



Essais cliniques

Vaianesthésie



Coucou les pioupious, nous revoici pour un nouveau cours qui n'est d'autre que « Essais cliniques ». C'est un cours qui est assez long je vous l'avoue (si ce n'est pas le plus long cours de biostats), mais je vous assure qu'il est super bien ! Je vous conseille de le séparer en 2 parties afin de prendre le temps de bien comprendre et digérer les diverses notions. C'est la version complète ! Au programme à partir de la ST3 (je vous laisse le temps de l'assimiler tout de même). Sans plus tarder, commençons !

Pour ce cours mes remarques et explications seront en italique et de cette couleur ; signalées par « 🌹 ». Les explications plus longues seront encadrées.

ESSAIS CLINIQUES

- Définition, objectifs et enjeux

S

- Historique

O

M

- Impératifs d'un essai clinique

M

- Méthodologie d'un essai clinique

I

- Analyse des résultats

R

E

- Aspects éthiques et réglementaires



🌹 NB : ttt = traitement, cad = c'est-à-dire, pop = population

I. Définition, objectifs et enjeux

L'enjeu principal 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. (*Plus long la phrase encore ...*).

a. Objectifs d'un essai clinique

Les deux objectifs principaux sont les suivants :

- **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.

Exemple 1 : 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.

Exemple 2 : Efficacité et tolérance de Tacrine à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer. (*🌹 si t'as bien capté, la Tacrine c'est un médicament qui était utilisé pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer*).

b. Enjeux des essais cliniques

Les enjeux principaux sont :

- 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**.

c. *Historique des essais cliniques*

1. 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'infirmierie et de les soumettre à 6 traitements différents (Cidre ; Elixir Vitriol ; Mélange orange et citrons ; vinaigre ; eau de mer ; décoction composée d'épices ; ail et moutarde). 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**.

2. 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 traitement reçu : notion **d'insu** (dit aussi aveugle, car blind en anglais).

Des tests statistiques sont réalisés pour vérifier que la différence observée (51% vs 8%) n'est pas due au hasard. (🌹 51% → streptomycine ; 8% → ttt habituel → % d'amélioration des patients).

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. Impératif d'un essai clinique

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

a. Le tirage au sort (TAS)

Quels sont les principes d'un TAS ?

- 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 **différencient** 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 donc une **homogénéité** au sein d'un groupe et entre les deux groupes.

Quels sont les avantages du TAS ?

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

Le traitement est attribué par tirage au sort, on parle de **randomisation**.

La randomisation équivaut au tirage au sort du **groupe** et non du **patient**.

Quels sont les différents types de TAS ?

1. 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

En gros, le TAS centralisé, c'est quand un centre extérieur décide à l'avance (de façon aléatoire) dans quel groupe va chaque patient. Ce centre a établi à l'avance une liste aléatoire qui dit « le 1^{er} patient va dans le bras A, le 2^e patient va dans le bras A, le 3^e dans le bras B » et ainsi de suite. Donc au final :



- *Le tirage est déjà préparé de façon aléatoire (c'est de la randomisation)*
- *Le centre indépendant envoie aux médecins l'affectation au moment de l'inclusion du patient.*
- *Les médecins n'ont aucun pouvoir de décision sur l'affectation*

C'était une petite explication pour ceux qui n'auraient pas compris ou auraient besoin d'une reformulation ! Si ça ne vous aide pas passez !

Bon vous savez déjà par soucis d'esthétisme ... page suivante !


2. 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 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 traitement.

Exemple : âge > 60 ans, envahissement ganglionnaire positif.

Stade modéré de la maladie		Stade avancé 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

 Ici, on prend tous les facteurs qui distinguent les patients et on en fait des strates (donc des sous-groupes). Attention, les facteurs choisis peuvent fausser notre essai s'ils ne sont pas bien répartis. On effectue ensuite notre tirage au sort au sein de ces strates. Cela nous assure sur la représentativité de nos groupes d'étude !

Reprenons le cas de l'âge des patients : on fera une strate avec les jeunes et une strate avec les vieux → on fait un TAS par strate afin de répartir les jeunes et les vieux de manière équivalente entre les groupes d'étude. On veut éviter de se retrouver avec un groupe d'athlètes olympiques face à un groupe de personne âgée en fauteuil roulant, dans le cadre d'un essai clinique sur un médicament influant sur le rythme cardiaque par exemple.

3. Tirage au sort aléatoire par bloc de permutation

Dans certains cas, en particulier dans un essai **multicentrique** (= 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 ...). Par la suite, on effectue 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 TAS 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).

b. Traitement en insu

L'objectif est de **minimiser** les changements de comportement des participants d'un essai, changements **systématiquement** observés lorsqu'ils savent quel patient reçoit quel traitement.

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...). Cette méthode d'évaluation à l'aveugle constitue un autre critère de qualité des essais (avec la randomisation).

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 +++ ( *important ça les pioupiou*)

 *Juste pour expliquer vivement et recontextualiser !*

Quand on fait un essai thérapeutique, on répartit les participants au hasard (c'est le TAS ou randomisation) dans 2 groupes, par exemple : 1 groupe qui reçoit un médoc et l'autre reçoit le placebo → Ça permet que les 2 groupes soient comparables au départ !

Mais ensuite, pendant tout le déroulement de l'essai, il faut éviter que les soignants ou les patients changent leur comportement selon le groupe (ex : donner plus d'attention à ceux qui reçoivent le vrai médoc).

C'est là que l'insu (le fait de ne pas savoir à quel groupe on appartient) va être important ! : il empêche donc que des biais apparaissent au cours du suivi et donc permet de maintenir la comparabilité entre les groupes jusqu'à la fin de l'étude.

J'espère que c'est plus clair pour ceux qui n'auraient pas compris !

Dans un essai d'un médicament **contre un placebo**, l'insu est possible lorsque le placebo a le même aspect, même goût, même couleur, même voie d'administration, même rythme d'administration, etc...

🌹 *Mais Vaïana, c'est quoi vraiment un placebo ? Bouge pas je fais un petit point vite fait !*

Imagine qu'on teste un nouveau médicament. Pour savoir s'il marche vraiment, on doit le comparer à autre chose. Mais on ne peut pas juste comparer à « rien du tout » car le simple fait de croire qu'on est soigné peut faire ressentir une amélioration. Du coup on donne à certains patients une fausse version du médoc, sans principe actif (coucou la pharmacow).

*→ Cette fausse version du médicament s'appelle donc le **placebo** !*

Il ressemble au vrai médoc (même couleur, même goût, même forme) mais il ne contient rien qui soigne. Le but c'est de voir si le médicament testé fait mieux que « juste croire qu'on est soigné ».

En résumé : le placebo c'est une fausse version d'un traitement, sans principe actif, mais qui ressemble au vrai. Il va permettre de tester l'efficacité réelle d'un traitement en éliminant les effets dus à la suggestion ou à l'attente du patient.

Bon revenons à nos moutons...

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.

RÉCAPITUT' : TYPES DE TAS

Simple centralisé : un centre extérieur décide au hasard → les médecins suivent juste la liste

Stratifié : on fait des sous-groupes selon un facteur (ex : gravité) → puis TAS dans chaque.

Par blocs : on utilise des blocs de séquences pour équilibrer les groupes au fur et à mesure.

III. 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** **visé 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 :

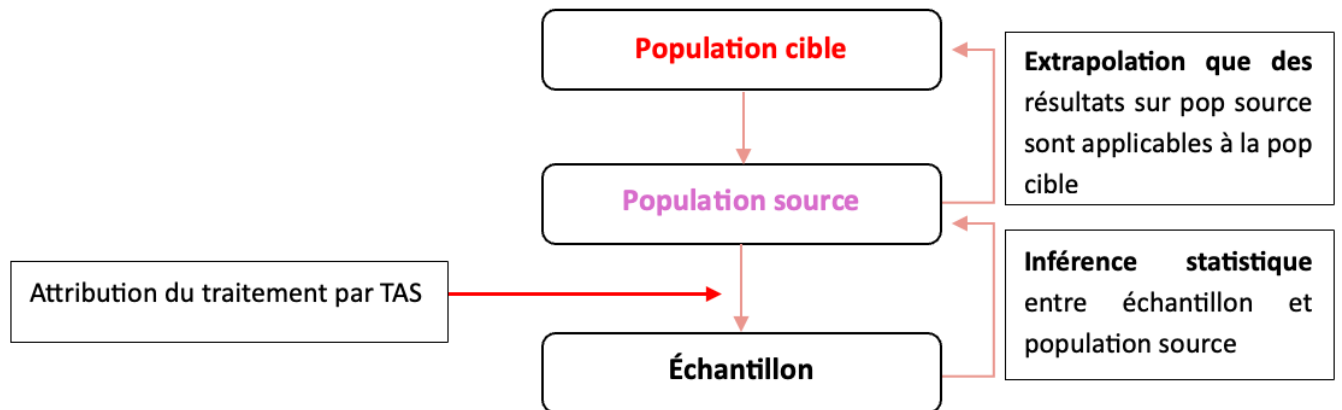
Objectif : La chimiothérapie A est-elle plus efficace que la chimiothérapie B dans les cancers du poumon avancés ?

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

🌹 *C'est le moment de prendre une petite pause ☕ si vos cerveaux surchauffent. Je sais que le cours est très long, je l'ai aéré pour que ce soit plus agréable à lire et j'ai mis pas mal d'explications ! Y a beaucoup de notions à intégrer je le sais mais avec la répétition ça va le faire !*

a. Population de l'étude

🌹 J'ai refait le schéma récap qui était sur la diapo du prof !



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 :

Exemple : On a un essai qui visent à évaluer un nouveau traitement hormonal substitutif de la ménopause :

- Population cible = ensemble des femmes ménopausées
- Population source = ensemble des femmes ménopausées vues en consultation par les gynécologues investigateurs de l'essai

- **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)*

 **Critères d'inclusion** : ce sont les conditions **pour avoir le droit de participer** à l'essai.

- **Exemple** : si on teste un médicament contre le diabète, il faut être diabétique pour entrer dans l'étude.

Critères de non-inclusion : ce sont les conditions qui font qu'on **ne doit pas être dans l'essai**, même si on a un petit lien avec la maladie.

- **Exemple** : si ta glycémie est presque normale, le médicament antidiabétique n'a pas d'intérêt, voire il pourrait être dangereux → donc tu es exclu.

Pour imaginer un peu ces deux notions, prenons l'exemple d'un bus.

- **Critères d'inclusion** = qui a le droit de monter dans le bus. (**Exemple** : avoir un ticket valable).
- **Critères de non-inclusion** = raisons pour lesquelles tu ne peux pas monter, même avec un ticket. (**Exemple** : ton ticket est bon mais le bus est réservé aux enfants, donc si tu es adulte tu ne montes pas)

Résumé : Inclusion = qui peut participer, non-inclusion = qui doit être écarté même s'il est presque dans la cible.

b. 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 (pharmacodynamie 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**

1

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 évènements 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 contrôle 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.



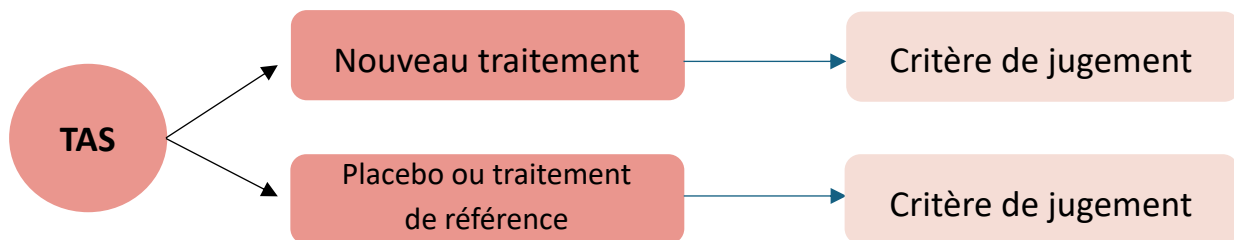
Phase tardive ou phase IV (pharmaco-épidémiologie) :

- 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**

3. Schémas (plans) expérimentaux

ESSAIS EN GROUPES PARALLÈLES

Il s'agit d'essais **comparatifs randomisés** 🌹 (en gros, on compare 2 traitements et on met les patients dans les groupes de façon aléatoire (randomisé), pour être sûr que la comparaison soit juste).



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).

🌹 En gros, on veut tester un nouveau traitement et voir s'il marche mieux qu'un autre (placebo ou traitement déjà connu).

- On **compare** deux groupes de patients.
- On **randomise** = on tire au sort qui va dans quel groupe → ça évite les biais (comme si on mélangeait un paquet de cartes avant de distribuer).
- Chaque groupe est évalué avec un **critère de jugement** (ex : baisse de la tension, disparition des symptômes, etc.).

Le placebo : C'est une "fausse" pilule sans principe actif, mais qui ressemble comme deux gouttes d'eau au vrai médicament.

👉 Pourquoi ? Parce que parfois, le simple fait de croire qu'on prend un médicament peut améliorer l'état du patient (**effet placebo**). Donc on compare le vrai traitement vs placebo pour être sûrs que c'est bien l'effet du médicament qui agit, et pas juste l'imagination du patient.

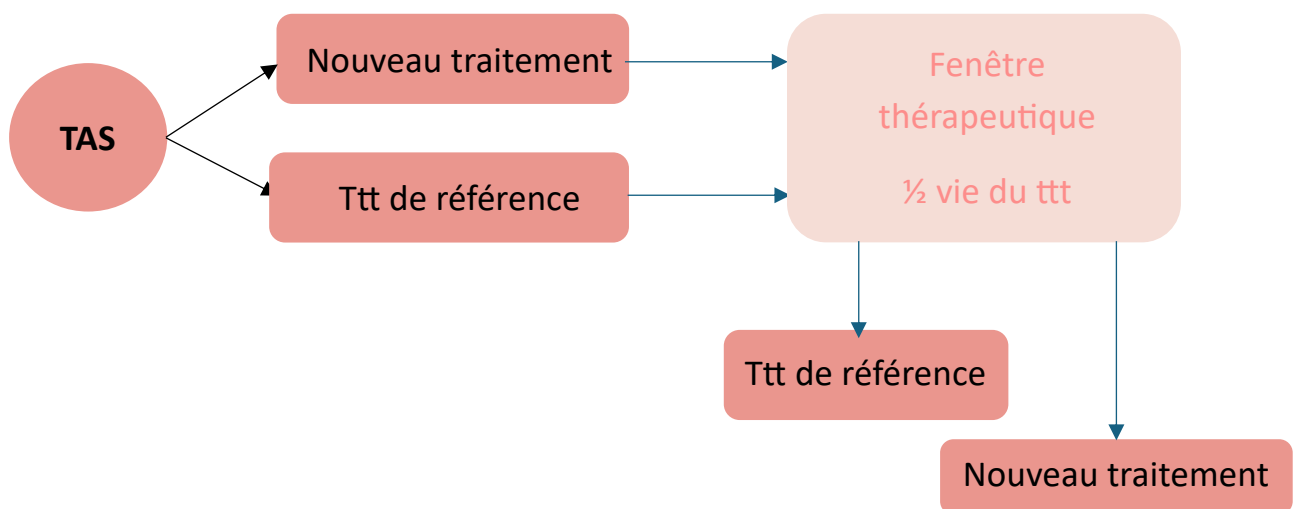
C'est comme si on testait une nouvelle boisson énergisante pour savoir si elle donne vraiment de l'énergie.

- Groupe A : boisson énergisante.
- Groupe B : simple jus de fruit qui a exactement le même goût (placebo).

Les deux groupes vont ensuite courir → si le groupe A court plus longtemps, c'est que la boisson marche vraiment et pas juste parce qu'ils croyaient avoir avalé un "truc magique".

ESSAIS EN GROUPES CROISÉS (CROSSING-OVER)

- Comparaisons **intra-individuelles** (le patient reçoit les 2 traitements, 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 1^{er} **avant** la mise en place du 2^{ème} (période de wash-out).

Quels sont les avantages de ces essais ?

- **Pas** de variabilité **inter-individuelle** (*ne confondez pas intra et inter !!!*) → on compare les 2 ttt chez tous les patients
- **Moins** grand nombre de sujets

🌹 Ici, **chaque patient teste les 2 traitements** (le nouveau et celui de référence). On compare donc les effets **chez la même personne** → ça évite les différences liées aux patients (ex : âge, poids, antécédents...). L'ordre dans lequel les patients reçoivent les traitements est décidé **par tirage au sort**.

Fenêtre thérapeutique (wash-out) : Entre les deux traitements, on laisse passer un temps sans rien donner → c'est la **fenêtre thérapeutique**.

But : laisser le 1er traitement disparaître complètement de l'organisme (en fonction de sa demi-vie) pour que le 2e ne soit pas influencé.

C'est comme si tu voulais comparer deux boissons énergisantes :

- Tu donnes à ton pote la boisson A, puis tu regardes son temps de course.
 - Ensuite, tu attends quelques heures/jours que l'effet de la boisson disparaisse (**wash-out**).
 - Puis tu lui donnes la boisson B et tu compares ses performances.
- 👉 Ici, ton pote est son **propre témoin** car il a testé les deux boissons.

c. Critères de jugements

1. Critère principal de jugement

Ce critère 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

Ce critère 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. Maitrise 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.

6. 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, c'est-à-dire 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, c'est-à-dire conclure à tort que le traitement est efficace.

		Réalité concernant H0	
		VRAIE	FAUSSE
Décision après le test statistique	<u>Non rejet de H0</u>	Pas d'erreur $1 - \alpha$	Défaut de puissance
	<u>Rejet de H0</u>	Rejet de H0 à tort α	Pas d'erreur $1 - \beta$

 Version à confirmer avec le professeur pour les risques et les hypothèses.

Formule du nombre de sujets nécessaires :

 Alors là je vais vous mettre une formule un peu barbare, je n'ai pas souvenir qu'elle soit vraiment tombée, mais gardez la en tête au cas où svp ! On impasse rien !

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

Avec :

- δ correspond à la différence minimale cliniquement pertinente
- σ^2 correspond à la variance, soit la variabilité du critère de jugement

À partir de cette formule, on peut donc dire que :

- Le nombre de patient n augmente quand $z_1 - \frac{\alpha}{2}$ **augmente** (cad quand α baisse).
- Le nombre de patient n augmente quand $z_1 - \beta$ **augmente** (cad quand β baisse)
- Le nombre de patient n augmente quand δ **diminue** (cad quand la différence entre les 2 traitements diminue)
- Le nombre de patient n augmente quand σ^2 **augmente** (cad quand il y a une augmentation de la variabilité du critère de jugement)

IV. 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 le quantifier (*ça correspond au 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**.

Je vous mets une petite explication sur la puissance au cas où la notion est floue pour vous.



🌸 **La puissance d'un test statistique**, c'est sa capacité à détecter une différence réelle entre deux groupes.

- Plus on a **beaucoup de données/patients**, plus on a de chance de voir cette différence.
- Si on perd des patients en cours de route (**perdus de vue**), on a **moins d'informations** → donc plus difficile de mettre en évidence une différence.

Imagine que tu compares deux classes d'étudiants avec 30 élèves chacune.

- Si tout le monde passe l'examen, tu as 30 notes par groupe → tu peux comparer correctement.
- Mais si 10 élèves disparaissent dans chaque groupe, tu n'as plus que 20 notes → ta comparaison est moins fiable. Peut-être qu'il y avait une vraie différence, mais avec moins de données tu risques de **ne pas la voir**.

Donc en résumé → **Perte de puissance = moins de patients = moins de chances de détecter une différence réelle entre les traitements.**

Si le nombre et les raisons de l'abandon sont **différentes** dans les deux traitements :



Biais de sélection (vous voyez ça mieux dans le cours d'Ophrane) : 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 (par exemple : 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.

a. Analyse du critère de jugement

Analyse en intention de traiter (ITT) :

Aucune exclusion de participant ou d'évènement n'est possible :

- Vise à maintenir la comparabilité initiale des groupes, assurée par la randomisation
- Évalue le traitement en pratique courante (\neq 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 évènement indésirable ou autres motifs

L'analyse PP explore plutôt l'efficacité **théorique** : le traitement est-il efficace chez les patients qui le tolèrent ? En faisant ce type d'analyse, on introduit un **biais de sélection** car la comparabilité initiale des groupes n'est plus assurée en fin d'étude (biais **d'attrition**).

🌹 *Je vais juste vous développer rapidement ce qu'est un biais d'attrition si ce n'est pas clair !*

Le biais d'attrition c'est un type particulier de biais de sélection.

- **Biais de sélection (général)** : quand les groupes qu'on compare ne sont plus comparables (ils ne représentent plus la même chose).
- **Biais d'attrition (spécifique)** : ça arrive quand on perd des patients en cours d'étude (perdus de vue, abandons, etc.). Les patients restants ne sont peut-être pas représentatifs du groupe de départ → comparabilité cassée.

- *Au début, tu tires au sort 100 patients dans chaque groupe → ils sont comparables.*
- *Mais si en cours d'étude 20 patients fragiles abandonnent dans le groupe A et seulement 5 dans le groupe B, à la fin tu compares des groupes qui ne sont plus équivalents.*

 *C'est exactement le **biais d'attrition**, qui est donc un cas particulier du **biais de sélection**.*

*On peut utiliser l'image d'une **course de relais** !*

- *Au départ, **tous les coureurs** (patients) partent sur la même ligne → comparabilité OK.*
- *Mais en cours de route, certains **abandonnent la course** (perdus de vue).*
- *À la fin, tu compares uniquement ceux qui **ont fini la course** sauf qu'ils ne représentent plus le groupe de départ (peut-être que seuls les plus sportifs/les plus motivés ont continué).*
- *Ça fausse donc la comparaison → **biais d'attrition**.*

*Finalement, le **biais d'attrition** c'est comme une course où plein d'abandons changent la composition du groupe : à la fin, on ne compare plus les mêmes personnes qu'au départ.*

J'espère que mon explication a pu aider si la notion n'était pas comprise ! Allez, on continue (promis c'est bientôt fini 😊).

RÉCAPITUT' : Analyse des résultats

Analyse en ITT (Intention de Traiter) = on garde tous les coureurs inscrits au départ, même ceux qui ont abandonné (leurs résultats sont imputés). Ça reflète mieux la « vraie vie » : tout le monde ne tolère pas le traitement.

Analyse en PP (Per Protocole) = on ne regarde **que ceux qui ont terminé la course** correctement (les patients qui ont suivi le protocole jusqu'au bout). Du coup, les groupes ne sont plus comparables car on a exclu tous les abandons (et ceux qui abandonnent sont souvent différents des autres → plus fragiles, plus d'effets secondaires, etc.).

Différence statistique/v-clinique :

On va aborder deux types de différences :



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 traitement 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.

Efficacité absolue = ce que le traitement apporte **en lui-même**, sans comparaison. Exemple : « 40 % des patients guérissent avec ce traitement. » C'est une info brute, en pourcentage de réussite.

Efficacité relative = ce que le traitement apporte **par rapport à un autre**. Exemple : « Ce traitement marche 2 fois mieux que l'ancien traitement. » C'est une comparaison, un rapport.

Imagine un match de foot !!

- **Absolue** : combien de buts ton équipe a marqué (info brute).
- **Relative** : est-ce que ton équipe a marqué plus de buts que l'adversaire (comparaison).

Pareil si ça ne t'aide pas tu passes ! J'essaye d'être un maximum flexible dans mes explications !

De toutes façons si vous avez une incompréhension → FORUM !!!

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 évènement 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.

🌹 Ok, ici soyez attentif ! Cette partie est importante et il y a toujours au moins 1 question sur cette partie à l'examen !



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'évènements observés dans chacun des deux groupes (cf. tableau ci-dessous).

(**Incidence = le nombre de nouveaux cas d'un évènement pendant une période donnée**. Si 10 patients sur 100 font une rechute pendant l'essai → l'incidence (le risque) = 10 %. **Risque = incidence du critère de jugement = $\frac{\text{nouveaux cas}}{\text{nombre total de patients}}$**).

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

Les indices sont calculés à partir de la fréquence de survenue (risque) du critère de jugement dans les deux groupes expérimentaux et contrôle.

1

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 (*tu te rappelles du placebo 😊 ?*).

Groupe	Effectif	Évènements	Risque
Ttt étudié	n_1	x_1	$r_1 = \frac{x_1}{n_1}$
Ttt contrôle	n_0	x_0	$r_0 = \frac{x_0}{n_0}$

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	Évènements	Risque
Ttt étudié	250 (n_1)	21 (x_1)	0,08 (8%)
Ttt contrôle	246 (n_0)	36 (x_0)	0,15 (15%)

🌹 *Je vous mets le détail pour cette fois mais c'est juste une application de la formule. Profitez pour vous entraîner aux divisions et au calcul mental !! Normalement avec la biophy, c'est censé aller. Généralement 2 chiffres après la virgule suffisent.*

$$r_1 = \frac{x_1}{n_1} = \frac{21}{250} = 0,08 (\times 100) = 8\% \quad ; \quad r_0 = \frac{x_0}{n_0} = \frac{36}{246} = 0,15 (\times 100) = 15\%$$

2

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 :

$$RR = \frac{r_1}{r_0} = \frac{0,08}{0,15} = 0,53$$

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.

🌹 Pourquoi divisé par 2 Vaïana ? 😊 Parce que 0,53 est proche de 0,5. Autrement dit, le risque avec traitement est **environ deux fois plus faible** que sans traitement. ⚠️ **Attention** ⚠️ : ce n'est pas exactement « divisé par 2 », mais c'est une façon simplifiée de retenir l'ordre de grandeur.

3

La **réduction relative de risque** (RRR) est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif (RR). Dans l'exemple :

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



ATTENTION : On ne confond pas RR et RRR (oui ce sont des erreurs d'inattention qui peuvent coûter cher ...).

4

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)**. Dans l'exemple :

$$DR = r_1 - r_0 = 0,08 - 0,15 = -0,07 \text{ (soit 7\%)}$$

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'évènement (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 évènement. Cet index est calculé comme **l'inverse** de la différence des risques :

$$NNT = \frac{1}{DR} ; NNT = \frac{1}{|r_1 - r_0|}$$

En moyenne, **tous** les « NNT » patients traités, **un évènement est évité**. Suite de l'exemple :

$$NNT = \frac{1}{0,07} = 14$$

Un NNT de 14 signifie qu'il faut traiter en moyenne 14 patients pour éviter un évènement. En effet, sans traitement le nombre d'évènements 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 évènement est évité.

V. Aspects éthiques et réglementaires

a. Conduite d'un essai clinique

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

b. 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.

c. 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

d. Principes à respecter

Il faut respecter 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

Principe de bienfaisance = ne pas nuire aux malades

- Le rapport **bénéfice/risque** (BR) doit être en faveur du **bénéfice** escompté pour le participant. ( *Rappelez-vous de vos cours de pharmaco du S1 pour le rapport B/R !*)

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 à priori**
- Les résultats ne peuvent être falsifiés et doivent tous être publiés.

e. Obligations légales

- Loi **Huriet-Sérusclat** du 20 décembre 1988
- Loi de **santé publique** du 9 août 2004
- Loi **Jardé** du 6 mars 2012 (décrets d'application en 2016)
- Tout protocole de recherche clinique doit être soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes (CPP)
- Autorisation obligatoire de l'autorité compétente qui est l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).
- Précautions prises pour sauvegarder la confidentialité des données et le secret médical.

🌹 Bon alors j'ai mis un peu cette liste de courses parce que c'est sur le diapo du prof, qui est le support officiel, mais bon c'est pas trop son délire les dates en biostats. Mais ne sait-on jamais, je préfère vous le mettre.

C'EST ENFIN FINI !!!!!

Moment des dédis :

- Dédi à Marwa votre super tut de kiné
- Dédi à Gev, ce mec à plusieurs casquettes (comment il fait ???)
- Dédi à Maude
- Dédi à ma sœur antillaise, ma Nènès votre goatesque tut de biophy
- Dédi à l'anat PB (pacte oblige). Nan mais en vrai je les aime bien
- Dédi au tuuuuuut ma deuxième famille
- Anti-dédi au sold-out du concert de Bruno Mars ☹
- Anti-dédi aux prix des billets d'avion pour rentrer chez moi
- Je remets une big dédi à mon CHIEN svp ma star
- Dédi à mes co-tut qui ont assuré à la TTR, je suis fière de mes enfants
- Dédi à vous surtout ! Je vous aime tous tellement et je suis super heureuse de pouvoir vous aider durant cette année difficile
- Dédi à mes copines d'amour

