépendant du temps. En effet, si nous prenons l'exemple de deux traitements identifiés par les lettres A et B, la séquence de traitement AAAABBBB expose à un biais dont l'effet sur le résultat est linéaire avec le temps. Les designs ABABABAB ou ABBAABBA offrent une meilleure protection contre ce biais, mais sont encore plus vulnérables aux facteurs de confusion non linéaires. Le design ABBABAAB permet de contrer ces deux tendances (linéaires et non linéaires) et propose donc une meilleure solution. Cependant l'ordre d'attribution des périodes de traitement ne doit pas être prédéfini. La randomisation des séquences de traitement est un moyen d'atteindre un équilibre dans l'attribution des traitements et permet de contrôler les facteurs cliniques et environnementaux variant dans le temps et qui pourraient impacter les données du patient.

2.2.2 La répétition des séquences de traitement

Le design le plus simple d'un essai de type n-of-1 consiste à l'exposition à deux traitements permettant 2 séquences de traitement (AB ou BA). Cela permet la comparaison directe des traitements A et B et protège contre plusieurs formes d'erreur systématique notamment la régression vers la moyenne (34), phénomène statistique lié à la variabilité intra-individuelle. Cependant, l'exposition unique à AB ou BA offre une protection limitée

contre d'autres formes d'erreur systématique, telles que l'impossibilité d'évaluer l'interaction temps/traitement ainsi qu'une perte de puissance. Afin d'éviter cela, les séquences de traitement doivent être répétées (ABAB, ABBA, ABABAB, ABBAABBA, etc). En effet, puisqu'un seul patient est impliqué dans ce type d'essai, le nombre de mesures prises sur chaque individu détermine la taille de l'échantillon à étudier. Si nous comparons cela aux essais cliniques randomisés en groupes parallèles, cela est assimilable à augmenter les effectifs de chaque groupe de patients pour gagner de la puissance, c'est à dire augmenter la capacité à mettre en évidence une différence entre les deux groupes si elle existe, et que celle-ci puisse être attribuée à l'intervention thérapeutique et pas à des facteurs extérieurs (environnementaux ou autres) ou au hasard. Le nombre de répétition est libre est doit être défini au début de l'étude. On observe en général 3 à 5 répétitions des cycles de traitement (35).

2.2.3 Les périodes de *wash-out*

Une période de *wash-out* concerne la période où les effets persistants du premier traitement administré peuvent influencer l'évaluation des résultats obtenus avec le traitement ultérieur. On parle alors d'effet « *carryover* ». Ces périodes sont retrouvées dans tous les essais croisés (simples ou multiples). L'insertion, entre les périodes consécutives de traitement, de périodes de *wash-out* au cours desquelles aucun traitement n'est donné au patient est la méthode la plus commune pour réduire ou même supprimer le phénomène d'accumulation des effets des traitements. Cela permet de s'affranchir du transfert de l'activité du médicament qui vient d'être administré vers la période de traitement ou

placebo suivante. L'objectif d'une période de *wash-out* est donc de permettre à chaque patient de revenir à son état basal sans être affecté par le traitement précédemment administré. Lorsqu'une période de *wash-out* est incluse dans le design de l'étude, sa durée doit être choisie avec précaution, en tenant compte des interactions entre les traitements de l'étude, du/des médicaments et de leur données pharmacocinétiques telles que la demi-vie d'élimination, les délais d'apparition/disparition de l'effet, de l'éthique médicale. De manière générale, plus une période de *wash-out* est longue et plus la probabilité de report de l'effet diminue. Cependant, cela implique une augmentation du temps passé sans traitement, ainsi qu'une augmentation de la durée totale de l'étude. A l'inverse, une période de *wash-out* trop courte « contamine » les effets du traitement suivant et pourrait conduire à des estimations biaisées. En résumé, il faut définir des périodes suffisamment longues pour manifester uniquement l'effet du traitement prévu et surmonter les effets transitoires, mais assez courtes pour permettre la réalisation de suffisamment de cycles dans une durée raisonnable pour l'étude.

2.2.4 L'insu

Bien que l'aveugle soit souhaitable dans tous les types d'essais cliniques (12), ce dernier est particulièrement important dans les études n-of-1. En effet, comme dans tout essai en *cross-over*, les patients ainsi que les cliniciens sont tentés d'identifier quel traitement est reçu pour chacune des périodes. Conscients qu'il recevra obligatoirement le/les traitements au cours de sa participation à l'étude, la comparaison entre les différents cycles de l'essai serait biaisée par la connaissance du traitement alloué pour chaque

période. L'implication particulière du patient dans les essais de taille 1, avec notamment le recours à des critères de jugement rapportés par le patient, accorderaient une place encore plus importante aux croyances et aux préférences du patient. Il en résulterait un biais sur la conclusion à l'échelle du patient, mais aussi pour d'autres patients en cas d'agrégation d'essais.

Le maintien du double-aveugle est donc un pré-requis méthodologique absolument indispensable aux essais de type N-of-1.

2.2.5 Les périodes de *run-in*

Une période de *run-in* est une période se situant après l'inclusion et avant la randomisation. Elle se déroule la plupart du temps en ouvert, c'est-à-dire que le patient et le clinicien savent que le traitement actif est administré. Elles peuvent aussi se dérouler en simple ou double aveugle. Elle est destinée à compléter les données du patient afin de répondre aux critères d'inclusion et évaluer l'adhésion d'un participant à une étude (36). L'administration d'un traitement actif au cours d'une phase de run-in, permet d'évaluer à l'avance les réponses, la tolérance et la compliance au traitement. L'observance peut également être testée à l'aide d'un placebo. Les phases de *run-in* sous placebo permettent de plus d'identifier les patients répondeurs au placebo. Le recours à cet outil méthodologique est peu fréquent dans les essais de type n-of-1 mais reste possible, notamment pour identifier les patients répondeurs ou non répondeurs au traitement, ou encore pour ajuster la posologie qui sera étudiée. (30)

2.3. Pré requis à la réalisation d'un essai clinique n-of-1

Les essais de type N-of-1 peuvent être menés chez des patients présentant une pathologie chronique stable ou évoluant de manière très progressive dans le temps. Ces pathologies doivent être symptomatiques et/ou doivent présenter des biomarqueurs identifiés et validés pour leur évaluation. Les pathologies évoluant par poussée ne peuvent pas être considérées dans ce type d'essai étant donné que chaque cycle de traitement se répétant doit être analysé dans des conditions similaires sur toute la durée de l'étude. De plus, les traitements évalués doivent avoir un délai d'action court afin de pouvoir observer de manière rapide l'effet recherché, cet effet devant céder de manière rapide et complète à l'arrêt de la thérapeutique (30). Le médicament ne doit donc pas avoir d'impact sur la condition chronique de la pathologie. D'un point de vue pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination doit être courte afin de limiter la durée des périodes de *wash-out* (5 à 7 demi-vies sont requises pour s'assurer d'une élimination correcte de la molécule). Il faut aussi noter que les molécules requérant une titration ne sont pas adaptées à ces études.

2.4. Les critères de jugement et données collectées

Le caractère personnalisé des essais n-of-1 et leur impact sur la prise de décision pour un traitement chez un patient donné impose une attention particulière aux choix des données à collecter. Les patients sont souvent confrontés à plusieurs symptômes qu'ils souhaitent voir améliorer, comme par exemple soulager la douleur et améliorer le sommeil. Dans ce cas, l'effet de la thérapeutique sur les 2 composantes devra être pris en compte pour le choix du traitement ou du dosage le plus efficace. De manière générale, le patient et

le clinicien doivent déterminer quels critères sont les plus pertinents avant de commencer l'étude. Lorsque de multiples données semblent pertinentes, elles peuvent être regroupées sous une variable composite, permettant ainsi leur analyse selon une méthode univariée. En cas d'impossibilité de regrouper des données, l'utilisation du questionnaire MYMOP (*measure yourself medical outcome profile*) peut permettre de cibler le symptôme portant le plus d'intérêt pour le patient (37). Cet outil, développé dans l'objectif de faciliter la communication entre les praticiens et les patients, permet de mieux cibler les critères importants pour les patients. Il s'est aussi avéré être un outil sensible pour détecter les l'évolution des données au cours du temps. Il faut cependant noter que ce questionnaire n'a pas été validé en langue française.

L'utilisation d'échelles, scores, et questionnaires est fréquente dans le cas des essais cliniques n-of-1. Ils apportent un avantage certain car ils permettent de quantifier numériquement des phénomènes qui ne se caractérisent pas par une dimension physique.

Dans le cadre de la recherche clinique, lorsqu'un essai n-of-1 doit être renouvelé sur plusieurs patients afin de retirer des données globales sur une population, les critères de jugement devront être les mêmes pour tous les participants à l'étude.

Le recueil des données nécessite aussi une organisation bien définie. En effet, chaque donnée est récoltée de nombreuses fois au cours de l'essai. Certaines données sont recueillies de manières autonomes par le patient et d'autres sont recueillies par le clinicien au cours des visites. Des outils de recueil de données doivent donc être mis en place (carnets, suivi rapproché des patients …) afin de garantir le bon déroulement de cette étape clé et la récupération du maximum d'informations.

3. Mise en œuvre et implication du pharmacien

Les essais de taille 1 sont considérés dans certains centres comme des actes de soin à part entière (sans finalité de recherche). Toutefois leur mise en œuvre nécessite une organisation particulière, notamment pour le respect de l'insu qui comme nous l'avons vu est un point méthodologique crucial. Dans le domaine du médicament, cela implique un service pharmaceutique indispensable au bon déroulement de ce type d'essais (30).

Que ce soit dans le cadre du soin ou dans le cadre de la recherche clinique, une activité de pharmacotechnie est souvent indispensable, pour permettre de fournir au patient des comparateurs (placebo ou autre traitement) identiques en tout point au traitement évalué (forme galénique/présentation/goût/odeur). Une étude de faisabilité et de stabilité peut s'avérer nécessaire en amont de la production afin de s'assurer de pouvoir répondre à la demande et de définir les péremptions pour les traitements. De plus, la présence d'un laboratoire de contrôle effectuant les contrôles définis en fonction de la forme galénique à l'étude s'impose. Le pharmacien est alors responsable de la libération des lots produits.

Les contraintes de production des unités thérapeutiques sont donc importantes et représentent souvent un frein à la mise en place de tels essais, notamment dans le cadre du soin où des moyens importants doivent être déployés de manière réactive alors qu'un unique patient est concerné. La complexité des séquences impose également une gestion attentive de l'allocation des traitements en respectant la liste de randomisation.

Le design particulier des essais de taille 1 implique également une attention particulière lors de la dispensation nominative des unités thérapeutiques, en fournissant les informations nécessaires concernant les modalités de prises des traitements et l'enchainement des périodes de traitement afin de s'assurer du bon déroulement de l'essai.

Enfin, le pharmacien est responsable de la gestion des unités thérapeutiques, c'est-à-dire de la comptabilité des unités thérapeutiques dispensées, utilisées et retournées. Il pourra ainsi procéder à l'évaluation de l'observance des patients. L'observance des patients est une donnée très importante dans le cadre des essais cliniques n-of-1. Alors que dans les essais cliniques classiques son non-respect représente en une entorse au protocole compromettant l'évaluation du médicament, il n'en est pas de même pour ces essais cliniques individuels. En effet, l'observance se positionne ici comme un critère de jugement à part entière. La non-prise du traitement renseigne sur la non-satisfaction du patient envers la molécule testée, et est analysée comme une donnée de l'essai, soulignant le caractère pragmatique des essais de taille 1 (on se rapproche au maximum d'une utilisation "de terrain" du médicament). Il sera alors important d'interroger le patient et de recueillir des informations à ce sujet pour déterminer la raison de ce manque d'observance.

4. Analyse statistique des données

L'analyse des données collectées des essais n-of-1 a de nombreux points communs avec les méthodes d'analyse des essais cliniques traditionnels. On retrouve dans la littérature une grande diversité dans les méthodes analytiques utilisées pour l'analyse de ces essais cliniques, allant de la représentation graphique des résultats à des méthodes complexes d'agrégation des données. C'est ce que rapporte *Gabler et al.* dans une publication sur les essais cliniques de type N-of-1 (35) portant sur les 108 protocoles recensés au cours d'une revue systématique (Tableau 2).

Caractéristique	n (%)
Tests non paramétriques	24 (22)
Wilcoxon	8 (33)
χ^2	4 (17)
Mann-Withney	3 (13)
Test de Fisher	3 (13)
Test des signes	4 (17)
Autre	7 (29)
Graphique ou évaluation visuelle	56 (52)
Test de Student	48 (44)
Modèles de régression	18 (17)
ANOVA	13 (72)
Autre	5 (28)
Agrégation	26 (24)
Bayésien	6 (23)
Autre	20 (77)

Tableau 2. Méthodes d'analyse statistique référencées dans les protocoles d'essais cliniques de type n-of-1

On retrouve fréquemment l'utilisation de plusieurs méthodes d'analyses statistiques pour un même essai. La grande majorité des études sont analysées en utilisant l'inférence statistique classique (aussi appelé l'inférence fréquentiste), basée sur le calcul de probabilités a posteriori à partir de la fréquence d'un événement mesurée parmi un nombre suffisant d'observation.

Les méthodes d'inférence bayésienne ont également été proposées, car elles permettent de s'affranchir de certaines limites de l'analyse fréquentiste. En s'appuyant non seulement sur des données observées mais aussi sur une distribution a priori d'un paramètre, ces méthodes offrent une analyse probabiliste directe sur les valeurs possibles du paramètre. Ainsi l'inférence bayésienne permet d'estimer la probabilité qu'un traitement soit supérieur à un autre chez un même patient en répétant les observations, là où les observations sont insuffisamment nombreuses pour fournir des résultats significatifs avec les méthodes classiques (38). Les méthodes bayésiennes permettent également d'agréger des essais de

taille 1 afin d'estimer l'effet moyen du traitement dans une population. Elles apportent ainsi des informations générales sur une population à partir de données recueillies à l'échelle individuelle et s'avèrent être un outils complémentaires à l'analyse classique dans l'interprétation des résultats des essais cliniques (39). D'autres méthodes "classiques" d'agrégation des essais de taille 1 ont été décrites, notamment la méta-analyse (40).

5. Conclusion

5.1. Avantages

Les avantages de la conduites d'essais cliniques de type n-of-1 sont nombreux. En regroupant les différentes expériences menées à travers le monde et référencées dans la littérature, on distingue 3 catégories d'avantages.

→ Des avantages liés aux informations apportées par l'analyse des données collectées.

- Ils permettent d'obtenir des preuves directes sur les bénéfices d'un traitement chez un patient donné. Ils représentent en effet le degré le plus élevé d'individualisation de la prise en charge du patient. L'évaluation du bénéfice et de la tolérance à l'échelle d'un individu pourra être utile dans le cadre su soin.
- Ils permettent **d'estimer l'ETI** (40)
- Ils permettent **d'évaluer l'effet thérapeutique moyen** (35). Ainsi ils peuvent compléter les informations fournies par les essais thérapeutiques

randomisés de méthodologie classique où même se substituer à ces essais cliniques. Cela peut s'avérer particulièrement intéressant puisqu'un nombre restreint de participant est nécessaire, notamment dans les essais cliniques où le recrutement est difficile.

- Ils permettent **d'estimer l'HET** (21).

Des avantages liés à l'amélioration de la prise en charge des patients :

- Ils peuvent être utilisés comme un **outil de prescription** et orienter le clinicien dans le choix de la meilleure molécule pour son patient. (41)

- Ils peuvent permettre de **réduire la polymédication** des patients, notamment chez les patients présentant des pathologies chroniques chez lesquels l'instauration progressive de thérapeutiques peut nécessiter une réévaluation de ces associations (17). Ils participent ainsi à la **réduction de l'iatrogénie médicamenteuse**.

→ Enfin, des avantages liés au design unique de ces essais cliniques

- Tous les sujets reçoivent le/les traitement(s) au cours de l'étude ce qui améliore la compliance à la recherche car le patient sait qu'il en retirera potentiellement un bénéfice direct. (42)

- Ils sont utilisables dans le cadre des maladies rares (43) où le recrutement s'avère compliqué.

- Ils peuvent être utilisés dans l'investigation de nouvelles molécules (31),

apportant ainsi des informations sur les sous-populations répondant le mieux au traitements, les critères de jugements qui peuvent s'avérer être les plus pertinents, les principaux effets indésirables. Ils présentent donc un potentiel important en tant qu'outil méthodologique pour les phases précoces du développement des médicaments. Ces informations pourront être utiles à la conduite d'essais cliniques de phase III de plus grande ampleur.

5.2. Inconvénients et limites

Malgré les nombreux points forts mis en avant dans la conduite de ces essais, on recense aussi des inconvénients à considérer avant de débuter ce type d'essai clinique :

- **Le risque de report de l'effet** sur les périodes successives de traitement est un facteur important à prendre en compte car il représente le principal biais de ces études (44). En effet, même si des périodes de *wash-out* sont prévues dans le design de l'étude, l'estimation statistique du report de l'effet thérapeutique devra être menée afin de s'assurer de la validité des données recueillies.

- Ce design d'étude est **compliqué à mettre en place** et nécessite une forte implication du patient, du clinicien, ainsi que la présence d'une équipe pluridisciplinaire (pharmacien, statisticiens …) permettant son bon déroulement. Cela s'avère souvent très lourd et compliqué à mettre en place dans le cadre du soin, notamment pour la mise à disposition des kits de

traitement « uniformes » pour le maintien de l'aveugle et la randomisation. Une bonne réactivité de la part du secteur pharmacotechnie en charge de la production des unités thérapeutique s'avère indispensable.

- **L'analyse statistique** des données peut s'avérer complexe (45), notamment lorsqu'elle nécessite l'utilisation de méthodes d'agrégation des données telles que la méthode bayésienne. L'implication d'un biostatisticien spécialisé est nécessaire. De plus le grand nombre de données collectées alourdit considérablement cette étape.

- **Ces études sont longues et contraignantes** pour les patients. Malgré le fait que le patient soit censé retirer un bénéfice direct, le risque de demande d'arrêt prématuré de l'étude par la volontaire est très important. La sortie de l'étude d'un patient au cours d'un cycle entraine alors la perte des informations pour l'ensemble du cycle débuté.

- **Le recueil des données est fastidieux** car il se déroule sur un période prolongée et nécessite la répétition de l'évaluation de chacune des données (46). Cela implique donc une contrainte pour le patient ainsi que pour les cliniciens qui doivent collecter un grand nombre de données.

- Nécessite d'une **implication** importante du volontaire pour la recherche ainsi qu'une bonne compréhension de sa part des différentes étapes et du

design en général. En effet l'autonomie du patient est capitale, notamment dans l'organisation des périodes successives de traitement, le respect des périodes de *wash-out*, l'autoévaluation et le recueil des données. L'adoption du protocole par le praticien et le volontaire est importante (47).

- Le **champ d'application de ces essais cliniques est limité**. Ils s'adressent aux pathologies chroniques et symptomatiques ce qui exclut un grand nombre de pathologie. Ils ne permettent donc pas de considérer des critères de jugement tels que la mortalité, abaissant ainsi le niveau de preuve en comparaison aux essais thérapeutiques classiques.

De plus, les caractéristiques des molécules qui peuvent être étudiées tiennent une part importante dans le choix du design d'essai clinique à mettre en œuvre. En effet, le traitement doit être symptomatique, son action doit être rapidement évaluable et cet effet doit céder de manière rapide à l'arrêt du traitement afin de permettre le retour à l'état basal dans un temps limité. Sa demi-vie d'élimination doit donc être courte afin de ne pas allonger les périodes de *wash-out* et par conséquent la durée totale de l'étude ce qui limite le nombre de molécules qui peuvent être étudiées.

- **L'absence de recommandations** internationales pour le développement et l'encadrement de la pratique de ces essais ne permet pas de standardiser les pratiques et représente un frein au développement de ces essais.

5.3. Aspects économiques

Les pathologies chroniques font parties des problèmes de santé publique qui représentent un important poids économique. Une grande partie de cette charge financière est liée au coût généré par les produits pharmaceutiques, notamment avec l'émergence de nouvelles thérapies et l'utilisation de molécules chères, telles que les biothérapies (48). Ainsi, il est raisonnable de penser que l'individualisation de la prise en charge des patients et le ciblage du/des médicaments présentant le plus de bénéfice serait une manière efficace de réduire les dépenses de santé (49). Il faut cependant noter que la conduite d'un essai n-of-1 est couteuse, d'où son indication préférentielle dans les pathologies nécessitant des thérapies chères justifiant économiquement la mise en place d'une telle étude (50). Pour des traitements peu onéreux tels que les anti-inflammatoires dans le cadre de pathologies rhumatologiques, les essais cliniques n-of-1 se sont révélés couteux et ne permettent pas de faire d'économie malgré les informations apportées permettant de mieux cibler les traitements efficaces (48). Ainsi, l'aspect économique peut lui être un aspect limitant à la conduite d'essais n-of-1.

PARTIE III : EXEMPLES

PARTIE III : EXEMPLES

Au cours des dernières années, nous avons observé un regain d'intérêt pour les essais cliniques de type n-of-1. On les retrouve ainsi dans des applications concernant des domaines cliniques variés, tels que la neurologie (52) , la rhumatologie (53), la pédiatrie (54), la pneumologie (55), l'hépato-gastroentérologie (56).

Dans cette partie, nous présenterons tout d'abord un exemple extrait de la littérature et illustrant les aspects méthodologiques des essais n-of-1 ainsi que l'intérêt de cette pratique dans la thématique concernée. Nous terminerons par la présentation de l'étude PROFIL, premier essai thérapeutique individuel n-of-1 mené au CHU de Grenoble.

1. Cas de la fibromyalgie

La fibromyalgie est le deuxième trouble le plus fréquemment observé en rhumatologie. Il est caractérisé par des douleurs chroniques diffuses pouvant être fortement invalidantes pour les patients. Malgré les nombreuses recherches menées dans le cadre de cette pathologie, peu de thérapies efficaces ont été identifiées. Des essais cliniques menés sur de grands effectifs ont permis de mettre en évidence une efficacité de l'association de l'amitriptyline et de la fluoxétine dans la prise en charge de ces douleurs chroniques (57). Cependant, seuls 63% des patients inclus dans cette étude présentaient une amélioration significative avec l'utilisation de cette combinaison de traitements. D'autres études ont elles aussi rapportées une importante variabilité dans la réponse aux traitements pour cette

pathologie. Ainsi, afin d'améliorer les connaissances sur la prise en charge de cette pathologie et permettre d'obtenir des informations sur la relation entre les caractéristiques individuelles des patients et la réponse de la population au traitement, un essai de type n-of-1 a été mené (58).

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'amitriptyline seule et combinée à la fluoxétine. Le design de l'étude est représenté dans la figure 11.

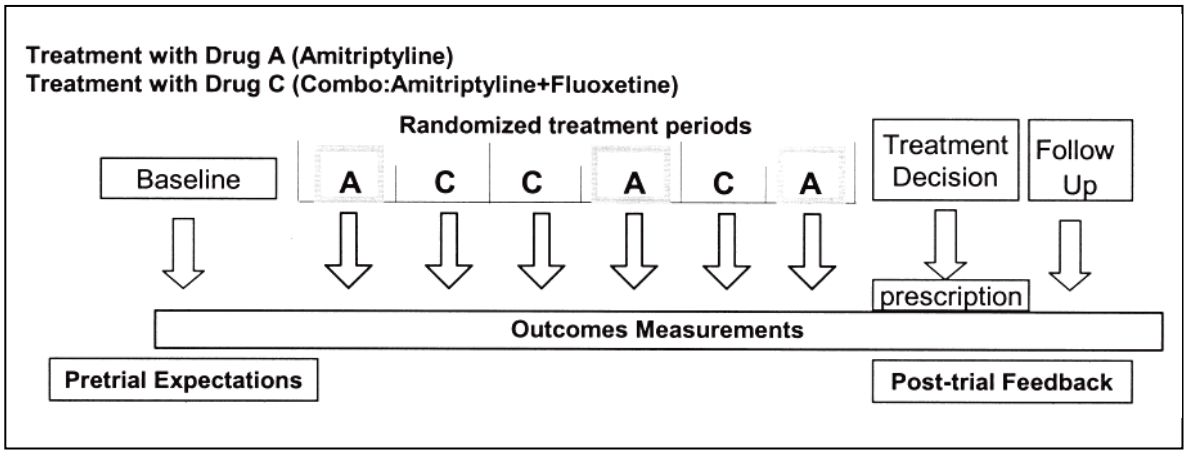

Figure 11 Design de l'essai clinique n-of-1 comparant l'efficacité de l'AMT seule vs AMT+FL
Source : (58)

On observe :

- la détermination des caractéristiques à l'état basal avant toute introduction de traitement.

- une succession de 3 cycles composés chacun de 2 périodes de traitement d'une durée de 6 semaines, une période AMT et une période AMT+FL. L'ordre de ces périodes a été déterminé de manière aléatoire.

- Le recueil des données se faisait à la fin de chaque période de traitement, à l'exception des données de sécurité qui étaient évaluées en continu sur la durée de l'étude. On remarque cependant l'absence de périodes de *wash-out*. Cela a pu être justifié par la démonstration du retour à l'état basal en 2 semaines après arrêt de la thérapeutique du questionnaire d'évaluation utilisé comme critère de jugement principal, chaque évaluation étant séparée de 6 semaines. De plus, le report de l'effet était évalué statistiquement afin de s'assurer l'absence de biais.

L'analyse statistique des données utilisait des méthodes statistiques classiques pour l'évaluation à l'échelle individuelle. Pour l'obtention des résultats tels que la taille de l'effet et la généralisation des données obtenues à une population, un modèle bayésien a été utilisé.

Ainsi, sur les 58 patients inclus dans l'étude, 34 ont complété l'étude et réalisé les 6 périodes de traitement prévues. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence une efficacité supérieure de l'association de traitement (AMT+FL) en comparaison à l'AMT seule, confirmant ainsi les données recueillis au cours des essais cliniques déjà publiés. De plus, l'utilisation de la méthode bayésienne a permis d'apporter des précisions du l'effet thérapeutique de cette association de traitement.

On remarque aussi que les patients ont pu s'investir dans le choix de la thérapeutique qui leur convenait le mieux, apportant ainsi une aide à la prescription pour le clinicien. En effet, parmi les participants, 22 ont choisi de poursuivre avec l'association des 2 molécules, 8 ont choisi la monothérapie par AMT, et 4 n'ont pas été satisfaits et se sont vu prescrire

un traitement différent de celui à l'étude. Ainsi, 90% des participants ayant complété l'étude ont considéré leur participation à cet essai comme utile dans la détermination de la meilleure stratégie thérapeutique.

Le choix de ce design a ainsi permis d'optimiser la prise en charge des patients, de compléter et d'apporter des précisions sur des données déjà publiées en incluant un nombre réduit de patient. Il a été estimé que l'inclusion de 25 patients dans ce *cross-over* multiples apportait autant de précision que l'inclusion de 46 patients inclus dans un essai en *cross-over* simple.

Cette étude illustre bien les différents aspects de l'utilisation de la méthodologie n-of-1 associant le soin à la recherche clinique.

2. Cas de l'étude PROFIL

Le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble est un établissement de santé publique ayant une forte implication dans le domaine de la recherche clinique. Il est impliqué dans de nombreux essais cliniques promus par des structures institutionnelles et privées, et s'engage lui-même dans la promotion d'essais cliniques de thématiques variées et innovantes, notamment par l'intermédiaire d'unités telles que les centres d'investigation clinique (CIC). Ces unités sont présentes dans toutes les étapes de la recherche clinique, de la conception d'étude à la production d'articles scientifiques, en passant par la réalisation pratique et l'analyse statistique des résultats. C'est en tant qu'interne en Pharmacie que j'ai pu intégrer le Centre d'Investigation Clinique unité pharmacologie clinique. J'ai ainsi pu m'investir dans le projet PROFIL, première étude de méthodologie n-of-1 mise en place au CHU de Grenoble évaluant l'efficacité la tolérance du sildénafil « à la demande » dans le phénomène de Raynaud.

2.1 Présentation de la pathologie

Le phénomène de Raynaud (PR) est le syndrome clinique correspondant à une vasoréactivité excessive de la microcirculation au niveau des doigts et/ou des orteils et/ou des oreilles en réponse à un stress environnemental (froid, plus rarement humidité) ou émotionnel (59). Il peut être primaire ou secondaire, et dans les deux cas la dysfonction microvasculaire est actuellement considérée comme un élément clef dans la pathogénie du PR (60–62).

Le phénomène de Raynaud primaire (idiopathique) affecte 4 à 6% de la population générale, avec des variations géographiques importantes (63). La plupart des PR secondaires sont liés à une sclérodermie systémique (SSc), maladie rare (50 à 300 patients/millions d'habitants) à prédominance féminine (64). La SSc est caractérisée par une fibrose cutanée et viscérale associée à une atteinte microvasculaire et la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes cellulaires. Il existe des formes limitées de cette maladie (LSSc) ne présentant pas d'atteinte cutanée. Le PR est la première manifestation clinique de ces formes.

Qu'il soit primaire ou secondaire, le phénomène de Raynaud occasionne dans ses formes sévères une gêne fonctionnelle importante. Celle-ci peut poser des problèmes particuliers chez les travailleurs exposés au froid ou à un stress professionnel important (65). Par ailleurs, les épisodes d'ischémies à répétition contribuent à l'apparition de troubles trophiques associées à une morbidité importante.

Les mesures conservatrices sont actuellement recommandées en première intention, notamment l'éviction de l'exposition au froid et le port de vêtements chauds. Lorsqu'elles

sont insuffisantes, un traitement pharmacologique peut être envisagé. Bien que de nombreuses classes thérapeutiques aient été testées dans le PR primaire, seuls les inhibiteurs calciques ont montré leur efficacité avec un niveau de preuve suffisant (66). Néanmoins, une méta-analyse suggère un effet modeste sur la fréquence des attaques dans le PR primaire (réduction de 2,8 attaques par semaine en moyenne) et peu de données sur la qualité de vie des patients sont disponibles (67). De plus, ce type de traitement pris en continu expose à des effets indésirables chez certains patients, tels que des œdèmes des membres inférieurs.

Le bénéfice des inhibiteurs calciques dans le phénomène de Raynaud de la sclérodermie apparaît lui aussi modeste compte tenu de la sévérité de la maladie, avec une réduction moyenne de 4 attaques par semaine environ (68).

Quelques cas et séries de cas suggèrent une amélioration du PR sous inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Les inhibiteurs de la PDE5 sont des médicaments inhibant la dégradation du GMPc, potentialisant ainsi la voie du monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur. Plus récemment, des essais contrôlés randomisés ont montré des résultats parfois encourageants, mais discordants. Une méta-analyse de ces essais révèle un effet significatif mais modeste des inhibiteurs de PDE5 pris en continu, lié notamment à une grande variabilité interindividuelle de la réponse au traitement (69).

Ceci pourrait s'expliquer par la grande hétérogénéité de survenue du PR, liée notamment aux conditions environnementales et aux activités du patient. Par ailleurs, les traitements continus pris à heure fixe posent le problème du moment de la survenue de l'épisode de PR par rapport à la prise de médicament, et exposent les patients à des effets indésirables potentiels quelles que soient leurs activités ou les conditions

environnementales. Un traitement « à la demande » permettrait au contraire de prévenir ou diminuer l'intensité d'un épisode sans exposer continuellement les patients aux médicaments.

Il a été montré que le sildénafil (inhibiteur des PDE5) administré à une dose unique avant une exposition au froid permet de compenser cette vasoréactivité anormale en augmentant le flux sanguin cutané liée au PR. Cela suggère qu'il pourrait être un bon candidat dans sa prise charge à la demande de cette symptomatologie (70).

➔ L'objectif de l'étude PROFIL est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sildénafil « à la demande » (pris avant exposition au froid ou dès le début des signes) dans le PR primaire ou secondaire, modéré à sévère.

2.2 Schéma de l'étude

Le schéma général de l'étude est présenté en figure 11. Chaque cycle de traitement est composé de trois périodes différentes : 7 jours de traitement par sildénafil 40mg, 7 jours de traitement par sildénafil 80mg, 7 jours de traitement par *placebo*. Ces périodes de traitement sont séparées de période de *wash-out* de 48 à 72 h. Au total, 3 cycles sont réalisés, soit une durée totale d'inclusion pour les patients de 14 semaines.

Les 15 premiers jours suivant l'inclusion (V0) sont destinés à vérifier la fréquence du PR chez les patients afin de répondre aux critères d'inclusion imposant au moins 7 attaques de PR sur 5 jours consécutifs. Pour cela ils consignent dans un carnet spécifique à l'étude

leur crise de PR. Ce carnet sera identique à celui utilisé dans le reste de l'étude afin que l'investigateur puisse déceler d'éventuelles difficultés de remplissage des carnets et optimiser ce dernier pour le reste de l'étude.

Lors du premier cycle de traitement, la première dose de chaque traitement est prise au Centre d'Investigation Clinique de Grenoble, avec deux objectifs distincts :

- tester la tolérance de la prise ;
- réaliser les explorations de réactivité micro vasculaire

Ces trois visites (V1, V2 et V3) sont donc séparées de 9-10 jours. Pour V2 et V3, la vérification du bon déroulement de l'étude et de la bonne compréhension des modalités de prises est effectuée.

Les deuxièmes et troisièmes cycles se déroulent en autonomie pour le patient. Les traitements sont délivrés pour les trois périodes de traitement. Un pharmacien s'assure de la bonne compréhension du patient : respect de l'ordre des boites de traitement défini par la randomisation, respect des périodes de *wash-ou*t, respect des consignes de collection des données.

Les critères de jugements sont recueillis de manière répétée à des moments clés :

- Quotidiennement à l'aide d'un carnet de recueil (Annexe 1) tenu par le volontaire permettant d'évaluer le RCS, la fréquence des crises, leur intensité, et permettant de suivre le nombre de prises quotidiennes du patient.
- A l'issue de chaque cycle, le patient et l'investigateur déterminent de manière subjective quel est le traitement qui présente la meilleure balance bénéfice-risques.

En plus de suivre une méthodologie de type n-of-1 qui confère un caractère unique à cet essai, l'autre originalité de cette étude réside dans le mode de prise du sildénafil. En effet, celui-ci est prescrit « à la demande ». Beaucoup de patients savent dans quelles circonstances le PR survient et peuvent donc adapter la prise médicamenteuse à leur mode de vie. En effet, la survenue du PR est étroitement liée aux conditions environnementales et aux activités du patient. Ainsi dans l'étude PROFIL, les modalités de prises suivantes ont été définies comme suit :

- jusqu'à 90 minutes avant exposition au froid, ou dans les 5 minutes suivant le début des symptômes
- en limitant le nombre de prises quotidiennes à deux administrations maximum
- en respectant un délai de 4 heures minimum entre deux prises

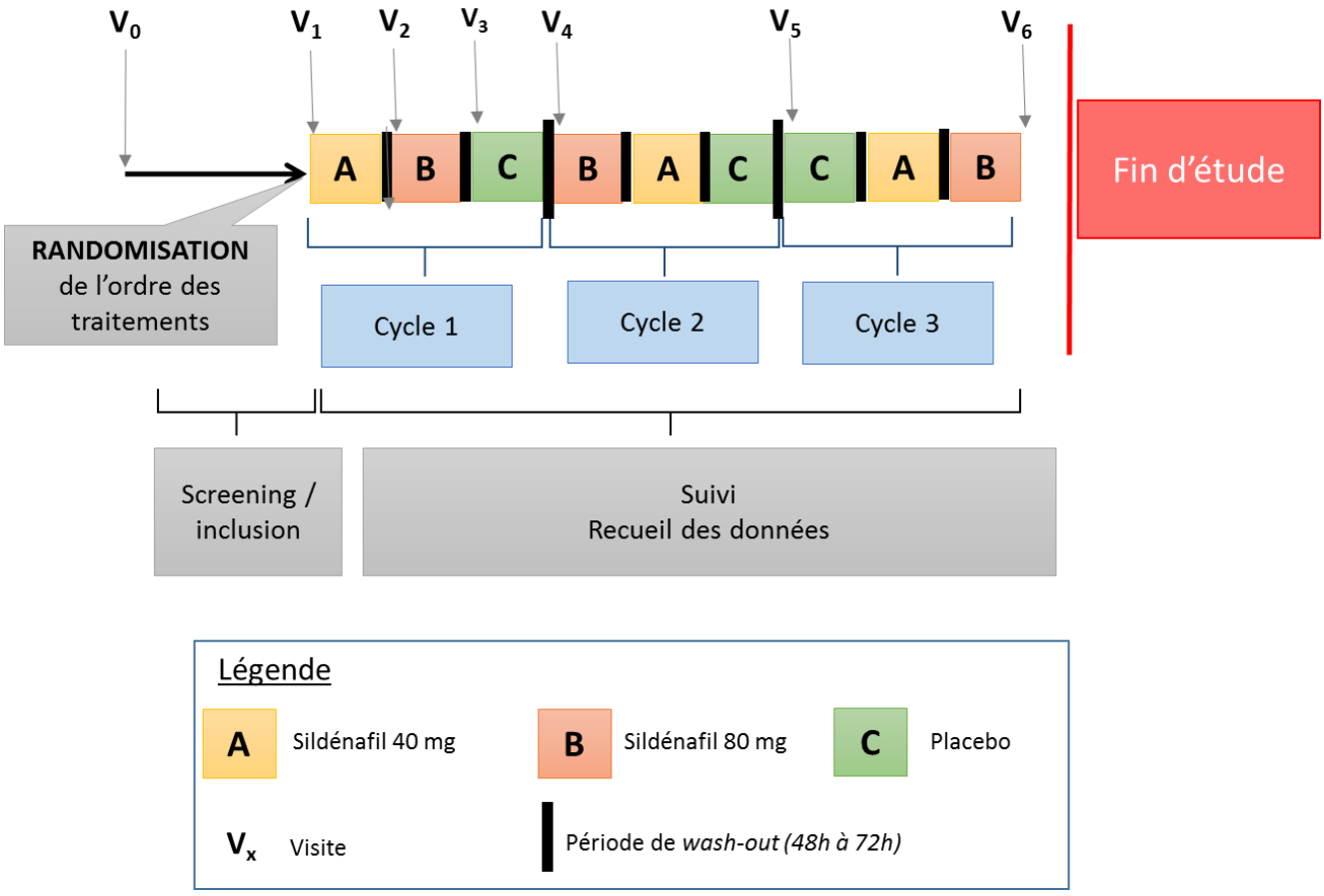

Figure 12. Représentation schématique de l'étude PROFIL

2.3 Justification de la méthodologie utilisée

La méthodologie N-of-1 présente plusieurs avantages la rendant particulièrement intéressante dans l'évaluation d'un traitement pour le PR. En effet, l'hétérogénéité interindividuelle des activités du quotidien et des conditions environnementales (notamment météorologiques) induisent une variabilité importante de la réponse aux traitements dans le PR, ce qui rend difficile la démonstration de leur efficacité dans les essais conventionnels. La répétition chez un même patient de cycles courts sur un même hiver permet au contraire de diminuer cette variabilité et offre un gain de puissance (71).

Par ailleurs, cette méthode est particulièrement adaptée à l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie thérapeutique « à la demande ». En effet, à l'issue de chaque cycle, le patient et l'investigateur déterminent (en maintenant l'aveugle) quel traitement a présenté la meilleure efficacité au regard des éventuels événements indésirables.

Ainsi, le schéma N-of-1 est adapté à la réalisation d'une étude monocentrique sur le PR, en optimisant la puissance et en permettant de conclure sur le rapport bénéfice/risque. En effet :

- Le PR est une condition chronique
- Le sildénafil a une demi-vie d'élimination courte
- L'effet du médicament est observé rapidement après la prise (70)
- L'effet du médicament peut être mesuré par une échelle visuelle validée appelée le *Raynaud's condition score* (RCS).
- Le médicament n'a pas d'impact sur la condition chronique (traitement

symptomatique)

De plus, le sildénafil semble être un candidat intéressant à proposer comme traitement « à la demande » dans le PR, et ce pour plusieurs raisons :

- on observe un effet rapide sur la microcirculation lors d'une exposition au froid (observé en 20 à 40 minutes) (72) qui permet au patient de prévenir l'apparition des crises de PR
- On observe une demi-vie est courte (donc une élimination rapide de l'organisme, ce qui limite l'exposition au médicament et le risque d'accumulation) permettant « d'encadrer » uniquement la crise
- Une bonne tolérance en prises ponctuelles a été décrite dans d'autres indications (le recul est important dans les dysfonctions érectiles).

2.4 Circuit du médicament expérimental

Les dosages de sildénafil 40 mg et 80 mg, ainsi que leur *placebo*, n'étant pas disponibles, le médicament a été préparé sous forme de gélules de sildénafil citrate à 40 mg et 80 mg. Fabriquées à partir de comprimés pelliculés de sildénafil (spécialité Revatio®, Pfizer, France), la ré-encapsulation des comprimés sous forme de gélule a permis d'uniformiser les présentations entre le *verum* et le *placebo*, permettant ainsi le maintien de l'aveugle. Le conditionnement primaire et secondaire de chaque traitement à lui aussi été uniformisé afin qu'aucune distinction ne puisse être faite. Chaque patient se voyait attribuer 3 kits (chaque kit correspondant à un cycle de traitement) contenant 3 semaines de traitement dont l'ordre d'utilisation permettait de respecter la randomisation.

La réalisation des kits de traitement a été confiée au secteur pharmacotechnie de la pharmacie à usage intérieur du CHU de Brest. La production, le contrôle et les conditionnements primaires et secondaires ont donc été assurés par cette structure.

Une fois ces unités fabriquées, les produits ont suivi le circuit du médicament expérimental du CHU de Grenoble selon un mode de délivrance globale. Les produits ont ainsi été envoyés depuis Brest au secteur essais cliniques du CHUG, secteur responsable de leur réception ainsi que de leur traçabilité. Les kits étaient ensuite délivrés de manière globale du CIC où ils étaient gérés par les pharmaciens du service qui assurent la dispensation nominative des unités thérapeutiques. Un pharmacien du CIC était donc impliqué dans chacune des visites des volontaires afin de :

- dispenser les traitements
- expliquer le schéma de l'étude ainsi que les modalités de prise
- participer au recueil des données
- recenser les évènements indésirables et s'assurer de leur déclaration auprès du service de vigilance des essais cliniques
- gérer les unités thérapeutiques retournées, vérifier la concordance avec les prises notifiées dans le carnet de recueil, évaluer le nombre de prises.

2.5 Retour sur une première expérience

La première période de l'étude PROFIL s'est déroulée du 1er novembre 2013 au 30 avril 2014. Au cours de cette période, 115 patients ont été screenés téléphoniquement à l'aide d'un questionnaire préétabli permettant de sélectionner les candidats satisfaisant

aux critères d'inclusion (Annexe 2). Parmi les 26 patients convoqués en V_0, 14 ont pu être inclus de manière définitive dans l'essai et ont eu accès au traitement. Nous ferons ici le point sur les facteurs limitants rencontrés en pratique.

- Tout d'abord, le nombre de visite pour chaque patient était élevé. En effet, chaque inclus devait se présenter au CIC pour 7 visites sur 14 semaines. Cela nécessitait donc une grande disponibilité des volontaires. L'importance du nombre de visite peut être directement attribuée au design de cette étude où le suivi rapproché est une nécessité, les données devant être recueillies de manière répétées. Les contraintes pour les patients ont donc été importantes. De plus, la complexité du design nécessitait un suivi rapproché des volontaires, notamment au cours du premier cycle de traitement. Le découpage du premier cycle en trois semaines distinctes séparées d'une visite au cours de laquelle le traitement était délivré pour une unique semaine a permis une meilleure compréhension de l'enchainement des périodes, de l'importance du respect de l'ordre des traitements établi par la randomisation, des périodes de *wash-out*.

- Le second facteur limitant au déroulement de cette étude était lié au caractère variable du PR et les conditions environnementales. Les conditions climatiques clémentes de l'hiver 2013 ont limité le nombre de crises des patients ainsi que leur sévérité. De nombreux patients présentant habituellement des PR sévères ont vu leur fréquence diminuer, les excluant ainsi des patients potentiellement incluables à l'issue de la période de screening. De plus, pour les patients inclus ont majoritairement rapporté une intensité et fréquence plus modérée qu'habituellement, plaçant ainsi l'étude dans des conditions différentes de celles rencontrées habituellement.

- Enfin, l'étude devait être réalisée dans des conditions climatiques froides. Le

volontaire devait ainsi compléter l'étude sur une période de 6 mois (de novembre à avril). Cet impératif combiné à la durée importante de l'étude (14 semaines) a considérablement réduit la période d'inclusion permettant aux patients de réaliser 3 cycles comme prévus dans le protocole. Ainsi, certains patients inclus tardivement au cours de l'étude n'ont pas pu effectuer les 3 cycles de traitement initialement prévus dans le protocole. Au total, 9 patients ont réalisé 3 cycles de traitement, 4 patients ont réalisés 2 cycles de traitement, 1 patient est sorti d'étude au cours du premier cycle. Cela a donc pour conséquence une perte de puissance statistique liée à une diminution de la répétition des cycles de traitement. Cependant, les données recueillies pour ces patients restent tout de même exploitables.

D'un point de vue général, la mise en place de cet essai de méthodologie innovante au sein de la CIC est une réussite. Malgré les difficultés de recrutement rencontrées, cette première période a permis de mettre en avant la capacité du CIC à développer ce type d'étude. Sur un plan pratique, l'implication pluridisciplinaire (médecin, pharmacien, infirmières, biostatisticien) a permis la réussite cette première expérience et permet d'aborder sereinement la prochaine période de recrutement qui complétera les données déjà collectées.

CONCLUSION

MEMOIRE SOUTENU PAR : Mlle Myriam MOUHIB

TITRE : LES ESSAIS DE TAILLE 1 EN RECHERCHE CLINIQUE : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES.

CONCLUSION

Les recommandations sur la prise en charge des patients suivis pour des pathologies chroniques sont basées sur les résultats d'essais cliniques prospectifs, contrôlés et randomisés, en groupes parallèles, généralement menés sur des effectifs importants, et qui sont aujourd'hui décrits comme la référence en matière de méthodologie de recherche clinique. Cependant, la question de la transposition directe des résultats de ces essais à la pratique clinique est posée depuis plusieurs décennies ; dans ce contexte, de nouvelles méthodes de recherche clinique ont été proposées.

Parmi elles, à la frontière entre le soin et la recherche clinique, les essais cliniques de types n-of-1 apportent un intérêt double aux cliniciens. Ils permettent tout d'abord d'individualiser la prise en charge des patients et se positionnent alors comme un outil de décision pour la prescription. Dans un second temps, la multiplication de ces essais cliniques permet d'enrichir les données médicales dans divers domaines et apporte des informations fiables pouvant être généralisées à une population. Bien que le recours à cette méthodologie dans le cadre du soin et de la recherche clinique soit retrouvé dans la littérature depuis une trentaine d'année, on observe aujourd'hui un recours à cette pratique très limité.

A travers ce travail, nous avons tout d'abord comparé les essais cliniques de méthodologie n-of-1 aux essais cliniques randomisés habituels et mis en évidence les données complémentaires qu'ils permettent de recueillir, telles que la détermination de

l'effet thérapeutique individuel, l'estimation de l'effet thérapeutique moyen, et enfin l'appréciation de l'hétérogénéité de l'effet thérapeutique responsable des variations d'effet observées en clinique. Dans un deuxième temps, nous avons décrit les éléments clés de ce design innovant ainsi que les conditions nécessaires à la mise en place d'un essai de ce type, incluant un service pharmaceutique indispensable. Enfin, à travers l'exemple de l'étude PROFIL, nous avons présenté des éléments pratiques concernant la mise en place et la réalisation d'un essai thérapeutique de type n-of-1 au CHU de Grenoble.

Le recours aux essais cliniques individuels est peu développé en France comme dans le reste du monde. Le principal frein à cela est la lourdeur des moyens à mettre en place, notamment dans le cadre du soin, ainsi que l'absence de recommandations internationales dans la conduite de ces essais. Devant l'intérêt croissant que présente cette méthodologie, la publication prochaine de l'extension des CONSORT pour les essais cliniques de type n-of-1 (CENT) actuellement en cours de rédaction apportera une meilleure visibilité sur ces essais cliniques et favorisera leur développement au sein des structures de soin et de recherche.

(*) VU ET PERMIS D 'IMPRIMER
(*) Grenoble, le 13/10/2014

(*) LE DOYEN H

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
DE PHARMACIE
GRENOBLE 1

(*) C. RIBUOT

(*) LE PRESIDENT DE THESE

(*) Professeur P. BEDOUCH

BIBLIOGRAPHIE

1. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 4 nov 1992;268(17):2420‑5.
2. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 13 janv 1996;312(7023):71‑2.
3. Grahame-Smith D. Evidence based medicine: Socratic dissent. BMJ. 29 avr 1995;310(6987):1126‑7.
4. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale - Michel Cucherat.
5. Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques : théorie, pratique et critique 4e édition revue et augmentée.
6. Rennie D. How to report randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA J Am Med Assoc. 28 août 1996;276(8):649.
7. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 17 avr 2001;134(8):663‑94.
8. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA J Am Med Assoc. 28 août 1996;276(8):637‑9.
9. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Control Clin Trials. mai 1981;2(1):31‑49.
10. Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. The Lancet. 20 janv 1990;335(8682):149‑53.
11. Altman DG. Randomisation. BMJ. 22 juin 1991;302(6791):1481.
12. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. The Lancet. 23 févr 2002;359(9307):696‑700.
13. Vray M, Girault D, Hoog-Labouret N, Porcher R, Thalabard J-C, Round Table No. 1, Giens XIX. Methodology for small clinical trials. Thérapie. juin 2004;59(3):273‑9, 281‑6.
14. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? The Lancet. 24 juin 1995;345(8965):1616‑9.
15. Mahon J, Laupacis A, Donner A, Wood T. Randomised study of n of 1 trials versus standard practice. BMJ. 27 avr 1996;312(7038):1069.
16. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: « To whom do the results of this trial apply? ». The Lancet. 1 janv 2005;365(9453):82‑93.
17. Vohra S, Punja S. N-of-1 trials: individualized medication effectiveness tests. Virtual Mentor VM. janv 2013;15(1):42‑5.
18. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. BMJ. 25 oct 1997;315(7115):1059.
19. Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidence-Based Medicine, Heterogeneity of Treatment Effects, and the Trouble with Averages. Milbank Q. 1 déc

2004;82(4):661‑87.
20. Sørensen TI. Which patients may be harmed by good treatments? Lancet. 10 août 1996;348(9024):351‑2.
21. Longford NT. Selection bias and treatment heterogeneity in clinical trials. Stat Med. 30 juin 1999;18(12):1467‑74.
22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 19 nov 2013;369(22):2093‑104.
23. Hayward RA, Kent DM, Vijan S, Hofer TP. Multivariable risk prediction can greatly enhance the statistical power of clinical trial subgroup analysis. BMC Med Res Methodol. 2006;6:18.
24. Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. JAMA J Am Med Assoc. 12 sept 2007;298(10):1209‑12.
25. Vray M, Girault D, Hoog-Labouret N, Porcher R, Thalabard J-C, Round Table No. 1, Giens XIX. Methodology for small clinical trials. Thérapie. juin 2004;59(3):273‑9, 281‑6.
26. Guyatt GH, Haynes R, Jaeschke RZ, et al. Users' guides to the medical literature: Xxv. evidence-based medicine: principles for applying the users' guides to patient care. JAMA. 13 sept 2000;284(10):1290‑6.
27. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Ghong J, Roberts R, Pugsley S. Determining Optimal Therapy — Randomized Trials in Individual Patients. N Engl J Med. 1986;314(14):889‑92.
28. Stoll S, Roelcke V, Raspe H. [Is there a German history of evidence-based medicine? Methodic standards of therapeutic research in the early 20th century and Paul Martini's « Methodology of therapeutic investigation » (1932)]. Dtsch Med Wochenschr 1946. 29 juill 2005;130(30):1781‑4.
29. Hogben L, Sim M. The Self-Controlled and Self-Recorded Clinical Trial for Low-Grade Morbidity. Int J Epidemiol. 12 janv 2011;40(6):1438‑54.
30. Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. CMAJ Can Med Assoc J. 15 sept 1988;139(6):497.
31. Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. Control Clin Trials. avr 1990;11(2):88‑100.
32. Nikles CJ, Glasziou PP, Del Mar CB, Duggan CM, Mitchell G. N of 1 trials. Practical tools for medication management. Aust Fam Physician. nov 2000;29(11):1108‑12.
33. Schluter PJ, Ware RS. Single patient (n-of-1) trials with binary treatment preference. Stat Med. 15 sept 2005;24(17):2625‑36.
34. Bland JM, Altman DG. Regression towards the mean. BMJ. 4 juin 1994;308(6942):1499.
35. Gabler NB, Duan N, Vohra S, Kravitz RL. N-of-1 trials in the medical literature: a systematic review. Med Care. août 2011;49(8):761‑8.
36. Ulmer M, Robinaugh D, Friedberg JP, Lipsitz SR, Natarajan S. Usefulness of a run-in period to reduce drop-outs in a randomized controlled trial of a behavioral intervention. Contemp Clin Trials. sept 2008;29(5):705‑10.

37. Paterson C. Measuring outcomes in primary care: a patient generated measure, MYMOP, compared with the SF-36 health survey. BMJ. 20 avr 1996;312(7037):1016‑20.
38. Lewis RJ, Wears RL. An introduction to the Bayesian analysis of clinical trials. Ann Emerg Med. août 1993;22(8):1328‑36.
39. Wijeysundera DN, Austin PC, Hux JE, Beattie WS, Laupacis A. Bayesian statistical inference enhances the interpretation of contemporary randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. janv 2009;62(1):13‑21.e5.
40. Zucker DR, Schmid CH, McIntosh MW, D'Agostino RB, Selker HP, Lau J. Combining single patient (N-of-1) trials to estimate population treatment effects and to evaluate individual patient responses to treatment. J Clin Epidemiol. avr 1997;50(4):401‑10.
41. Nikles CJ, Clavarino AM, Del Mar CB. Using n-of-1 trials as a clinical tool to improve prescribing. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. mars 2005;55(512):175‑80.
42. Brookes ST, Biddle L, Paterson C, Woolhead G, Dieppe P. « Me's me and you's you »: Exploring patients' perspectives of single patient (n-of-1) trials in the UK. Trials. 2007;8:10.
43. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. Mol Genet Metab. janv 2009;96(1):20‑6.
44. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? Pers Med. mars 2011;8(2):161‑73.
45. Chen X, Chen P. A Comparison of Four Methods for the Analysis of N-of-1 Trials. Xia Y, éditeur. PLoS ONE. 4 févr 2014;9(2):e87752.
46. Price JD, Grimley Evans J. N-of-1 randomized controlled trials ('N-of-1 trials'): singularly useful in geriatric medicine. Age Ageing. juill 2002;31(4):227‑32.
47. Kravitz RL, Paterniti DA, Hay MC, Subramanian S, Dean DE, Weisner T, et al. Marketing therapeutic precision: Potential facilitators and barriers to adoption of n-of-1 trials. Contemp Clin Trials. sept 2009;30(5):436‑45.
48. Kravitz RL. N-of-1 Trials of Expensive Biological Therapies<subtitle>A Third Way?</subtitle> Arch Intern Med. 26 mai 2008;168(10):1030.
49. Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, Yelland MJ, Vine N, Poulos CJ, et al. Using N-of-1 Trials to Improve Patient Management and Save Costs. J Gen Intern Med. 1 sept 2010;25(9):906‑13.
50. Scuffham PA, Yelland MJ, Nikles J, Pietrzak E, Wilkinson D. Are N-of-1 Trials an Economically Viable Option to Improve Access to Selected High Cost Medications? The Australian Experience. Value Health. janv 2008;11(1):97‑109.
51. Pope JE, Prashker M, Anderson J. The efficacy and cost effectiveness of N of 1 studies with diclofenac compared to standard treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis. J Rheumatol. janv 2004;31(1):140‑9.
52. Armstrong MJ, Fox SH, Marras C. Improvement of apathy after levofloxacin treatment: an N-of-1 study. The Neurologist. mai 2012;18(3):146‑8.
53. Nikles CJ, Yelland M, Glasziou PP, Del Mar C. Do individualized medication effectiveness tests (n-of-1 trials) change clinical decisions about which drugs to use for osteoarthritis and chronic pain? Am J Ther. févr 2005;12(1):92‑7.
54. Nikles CJ, Mitchell GK, Del Mar CB, Clavarino A, McNairn N. An n-of-1 trial service

in clinical practice: testing the effectiveness of stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics. juin 2006;117(6):2040‑6.
55. Smith BJ, Appleton SL, Veale AJ, McElroy HJ, Veljkovic D, Saccoia L. Eformoterol n-of-1 trials in chronic obstructive pulmonary disease poorly reversible to salbutamol. Chron Respir Dis. 2004;1(2):63‑9.
56. Lashner BA, Hanauer SB, Silverstein MD. Testing nicotine gum for ulcerative colitis patients. Experience with single-patient trials. Dig Dis Sci. juill 1990;35(7):827‑32.
57. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum. nov 1996;39(11):1852‑9.
58. Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH, Feuer JM, Fischer PA, Kieval RI, et al. Lessons learned combining N-of-1 trials to assess fibromyalgia therapies. J Rheumatol. oct 2006;33(10):2069‑77.
59. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. Rheumatol Oxf Engl. mai 2005;44(5):587‑96.
60. Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. Vasc Med. 11 janv 2005;10(4):293‑307.
61. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol [Internet]. août 2010 [cité 1 oct 2014];6(8). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3824624/
62. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. nov 2000;12(6):527‑33.
63. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. J Rheumatol. janv 1993;20(1):70‑6.
64. Chifflot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. févr 2008;37(4):223‑35.
65. Roquelaure Y, Ha C, Le Manac'h AP, Bodin J, Bodere A, Bosseau C, et al. Risk factors for Raynaud's phenomenon in the workforce. Arthritis Care Res. juin 2012;64(6):898‑904.
66. Vinjar B, Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD006687.
67. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. Rheumatology. 2 janv 2005;44(2):145‑50.
68. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. août 2001;44(8):1841‑7.
69. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-L. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis. 10 janv 2013;72(10):1696‑9.
70. Roustit M, Hellmann M, Cracowski C, Blaise S, Cracowski JL. Sildenafil increases digital skin blood flow during all phases of local cooling in primary Raynaud's phenomenon. Clin Pharmacol Ther. mai 2012;91(5):813‑9.
71. Nikles J, Mitchell GK, Schluter P, Good P, Hardy J, Rowett D, et al. Aggregating

single patient (n-of-1) trials in populations where recruitment and retention was difficult: The case of palliative care. J Clin Epidemiol. mai 2011;64(5):471‑80.
72. Blaise S, Hellmann M, Roustit M, Isnard S, Cracowski JL. Oral sildenafil increases skin hyperaemia induced by iontophoresis of sodium nitroprusside in healthy volunteers. Br J Pharmacol. juill 2010;160(5):1128‑34.

ANNEXES

ANNEXE 1 . Exemple de carnet de suivi – ETUDE PROFIL

Semaine x **Jour x** Lu – Ma – Me Je – Ve- Sa- Di **Le 01 / 11 / 2013**	**Crise**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
	Heure de début	9h50	15h15				
	Heure de fin	10h10	15h30				
	DOULEUR (0 à 10)	6	5				
	Traitement	Heure de la prise n°1 : 09h40 Heure de la prise n°2 : x			☐ Aucune prise ce jour		
	Commentaires / Effets indésirables	Maux de tête …					
	RCS	A quel degré estimez-vous aujourd'hui la gêne occasionnée par le syndrome de Raynaud ? 0 ——— 10					

ANNEXE 2. Questionnaire de selection des volontaires – Etude PROFIL

NOM : **Prénom :**

Nom de jeune fille :

Date de naissance : |__|__| |__|__| |__|__|

Ville de naissance :

Adresse : .....

.....

Portable : |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__|

Fixe : |__|__| |__|__| |__|__| |__|__| |__|__|

Participez-vous actuellement à une autre étude : ☐ Oui ☐ Non

Indemnités perçues au cours de l'année 2013 > 4050€ : ☐ Oui ☐ Non

Affiliation à un régime de sécurité sociale : ☐ Oui ☐ Non

Personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale : ☐ Oui ☐ Non

Dates des contacts téléphoniques / Commentaires

|__|__| |__|__| |__|__| .....

|__|__| |__|__| |__|__| .....

|__|__| |__|__| |__|__| .....

|__|__| |__|__| |__|__| .....

|__|__| |__|__| |__|__| .....

|__|__| |__|__| |__|__| .....

Date d'envoi du FIC : |__|__| |__|__| |__|__|

Date V0 : |__|__| |__|__| |__|__|

DONNEES GENERALES

Contraception efficace : ☐ Oui ☐ Non

Grossesse / Allaitement : ☐ Oui ☐ Non ☐ NA

Projet de grossesse : ☐ Oui ☐ Non

Antécédents médicaux : ☐ Oui ☐ Non

Maladie(s) chronique(s) : ☐ Oui ☐ Non

Préciser : .....

.....

.....

.....

Exclusion si HTAP / neuropathie optique ischémique/ coronaropathie / HTA non contrôlée / diabète / instabilité hémodynamique /

Traitements en cours : ☐ Oui ☐ Non

Préciser : .....

.....

.....

.....

TTT non autorisés : sildénafil/tadalafil/vardénafil / dérivés nitrés / inhibiteurs du CYP 3A4 (amiodarone/cimétidine/ diltiazem/imatinib/vérapamil…

CONCERNANT LE PHENOMENE DE RAYNAUD

Diagnostic :

☐ Autodiagnostic ☐ Médecin traitant ☐ Angiologue

☐ Autre Préciser : .....

Couleur :

☐ Blanc

☐ Bleu

☐ Rouge

Localisation :

☐ 1ère phalange ☐ Main droite

☐ 2ème phalange ☐ Main gauche

☐ Doigt ☐ Pouce (s)

☐ Toute la main

Nombre de doigts : main droite |__| main gauche |__|

Atteinte des pieds : ☐ Oui ☐ Non

Douleur à la reperfusion : ☐ Oui ☐ Non

Fréquence :

☐ < 1 fois par jour ou 5 fois/semaine

☐ **≥ 1 fois par jour ou 5 fois / semaine**

Durée : |__|__|__| minutes.

Traitement du PR :

En cours : ☐ Oui ☐ Non

Antérieur : ☐ Oui ☐ Non

Préciser : .....

.....

Disponibilité du patient : ☐ Matin ☐ Après-midi - Emploi du temps compatible avec le schéma de l'étude : ☐ oui ☐ non

☐ Lundi ☐ Mardi ☐ Mercredi ☐ Jeudi ☐ Vendredi

MEMOIRE SOUTENU PAR : Mlle Myriam MOUHIB

TITRE : LES ESSAIS DE TAILLE 1 EN RECHERCHE CLINIQUE : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES.

RESUME

L' Evidence-Based Medicine se définit comme l'utilisation des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge des patients. En pratique, l'usage des médicaments est basé sur les résultats d'essais cliniques prospectifs, contrôlés et randomisés, menés sur de grands effectifs. Ces essais sont aujourd'hui décrits comme la référence en matière de méthodologie de recherche clinique. Cependant, la question de la transposition directe des résultats de ces essais à la pratique clinique se pose depuis plusieurs décennies ; dans ce contexte, de nouvelles méthodes de recherche clinique ont été développées. Parmi elles, les essais cliniques individuels de types n-of-1 apportent un intérêt double aux cliniciens. A la frontière entre le soin et la recherche clinique, ils permettent d'individualiser la prise en charge des patients et se positionnent comme un outil de décision pour la prescription. Ils permettent aussi d'enrichir les données médicales dans divers domaines et apportent des informations pouvant être généralisées à une population. A travers ce document, nous avons présenté les essais n-of-1, détaillé les éléments clés de leurs designs ainsi que les conditions nécessaires à leur mise en place, notamment le rôle du pharmacien. Même si leur utilisation reste aujourd'hui confidentielle en France comme dans le reste du monde, on observe un regain d'intérêt pour cette méthodologie. La publication prochaine de l'extension des CONSORT pour les essais cliniques de type n-of-1 (CENT) apportera une meilleure visibilité sur ces essais cliniques et favorisera leur développement au sein des structures de soin et de recherche.

Mots clés : n-of-1, méthodologie, individuel, recherche clinique