

# PRINCIPES METHODOLOGIQUES

## POUR LES ESSAIS CLINIQUES

*Le cours est à jour ! Bon courage !*

### I) Introduction



On va apprendre à évaluer la capacité d'un soin à améliorer l'état d'un patient. En général c'est le cas quand un nouveau traitement vient de sortir et qu'on veut le **comparer** au traitement classique, de **référence**, utilisé jusque-là.

*Exemple : on découvre qu'un hypocholestérolémiant a une autre indication dans la prévention de l'infarctus du myocarde : il a déjà fait ses preuves en tant qu'hypocholestérolémiant, mais on va le comparer aux autres mdc prévenant l'infarctus du myocarde.*

Définition de l'objectif d'un essai clinique : **Evaluer**, par **l'expérimentation**, une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée (son efficacité, mais aussi sa tolérance/toxicité).

- Et s'il n'existe pas de traitement de référence à comparer au nouveau traitement ?

On utilise alors un **placébo** : un produit sans principe actif, mais qui ressemble en tout point au médicament évalué. Même sans principe actif, le patient peut ressentir une amélioration parce qu'il reçoit un médicament qu'il croit efficace : c'est l'effet placebo



Enjeux d'un essai clinique :

- 🔊 Le clinicien doit savoir critiquer les essais cliniques, et en interpréter les résultats
- 🔊 Tout essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain, engendrant des problèmes éthiques.

## Historique : Scorbut et agrumes

Le premier essai clinique, publié en 1748 :

A bord du navire Salisbury, en 1747, des marins sont dénutris depuis plusieurs semaines. Ils présentent certains symptômes : des gencives spongieuses, des saignements gingivaux spontanés, des dents mobiles, un teint anémié, et une faiblesse et irritabilité.

Le docteur J. Lind confine 12 marins dans l'infirmierie et les soumet à 6 traitements différents (cidre, vitriol...).

C'est lorsqu'il leur donne un mélange oranges/citrons que les marins guérissent en 3 semaines !

En fait, ces marins étaient atteints du scorbut, méconnu à l'époque et causé par un déficit en vitamine C (que l'on retrouve dans les agrumes). **C'est le début de l'expérimentation.**

## Streptomycine et tuberculose pulmonaire (1948) :

On a constitué 2 groupes de patients atteints de la tuberculose : certains recevant la streptomycine, d'autre le traitement habituel. On a évalué l'état de santé des patients sur 6 mois, sur des radiographies pulmonaires, par des radiologues qui ne connaissaient pas le traitement reçu. Le groupe recevant la streptomycine a montré plus d'améliorations des tuberculeux.

→ Cette histoire marque le début des analyses statistiques (2 groupes, insu du soignant...) pour vérifier que **la différence n'a pas été le fruit du hasard.**

# II) Les impératifs d'un essai clinique

## 1. La randomisation = tirage au sort = sondage

La **randomisation**, c'est le **tirage au sort**, pour l'affectation d'un participant au sein de groupes comparés : l'un recevant le nouveau traitement, et l'autre recevant le traitement de référence.

On peut ajouter à la randomisation un autre impératif qui en découle : un essai clinique doit être **comparatif**, c'est-à-dire qu'il doit comparer 2 groupes (donc en général, un groupe de malades qui reçoit le traitement classique et un groupe de malades qui reçoit le nouveau).

Donc il est aussi juste de dire qu'il y a 3 impératifs à un essai clinique : **Comparatif, Randomisé, En Insu.**

*Exemple : on fait des essais cliniques sur un nouvel antihypertenseur (médicament pour rétablir une pression artérielle normale). On crée 2 groupes ; 1 recevra le traitement classique (de référence), l'autre recevra le nouveau traitement. Les patients sont répartis dans les deux groupes par tirage au sort.*

## 📊 Avantages du TAS :

- La répartition au hasard permet d'obtenir une **distribution similaire de toutes les caractéristiques des sujets +++**, connues ou non, sous réserve d'une **grande taille d'échantillon** ( $n \geq 300$ ). Un petit groupe entraîne certains déséquilibres : voir technique des blocs et stratification, ci-après.
- **Chaque patient a la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés +++**, d'où une prévention des **biais de confusion**.
- Il permet d'utiliser correctement les tests d'hypothèses, puisque  $H_0$  présuppose que la **seule différence entre les groupes comparés est le traitement**.

## 📊 Différents types de tirage au sort (=sondages) :

- [Technique des blocs :](#)

Elle permet **d'égaliser le nombre de patients dans chaque groupe**, si on a un tirage au sort simple et un **petit effectif**.

*En effet, si l'on fait un tirage au sort simple pour chaque patient qui se présente « A » ou « B », si l'effectif est petit on a très peu de chances de se retrouver avec pile le même nombre de patients dans les groupes A et B.*

On inclue les patients par « blocs », tirés au sort, dont la taille est fixée à 4. Les blocs forment tous l'une des séquences suivantes : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB.

*Exemple : on a tiré au sort un bloc BBAA. Les 4 prochains patients qui seront inclus dans l'étude seront respectivement dans les groupes B, B, A, A.*

- [Stratification :](#)

Elle permet **d'éviter des déséquilibres de facteurs pronostique** entre les groupes de faible effectif quand on a un tirage au sort simple.

*En effet, si l'on fait un tirage au sort simple pour un petit effectif, sur le même principe que pour la technique des blocs, on a très peu de chances de se retrouver avec pile le même nombre de chaque facteur pronostique dans les groupes A et B.*

On constitue donc des **strates** (= sous-groupes de la population étudiée), correspondant aux **différentes caractéristiques** susceptibles d'influencer la maladie.

**Exemple :** strates de différentes classes d'âge, strates de différents CHU (étude multicentrique)...

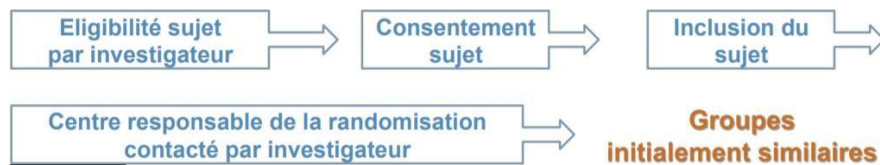
Pour un même centre

Stade avancé de la maladie		Stade modéré de la maladie	
1	A	1	B
2	A	2	B
3	B	3	A
4	B	4	A
5	A	5	B
6	B	6	A
7	A	7	B
8	B	8	A

/!\ Il est possible de stratifier plusieurs fois : on crée des strates « CHU » par exemple, puis au sein de ces strates « CHU », on crée d'autres strates « Hommes/Femmes ». C'est ce qu'on appelle le sondage à plusieurs degrés.

Remarque : dans un essai multicentrique, le CHU est toujours une variable de stratification.

- Procédure centralisée de stratification :



La liste de randomisation est détenue dans un centre **indépendant** des investigateurs (= médecins chargés d'inclure les sujets).

**Le TAS implique que chaque patient ait de base la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés.** On ne peut pas inclure un patient directement dans un des deux groupes, il doit **obligatoirement** passer par le tirage au sort !

## 2. L'insu (=à l'aveugle)

"En insu" se dit aussi "à l'aveugle", à savoir qu'on ne distingue pas le traitement classique du nouveau traitement et on n'a pas conscience duquel est attribué à chaque patient.

### Avantages de l'insu +++

**Il évite la subjectivité** : il empêche les changements de comportement du patient, et notamment une baisse de l'observance (= le fait de toujours bien prendre son traitement aux heures qu'il faut).

Ça marche aussi pour le soignant, qui peut avoir ses propres convictions l'empêchant d'être parfaitement objectif quand il prend en charge un patient (jugement des effets du traitement, recueil des effets indésirables...). **On prévient ainsi les biais de mesure du critère de jugement.**

*Exemple : si un patient a par exemple conscience de recevoir le nouveau traitement et qu'il se méfie de l'innovation, il va peut-être se convaincre que son traitement marche moins bien, qu'il aurait mieux guéri avec le traitement classique, et ça va baisser son efficacité (=effet placebo / nocebo).*

On parle ainsi de : ❤️❤️

- **Simple insu** quand le traitement est inconnu du patient mais connu du soignant ;
- **Double insu** quand le traitement n'est connu ni du patient ni du soignant ;

- On peut même parler de **triple insu** si le statisticien non plus ne connaît pas le traitement reçu par chaque patient ;
- **Essai ouvert** s'il n'y a pas d'insu (à éviter +++).

Evidemment, l'insu implique que la forme galénique des médicaments comparés soit identique.

Pour préserver l'insu quand on a 2 formes galéniques différentes, on peut :

- **Donner à tous les patients les 2 formes galéniques**, où l'une contiendrait le véritable traitement et l'autre seulement son placebo. Par exemple, un groupe qui aurait le véritable sirop et le placebo du cachet, et un autre qui aurait le véritable cachet et le placebo du sirop. L'inconvénient, c'est que ça fait 2 fois plus de médicaments à prendre, et **multiplie le nombre de prises**...
- Sinon, quand l'insu est impossible (traitements non médicamenteux, actions de santé de type chirurgie ou chimiothérapie), on peut faire appel à un **expert non impliqué dans l'essai**, qui lui, fera des mesures en insu.

### 3. Récap des intérêts du TAS et de l'insu

- Le tirage au sort donne des groupes **COMPARABLES A JO** ❤️❤️, en répartissant équitablement les facteurs qui pourraient influencer la réussite ou l'échec du traitement. Il prévient des biais de confusion.
- L'insu permet de **MAINTENIR LA COMPARABILITE** ❤️❤️ des groupes au cours de l'essai, puisqu'il permet de ne pas engendrer de biais par l'opinion que pourrait avoir le patient, le soignant ou le statisticien sur le traitement reçu. Il prévient des biais de mesure du critère de jugement.

*Très important de faire la différence.*

## III. Méthodologie

### 1. Plans expérimentaux

Il s'agit de différentes façons de mener l'essai clinique.

📖 **En groupes parallèles** : c'est la méthode la plus classique ; on crée 2 groupes de patients, chacun reçoit l'un des deux traitements pendant une période, puis on regarde dans quel groupe on a le meilleur taux de réussite.



*Exemple : entre 1970 et 1980, on a suivi des malades ayant une obstruction de la carotide interne ; un groupe a subi une chirurgie préventive des AVC, l'autre ne l'a pas subi. 10 ans plus tard, le groupe « chirurgie » présentait une augmentation de la mortalité immédiate : on en conclut que cette chirurgie ne présente aucun bénéfice à long terme.*

**☞ Comparaison intra-individuelle :** On peut, sur une même personne, faire 2 traitements (chacun sur la moitié de la bouche). C'est bien une comparaison intra-individuelle : les deux traitements sont évalués sur un même individu, qui est son propre témoin. C'est le design en **splitmouth**.



L'exemple le plus utilisé est l'essai en **groupes croisés**. Ici, chaque patient est son propre témoin et reçoit successivement les deux traitements. L'ordre d'administration est déterminé par tirage au sort.



La fenêtre thérapeutique est une période d'attente égale à la demi-vie du traitement afin d'éliminer l'effet du premier traitement avant d'administrer le deuxième (NEW : période de wash out).

**Les essais en groupes croisés présentent des avantages et inconvénients +++ :**

- Ils nécessitent **moins d'effectif que les groupes parallèles**.
- Ils **évitent la variabilité inter-individuelle** (= le fait que chacun ait un métabolisme différent et une façon différente de réagir à un traitement ; ici, c'est la même personne qui reçoit les 2 traitements étudiés)
- Mais ils ne peuvent pas toujours être mise en place : par exemple il faut qu'on ait une **maladie stable dans le temps**, qui n'évolue pas pendant suffisamment longtemps pour qu'on ait le temps de tester les 2 traitements sur un même stade de la maladie.

*Exemple : si on a une maladie qui guérit rapidement, le temps qu'on passe du 1er au 2e traitement, l'état du patient aura commencé à s'améliorer, et le 2e traitement paraîtra beaucoup plus efficace que le premier.*

## 2. Objectif principal et critère de jugement

L'essai répond à un **objectif principal**, qui est une question de recherche, simple et spécifique : elle expose les 2 traitements comparés, la population de l'étude, et le critère de jugement principal.

Ce critère découle de la question de recherche, il est choisi en fonction d'elle comme étant le plus pertinent possible pour y répondre, et **il est unique** ++.

*Exemple : on étudie une nouvelle chimiothérapie (traitement) pour les patients atteints d'un cancer du poumon (population).*

- Question de recherche : "La chimiothérapie A est-elle **plus efficace** que la chimiothérapie B pour améliorer la survie dans les cancers du poumon à un stade avancé ?".
- Critère de jugement principal : **augmentation** (ou pas) **de la survie des patients**.

**NEW** : Critère secondaire de jugement : permet de répondre à la question posée par l'objectif secondaire.

*Exemple (pour la même étude) :*

- Question de recherche : « La chimiothérapie A est-elle mieux tolérée que la chimiothérapie B ? »
- Critère secondaire de jugement : Diminution de la destruction des tissus

### Formulation d'un critère de jugement, il faut définir :

- Le diagnostic/les complications qui le composent ;
- Les modalités pratiques du diagnostic ;
- Eventuellement la durée de suivi au bout de laquelle on le mesure.

### Propriété d'un critère de jugement :

- Pertinence clinique : sa mesure doit avoir une réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique.
- Fiabilité : il doit être toujours évalué de la même façon, quels que soient les investigateurs et conditions de mesure.

### Maîtrise des biais d'information :

- Calibration des investigateurs : standardiser les conditions et procédés de mesure (reproductibilité inter ou intra-examineur)
- Mesure en double aveugle si possible : mesurer sans connaître le groupe de traitement, donc de la même façon dans les deux groupes.

## 3. Population et critères d'inclusion


- **Population cible** : celle qu'on vise, à qui on souhaite proposer le nouveau traitement, et qu'on cherche à approcher au maximum.

- **Population source** : celle dont on dispose, dans laquelle on **prélèvera un échantillon** qu'on voudra le plus fidèle possible à la population cible.

L'échantillon est pioché dans la population source et doit s'approcher le plus possible de la population cible.

Exemple : On évalue un traitement hormonal à prendre à la ménopause.

- La population cible est l'ensemble des femmes ménopausées
- La population source est l'ensemble des femmes ménopausées vues en consultation par les gynécologues qui participent à l'essai clinique. Et c'est parmi celles-ci qu'on constituera l'échantillon.

 Pour passer de population source à échantillon représentatif de la population cible, certains critères d'éligibilité permettent de définir la population sur laquelle on va réaliser l'essai :

- ✓ Les critères d'inclusion (positifs, qui décrivent la population cible) ;
- ✓ Les critères de non-inclusion (négatifs, limitant l'inclusion de certains patients) ;
- ✓ Les critères d'exclusion (négatifs, impliquant l'exclusion du patient).

Exemple : on évalue un antidiabétique, qui redescend la glycémie. Un critère d'inclusion est le fait d'être diabétique. Un critère de non-inclusion est celui d'avoir, malgré son diabète, une glycémie très proche de la normale.

**/!\ Un critère de non-inclusion peut parfois être un critère d'exclusion !**

- Une fois qu'on a eu des résultats dans l'échantillon, on peut déduire des conclusions dans la **population source** : c'est **l'inférence** statistique.
- Si l'échantillon est représentatif, on appliquera les résultats inférés à la population source, à toute la **population cible** : c'est **l'extrapolation**.

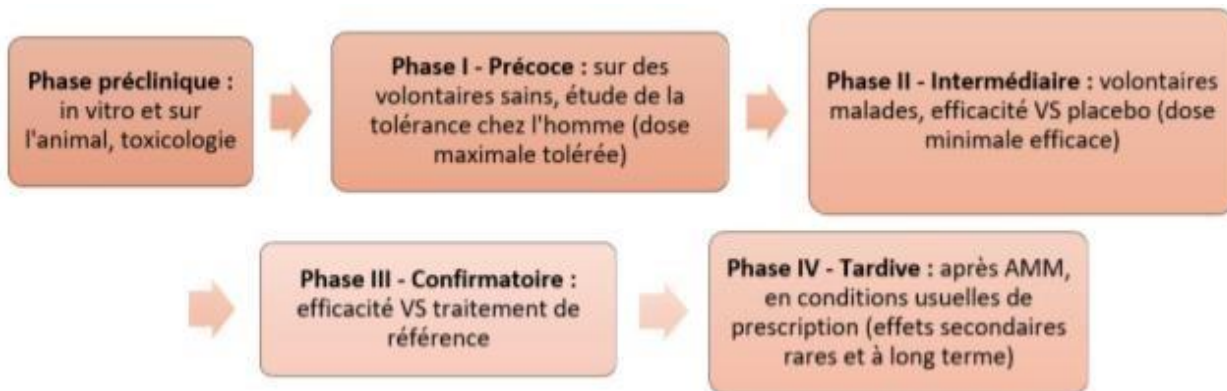
#### 4. Stratégie de développement en plusieurs phases

	PHASE :	PROCÉDÉ :
Evaluation de la SÉCURITÉ D'EMPLOI	Préclinique	Expérimentation <b>in vitro et sur l'animal</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toxicologie</li> <li>○ Conditions d'efficacité (pharmacocinétique, pharmacodynamique)</li> </ul>
	I - Précoce	Etude de la <b>tolérance chez l'homme</b> , sur des volontaires <b>sains</b> (il y a une erreur dans le diapo) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mécanisme de traitement</li> <li>○ Tolérance en fonction de la dose : recherche de la <b>dose maximale tolérée</b></li> </ul>
Evaluation de l'EFFICACITÉ	II - Intermédiaire	Etude de <b>l'efficacité</b> + de la <b>sécurité d'emploi</b> à court terme + définition des <b>modalités d'administration</b> sur un nombre limité de sujets <b>malades</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Choix de la <b>dose minimale efficace</b></li> <li>○ Choix de la <b>posologie</b></li> <li>○ Etude de la <b>pharmacocinétique</b> humaine</li> <li>○ Première estimation de l'efficacité (<b>versus placebo</b>)</li> <li>○ Etude de la tolérance (effets fréquents)</li> </ul>
	III - Confirmatoire	Etude de <b>l'efficacité (versus traitement de référence)</b> . <b>Définition</b> précise et standardisée des trtts comparés : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nom de la molécule</li> <li>○ Durée du traitement</li> <li>○ Mode d'administration, posologie, horaires de prise</li> <li>○ Mode de conservation</li> </ul> + de la tolérance sur un <b>plus grand nombre de sujets malades</b> , à long terme, dans les indications invoquées
	IV - Tardive	Etude dans les <b>conditions usuelles de prescription</b> , après <b>Autorisation de Mise sur le Marché</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Effets secondaires/complications <b>rare</b>s survenant à <b>long terme</b></li> <li>○ Etude des <b>déterminants de l'échec</b> du traitement en conditions réelles</li> </ul>

📖 L'évaluation d'un nouveau médicament doit s'inscrire dans une stratégie de développement en plusieurs phases (les essais cliniques tels qu'ils sont décrits dans cette leçon correspondent principalement à la phase III).

Le médicament est administré chez l'homme lors des phases I, II, III et IV – donc en dehors de la phase préclinique.

**RECAP :**



*Vous reverrez très largement cette partie en pharmaco donc ne vous embêtez pas avec ça pour le moment. Apprenez quand même le récap c'est tombé en 2018.*

**5. Choix du nombre de sujets +++**

Le nombre de sujets nécessaire est déterminé à l'avance, car en cas d'effectif insuffisant dans les groupes comparés, il sera difficile de conclure (du fait du hasard de l'échantillonnage), et de mettre en évidence ou non une différence minimale cliniquement intéressante. Il faut prendre en compte :

- **Le risque de 1 ère espèce  $\alpha$**  : risque de **rejeter  $H_0$**  et conclure à un lien à tort (en général  $\alpha=5\%$ )
- **Le risque de 2 ème espèce  $\beta$**  : risque de **rejeter  $H_1$**  et conclure à une absence de lien à tort (en général  $\beta=20\%$ )

**SI LE RISQUE  $\alpha$  OU LE RISQUE  $\beta$  AUGMENTE, LE NB DE SUJETS DIMINUE.**

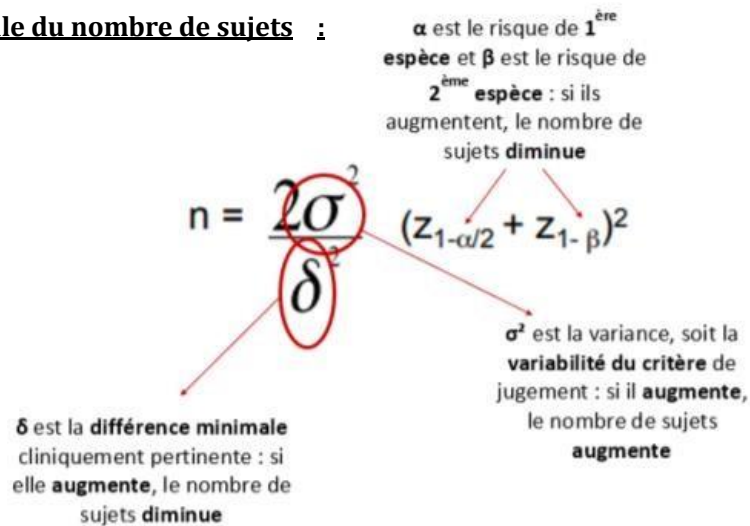
- La formulation statistique uni ou bilatérale .
- **La variabilité du critère  $\sigma$**  : si on a un critère qui est très stable (*donc  $\sigma$  peu élevé*), on aura une très bonne idée des résultats précis à obtenir pour conclure notre essai, et on aura besoin de moins de sujets pour y parvenir. Plus le critère peut varier à la mesure, et plus on aura besoin de sujets pour confirmer nos déductions.

**SI LA VARIABILITE AUGMENTE, LE NB DE SUJETS AUGMENTE.**

- **La différence minimale cliniquement pertinente  $\delta$**  : c'est la différence que l'on attend entre les deux groupes, par exemple le groupe qui reçoit le traitement classique et celui qui reçoit le nouveau traitement. Plus la différence est grande, et moins il faudra de sujets.

**SI LA DIFFERENCE ATTENDUE AUGMENTE, LE NB DE SUJETS DIMINUE.**

**Formule du nombre de sujets :**



**Attention cette formule n'est pas du tout à apprendre par cœur mais permet de comprendre les différentes variations de n.**

*Le prof rajoute quelques rappels sur les statistiques déductives que je ne mets pas ici pour ne pas alourdir la fiche.*

♥ **Gros récap Méthodologie :** ♥

♥ Différentes façons de mener un essai clinique :

- **Essais en groupes parallèles** : 2 groupes de patients, chacun reçoit l'un des deux traitements pendant une période.
- **Essais en groupes croisés** : chaque patient est son propre témoin et reçoit successivement les deux traitements, *ex* : *splitmouth*.
  - Avantages : Ils nécessitent moins d'effectif que les groupes parallèles et évitent la variabilité inter-individuelle.
  - Inconvénient : Ils nécessitent une maladie stable dans le temps.

♥ L'essai répond à un **objectif principal** qui EST UNIQUE et découle de la question de recherche.

♥ L'échantillon est pioché dans la population source et doit s'approcher le plus possible de la population cible.

♥ Echantillon → Population Source = Inférence statistique

♥ Population Source → Population Cible = Extrapolation

♥ Si le risque  $\alpha$  ou le risque  $\beta$  augmente, le nombre de sujets nécessaire diminue.

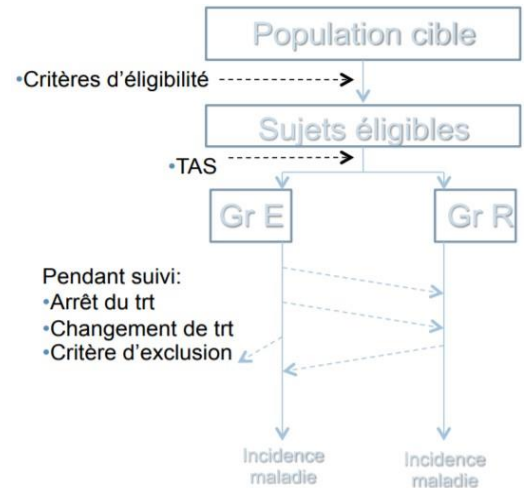
♥ Si la variabilité augmente, le nombre de sujets nécessaire augmente.

♥ Si la différence attendue augmente, le nombre de sujets nécessaires diminue.

## IV) Analyse des résultats

### 1. Calculs avec les perdus de vue

Les **perdus de vue** constituent les patients concernés par un **abandon** en cours de suivi, ou par une **absence** à certaines visites de suivi. Ces perdus de vue, ainsi que les déviations, ont des **conséquences importantes sur l'interprétation des résultats** de l'essai. Il faut décrire toutes les déviations : leurs chronologies, leurs raisons, ...



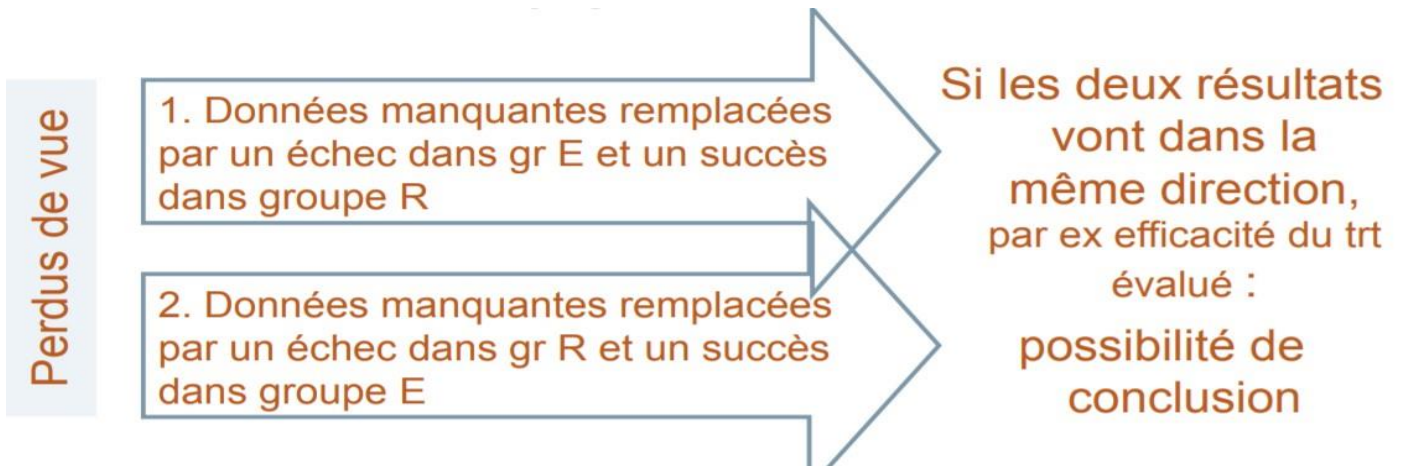
- 📌 **Si on a autant de perdus de vue dans les 2 groupes**, on aura une diminution du nombre de sujets, et donc une perte de puissance de l'essai. Mais on pourra toujours comparer les 2 groupes (juste pas forcément extrapoler les résultats, si on passe sous la barre du nombre de sujets nécessaires).
- 📌 **Si on a des nombres d'abandons différents dans les 2 groupes**, ça va déséquilibrer l'essai et éventuellement faire sous ou surestimer l'effet du traitement évalué. On crée un **biais de sélection différentielle** (= les patients sont « sélectionnés » suivant leur assiduité durant l'essai, seuls les plus rigoureux et observants sont pris en compte).

#### Méthode pour prendre en compte un nombre différent de perdus de vue dans les 2 groupes :

On considère que nos patients étaient dans 2 groupes, et que le critère de jugement principal est dichotomique (= il n'a que 2 modalités, on y répond par oui ou par non / réussite ou échec)

- ❖ On remplace toutes les données manquantes du groupe E par des échecs, et toutes celles du groupe R par des réussites.
- ❖ Puis, on inverse : on remplace les perdus de vue du groupe E par des réussites, et les perdus de vue du groupe R par des échecs.

**Si les deux résultats vont dans la même direction, que l'on trouve le même résultat dans les deux cas, alors on peut conclure.**



## 2. Analyse du critère de jugement

Quelle analyse choisir : Per protocole ou En intention de traiter ?

**L'analyse per protocole** va exclure tous les patients non-observants, les perdus de vue et même les modifications de posologie.

📖 Ça donne un **résultat très théorique**, reflétant **l'efficacité réelle** ( $\neq$  pratique courante) du traitement sur les patients qui le tolèrent et le prennent correctement. Mais en pratique on a toujours des non observants et perdus de vue, et ça supprime la comparabilité initiale des groupes assurée par la randomisation, donc ce n'est pas ce qu'on utilise en priorité. **On introduit un biais d'attrition.**

**L'analyse en intention de traiter**, elle, vise à maintenir cette comparabilité initiale. On n'exclut aucun participant, on les inclut quoi qu'il arrive dans les résultats.

📖 Ça donne une approche des résultats en **pratique courante** ( $\neq$  efficacité réelle), ceux qu'on va voir dans la population à la **commercialisation** du médicament.

### Rappel sur le risque relatif :

- C'est le rapport entre les proportions d'évènements entre 2 groupes, qui n'ont pas la même exposition à un facteur.
- Il doit être accompagné de son intervalle de confiance ; si cet intervalle contient 1, on considère que le **RR est non significatif**.  
En revanche, si les deux valeurs sont au-dessus de 1, le facteur entraîne un risque plus fort de développer la maladie/l'évènement. Si au contraire, les deux valeurs sont au-dessous de 1, le facteur est protecteur.

$$RR = \frac{\text{incidence de la maladie chez les exposés}}{\text{incidence de la maladie chez les non - exposés}}$$

Il faut prendre du recul par rapport au critère de jugement.

### 3. Quantifier l'effet d'un traitement (NEW +++)

#### a) Définitions

📖 Question pour le clinicien et pour la santé publique : quelle est la signification clinique de l'effet produit par un traitement ?

En effet, quand un traitement a été scientifiquement validé il est important d'avoir une **quantification de son efficacité**, qu'elle soit :

- absolue, en termes de pourcentages de guérison (ou de rémission, d'amélioration) obtenue,
- relative par rapport à d'autres traitements du même type ou d'un autre type.

Différents index existent : le plus connu est le **NNT** (*number needed to treat*).

📖 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.

Si, par exemple, le critère est le **décès**, ces indices quantifient la réduction de la mortalité (c'est-à-dire la réduction de la fréquence des décès) provoquée par le traitement. Les indices sont calculés à partir de la fréquence de survenue (risque) du critère de jugement dans les deux groupes : expérimental et contrôle.

*Le terme risque est synonyme de fréquence, il est dérivé du domaine de l'épidémiologie.*

Dans un essai, **le risque correspond à l'incidence du critère de jugement**. Ces risques sont calculés à partir des effectifs et du nombre d'événements observés dans chacun des deux groupes.

#### b) Risque $r_0$

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

Le **risque  $r_0$**  qui correspond au **risque du groupe contrôle** est dénommé **risque de base** (car il correspond en quelque sorte au risque spontané des patients). Il est aussi appelé **risque sans traitement** dans les essais contre placebo.

Les indices mesurent en quelque sorte la « distance » qui sépare les risques observés entre le groupe expérimental et le groupe contrôle suivant différente métrique (*donc entre le risque expérimental et le risque  $r_0$* ).

#### c) RR, RRR, DR

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  $r_1$  obtenu sous traitement divisé par le risque de base  $r_0$ . Dans l'exemple, le risque relatif vaut  $RR = 0,08 / 0,15 = 0,53$ .

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.

**La réduction relative de risque (RRR)** est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif. Dans l'exemple,  $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$ .

Le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'événement (le risque) de 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 ( $r_1$ ) et le risque sans traitement ( $r_0$ ). Elle se calcule par le calcul de la différence des risques :  $DR = 0,08 - 0,15 = -0,07$  (- 7%).

La différence des risques donne la *taille de l'effet non ajustée sur la valeur initiale*.

En l'absence d'effet du traitement, la différence est **nulle**. Un effet bénéfique se traduit par une différence des risques **négative** et un effet délétère par une **valeur positive**. Plus la valeur absolue de la différence de risque est importante plus l'effet est grand.

**Une différence des risques de -7% signifie que le traitement évite la survenue de 7 événements pour 100 patients traités.**

*(Les formules sont à connaître +++)*

#### *d) Number Needed to Treat (nombre nécessaire à traiter)*

Cet index est simplement calculé comme l'inverse de la différence des risques. **Il correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement.**

$$NNT = \frac{1}{DR} = \frac{1}{|r_1 - r_0|} = \frac{1}{0,07} = 14$$

Un NNT de 14 signifie qu'il faut traiter en moyenne 14 patients pour éviter un événement.

*En effet, sans traitement le nombre d'événements attendu chez 14 sujets est de  $14 \times 0,15 = 2,1$  tandis que sous traitement ce nombre est de  $14 \times 0,08 = 1,1$ , ce qui correspond bien à un patient de moins.*

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

*Bon, bon, bon, une bien grosse partie rajoutée par notre cher Pr. Staccini. Il faut savoir que toutes ces notions sont également présentes dans un autre cours de PACES mais sont moins développées, ça veut donc dire que toute cette partie est très importante pour le prof +++, taffez-la bien !*

## 4. Aspects éthiques et réglementaires *(lisez tranquille)*

### **Conduite d'un essai clinique :**

La réussite d'un essai repose sur la minutie et l'attention portée au moindre détail.

#### **Il y a 3 acteurs dans la recherche :**

- **Le promoteur** : responsable du financement et de la surveillance de l'essai
- **Les investigateurs**, dirigeant et surveillant la réalisation de la recherche sur un lieu (on parle d'un investigateur principal s'il n'y a qu'un lieu, ou d'investigateur coordonnateur si l'essai est multicentrique)
- **Le statisticien**, responsable de la préparation scientifique et de la coordination du déroulement.

 **Il faut aussi contrôler et surveiller :**

- La qualité et la cohérence des informations recueillies
- Le déroulement de l'essai
- Si possible, par un comité indépendant de surveillance.

 **Principes à respecter :**

Respect de la personne humaine :

- Informer les sujets éligibles
- S'assurer qu'ils ont bien compris
- S'abstenir de toute pression, respecter leur volonté

Ne pas nuire aux malades = principe de BIENFAISANCE :

- Le rapport bénéfice/risque doit être en faveur du participant

Principe de justice :

- Volontariat des participants
- Ne pas exploiter des personnes vulnérables (enfants, handicapés mentaux, femmes enceintes) au profit de la recherche

Principe du respect de la dignité des sciences, et de ses exigences méthodologiques :

- Hypothèse de recherche clairement énoncée
- Schéma d'étude adéquat
- Nombre de sujets calculé a priori
- Résultats non falsifiés et toujours publiés

 **Ethique et obligations légales ; il faut :**

- Respecter la loi Huriot-Sérusclat et la Loi de santé publique
- Des avis favorables de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du CPP (Comité de Protection des Personnes)
- Une autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
- Adopter des règles de consentement et de participation des personnes vulnérables
- Prendre des précautions pour sauvegarder la confidentialité et le secret médical, y compris dans le cadre de l'informatique.

*FIN*

*Time for Dédicaces !!! :*

*Dédi à Yanis, mon acolyte de P1 souvent critiqué jamais égalé,*

*Dédi à la team FushUE3 qui est autant insupportable qu'adorable,*

*Dédi à toute l'Histo qui a une matière éclatée mais prend des photos de malade,*

*Dédi à la Chimie, une des plus belles teams (PS : Alexis est vraiment le meilleur tuteur cette année),*

*Dédi à toute la Dynastie de la Biostat' qui a su gérer cette matière les années précédentes,*

*Dédi à tous mes amis de P1 qui doublent cette année : Courage à tous, vous allez tout niquer !!*

*Evidemment, GROOOOSSE dédi à tous mes co-tuts, on a clairement la meilleure team de loin et je suis trop content de reprendre cette matière avec vous !*

*Dédi à mes fillots qui vont tout péter !*

*Dédi à Jojo, Naruto, le Rap US, la mode et tout plein de trucs géniaux,*

*Dédi à VOUS, qui vous êtes engagés dans ce gros voyage, vous devez déjà vous rendre compte que ça va être très dur mais ne lâchez rien, gardez vos objectifs en tête, travaillez longtemps et efficacement et vous serez récompensés,*

*Et enfin dédi à ma mère parce que c'est la plus forte.*



*"Il y a ceux qui sont dotés dès la naissance d'une force particulière, et ceux qui, au contraire, doivent travailler d'arrache-pied pour accroître leur puissance. Tu vas voir que, grâce à un travail acharné, on peut surpasser les dons naturels." CROYEZ EN VOUS !!!!!* ❤️ ❤️ ❤️