

MODELE DE PREDICTION : ESSAI THERAPEUTIQUE/CLINIQUE



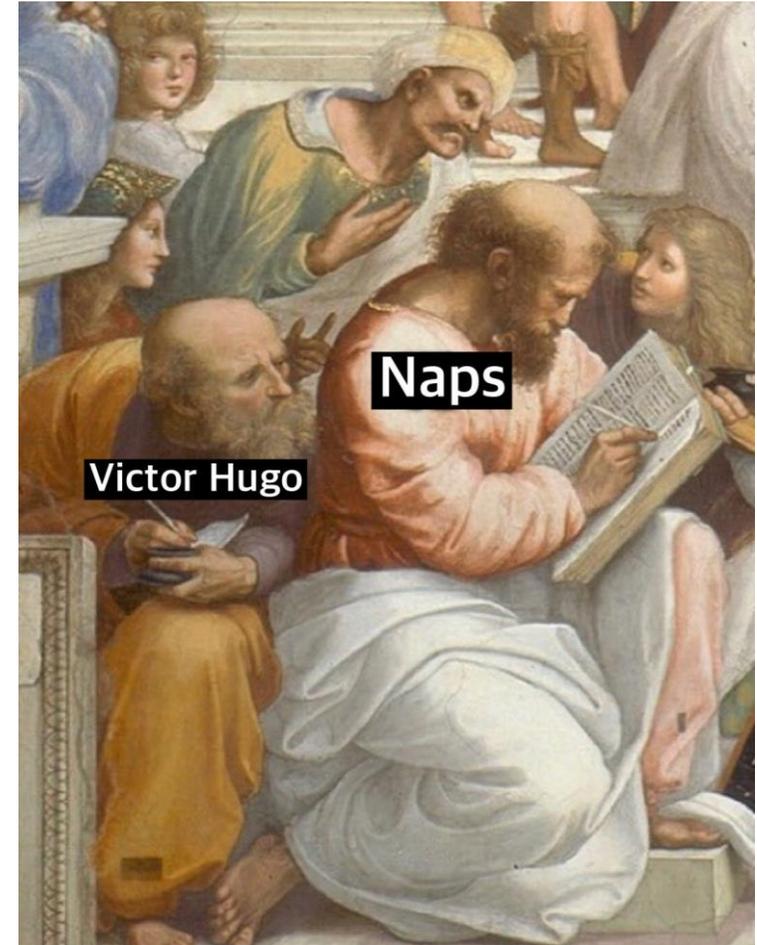
Un P1 qui travaille la biostat

Un P1 qui
impasse la biostat



PLAN

1. Introduction
2. Impératif de l'essai clinique
3. Méthodologie
4. Analyse des résultats





Introduction



On va apprendre à évaluer la capacité d'un soin à améliorer **l'état de santé du patient**. En général, c'est le cas lorsqu'un nouveau traitement vient de sortir et qu'on veut le **comparer** avec le traitement de référence dit aussi traitement classique, 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 médicaments prévenant l'infarctus du myocarde.



OBJECTIF DE L'ESSAI CLINIQUE

Evaluer, par l'expérimentation, l'efficacité ou la toxicité d'une procédure thérapeutique appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée.

Mais que faire lorsqu'il n'y a pas de traitement référence ?

On utilise alors un **placébo** : un produit sans principe actif mais qui ressemble en tout point au traitement évalué. Même sans principe actif, le patient peut ressentir une amélioration par la simple prise de ce produit qu'il croit efficace : **c'est l'effet placebo.**



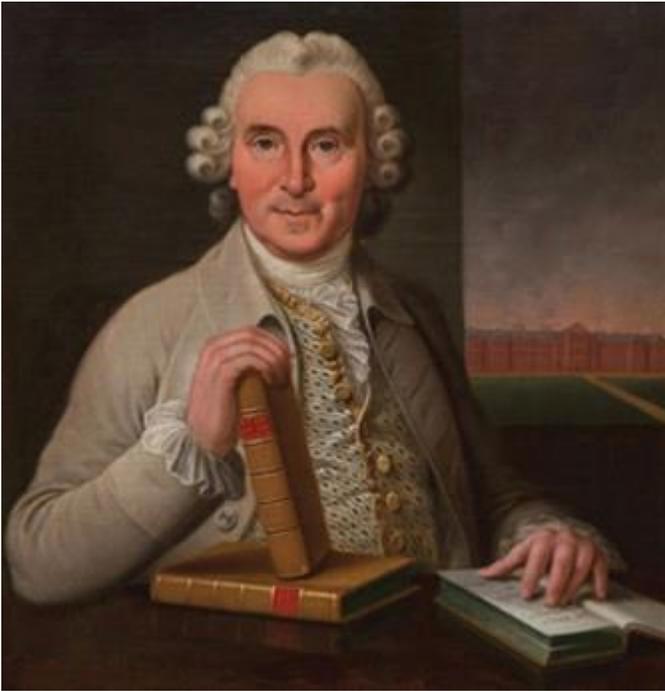
ENJEUX DE L'ESSAI CLINIQUE

- Savoir critiquer les essais thérapeutiques et interpréter les résultats.
- Problèmes éthiques.



HISTORIQUE

Scorbut et agrumes : marins dénutris → Dr J Lind confina les marins et donna des traitements.
Résultat : le mélange orange-citron fonctionna ! Ceci marque le début de l'expérimentation.



El famoso doctor



HISTORIQUE

Streptomycine et tuberculose pulmonaire (1948)

2 groupes de patients tuberculeux ont été constituées par tirage au sort : un recevant de la streptomycine et l'autre recevant le traitement habituel.

Après étude de leur état de santé par des radiologues ne connaissant pas le traitement reçu : notion d'insu, le groupe ayant reçu la streptomycine a montré **plus** d'amélioration de leur état 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**.





Impératif de l'essai clinique



LE TIRAGE AU SORT = RANDOMISATION = SONDAGE

Il permet d'avoir un groupe recevant le traitement de référence et l'autre recevant le nouveau traitement.

Il contrôle les effets des facteurs de confusion. → épidémiologie



Le nouveau traitement en question



AVANTAGE DU TIRAGE AU SORT

- ♠ Permet d'obtenir une **distribution similaire de toutes les caractéristiques des sujets +++**, connues ou non, **sous réserve d'une grande taille d'échantillon ($n \geq 300$)**.
- ♠ **Chaque patient a la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés +++** → 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. → stat déductive



DIFFÉRENTS TYPES DE TIRAGES

Le tirage aléatoire simple centralisé

Liste de randomisation dans un centre **indépendant** des investigateurs

Patients inclus au fur et à mesure sont affectés au groupe A ou au groupe B selon un ordre élaboré **au hasard**.



Différents types de tirages

Tirage aléatoire stratifié

Lorsque les effectifs sont faibles.

Pour un même centre

Stade avancé de la maladie

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

Stade modéré de la maladie

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



Différents types de tirages

Technique des blocs ou Tirage Aléatoire par blocs de permutation

Egaliser le nombre de patients dans chaque groupe, si on a un tirage au sort simple et un petit effectif.

Mise en place de blocs, tirés au sort et fait aléatoirement. Exemple : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB.

Exemple : Inclure 100 personnes par groupe de traitement A et B avec une taille de blocs fixée à 4. On tire le bloc AABB, les 4 prochains patients vont être inclus dans l'étude seront respectivement dans les groupes A, A, B, B.



IMPORTANT : On ne peut pas inclure un patient directement dans un des deux groupes, il doit **obligatoirement** passer par le tirage au sort !



L'INSU

Evite la subjectivité du patient mais aussi des soignants. → **biais de mesure du critère de jugement.**

Simple insu : le patient ne sait pas quel est le traitement.

Double insu : le patient et le soignant ne savent pas quel est le traitement.



RÉCAP ET CONCLUSION

Le **tirage au sort** donne des groupes **COMPARABLES A J0**. Il prévient des biais de confusion.

L'**insu** permet de **MAINTENIR LA COMPARABILITE** des groupes au cours de l'essai. Il prévient des biais de mesure du critère de jugement.

Il y a 3 impératifs à un essai clinique : **Comparatif, Randomisé, En Insu.**



METHODOLOGIE

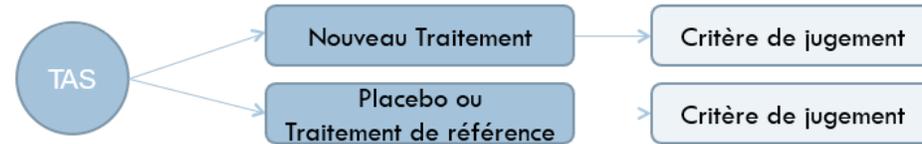


Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

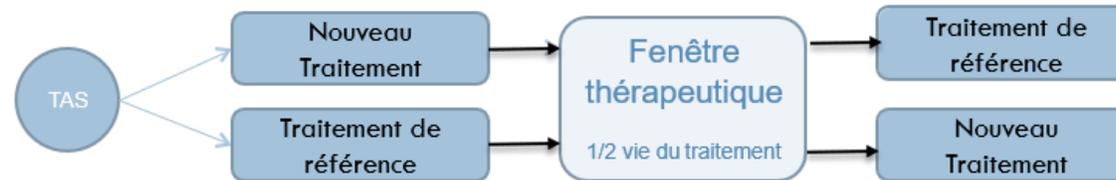


PLAN EXPÉRIMENTAUX

- En groupe parallèles



- En groupes croisés (cross over) ou comparaison intra-individuelle



- Ils nécessitent moins d'effectif que les essais en parallèles.
- Ils évitent les variations inter individuelle



OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITÈRES DE JUGEMENT

L'essai ne peut répondre qu'à une question **simple** et **spécifique** c'est **l'OBJECTIF PRINCIPAL**.

→ **2 traitements comparés, la population de l'étude, et le critère de jugement principal.**



Le critère de jugement principal dépend de la **question de recherche**.

→ **CRITERE 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.*

Le critère secondaire de jugement dépend de 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.*



POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION

- **Population cible** : la population à laquelle on souhaite généraliser les résultats et à qui on veut proposer le nouveau traitement.
- **Population source** : celle que l'on dispose, dans laquelle on va prélever l'échantillon.
- **L'échantillon** est prélevé dans la **population source** afin de s'approcher le plus possible de la **population cible**.



POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION

- Critère d'inclusion : Reflète la population cible de façon positive.

Exemple : critère d'inclusion pour un essai évaluant un médicament antidiabétique : être diabétique.

- Critère de non-inclusion : négatifs, limitant l'inclusion de certains patients.

Exemple : pour le même essai : malades ayant des glycémies à la limite de la normale (antidiabétique sans intérêt, voire dangereux)

- Critère d'exclusion : négatif, impliquant l'exclusion du patient.

Exemple : pour le même essai : ne pas avoir le diabète.

Attention : un critère de non-inclusion peut parfois être un critère d'exclusion !

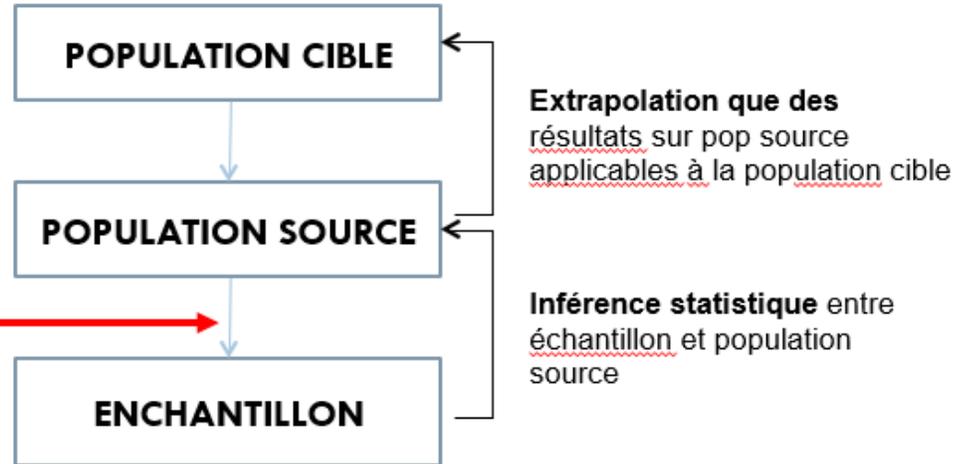


Population et critères d'inclusion

Population à laquelle on souhaite généraliser résultats

Population source de l'échantillon qui présente tous les critères d'éligibilité

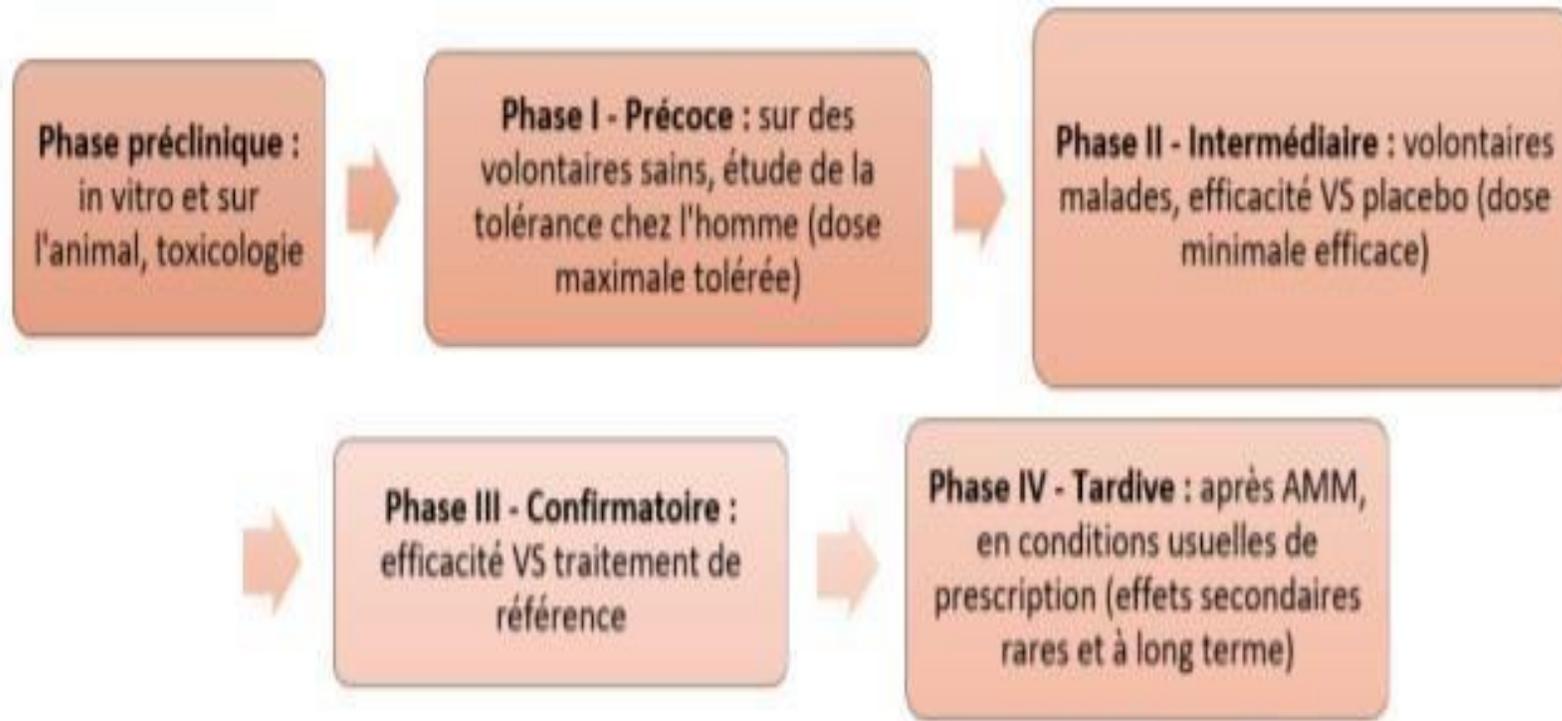
Attribution du trt par TAS



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite



STRATÉGIE DE DÉVELOPPEMENT EN PLUSIEURS PHASE



CHOIX DU NOMBRE DE SUJETS

- ♠ **Le risque de 1ère espèce α** : risque de **rejeter H0** et conclure à un lien à tort (en général $\alpha=5\%$)
- ♠ **Le risque de 2ème espèce β** : risque de **rejeter H1** et conclure à une absence de lien à tort (en général $\beta=20\%$)

Lorsque le risque α ou β augmente, le nb de patient diminue.

- ♠ **La formulation statistique uni ou bilatérale.**



Choix du nombre de sujets

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

Lorsque δ augmente, le nb de patient diminue.



Choix du nombre de sujets

- ♠ **La variabilité du critère σ** : si on a un critère qui est **très stable** (*donc σ 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.

Lorsque σ augmente, le nb de patient augmente.



Choix du nombre de sujets

Formule du nombre de sujets n

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

α est le risque de 1^{ère} espèce et β est le risque de 2^{ème} espèce : si ils augmentent, le nombre de sujets **diminue**

δ est la **différence minimale** cliniquement pertinente : si elle **augmente**, le nombre de sujets **diminue**

σ^2 est la variance, soit la **variabilité du critère** de jugement : si il **augmente**, le nombre de sujets **augmente**

Pas à apprendre, c'est juste pour t'aider



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.
 - ♥ Avantages : Ils nécessitent moins d'effectif que les groupes parallèles et évitent la variabilité inter-individuelle.
- ♥ 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 α ou le risque β **augmente**, le nombre de sujets nécessaire diminue. ++

Si la variabilité σ **augmente**, le nombre de sujets nécessaire **augmente**. ++

Si la différence attendue δ **augmente**, le nombre de sujets nécessaires diminue. ++



ANALYSE DES RÉSULTATS



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite



ANALYSE DU CRITÈRE DE JUGEMENT

- L'analyse En intention de traiter (ITT) : traitement en pratique courante
- L'analyse Per Protocole : efficacité réelle du traitement
 - introduction d'un **biais de sélection** = **biais d'attrition**



RAPPEL SUR LE RISQUE RELATIF

Rapport entre les proportions d'évènements entre 2 groupes, qui n'ont pas la même exposition à un facteur.

Toujours accompagné de son intervalle de confiance :

S'il contient 1 : RR non significatif

Si les valeurs de l'intervalle sont **> 1** : facteur entraîne un **risque + fort**

Si les valeurs sont **< 1** : **facteur protecteur**

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



QUANTIFIER L'EFFET D'UN TRAITEMENT

Il est important d'avoir une quantification de son efficacité :

- Absolue : ex → pourcentage de guérison
- Relative : ex → par rapport aux autres traitements



LE RISQUE R_0

Dit aussi risque de base \rightarrow risque sans traitement si placebo

On va alors mesurer les indices avec le risque de base et le risque du nouveau traitement.

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



RR, RRR ET DR

- Risque Relatif (RR) = $R1/R0$

Ici, $RR = 0,08/0,15 = 0,53 \rightarrow$ donc nouveau traitement diminue le risque par 2

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



RR, RRR et DR

- Réduction relative du risque (RRR) = $(1-RR)*100$

Ici, $RRR = (1-0,53)*100 = 47\%$ → le nouveau traitement entraîne une réduction relative du risque de 47%

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



RR, RRR et DR

- Différences de risques (DR) = $R_1 - R_0$

Ici, $DR = 0,08 - 0,15 = -0,07$ (-7%) → le traitement évite la survenue de l'évènement pour 7 patients sur 100 patients traités.

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



RR, RRR et DR

Remarque pour le DR :

Si $DR = 0$: absence d'effet du traitement

Si $DR < 0$: effet **positif** du traitement

Si $DR > 0$: effet **délétère** du traitement



NTT

$$\text{Number needed to treat (NTT)} = \frac{1}{DR} = \frac{1}{|r1 - r0|}$$

Il correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement.

Ici, $\text{NTT} = \frac{1}{0,07} = 14 \rightarrow$ il faut traiter 14 patients pour éviter un 1 évènement.

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

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite



RÉCAP FORMULE

Risque	RR	RRR	DR	NTT
x/n	$r1/r0$	$1-RR$	$r1-r0$	$\frac{1}{ r1 - r0 }$



3 PETITS ORU

SOCRATIVE : BIOSTATROYALE



QRU

QRU 1 : À propos des essais cliniques indiquez la proposition exacte :

- A) Les essais cliniques ne posent aucun problème éthique
- B) Le tirage au sort n'a aucune utilité dans les essais cliniques
- C) N'importe quoi ! Le tirage au sort fait partie des impératifs de l'essai clinique
- D) Le tirage aléatoire centralisé utilise la technique des blocs
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



CORRECTION

QRU 1 :

- A) Faux : Justement il pose des problèmes éthiques
- B) Faux :
- C) Vrai : +++
- D) Faux : J'ai tout mélangé. **Le tirage aléatoire simple centralisé** est un tirage dont la liste est détenue dans un **centre indépendant des investigateurs**. **La technique des blocs** c'est lorsque **l'effectif est petit** et qu'on veut répartir **équitablement** les patients dans chaque groupe.
- E) Faux



QRU

QRU 2 : A propos de la méthodologie des essais cliniques indiquez la proposition exacte :

- A) L'essai en groupe parallèle est la méthode la plus classique
- B) Le critère de jugement principal n'est pas unique
- C) La population source est celle qu'on vise
- D) Lorsque σ augmente, le nb de patient diminue.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



CORRECTION

QRU 2 :

- A) Vrai
- B) Faux : Le critère de jugement principal est unique +++
- C) Faux : C'est la population cible qu'on vise
- D) Faux : Lorsque σ augmente, le nombre de patient **augmente** +++ car la variabilité du critère augmente donc + difficile pour conclure donc il faut + de patients
- E) Faux



QRU

QRU 3 : A propos de l'analyse des résultats indiquez la proposition exacte :

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	200	20	X1/n1
Traitement contrôle	180	36	X0/n0

- A) Le risque du traitement contrôle est de 0,10 (10%)
- B) Le RR est de 3
- C) Le RRR est de 0,70 (70%)
- D) Le NTT est de 10
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



CORRECTION

QRU 3 : QRU un peu chaud donc refaites le en balle

A) Faux : $r_0 = 36/180 = 0,2$

B) Faux : $RR = r_1/r_0 = 0,1/0,2 = 0,5$

C) Faux : $RRR = 1-RR = 1-0,5 = 0,5$

D) Vrai : $NTT = \frac{1}{|0,1-0,2|} = \frac{1}{0,1} = 10$

E) Faux

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	200	20	$X_1/n_1 = 20/200 = 0,10$
Traitement contrôle	180	36	$X_0/n_0 = 36/180 = 0,2$



CORRECTION

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	200	20	$X_1/n_1 =$ $20/200 =$ $0,10$
Traitement contrôle	180	36	$X_0/n_0 =$ $36/180 = 0,2$

$$RR = R_1/R_0 = 0,1/0,2 = 0,5$$

$$RRR = 1-RR = 0,5$$

$$NTT = 1/0,1 = 10$$



**Merci de votre attention <3
bossez bien et dormez bien**

