

*Bienvenue, chers
athlètes, en cours de
Biostatistiques*

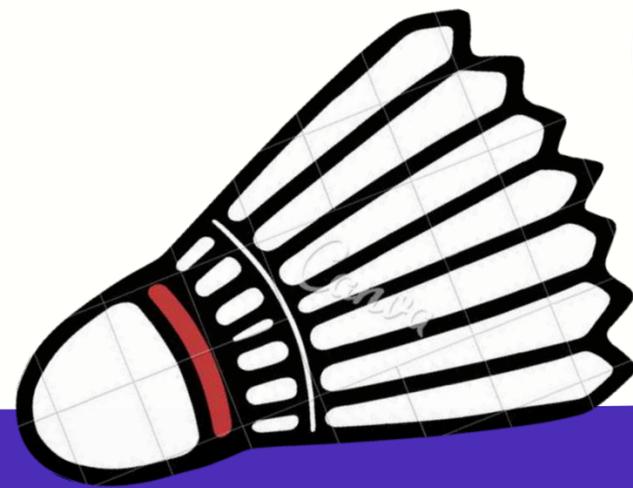


Une matière pour les gouverner toutes

Une matière pour les trouver

Une matière pour les amener toutes

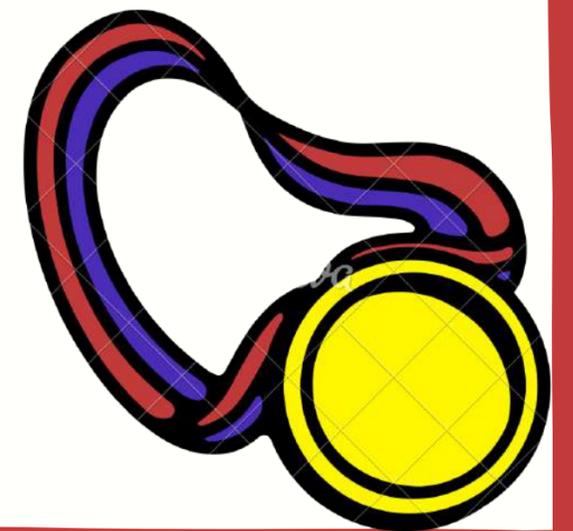
Et dans les ténèbres les lier



*Statistiques
déductives*



- **À quoi il sert ce cours ?**
- **Va-t-on souffrir pour l'apprendre ?**
- **Y-a-t-il des calculs ?**



Généralités et notion d'hypothèse

- BUT : tirer des conclusions à partir des observations
- Comment ? En comparant 2 groupes pour un caractère donné.

Hypothèse H_0 ou hypothèse nulle

- ▶ Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes
- ▶ Les fluctuations observées sont dues au hasard



▶ Hypothèse H_1 ou hypothèse alternative

- ▶ Il existe une différence significative entre les deux groupes
 - ▶ Les différences observées ne sont pas dues au hasard

Étapes d'un test hypothèse :

1. Définir H_0 et H_1
2. Choisir le test en fonction du **type de données** (qualitative, quantitative, nombre de données)
3. Fixer le risque α (souvent 5%)
4. Recueillir les données
5. Calculer Z
6. Utiliser la règle de rejet/acceptation de H_0
7. Fixer le risque d'erreur réel (à posteriori)
8. Interpréter les résultats

Oui, l'ordre est à connaître les loulous



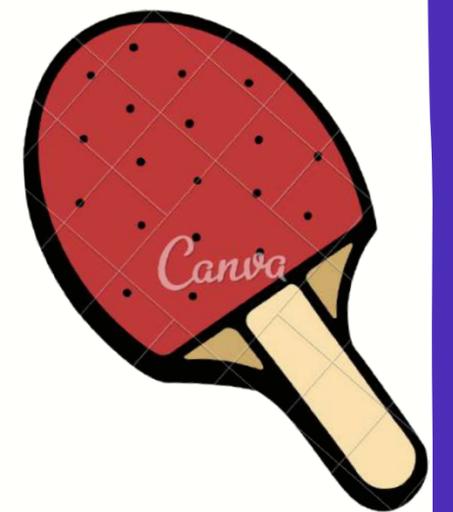
Notion de risque

Risque de première espèce / Risque α

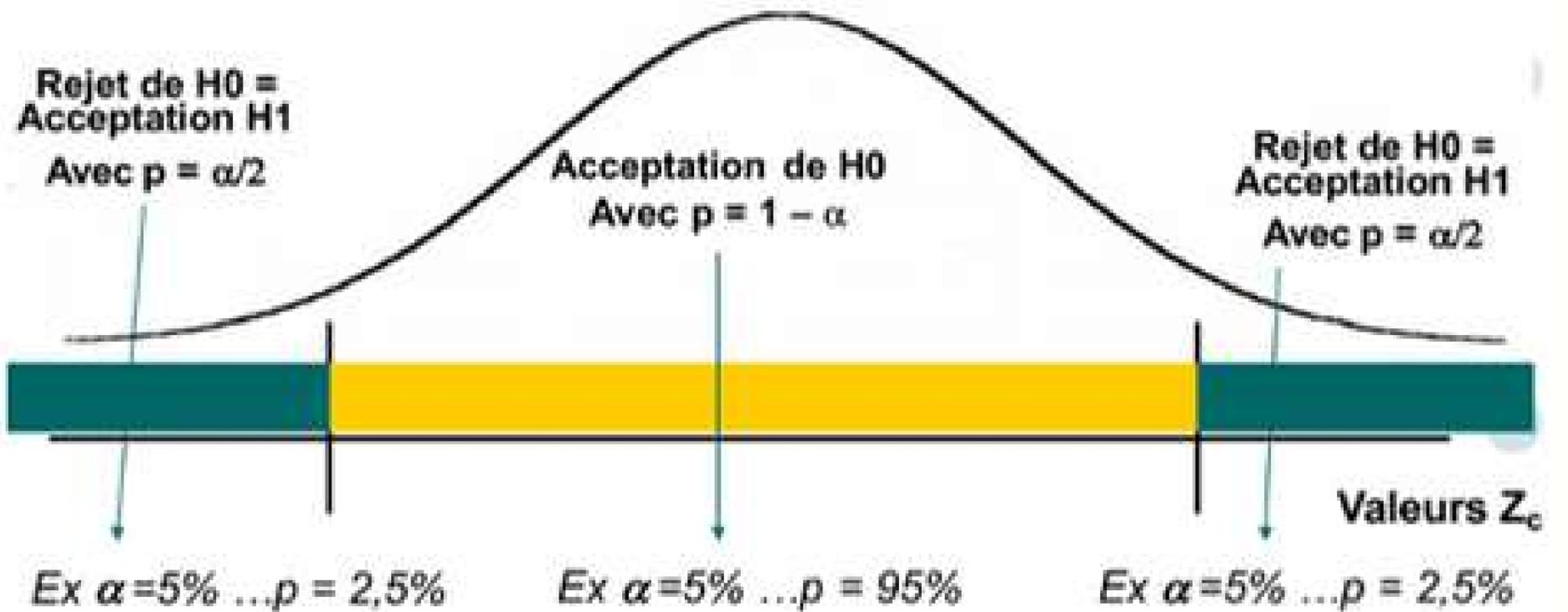
- ▶ Probabilité de rejeter H_0 si H_0 est vraie
 - ▶ Ce risque est maîtrisé
 - ▶ Fixé à l'avance

Risque de seconde espèce / Risque β

- ▶ Probabilité d'accepter H_0 si H_0 est fausse
 - ▶ Ce risque est négligé
 - ▶ Fixé à posteriori
- ▶ Il peut être très élevé (en général $\beta = 20\%$)



Ça donne quoi en graphique ?



C'EST DUR MAIS J'Y ARRIVERAI



LA BIOSTAT
C'EST INUTILE



34% 34%

14%

14%

QI

LA BIOCH,
C'EST PAS SI MAL



2%

0.1%

0.1%

2%

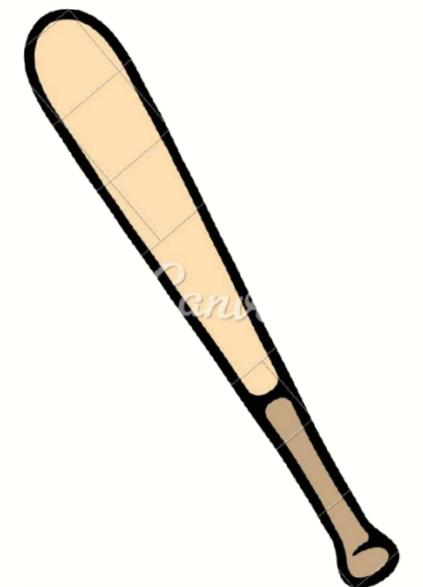
IQ score 55 70 85 100 115 130 145



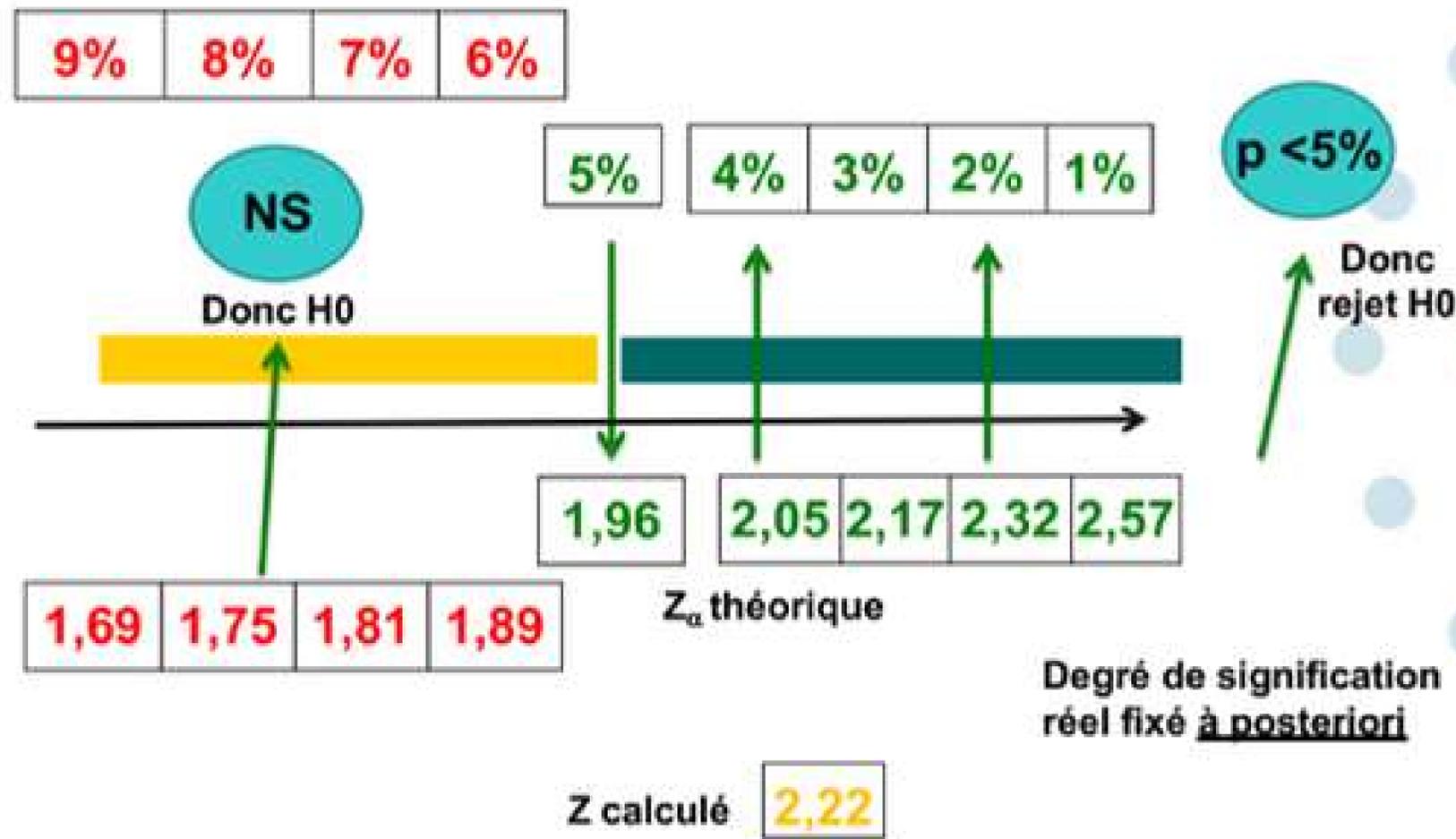
Un peu de méthododo

1. Fixer le **risque α** à priori
2. Chercher **Z_t** dans la table
3. Calculer **Z_c** grâce aux formules
4. Comparer Z_c à Z_t ; on distingue deux situations :
 - $Z_c < Z_t$: Acceptation de H_0 , $p=1-\alpha$
 - $Z_c > Z_t$: Rejet de H_0 , $p \leq \alpha$
5. Fixer le **degré de signification p** à posteriori

COURAGE ! Bientôt un qcm et tout deviendra clair !



De la théorie ... à la pratique !



Et comment qu'on fait le jour de l'examen ?

On apprend toutes les valeurs ?



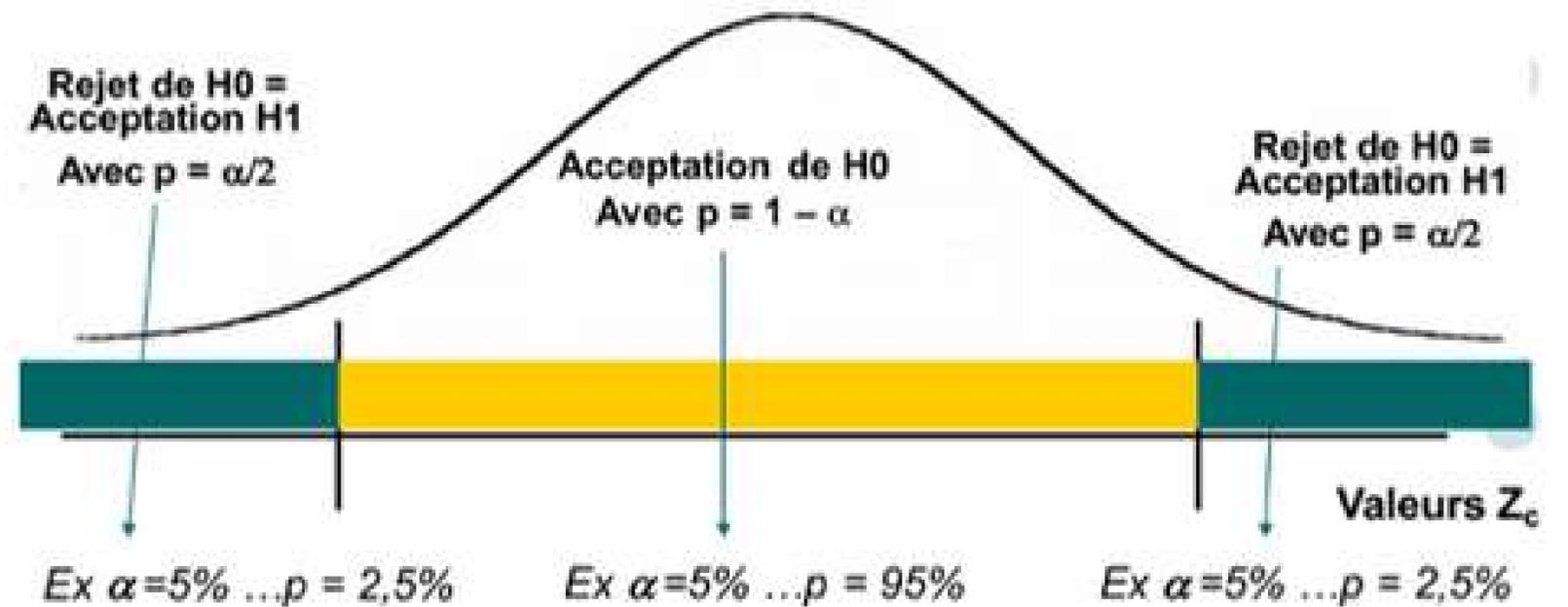
Analyse des résultats

Situation unilatérale :

- **RH0 : il y a une différence significative**
- **situation la plus fréquente**

Situation bilatérale :

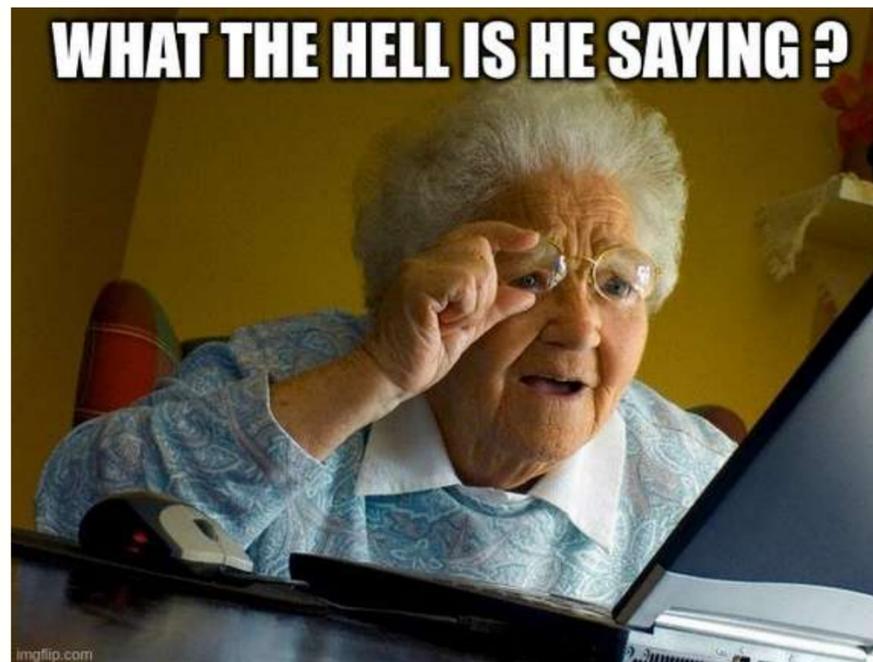
- **Acceptation de H1 : détermination de la meilleure option**



Quelques rappels (*car je vous sent déjà fatigués*)

Variable QUALitative (comme la Biostat ) : couleur des yeux,
présence ou absence d'une maladie ...

Variable QUANTitative : glycémie, taux d'anticorps, taille ...



Lien entre deux variables qualitatives



Test de comparaison de pourcentages

% d'un caractère x (qualitatif) entre deux populations = identique ou différent ?

Paramètre : ε (epsilon)

► g_j vient de la table de l'écart réduit

►
$$z = \frac{p_A - p_B}{\sqrt{\frac{p_A q_A}{n_A} + \frac{p_B q_B}{n_B}}}$$
 Avec $q_A = 1 - p_A$

► Si $g_j \geq g_j \rightarrow$ rejet de H_0



Table de l'écart-réduit

| α | | | | | | | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| | | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 0,04 | 0,05 | 0,06 | 0,07 | 0,08 | 0,09 | |
| 0 | ∞ | 2,576 | 2,326 | 2,17 | 2,054 | 1,96 | 1,881 | 1,812 | 1,751 | 1,695 | |
| 0,1 | 1,645 | 1,598 | 1,555 | 1,514 | 1,476 | 1,44 | 1,405 | 1,372 | 1,341 | 1,311 | |
| 0,2 | 1,282 | 1,254 | 1,227 | 1,2 | 1,175 | 1,15 | 1,126 | 1,103 | 1,08 | 1,058 | |
| 0,3 | 1,036 | 1,015 | 0,994 | 0,974 | 0,954 | 0,935 | 0,915 | 0,896 | 0,878 | 0,86 | |
| 0,4 | 0,842 | 0,824 | 0,806 | 0,789 | 0,772 | 0,755 | 0,739 | 0,722 | 0,706 | 0,69 | |
| 0,5 | 0,674 | 0,659 | 0,643 | 0,628 | 0,613 | 0,598 | 0,583 | 0,568 | 0,553 | 0,539 | |
| 0,6 | 0,524 | 0,51 | 0,496 | 0,482 | 0,468 | 0,454 | 0,44 | 0,426 | 0,412 | 0,399 | |
| 0,7 | 0,385 | 0,372 | 0,358 | 0,345 | 0,332 | 0,319 | 0,305 | 0,292 | 0,279 | 0,266 | |
| 0,8 | 0,253 | 0,24 | 0,228 | 0,215 | 0,202 | 0,189 | 0,176 | 0,164 | 0,151 | 0,138 | |
| 0,9 | 0,126 | 0,113 | 0,1 | 0,088 | 0,075 | 0,063 | 0,05 | 0,038 | 0,025 | 0,013 | |

Table pour les petites valeurs de la probabilité

| 0,001 | 0,000 1 | 0,000 01 | 0,000 001 | 0,000 000 1 | 0,000 000 01 | 0,000 000 001 |
|--------|---------|----------|-----------|-------------|--------------|---------------|
| 3,2905 | 3,8905 | 4,41717 | 4,89164 | 5,32672 | 5,73073 | 6,10941 |

Colonne de gauche
: dixième
Ligne du haut :
centième

On l'utilise pour Z_t

2 valeurs à connaître :
 $\alpha = 5\%$, $Z_\alpha = 1,96$
 $\alpha = 1\%$, $Z_\alpha = 2,57$

QCM

Soient 2 groupes de 200 enfants : Crèche : 200 enfants, 130 rhinos

Maison : 200 enfants, 96 rhinos

Le mode de garde influe-t-il sur le risque d'attraper une rhinopharyngite ?

On donne $\epsilon c = 3,4$

H0 - H1 ?

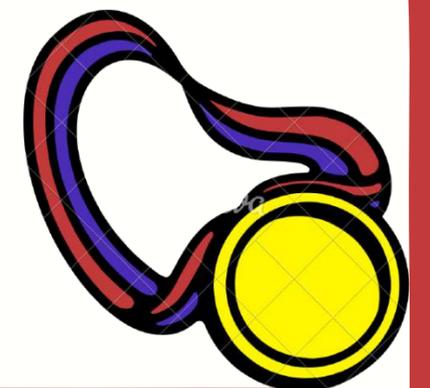
type de test

alpha ?

Rejet ou non ?

p value

Interprétation



H0 : pas de différence entre les 2 modes de garde vis-à-vis du développement de rhinos

H1 : il y a une différence

Caractère 1 : gardé en crèche ou à domicile : qualitatif

Caractère 2 : développer une rhinopharyngite ou non : qualitatif

→ test de comparaison de pourcentages

$\alpha = 5\%$

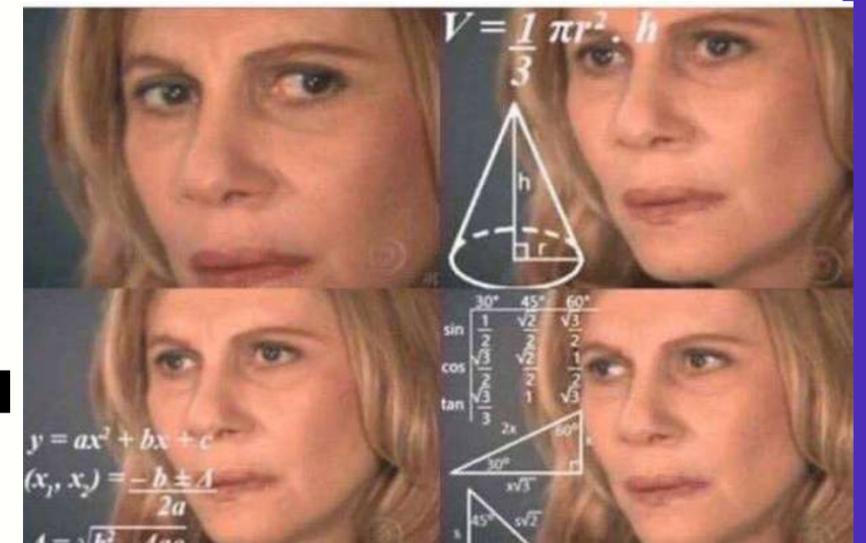
Recueil des données

$pA = 65\%$ $pB = 48\%$.

$\varepsilon c = 3,4$

$3,4 > 1,96$: on rejette H0 au seuil 5%

$3,4 > 3,3$ donc on rejette H0 au Seuil : 0,001



Sur cet échantillon, le risque de rhino est supérieur chez les enfants gardés en crèche. On ne peut pas généraliser car il n'y a pas eu de tirage au sort et il manque des infos sur les enfants (précision du mode de garde à domicile, du revenu des parents, ...)



Test du χ^2 (Khi-deux)

- ▶ χ^2_{α} vient de la table du χ^2
- ▶ $\chi^2 = \sum \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$ avec o_i les données observées et e_i les données calculées
- ▶ **Si $\chi^2 < \chi^2_{\alpha}$ = Rejet de H_0**
- ▶ DDL = (nombre de lignes - 1) * (nombre de colonnes - 1)



QCM

| | Leucémie | Non leucémie | Total |
|-------------|----------|--------------|-------|
| Exposés | 25 | 485 | 510 |
| Non exposés | 30 | 1470 | 1500 |
| Total | 55 | 1955 | 2010 |

Y-a-t-il un lien entre benzène et leucémie ?

On donne $Z_c = 1,42$

En bonus : caccluler le ddi



H0 : il n'existe pas de lien entre l'exposition au benzène et les leucémies

Variable 1 : leucémie ou non : qualitatif

Variable 2 : Exposé ou non : qualitatif

→ Test du X2

$\alpha = 5\%$

Valeurs observées : 15, 20, 485 et 980

Valeurs calculées (obtenues par un modèle théorique) :

- il y a 35 malades pour 1500 personnes au total soit 2,33% de malade. On applique ce pourcentage aux exposés et aux non exposés.

2,33% de 500 (les exposés) = 11,65 malades chez les expos (chiffre théorique)

2,33% de 1000 (les non-expos) = 23,35

- il y a 1465 non malades pour 1500 personnes au total soit 97,67%. On applique ce pourcentage aux exposés et aux non- exposés :

97,67% de 500 = 488,3

97,67% de 1500 = 976,7

$X_{c2} = 1,42$

$X_{t} : ddl = (2-1) * (2-1) = 1$ donc $ddl = 3,84$

$X_{c2} < X_{t2}$ donc on **accepte H0** au seuil 0,05

Il n'existe pas de relation entre l'exposition au benzène et les leucémies



Test entre une variable quantitative et qualitative



Test de comparaison de moyennes

Paramètre : ϵ

Condition : n_1 et $n_2 > 30$

► t_0 vient de la table de l'écart-réduit

►
$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

► **Si $|t| > t_0 \rightarrow$ rejet de H_0**



Test t de student



Petits échantillons (n_1 ou $n_2 < 30$)

► L'écart type $s = \sqrt{\frac{\sum(x_1 - m_1)^2 + \sum(x_2 - m_2)^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}}$ (trop compliqué à calculer, on vous le donnera dans l'exercice)

► Si $t_c \geq t_c \Rightarrow$ rejet de H_0

► DDL = $(n_1 - 1) + (n_2 - 1)$

Votre tuteur de Biostat Romintracell, qui n'a pas mis de crème solaire à la journée Pep's, souhaite tester l'action de la Biafine (contenant du parahydroxybenzoate de méthyle) contre ses giga coups de soleil. Pour cela, il constitue deux groupes de 25 tuteurs, l'un recevant de la biafine (en supposant que tous les tuteurs aient reçu un coup de soleil) et l'autre non. On mesure l'efficacité du traitement par le nombre de jours qu'il faut pour que les coups de soleil disparaissent. On trouve un paramètre calculé valant 2,13.

Indiquer la proposition exacte :

- A) On utilise un test de comparaison de moyennes**
- B) On rejette l'hypothèse nulle au risque 1 %**
- C) Au risque 5%, on peut choisir une p-value valant 0,2**
- D) Le DDL vaut 48**
- E) Les réponses A,B,C et D sont fausses**



Correction

A) n_1 et n_2 sont < 30 donc student

B) Pour $\alpha = 1\%$, epsilon $t = 2,57 < 2,13$ donc on ne rejette pas au risque 1%

C) $0,2 > 0,05$ (rappel : si rejet de H_0 , $p \leq \alpha$)

D) Pour un test t de student, $ddl = (n_1 - 1) + (n_2 - 1)$ avec n le nombre de participants dans un groupe

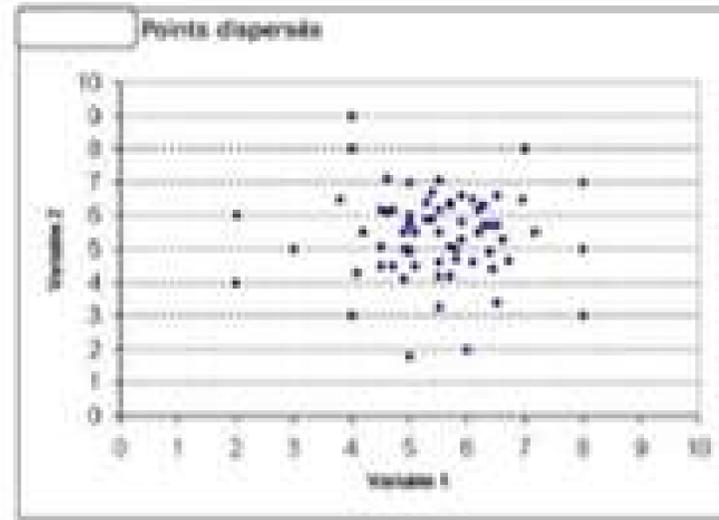
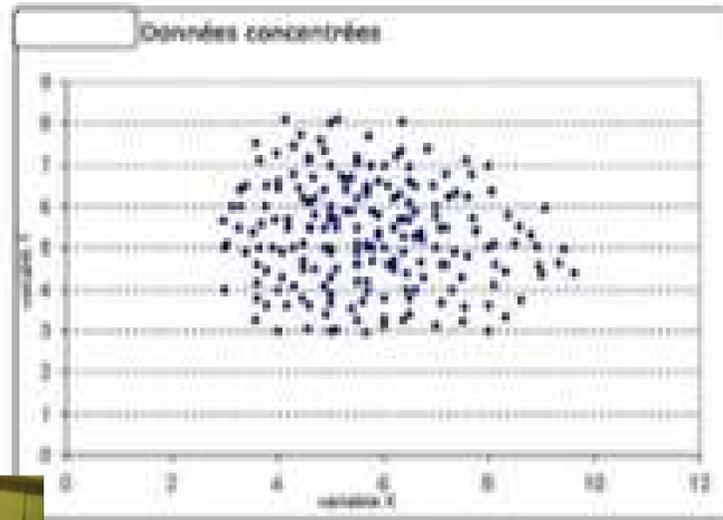
$$ddl = (25 - 1) + (25 - 1) = 24 + 24 = 48$$



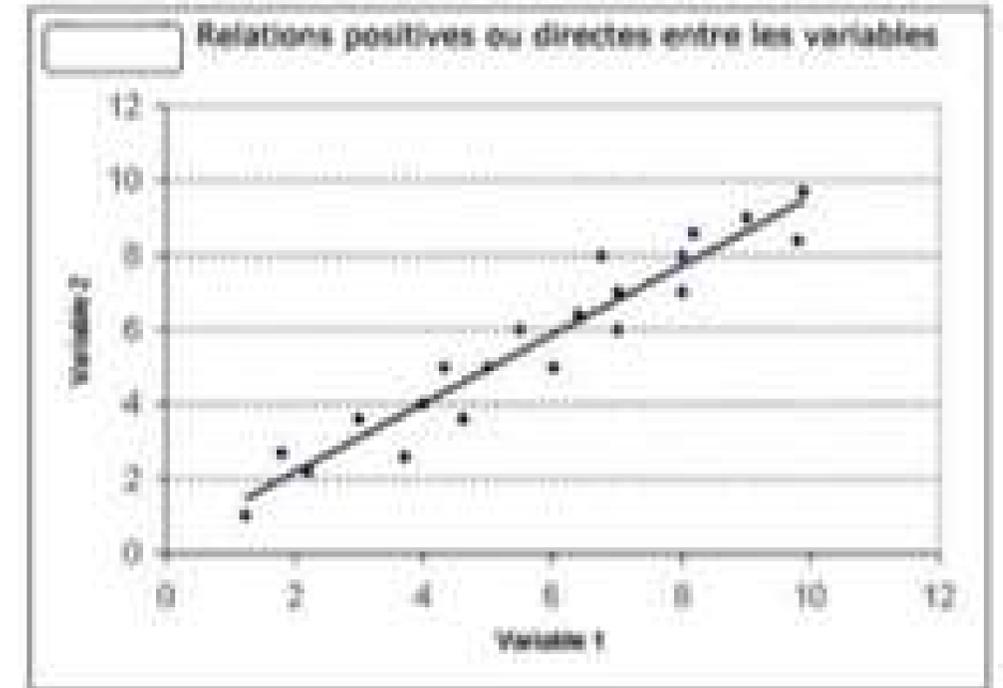
Lien entre deux variables quantitatives



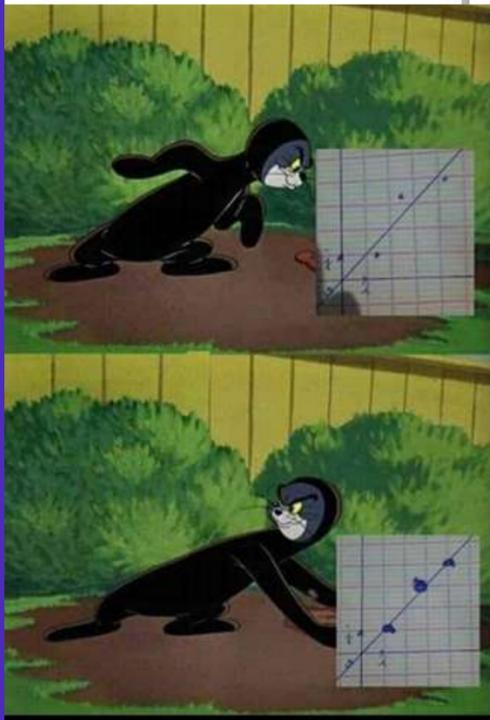
Représentation des données



Nuage de points



Relation directe : corrélation



Instant définition +++

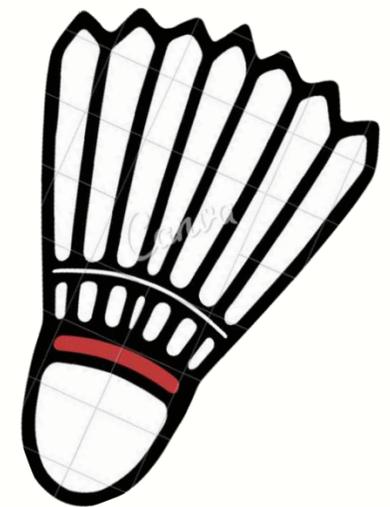
- **Régression** : méthode mathématique qui permet d'expliquer les relations entre les variables observées
- **Corrélation** : évaluation de la liaison entre 2 variables quantitatives
- **CORRÉLATION N'EST PAS CAUSALITÉ +++**

Quand c'est en couleur, c'est important

Quand c'est en majuscule, c'est important

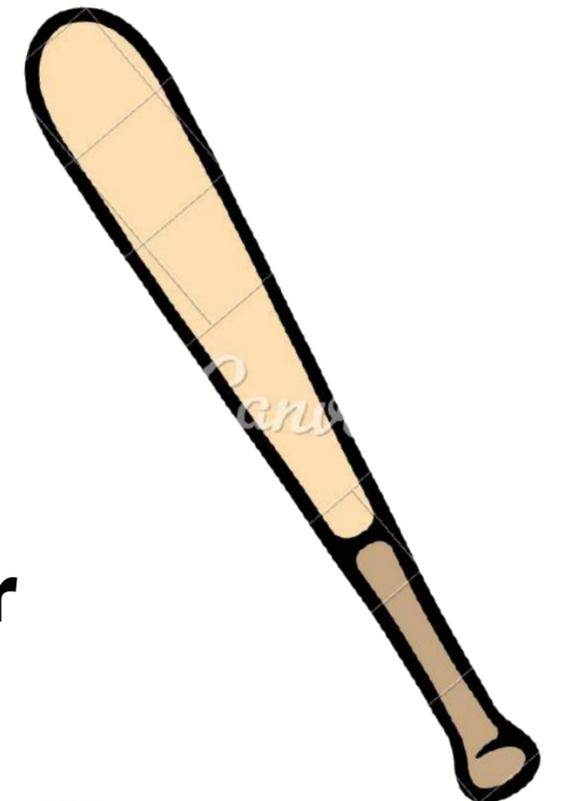
Quand c'est avec des +++ c'est important

Quand c'est en couleur, en majuscule et avec des +++, c'est très important



Corrélation vs causalité

- **Boire de l'eau et gagner un prix nobel**
- **Manger MacDo tous les jours et avoir une NASH (stéato-hépatite non alcoolique)**
- **Être bon en biostat et réussir au concours** 😎
- **Prendre de l'homéopathie et guérir d'une toux**
- **Etre d'un signe astrologique donné et répondre aux critères associés à ce signe**
- **Faire des qcm tout le temps en p1 et réussir au concours**



Tests non paramétriques

Plus que deux tests les loulous, courage on lache rien !!

Vous verrez le cours d'après est goatesque



Test paramétrique = test avec modèle à forte contrainte, car il n'est fiable que si les données associées à chaque échantillon suivent une distribution selon une loi normale. Il est difficile à réaliser **sur de petits effectifs**.

Test non paramétrique = test dont le modèle ne précise pas les conditions que doivent remplir les paramètres de la population dont a été extrait l'échantillon, peut donc se faire sur les petits effectifs : **robustesse ++**

Important : On utilise obligatoirement un test non paramétrique lorsque les effectifs sont faibles ($4 < n < 12$)

Test de U de Mann et Whitney



la recette

On souhaite tester l'hypothèse H_0 selon laquelle les moyennes expérimentales dans les 2 échantillons sont égales ($\mu_1 = \mu_2$)

- 1. On trie les valeurs obtenues dans la réunion des échantillons par ordre croissant.**
- 2. Pour chaque valeur x_i issue de E_1 , on compte le nombre de valeurs issues de E_2 situées après lui dans la liste ordonnée (voir exemple)**

- 3. On note u_1 la somme des nombres ainsi associés aux différentes valeurs issues de E_1 . On fait de même en échangeant les rôles des 2 échantillons, ce qui donne la somme u_2**
- 4. Soit u la plus petite des deux sommes obtenues : $u = \min\{u_1 ; u_2\}$. On note U la variable aléatoire associée. Pour n_1 et n_2 quelconques, on lit dans les tables du test de Mann et Whitney le nombre m_α tel que, sous H_0 ,
$$P(U \leq m_\alpha) = \alpha.$$**
- 5. On rejette H_0 au risque d'erreur α si $u \leq m_\alpha$. Autrement, on accepte H_0**

Cas pratique

Exemple : On dispose de 2 groupes (groupe 1 de 6 malades et groupe B de 5 sujets non malades). On dose une certaine hormone dans le sang de ces 11 sujets. La question que l'on se pose est : Il y a-t-il une différence significative entre ces 2 groupes du point de vue de cette hormone ?

Groupe A : 11 ; 21 ; 25 ; 52 ; 71 ; 79

Groupe B : 22 ; 43 ; 72 ; 92 ; 116

Constatations : peu de valeurs à comparer, on compare une variable quantitative (valeur du dosage de l'hormone) à une variable qualitative (malade ou sain)

H0 = Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour cette hormone.

Suivons la recette

1. On range toutes les valeurs issues du groupe A ou du groupe B par ordre croissant :

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 11 | 21 | 22 | 25 | 43 | 52 | 71 | 72 | 79 | 92 | 116 |
| A | A | B | A | B | A | A | B | A | B | B |

2. On compte le nombre de valeurs issues du groupe B situées après le groupe A dans la liste ordonnée, on note u_1 la somme des nombres ainsi associés aux différentes valeurs issues du groupe A. On fait de même en échangeant les rôles des 2 échantillons, ce qui donne la somme u_2

| | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| | 11 | 21 | 22 | 25 | 43 | 52 | 71 | 72 | 79 | 92 | 116 |
| | A | A | B | A | B | A | A | B | A | B | B |
| U_{AB} | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 3 | 6 | 6 |

$$U_{BA} = 0 + 0 + 1 + 2 + 2 + 3 = 8 \text{ et } U_{AB} = 2 + 3 + 5 + 6 + 6 + 6 = 22$$

$$\text{Remarque : } U_{AB} + U_{BA} = n_A \times n_B = 6 \times 5 = 30$$

3. On compare **le plus petit des deux U (soit UBA)** à une valeur théorique lue dans la table (à l'intersection entre la ligne $n_A - n_B = 6 - 5 = 1$ et la colonne $n_B = 5$)

| | n_1 | | | | | | | | |
|-------------|-------|---|---|---|---|---|----|----|----|
| $n_2 - n_1$ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 0 | - | - | - | 0 | 2 | 5 | 8 | 13 | 17 |
| 1 | - | - | - | 1 | 3 | 6 | 10 | 15 | 20 |

4. **$m_\alpha \leq UBA$ car $3 \leq 8$ donc H_0 accepté.** Interprétation : Les données sont issues d'un même ensemble, c'est-à-dire que les moyennes des valeurs du dosage de l'hormone sont identiques chez les malades et les non malades, donc il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes

Test r' de Spearman

Ici le paramètre Z est r'

$$\blacktriangleright r' = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

\blacktriangleright Si $r' > r'_c \rightarrow$ on ACCEPTE H_0



Cas pratique

Exemple : On recense pour 6 étudiants les notes obtenues au concours PACES en Biostatistiques, et le classement final à ce même concours. On cherche à établir s'il existe une relation entre cette note et le classement final.

| | | | | | | |
|--------------|------|-----|------|-----|------|----|
| X Biostat | 12.4 | 4.9 | 18.1 | 5.4 | 19.4 | 16 |
| Y classement | 210 | 555 | 6 | 445 | 5 | 14 |

Étude d'une liaison éventuelle entre des données quantitatives (classement et note en Biostat) → on est dans le cas du test de corrélation, mais avec de faibles effectifs on va utiliser le test r' de Spearman

H0 = Il n'y a pas de lien entre ces 2 séries de valeurs numériques, il s'agit de 2 séries indépendantes

On calcule le r' (il vous sera donné dans l'énoncé, vous n'aurez pas à le calculer) : r' calculé = -1.

à titre indicatif, l'inbuvable tableau que vous devez dresser si jamais on vous demande de le calculer

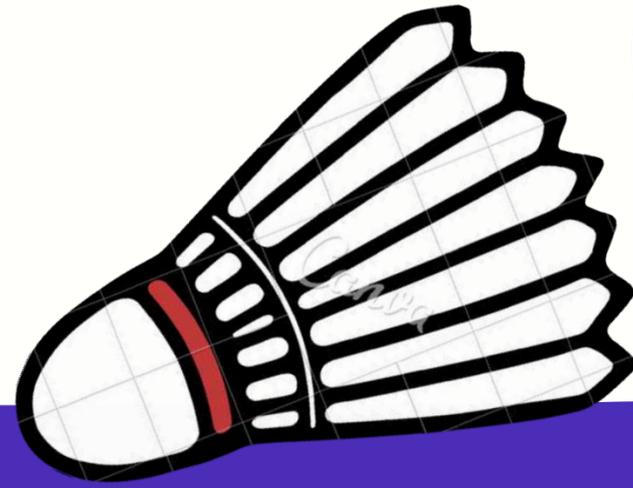
| | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|
| <i>X Biostat</i> | <i>12,4</i> | <i>4,9</i> | <i>18,1</i> | <i>5,4</i> | <i>19,4</i> | <i>16</i> |
| <i>Rang X</i> | <i>3</i> | <i>1</i> | <i>5</i> | <i>2</i> | <i>6</i> | <i>4</i> |
| <i>Y Classement</i> | <i>210</i> | <i>555</i> | <i>6</i> | <i>445</i> | <i>5</i> | <i>14</i> |
| <i>Rang Y</i> | <i>4</i> | <i>6</i> | <i>2</i> | <i>5</i> | <i>1</i> | <i>3</i> |
| <i>d_i</i> | <i>-1</i> | <i>-5</i> | <i>3</i> | <i>-3</i> | <i>5</i> | <i>1</i> |
| <i>d_i²</i> | <i>1</i> | <i>25</i> | <i>9</i> | <i>9</i> | <i>25</i> | <i>1</i> |

Dans la table, avec $n = 6$ et $\alpha = 5\%$, $r't = 0,89$. Avec $\alpha = 1\%$, $r't = 1$
 $r'c = -1 < r't$: on rejette H_0

| $n \backslash \alpha$ | 0.2 | 0.1 | 0.05 | 0.02 | 0.01 | 0.002 |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4 | 1.000 | 1.000 | — | — | — | — |
| 5 | 0.800 | 0.900 | 1.000 | 1.000 | — | — |
| 6 | 0.657 | 0.829 | 0.886 | 0.943 | 1.000 | — |
| 7 | 0.571 | 0.714 | 0.786 | 0.893 | 0.929 | 1.000 |
| 8 | 0.524 | 0.643 | 0.738 | 0.833 | 0.881 | 0.952 |
| 9 | 0.483 | 0.600 | 0.700 | 0.783 | 0.833 | 0.917 |
| 10 | 0.455 | 0.564 | 0.648 | 0.745 | 0.794 | 0.879 |
| 11 | 0.427 | 0.536 | 0.618 | 0.709 | 0.755 | 0.845 |
| 12 | 0.406 | 0.503 | 0.587 | 0.678 | 0.727 | 0.818 |
| 13 | 0.385 | 0.484 | 0.560 | 0.648 | 0.703 | 0.791 |
| 14 | 0.367 | 0.464 | 0.538 | 0.626 | 0.679 | 0.771 |
| 15 | 0.354 | 0.446 | 0.521 | 0.604 | 0.654 | 0.750 |
| 16 | 0.341 | 0.429 | 0.503 | 0.582 | 0.635 | 0.729 |
| 17 | 0.328 | 0.414 | 0.488 | 0.566 | 0.618 | 0.711 |

Best
Fun

The image features the words "Best" and "Fun" in a playful, rounded, cream-colored font with a pink-to-red gradient shadow. The text is arranged in two lines, with "Best" on top and "Fun" below it. The letters are decorated with green leaves and pink flowers, giving it a festive and celebratory feel. The entire graphic is set against a white background, which is itself on a red surface.



*Essais
cliniques*

Le cours préféré de votre tuteur Romintracell

Késaco ?
À quoi ça sert ?
Ça date de quand ?



Objectif, exemples et enjeux

- **Évaluer par l'expérimentation** l'efficacité ou la toxicité d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée.
- **Comparer** ainsi l'effet du nouveau traitement à celui du traitement de référence, ou à un placebo le cas échéant.

Exempli gratia :

- Hypocholestérolémiant et insuffisance mitrale
- Tacrine et Alzheimer

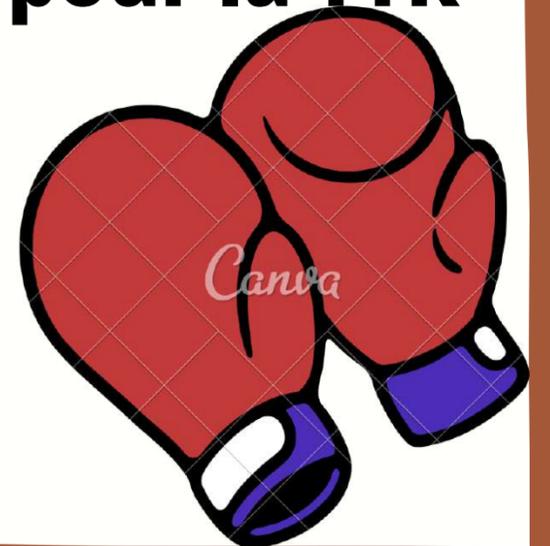


Un peu d'histoire ...

Scorbut et agrumes :

- **Dr J Lind**
- **Dénutrition dans un navire**
- **12 patients aux mêmes symptômes, 6 TTT différents**
- **L'un d'eux marche ...**

Deuxième exemple dans la fiche complète, pas à apprendre pour la TTR



IMPÉRATIFS DE L'ESSAI CLINIQUE

*Car en science on fait pas comme Didier Raoult
avec la chloroquine !*

*On n'exclut pas les malades morts pendant l'étude
pour gonfler les résultats !!!!!*



Le tirage au sort (TAS)

- **constituer des groupes de pronostic à priori comparables à J0**
- **contrôle les effets des facteurs de confusion**
- **distribution similaire de toutes les caractéristiques des sujets, connues ou non**
- **Chaque patient aura la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés**
- **permet d'utiliser correctement les tests d'hypothèse statistiques**



TAS simple centralisé

- **inclusion aléatoire**
- **liste de randomisation :
centre indépendant**
- **affectation au hasard**

| | |
|---|---|
| 1 | A |
| 2 | A |
| 3 | B |
| 4 | B |
| 5 | A |
| 6 | B |
| 7 | A |
| 8 | B |

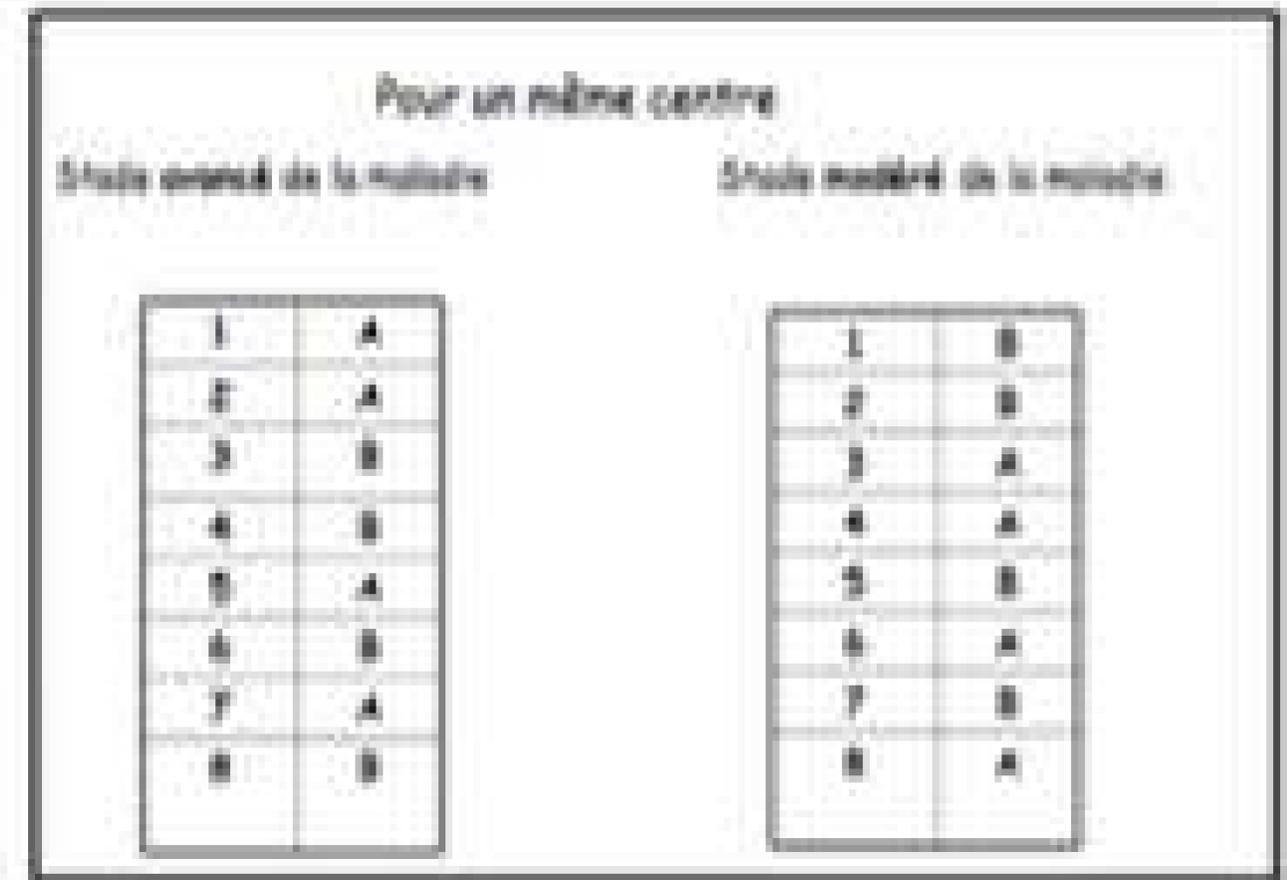


TAS stratifié

**Risque de déséquilibre :
facteur pronostique**

Solution : on fait des strates

**But : représentativité de
chaque groupe**



TAS aléatoire par bloc de permutation

- **Risque qu'un centre abandonne l'inclusion**
- **Or il faut le même nombre de patient dans chaque bras**
- **Différence maximale de patients entre les deux groupe : taille du bloc - 2**



2e impératif : l'insu

- **Objectif : minimiser les changements de comportements des participants**
- **permet de prévenir les erreurs (ou biais) de mesure du critère de jugement d'efficacité du traitement ou des effets indésirables**



Deux types d'insu

Il y a deux types d'insu :

| Simple aveugle (ou simple insu ou single blind) | Double aveugle (ou double insu ou double blind) |
|---|---|
| Le patient ne connaît pas le traitement qu'il reçoit | Ni le patient, ni l'évaluateur ne connaissent le groupe du patient (et donc le traitement qu'il reçoit) |

Si le tirage au sort rend les groupes initialement comparables, la technique de l'insu maintient la comparabilité de groupes au cours du suivi de l'essai +++

Médicament vs placebo ?

Insu en chirurgie ?



Méthodologie des essais cliniques

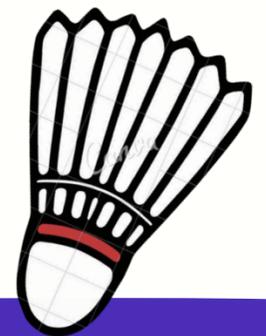
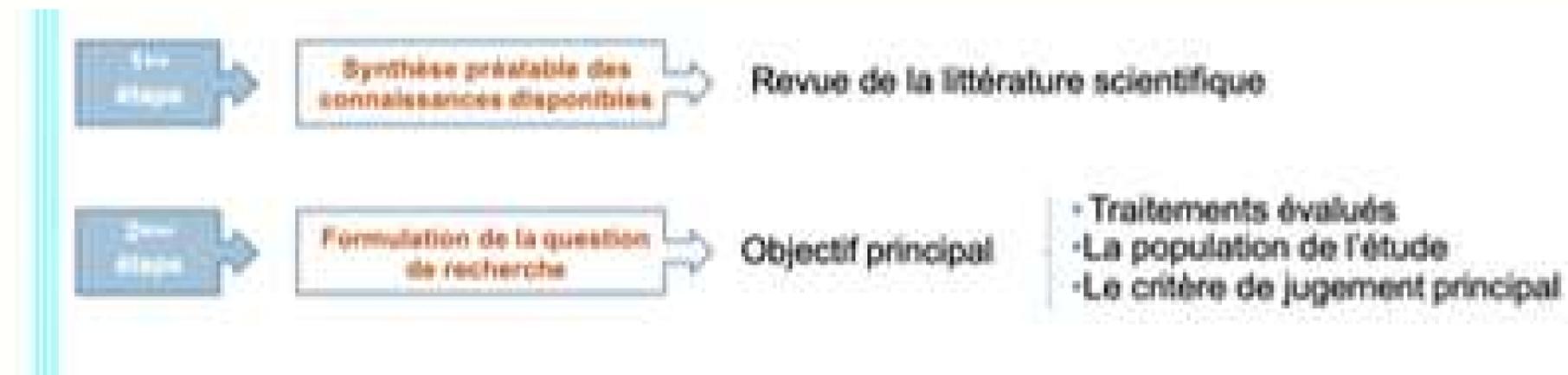


Objectif principal

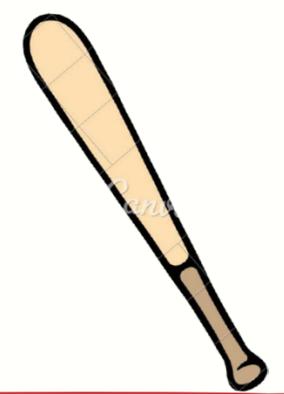
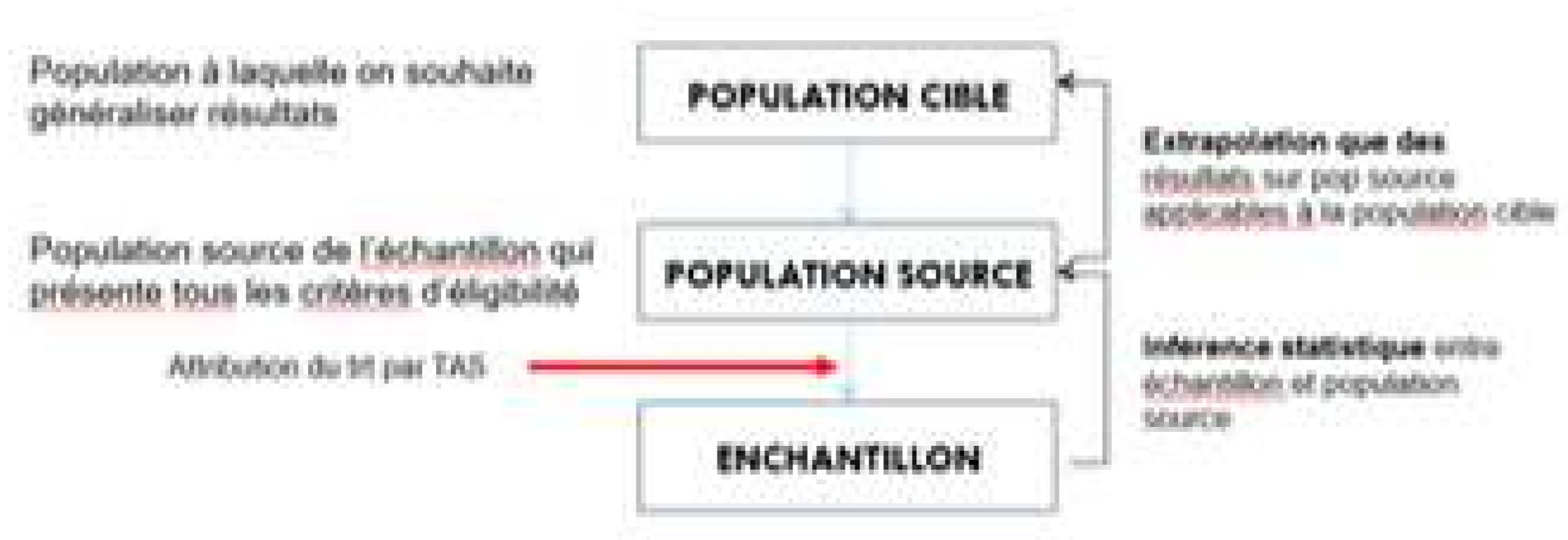
Question **simple et spécifique**

L'objectif principal vise à répondre à cette question et à définir :

- les traitements
- la population
- le critère de jugement dont on va se servir pour répondre à la question.



Population de l'étude



Critères

- **Critères d'inclusion** : Reflètent la population cible de façon positive
- **Critères de non-inclusion** : Limitent l'inclusion de participants qui n'auraient pas de raison de bénéficier du traitement

Exemple : diabète



Quels schéma expérimental reproduit-on pour tester un ttt ?

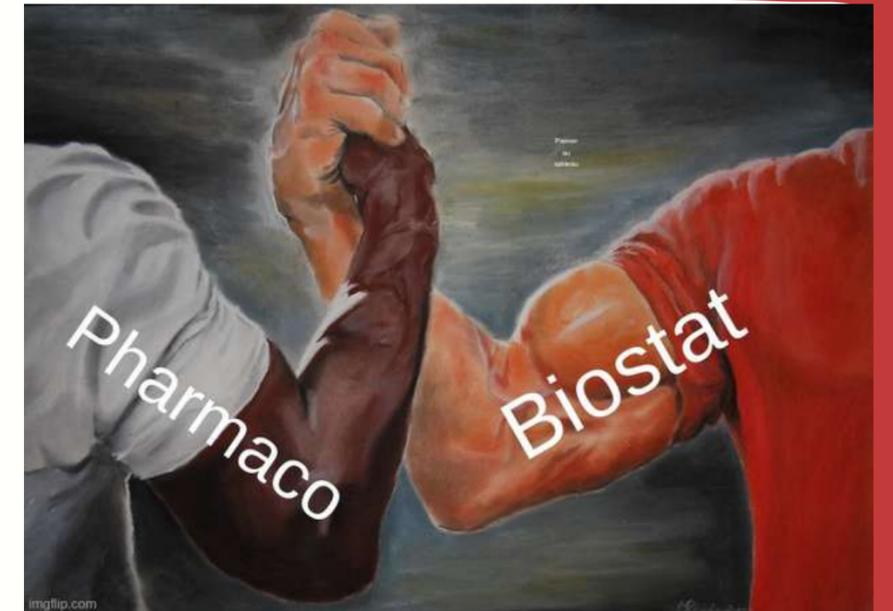
Phase pré-clinique

Phase précoce ou phase I

Phase intermédiaire ou phase 2

Phase confirmatoire ou phase 3

Phase tardive ou phase IV



Sécurité de l'emploi

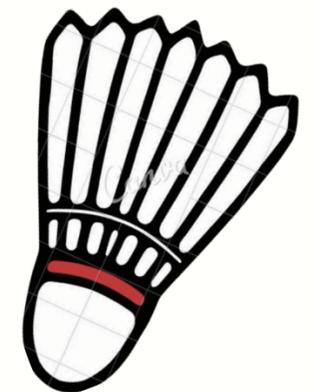
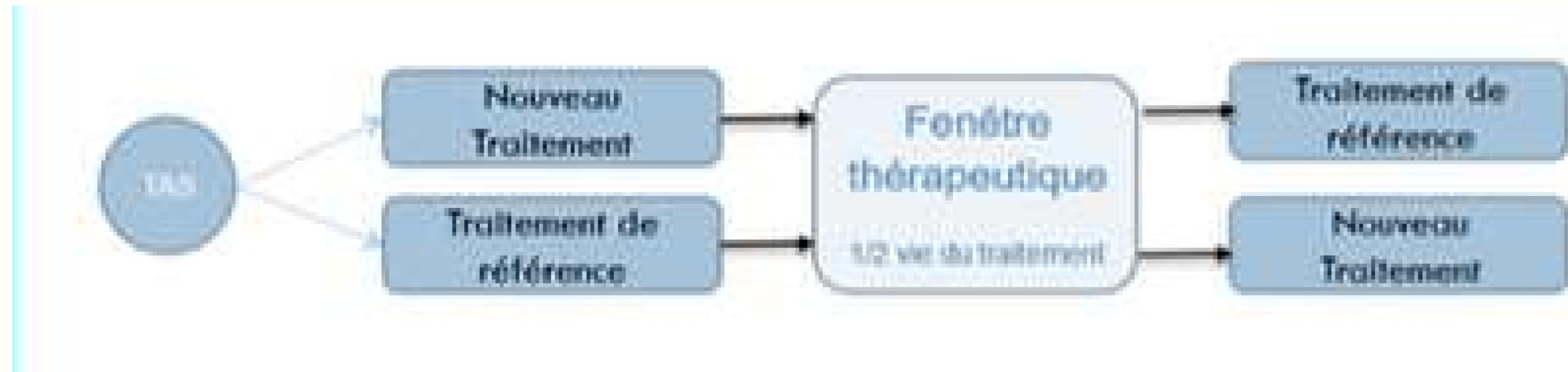
Efficacité et tolérance



Essai en groupe parallèle



Essai en groupe croisé (crossing over)



Critères de jugement

Critère principal de jugement

Critère secondaire de jugement

Prérequis d'un bon critère de jugement ?

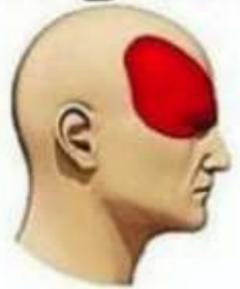
Comment maîtriser les erreurs du critère ?

Nombre de sujet à inclure selon les critères ?

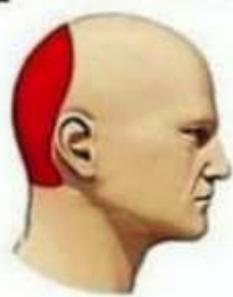


Types of Headaches

Migraine



Hypertension



Stress



U de Mann & Whitney



Analyse des résultats

La dernière partie ! Hourra !



Caractéristiques des sujets éligibles :

Les questions à se poser avant l'analyse des résultats :

- **Les participants répondent-ils tous aux critères d'éligibilité ?**
- **Y a-t-il des perdus de vue ?**
- **Y a-t-il des déviations par rapport au protocole ?**
- **La randomisation a-t-elle équilibré les groupes comparés ?**

Ces questions permettent d'anticiper les conséquences potentielles sur les résultats de l'étude.

Une fois qu'on a réfléchi à ces questions, on peut analyser correctement les tests d'hypothèse !



Perdus de vue

- ▶ nombre et raisons de l'abandon **identiques** :
 - **Perte de puissance** pour la comparaison des deux groupes :
comparaison possible
 - ▶ nombre et raisons de l'abandon **différents** :
 - **Biais de sélection** : sous ou sur-estimation de l'effet du traitement évalué (c'est problématique)



Déviations des sujets

Def : pratiques pouvant interférer avec les résultats de l'étude

- **Les sujets de chaque groupe ont-ils pris le bon traitement**
- **Les sujets ont-ils pris des traitements interdits**
- ▶ **Décrire toutes les déviations, leurs chronologies, leurs raisons**
- ▶ **Conséquences sur l'interprétation des résultats de l'essai ?**



Analyse du critère de jugement

Analyse en **intention de traiter** vs **per protocole** +++

Comparabilité initiale
Pratique courante
(modif de posologie, non respect de l'observance etc inclus)

Efficacité théorique

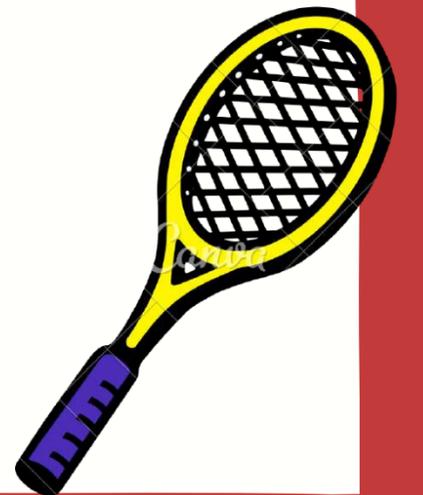


Différence cliniquement pertinente

► **Différence cliniquement pertinente** : la différence statistique observée est utile pour la clinique
Exemple : Un nouveau traitement prescrit dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde diminue la mortalité de 5% par rapport au ttt de référence.

► **Différence non pertinente** : on observe une différence mais elle ne sert à rien en clinique

Exemple : Un nouvel antalgique prescrit après une extraction dentaire diminue la durée de la douleur post-opératoire de 1h sur 3 jours



Quantifier l'effet d'un traitement

Efficacité absolue : en terme de pourcentage de guérison

Efficacité relative : par rapport au ttt de référence, ou d'un ttt de même type

Index : NNT (number needed to treat)

Dans un essai, le risque correspond à l'incidence du critère de jugement.



Joli tableau



| Groupe | Effectif | Evénements | Risque |
|---------------------|----------|------------|-------------------|
| Traitement étudié | n_1 | x_1 | $r_1 = x_1 / n_1$ |
| Traitement contrôle | n_0 | x_0 | $r_0 = x_0 / n_0$ |

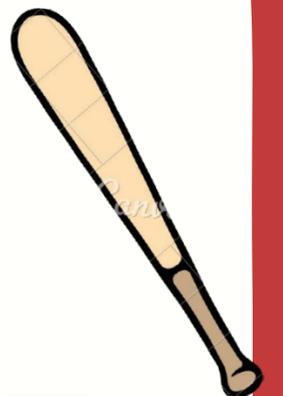
Les indices d'efficacité pour critères binaires quantifient l'efficacité d'un traitement à partir des modifications observées dans la fréquence de survenue d'un événement clinique utilisé comme critère de jugement.

Deuxième joli tableau

| Groupe | Effectif | Evénements | Risque |
|---------------------|----------|------------|------------|
| Traitement étudié | 250 | 21 | 0,08 (8%) |
| Traitement contrôle | 246 | 36 | 0,15 (15%) |

Le **risque relatif** (« relative risk » ou RR) est le rapport du risque r1 obtenu sous traitement divisé par le risque de base r0.

$RR = 0,08 / 0,15 = 0,53$. Un RR de 0,53 signifie que le risque sous traitement est 0,53 fois celui du risque sans traitement. Avec un RR de 0,53, le risque est donc divisé par 2.



RRR et DR

| Groupe | Effectif | Evénements | Risque |
|---------------------|----------|------------|------------|
| Traitement étudié | 250 | 21 | 0,08 (8%) |
| Traitement contrôle | 246 | 36 | 0,15 (15%) |

- ▶ La **réduction relative de risque** (RRR) est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif. Dans l'exemple, $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$.
- ▶ La **différence des risques** (« risk difference » ou DR), appelée aussi différence absolue ou bénéfice absolu, est égale à la différence entre le risque sous traitement (r1) et le risque sans traitement (r0). Dans l'exemple : $DR = 0,08 - 0,15 = - 0,07 (- 7\%)$.

NNT

- **Nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement.**

- **$NNT = 1 / DR$**

$NNT = 1 / |r1 - r0|$

- **En moyenne, tous les « NNT » patients traités, un événement est évité.**



Encore un joli tableau, c'est Noel



| Groupe | Effectif | Evénements | Risque |
|---------------------|----------|------------|------------|
| Traitement étudié | 180 | 18 | |
| Traitement contrôle | | 33 | 0,20 (20%) |

A) $RR = 100$

B) Le risque d'avoir un évènement indésirable est 2 fois plus élevé dans le groupe témoin

C) Le traitement est inefficace

D) Tous les 10 patients, 0,10 évènements indésirables sont évités

E) Tous est faux



$$\text{A) } RR = r1/r0$$

$$r0 = 0,20$$

$$r1 = \text{évènement} / \text{effectif} = 18/180 = 0,1$$

$$RR = 0,1 / 0,2 = 0,5$$

Les risque d'avoir un évènement indésirable dans le groupe étudié est moitié moins élevé que dans le groupe témoin (il est donc deux fois plus élevé dans le groupe controle)

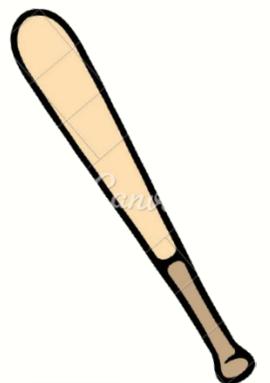
$$\text{B) } RRR = 1 - RR = 0,5$$

Le risque d'avoir un évènement est diminué de 50% chez le groupe étudié

$$\text{C) } DR = r1 - r0 = 0,10 - 0,20 = - 0,10 : DR \text{ négative donc le ttt est efficace}$$

$$\text{D) } NNT = 1 / |DR| = |1 / 0,10| = 10$$

tous les 10 patients, un évènement est évité



Votre tuteur de Biostat Romintracell, qui n'a pas mis de crème solaire à la journée Pep's, souhaite tester l'action de la Biafine (contenant du parahydroxybenzoate de méthyle) contre ses giga coups de soleil. Pour cela, il constitue arbitrairement deux groupes de 20 tuteurs (parmi les tuteurs volontaires), l'un recevant de la biafine (en supposant que tous les tuteurs aient reçu un coup de soleil) et l'autre non. On mesure l'efficacité du traitement par le nombre de jours qu'il faut pour que les coups de soleil disparaissent. On trouve un paramètre calculé valant 2,13. Indiquer la proposition exacte :

- A) Le critère principal de jugement est sous forme d'une variable qualitative ordinale**
- B) Le critère principal de jugement est la mesure de la concentration de parahydroxybenzoate de méthyle nécessaire pour faire disparaître le coup de soleil**
- C) Ces résultats sont généralisables à l'ensemble de la population**
- D) On aurait dû tirer au sort l'échantillon (les tuteurs) parmi la population cible (l'ensemble de la population) pour réaliser une inférence statistique**
- E) Les réponses ci-dessus sont fausses**



A) Nombre de jours = quantitative

B) Il faut bien lire l'énoncé !

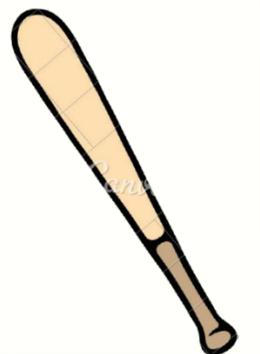
C) Les groupes sont faits "ARBITRAIREMENT" : on ne fait jamais ça en science !!! Les résultats seront biaisés si l'examineur ne fait pas de TAS !!!

D) **échantillon : les 20 choisis**

****pop source** : les 55 tuteurs**

****pop cible** : pop générale**

E) Vrai



A propos des essais cliniques indiquez la proposition exacte :

A) L'analyse en intention de traiter exclue toutes les personnes n'ayant pas pris correctement le traitement

B) L'analyse per protocole n'exclue personne

C) Une période de wash out s'effectue lors d'un essai en groupe parallèles

D) On peut inclure directement un patient sans passer par le tirage au sort

E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



A) Faux : inversion des définitions de l'ITT et de l'analyse per protocole

B) Faux

C) Wash out : groupes croisés

D) Faux : SURTOUT PAS ! Il faut toujours un tirage au sort



QCM

- A) Si le nombre de perdus de vue diffère drastiquement entre les deux groupes, cela entraîne seulement une perte de puissance de l'étude**
- B) Un critère cliniquement pertinent est la réduction de 2 heures des vomissements sur une durée initiale de 5 jours**
- C) En simple insu, seul le patient sait quel traitement quel ttt il reçoit**
- D) Les déviations sont les patients qui ne sont pas arrivés à l'heure au rendez vous du médecin**
- E) Tout est faux**



A) Si ça diffère, il y a un biais de sélection

B) non pertinent

C) Attention, le patient ne sait jamais quel ttt il reçoit : c'est l'examineur qui sait quel tt il administre en simple insu

D) déviation : no respect des posologies, pratiques qui peuvent biaiser l'étude etc

E) Vrai





Une pause s'impose !

Bravo à vous d'avoir survécu, c'est un exploit en soi

