

ESSAI CLINIQUE



L'enjeu du cours est de comprendre comment un soin peut améliorer l'état de santé du patient. Généralement, on mène un essai clinique lorsqu'un nouveau traitement vient de sortir et que l'on souhaite le comparer au traitement de référence (aussi dit traitement classique), utilisé jusque-là.

Objectifs d'un essai clinique :

- **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.

Ex : Nouvelle indication d'un hypocholestérolémiant sur la prévention de l'insuffisance mitrale et la réduction de la mortalité chez le coronarien avéré avec hypercholestérolémie modérée à sévère.

Ex : Efficacité et tolérance de Tacrine à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer

Enjeux des essais cliniques :

- Nécessité pour le clinicien de **savoir critiquer** les essais thérapeutiques et interpréter les résultats
- **Tout** essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain **impliquant** des problèmes **éthiques**

Historique des essais cliniques :

Scorbut et Agrumes :

En 1747, les marins à bord du navire Salisbury sont dénutris depuis plusieurs semaines. Apparaissent alors plusieurs symptômes : gencives spongieuses et violacées, saignements spontanés, dents mobiles, teint anémié, faiblesse croissante et irritabilité. Le Dr J Lind décide alors de confiner les 12 marins dans l'infirmerie et de les soumettre à 6 traitements différents (Cidre ; Elixir Vitriol ; Mélange orange et citrons...). Les marins recevant le mélange d'orange et citrons guérissent en 3 semaines ! Ceci marque le début de l'expérimentation. Les résultats sont publiés dans le premier essai clinique moderne en 1748.

Streptomycine et tuberculose pulmonaire :

En 1948, 2 groupes de patients tuberculeux sont constitués par tirage au sort : un recevant de la streptomycine et l'autre recevant le traitement habituel. Leur état de santé a été évalué pendant 6 mois à l'aide de radiographies pulmonaires lues par des radiologues ne connaissant pas le ttt reçu : notion d'insu (dit aussi aveugle, car blind en anglais).

Des tests statistiques sont réalisés pour vérifier que la différence observée (51% versus 8%) n'est pas due au hasard.

→ 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.

I- IMPERATIF D'UN ESSAI CLINIQUE

On distingue deux impératifs essentiels pour mener un projet de recherche : **le tirage au sort** et **l'insu**.



Le tirage au sort (TAS)



Principes :

- Il permet de constituer des groupes de pronostic à priori **comparables** à J0
- Il **contrôle** les effets des facteurs de **confusion** en les répartissant de façon équilibrée dans les groupes comparés

Les différents patients de notre échantillon présentant des caractéristiques les **différenciant** des autres patients de l'échantillon (comme le facteur de l'âge, influant sur la métabolisation du médicament).

Le TAS permet d'avoir relativement **autant** de « vieux » que de « jeunes » dans chaque groupe d'étude.

Il permet une **homogénéité** au sein d'un groupe et entre les deux groupes.

Avantages :

- Il permet d'obtenir une 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 +++
- Il permet d'utiliser **correctement** les tests d'hypothèse statistiques, car on présuppose que la seule **différence** entre les groupes comparés est le **traitement**.

Tirage au sort simple centralisé :

- Les patients sont inclus **aléatoirement** dans le bras (=groupe) A ou dans le bras B
- La liste de **randomisation** est détenue dans un centre **indépendant** des investigateurs (médecins chargés d'inclure les sujets)
- Selon cette liste, les patients inclus sont **au fur et à mesure** affectés au groupe A ou au groupe B selon un ordre élaboré **au hasard**

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

Tirage au sort aléatoire stratifié :

- Dans certains cas, le tirage aléatoire simple expose au **risque de déséquilibre** entre les deux groupes, en particulier **sur un facteur pronostique** (stade de gravité de la maladie par exemple).
- On constitue donc des **sous-groupes** (ou strates) au sein de la population étudiée de **malades** en fonction des modalités du ou des facteurs qui sont liés à la maladie et susceptibles d'influer sur le résultat du ttt.

Stade modéré
de la maladie

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

Stade avancé
de la maladie

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

Autrement dit dans ce cas-là, on va prendre tous les facteurs qui distinguent les patients (et qui pourraient fausser notre essai s'ils ne sont pas bien répartis) et on en fait des strates (des sous-groupes) puis on va réaliser notre tirage au sort au sein de ces strates. Comme ça, on est sûr de la représentativité de nos groupes d'étude.

Si on reprend le cas de l'âge des patients : ici on ferait une strate avec les jeunes et une strate avec les vieux, puis on fait un TAS par strate pour répartir les jeunes et les vieux de manière équivalente entre les groupes d'étude. On évite de se retrouver avec un groupe d'athlètes olympiques face à un autre groupe de personne âgée en fauteuil roulant, dans le cadre d'un essai clinique sur un médicament influant sur le rythme cardiaque par exemple.

Tirage au sort aléatoire par bloc de permutation :

- Dans certains cas, en particulier dans un essai **multicentrique** (i.e se déroulant dans plusieurs centres/lieux différents, avec par exemple un échantillon au CHU de Lyon et un autre au CHU de Nice, dont les résultats sont regroupés à la fin), **le risque est qu'un centre abandonne l'inclusion.**
- Il faut donc prévoir un dispositif qui fasse que chaque centre ait **inclus** un nombre à peu près égal de patients dans chaque bras
- Le tirage aléatoire par bloc de permutations permet ainsi d'avoir une **différence maximale** de patients dans chaque groupe égale à taille du bloc – 2

On va prendre une liste de patients, et en parallèle définir des blocs avec différentes séquences (ex. AABB ; BABA ; ABBA ...).

Ensuite, on va faire notre TAS simple et à chaque fois qu'on va piocher un patient il va être placé dans un bloc et donc dans un groupe.

Exemple : Inclure 100 personnes par groupe de traitement A et B avec une taille de blocs fixée à 4. Le tirage au sort des traitements établira 25 blocs de 4 patients correspondant à une des séquences suivantes : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB (les séquences étant elles-mêmes ordonnées aléatoirement).

LE TRAITEMENT EN INSU

- L'objectif est de **minimiser** les changements de comportement des participants d'un essai, changements **systematiquement** observés lorsqu'ils savent quel patient reçoit quel ttt.
- Cette technique permet de **prévenir les erreurs** (ou biais) de mesure du critère de jugement d'efficacité du traitement ou des effets indésirables (erreur de subjectivité...)

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, l'insu maintient la comparabilité des groupes au cours du suivi de l'essai +++

- Dans un essai d'un médicament **contre un placebo**, l'insu est possible lorsque le placebo a le même aspect, le même goût, la même couleur, la même voie d'administration, le même rythme d'administration, etc.
- Lorsque le traitement est **chirurgical** (avec des incisions particulières par exemple) ou bien lorsqu'il est comparé à un traitement médicamenteux, l'insu est **impossible**. La mesure est alors effectuée par un expert **non** impliqué dans l'essai

II- MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

Objectif principal : L'essai ne peut répondre **qu'à** une question simple et spécifique, c'est l'objectif principal.

Choisir le bon objectif principal est donc essentiel :

1. On commence par faire un point sur ce qui est **déjà** connu (ce qu'on trouve dans la littérature scientifique)
2. À partir de ça, on va **formuler une question de recherche**

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

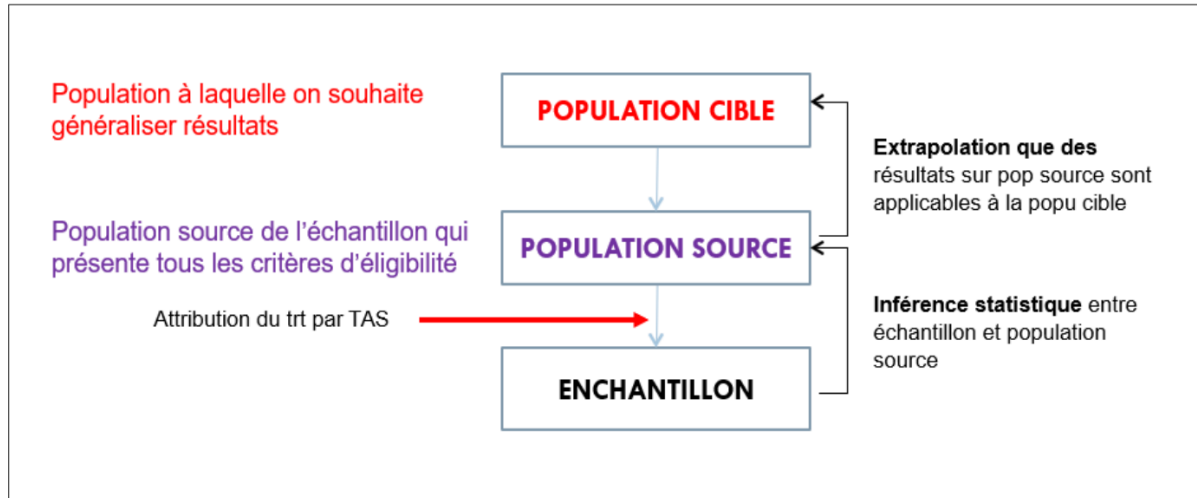
- les traitements évalués
- la population de l'étude
- le critère de jugement principal dont on va se servir pour répondre à la question

Exemple :

Objectif : *La chimiothérapie A est-elle plus efficace que la chimiothérapie B dans les cancers du poumon avancés ?*

- **TTT évalués** : chimiothérapie A et chimiothérapie B (voie administration, posologie, durée...)
- **Population à l'étude** : Homme ou femme atteints d'un cancer du poumon avancé
- **Critère de jugement principal** : augmentation de la survie des patients

Populations de l'étude :



Population cible : population à laquelle on souhaite **généraliser** l'étude

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

Inférence statistique : on vérifie que les résultats sont **applicables** entre l'échantillon et la population **source**

Extrapolation : on passe les résultats de la population **source** à la population **cible**. Le choix des populations de l'étude est défini par certains critères :

- **Critères d'inclusion** : Reflètent la population **cible** de façon **positive**

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

- **Critères de non-inclusion** : **Limitent** l'inclusion de participants qui n'auraient **pas** de raison de bénéficier du traitement, ceux-ci ne répondant pas complètement à la définition de la maladie étudiée

Exemple d'un critère de non-inclusion pour le même essai : malades ayant des glycémies à la limite de la normale (antidiabétique sans intérêt, voire dangereux)

Schéma expérimental :

L'évaluation d'un nouveau médicament s'inscrit **TOUJOURS** dans une stratégie de développement en plusieurs phases :

1. Évaluation de la sécurité de l'emploi :

Phase préclinique :

- Expérimentation **in vitro** et sur **l'animal**
- Toxicologie (cancéro / mutations / reproduction)
- Étude des conditions d'efficacité (pharmacodynamique et pharmacocinétique)

Phase précoce ou phase I :

- Étude des **conditions de tolérance** chez **l'homme** (sain ou maladie) incluant **peu** de sujets (20 à 50 max)
- Étude des conditions de tolérance chez l'homme (généralement des volontaires sains)
- Étude du mécanisme du traitement
- Tolérance **en fonction de la dose**
- Recherche de la dose maximale **tolérée**

2. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance :

Phase intermédiaire ou phase II :

- Étude des conditions de **l'efficacité et définition des modalités d'administration** sur un nombre **limité** de sujets malades, évaluation de la sécurité d'emploi à **court** terme
- Choix de la posologie **optimale**
- Choix d'un **mode d'administration** : voie orale, intra-musculaire, intra-veineux
- Première estimation de l'efficacité
- Étude des événements indésirables **fréquents**

Phase confirmatoire ou phase III :

- Étude de l'efficacité et de la tolérance sur un plus grand nombre de sujets malades à **long terme** dans les indications invoquées
- Efficacité comparée entre le **nouveau** traitement et le traitement de **référence** ou le **placebo** (essai clinique contrôlé randomisé)
- Traitement de **référence** : définition précise et standardisée des deux traitements comparés
- Traitement **évalué** : nom de la molécule, mode d'administration, posologie optimale, horaires de prise, durée du traitement, mode de conservation, etc.

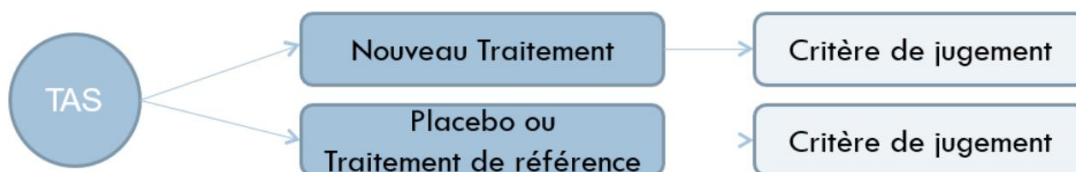
Phase tardive ou phase IV (pharmaco-épidémiologie) :

- Étude dans les conditions **usuelles** de prescription **après** AMM
- Surveillance des effets secondaires **rares** ou des complications survenant à **long terme**
- Consiste en l'étude des **causes de l'échec du traitement** en conditions **réelles**

Schémas (plans) expérimentaux :

ESSAIS EN GROUPES PARALLÈLES

- Il s'agit d'essais **comparatifs randomisés**



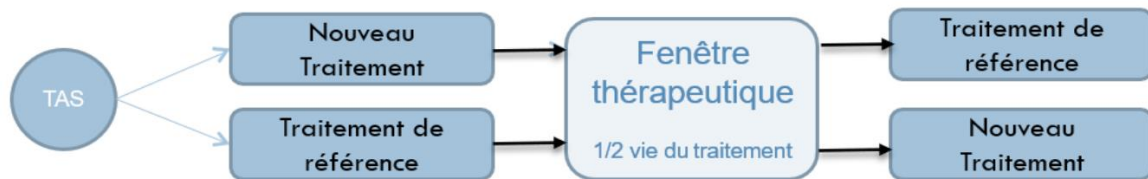
Placebo : produit **sans** principe actif mais **qui ressemble en tout autre point** au médicament évalué.

Un **placebo** est utilisé dans des essais évaluant un **nouveau** médicament pour **corriger** l'effet placebo (effet où le sujet peut ressentir une amélioration parce qu'il reçoit un médicament qu'il croit efficace, or le **médicament n'a aucun principe actif** donc il s'agit de l'action du métabolisme).

ESSAIS EN GROUPES CROISÉS (CROSSING-OVER)

- Comparaisons **intra-individuelles** (le patients reçoit les 2 ttt, et on compare leurs effets)

► Chaque personne est son propre témoin et reçoit **successivement** le traitement à évaluer et le traitement de référence ; l'ordre de cette administration étant **déterminé** par **tirage au sort**.



► **La fenêtre thérapeutique** est une période **sans** traitement entre les 2 traitements testés afin d'éliminer complètement l'effet du 1er **avant** la mise en place du 2ème (période de wash-out)

Avantages :



- **Pas** de variabilité **inter individuelle** (car on compare les deux ttt chez tous les patients)
- **Moins** grand nombre de sujets

CRITÈRES DE JUGEMENT :

1. Critère principal de jugement :

- Permet de **répondre** à la question posée par l'objectif principal

Question : L'antibiotique A est-il plus efficace que l'antibiotique B dans le traitement des infections urinaires ?

Critère principal de jugement : Le ttt A permet-il une résolution plus rapide de la fièvre que le ttt B (critère = délai de résolution de la fièvre)

2. Critère secondaire de jugement :

- Permet de répondre à la question posée par l'objectif **secondaire**

Question : L'antibiotique A est-il mieux toléré que l'antibiotique B ?

Critère secondaire de jugement : Le ttt A entraîne-t-il plus de diarrhées que le ttt B (critère = fréquence des diarrhées)

3. Prérequis pour la formulation d'un critère de jugement :

- Définition **précise** du critère
- Modalités pratiques **d'évaluation** / mesure du critère
- Moment et fréquence d'évaluation du critère

4. Propriétés d'un critère de jugement :

▶ Critère cliniquement **pertinent**

- Ce qu'il mesure doit avoir une réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique

▶ Critère **fiable**

- Il doit évaluer le **même état toujours de la même façon**, quel que soit l'évaluateur et les conditions de mesure (il faut que l'essai soit reproductible)

5. Maîtrise des erreurs de mesure du critère ou biais de jugement :

► Calibration des évaluateurs

- Il faut **standardiser** les conditions et les procédés de mesure pour **réduire** la variabilité inter ou intra-examineur

► Mesure en double aveugle si possible par plusieurs évaluateurs

- **Mesurer** le critère **sans connaître** le groupe de traitement (principe du double aveugle) : mesures réalisées de la même façon dans les différents groupes

Nombre de sujets à inclure :

- Il faut **justifier** le nombre de sujets à randomiser, pour pouvoir mettre en évidence une différence **minimale** cliniquement intéressante
- Le nombre de sujets à inclure doit être **déterminé à l'avance**, car en cas d'effectif insuffisant dans les groupes comparés, il sera parfois difficile de conclure et donc d'éliminer le fait du hasard de l'échantillonnage

► **La taille de l'échantillon de sujets éligibles à randomiser** est calculée à partir de formules mathématiques tenant compte :

- du risque de **première** espèce (risque α)
- du risque de **deuxième** espèce (risque β)
- de l'importance de la **différence** attendue entre les groupes (taille de l'effet clinique)
- de la **variabilité** de la différence attendue entre les groupes
- de la formulation du test, **uni ou bilatérale**

Test d'hypothèse :

- ▶ **Hypothèse nulle, H₀** : **pas** de différence entre les deux traitements
 - $P\alpha = P\beta$: les traitements ont la **même** efficacité
- ▶ **Hypothèses alternatives, H₁** : il y a une **différence** entre les deux traitements
 - $P\alpha \neq P\beta$: les traitements n'ont pas la même efficacité (hypothèse bilatérale)
 - $P\alpha > P\beta$ ou $P\alpha < P\beta$: l'un des deux traitements est supérieur à l'autre (hypothèse unilatérale)
- ▶ **Objectifs d'un test d'hypothèse** : déterminer si **H₀** peut être rejetée ou non
 - **Risque de première espèce, α** : probabilité de rejeter H₀ alors qu'en réalité elle est vraie, i.e conclure à tort que le traitement est efficace
 - **Risque de deuxième espèce, β** : probabilité de ne pas rejeter H₀ alors qu'en réalité elle est fautive, i.e conclure à tort que le traitement est efficace

		Réalité concernant H ₀	
		VRAIE	FAUSSE
Décision après le test statistique	Non rejet de H ₀	Pas d'erreur 1 - α	Défaut de puissance β
	Rejet de H ₀	Rejet de H ₀ à tort α	Pas d'erreur 1 - β

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

δ : différence **minimale** cliniquement pertinente

σ^2 : variance, soit la variabilité du critère de jugement

Le nb de patient n **augmente** quand $z_{1-\alpha/2}$ **augmente** (i.e lorsque α baisse)

Le nb de patient n **augmente** quand $z_{1-\beta}$ **augmente** (i.e lorsque β baisse)

Le nb de patient n **augmente** quand δ **diminue** (i.e quand la différence entre les deux ttt diminue)

Le nb de patient n **augmente** quand σ^2 **augmente** (i.e quand il y a une augmentation de la variabilité du critère de jugement)

III- ANALYSE DES RÉSULTATS

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. Il faut ensuite réaliser une **analyse statistique sur le critère de jugement principal**, puis rejeter ou non H_0 afin d'évaluer l'existence d'une potentielle différence d'effet entre les traitements et la quantifier (ça correspond aux cours sur les statistiques déductives).

Perdus de vue :

Il s'agit de **l'abandon** de patients en cours de suivi ou à **l'absence** de patients à certaines visites de suivi (on considère que ces patients n'ont pas terminé l'essai car leurs données ne sont plus fiables).

- ▶ Si le nombre et les raisons de l'abandon sont identiques dans les deux traitements :
 - **Perte de puissance** pour la comparaison des deux groupes : comparaison **possible**
- ▶ Si le nombre et les raisons de l'abandon sont différentes dans les deux traitements :
 - **Biais de sélection** : sous ou surestimation de l'effet du traitement évalué (c'est problématique)

Déviations des sujets :

Les déviations sont des patients prenant le traitement **d'étude**, mais qui vont avoir en **parallèle** des pratiques pouvant **interférer** avec les résultats de l'étude (e.g : prendre un traitement interdit). Il est important de le savoir pour pas fausser l'essai, mais aussi pour avoir des informations sur les interactions.

- ▶ Informations sur le devenir des participants :
 - Les sujets de chaque groupe ont-ils pris le bon traitement ?
 - Les sujets ont-ils pris des traitements interdits ?

Il faut décrire toutes les déviations, leurs chronologies, leurs raisons, et déterminer s'ils entraînent des conséquences sur l'interprétation des résultats de l'essai.

ANALYSE DU CRITÈRE DE JUGEMENT :

Analyse en intention de traiter (ITT) :

► **Aucune exclusion** de participant ou d'événement n'est possible :

- Vise à maintenir la **comparabilité initiale** des groupes, assurée par la randomisation
- Évalue le traitement en pratique courante (≠ de l'efficacité théorique de la molécule)

Les perdus de vue ne posent **pas** de problème (**ils sont pris en compte**)

Analyse per protocol (PP) :

► N'inclut **que** les patients ayant **suivi** le traitement dans **les règles de l'art** (les patients modèles) :

- Exclusion des modifications de posologie
- Exclusion des **non-observants** (observance = respect des modalités de prise du ttt)
- Exclusion des arrêts de traitement pour événement indésirable ou autres motifs

► Explore plutôt l'efficacité **théorique** : le traitement est-il efficace chez les patients qui le tolèrent ?

► En faisant ce type d'analyse, introduction d'un **biais de sélection** car la comparabilité initiale des groupes n'est plus assurée en fin d'étude (biais d'attrition)

Différence statistique / v-clinique :

► 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 :

Question pour le clinicien et pour la santé publique : quelle est la signification clinique de l'effet produit par un traitement ? Quand un traitement a été scientifiquement validé, il est important d'avoir une **quantification** de son efficacité :

- **Absolute** : 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.

Exemple : Si 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.

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 (cf. tableau ci-dessous).

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

► Le **risque r_0** , correspondant 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.

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** mesurent en quelque sorte la « **distance** » qui sépare les risques observés entre le groupe expérimental et le groupe contrôle suivant différente métrique.

Exemple :

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.

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, $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$.

► **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%).

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. Le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'événement (le risque) de 47%.

Number Needed to Treat (nombre nécessaire à traiter) :

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

$$\begin{aligned} \text{NNT} &= 1 / \text{DR} \\ \text{NNT} &= 1 / |r_1 - r_0| \end{aligned}$$

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

Suite de l'exemple : $\text{NNT} = 1 / 0,07 = 14$. 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.

IV- ASPECTS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Conduite d'un essai clinique :

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

Acteurs de la recherche :

Promoteur : responsable du financement et de la surveillance de l'essai

Investigateurs : personnes qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu

Contrôles et surveillances divers :

- **Monitoring de l'essai** : correction des données erronées
- **Data management** : contrôle de la qualité et de la cohérence des données recueillies
- **Contrôle du bon déroulement de l'étude** par un comité **indépendant** de surveillance de l'essai

Principes à respecter :

Respect de **la personne humaine** : « Il ne peut pas y avoir de recherche sans consentement éclairé et libre des personnes qui y participent »

- Informer les sujets éligibles le mieux possible :
- S'assurer qu'ils ont bien **compris**
- **S'abstenir** de toute pression et respecter la volonté exprimée
- Ne **pas** nuire aux malades :

Principe de bienfaisance :

- Le rapport **bénéfice / risque** doit être en faveur du **bénéfice** escompté pour le participant

Principe de justice :

- « Les êtres humains sont **égaux** en dignité et en droits »
- **Volontariat** des participants
- Ne pas exploiter des personnes vulnérables au profit de la recherche Principe du respect de la dignité de la science et de ses propres exigences méthodologiques
- « Honnêteté, rigueur et compétence scientifique »
- Un essai ne peut être conduit sans reposer sur :
 - Une **hypothèse** de recherche clairement énoncée
 - Un **schéma** d'étude adéquat
 - Un nombre de sujets nécessaire **calculé a priori**
- Les résultats ne peuvent être falsifiés et doivent tous être publiés

MAINTENANT PLACE AU DÉDIS !!!!

- Dédis à mes parents qui doivent me supporter tous les jours
- Dédis à mes poules, parce que j'ai pas de chat haha
- Dédis à ma petite sœur qui m'a soutenu pendant toute ma P1 et qui est toujours là pour moi
- Dédis à ma ptite Vava et à ma pt'ite Rachel
- Pas dédis à mon orthographe (inexistante)
- Dédis à Auréa, Amandine, Eloïse, Emilie, Tea, Léna, Océ !
- Dédis à mes fillots officieux et officiel, Camille, Mélanie (et Joy aussi), Andrea, Lauryna, Chine, Ethel, Laura, Yasmine (j'espère que j'ai oublié personne haha)
- Et of courseeeee, dédis à vous, parce que je crois en vous et en votre motivation alors foncez et vous allez perfect la meilleure matière, aka la Biostat