

Evaluation d'un abord thérapeutique

1

1

Plan du cours

- **L'essai clinique** (Sans contrôle/ avec contrôle (hystérique, avant-après, ici ailleurs, randomisée))
- **Essai clinique randomisée contrôlée**
 - Les **caractéristiques, définitions** les plus importantes (l'essai, randomisation [simple, par stratification, par blocs, par minimisation], allocation cachée [Enveloppes scellées opaques numérotées séquentiellement, ou centralisé], contrôlée, aveugle [ouverte, simple, double], types d'analyse [intention à traiter, per protocole, de sécurité])
 - **Types** selon:
 - conception (design)
 - objectif
 - l'hypothèse
 - phase (I,II,III,IV)
 - **Principes méthodologiques** (critère de jugement [principal, secondaires, objectif, subjectif, simple, composée, substitut; comment on peut réduire les biais du ECR; **Evaluation de la validité** interne de l'étude)
- **Tester l'existence** de l'effet thérapeutique
- **Quantification**
 - Indicateurs,
 - formules, exemples
 - quand on peut les calculer en fonction de la collection des données
 - interprétation statistique, clinique
 - interprétation des intervalles de confiance + relation avec la valeur p
 - interpréter les interactions entre les variables
- **Exemples des études**
- **Exemples des exercices**

2

2

L'évaluation d'une approche thérapeutique

L'évaluation d'une approche thérapeutique se fait avec des essais

Définition d'un essai: expérimentes sur des patients avec des interventions (médicaments – pour soulager la douleur, antivirales, ...; interventions chirurgicales – élimination d'une tumeur, extraction d'un molaire), pour évaluer l'effet de l'intervention.

Types des essais:

- Les essais non contrôlés
- Essais contrôlés:
 - Qualité inférieure
 - Les essais avec comparaisons historiques
 - Essais avant-après
 - Essais ici-ailleurs
 - Qualité supérieure
 - Essais randomisés contrôlés

3

3

L'évaluation d'une approche thérapeutique

■ Les essais non contrôlés

Définition: essais qui n'ont pas un groupe de témoin.

Caractéristiques:

- les essais non contrôlés sont inférieurs à les essais contrôlés
- on ne peut pas montrer à qui est dû l'effet du traitement

■ Les essais avec comparaisons historiques

Définition: essais où on compare une étude antérieure avec une étude actuelle (traitement)

Caractéristiques:

- risque des **biais** (erreur systématique) – beaucoup des **conditions** peuvent **changer** dans le temps,
 - et donc on ne peut pas être sûr que le traitement a déterminé les différences ou autres facteurs

4

4

L'évaluation d'une approche thérapeutique

■ Essais avant-après.

Définition: **essais** ou on fait une **étude** sur un situation, **après** une **période** de temps on **refait** l'étude avec un intervention (traitement), et on **compare** les deux situations.

Caractéristiques:

- risque des biais (erreur systematique) – beaucoup des conditions peuvent changer dans le temps,
 - et donc on ne peut pas être sur que le traitement a déterminé les différences ou autres facteurs

5

5

L'évaluation d'une approche thérapeutique

■ Essais ici-ailleurs.

Définition: **essais** ou on fait une **étude** sur un échantillon dans **une région géographique** qui **reçoit une traitement** et on compare avec un autre échantillon dans un **autre région géographique** qui **reçoit une autre traitement** (ou rien)

Caractéristiques:

- risque des **biais** (erreur systematique) – beaucoup des **conditions** peuvent être **différentes entre** les deux **régions**, et donc on ne peut pas être sur que le traitement a déterminé les différences ou autres facteurs
- si on utilise **l'appariement** (matching – en anglais) on peut **améliorer la comparabilité** des échantillons, mais on ne peut pas réussir une comparabilité comme dans les essais randomisées contrôlées

6

6

L'essai randomisé contrôlée (ERC)

(ECR/RCT – en anglais: randomised controlled trial)

Caractéristiques des essais randomisés contrôlés

- Ce type d' étude est le **meilleur type** d' étude **original comparatif** dans le domaine médical pour répondre a des questions thérapeutiques (efficacité / tolérance / effets secondaires d'une approche thérapeutique), étiologiques
- Il **permet de construire des échantillons avec les mêmes distributions des caractéristiques, aussi connues que inconnues.**
- La technique consiste dans une **randomisation** et une **allocation cachée** des sujets dans les deux (ou plusieurs) bras d' étude.
 - Ça signifie que **tout facteur connu, ou inconnu** sera **distribuée avec la même probabilité a l'intérieur des bras d' étude**
 - Donc la
 - moyenne d' âge des groups comparées sera similaire
 - pourcentage des femmes des groups comparées sera similaire
 - le pourcentage des comorbidités (maladies présente dans le même temps avec la maladie d' intérêt) sera similaire
 - le pourcentage des facteurs de risque (facteurs de confusion – confounder en anglais) connues et inconnu (eg. Tabagisme, consommation du sel, ...) sera similaire



7

L'essai randomisé contrôlée (ERC)

Caractéristiques des essais randomisés contrôlés (continuation)

- Parce que au début de l' étude toute les caractéristiques seront distribuées d'une manière similaire entre les bras d' étude, sauf l'intervention, la seule différence entre les groupes est l'intervention.
- Donc l' essai randomise contrôlée **peut montrer** une **relation causale** entre l'intervention et les résultats de l' intervention

8

8

L'essai randomisé contrôlée (ERC)

■ Comparabilité des groupes est réalisé par:

- initialement (randomisation, allocation masquée – anglais: allocation concealment)
- toute au long de l'étude (cecite/en aveugle/a l'insu - anglais: double blind, analyse intention a traiter - anglais: intention to treat analysis)

9

9

L'essai randomisé contrôlée (ECR)

Définitions:

- **L'essai clinique:** L'essai clinique représente une **expérience** clinique sur des patients en donnant des interventions (médicaments – pour soulager la douleur, antivirales, ...; interventions chirurgicales – élimination d'un tumeur, extraction d'un molaire), pour évaluer l'effet de l'intervention
- **Randomisé:** Les deux **interventions** sont **attribuées** aux sujets par **hasard** (aléatoire), constituant ainsi deux groupes de sujets, ou soi-disant "les bras": le bras traité et le bras de contrôle. La seule différence entre les deux bras devrait être l'intervention appliquée; tous les autres facteurs, comme l'âge, le sexe, l'alimentation, des co-morbidités, etc. étant également distribués par hasard.
- **Contrôlée** - le traitement de l'intérêt a été comparé à un témoin (placebo, un autre traitement).

10

10

L'essai randomisé contrôlée (ECR)

- **Randomisation** – des interventions (par hasard)
 - **Randomisation simple** – avec la génération d'une liste aléatoire avec les traitements que le patients seront attribuées.
 - En Excel la fonction Rand() va générer des nombres entre 0 et 1. Pour chaque nombre inférieur a 0,5 on va attribuée le traitement A, pour chaque nombre supérieur a 0,5 on va attribuée le traitement B
 - - la **problème** – le **nombre des A ne sera pas** toujours **égale** a le nombre des **B!** – donc la **randomisation ne sera pas égale**
 - Sur des longues séries – la randomisation ne sera plus équilibrée
 - Une **avantage** – la série est **complètement aléatoire** – **difficile** a le **prédire/** deviner par les chercheurs
 - ~~On peut utiliser des listes pre calculées dans des livres de statistique. Des suites A,B,B,A,A,B,A,B...~~

11

11

L'essai randomisé contrôlée (ECR)

- **Randomisation**
 - **Avec tirage au sort équilibre (Définition: randomisation qui va obtenir un nombre ~ égal des sujets dans les deux bras de l'étude)**
 - **Randomisation en utilisant des blocs** – avec la génération d'une liste des blocs avec les traitements que le patients seront attribuées. **Chaque bloc** contiennent un **nombre égal des traitements**. Ex bloc de 2: AB ou BA; ou bloc de 4: AABB, ABAB, BABA, BBAA. Plus le nombre des sujets e grand, plus la taille des blocs peut être grande (pour être plus difficile a deviner la suite)
 - - **avantage** – la **randomisation sera toujours** équilibrée (~ **même nombre des sujets dans chaque groupe** d' étude).
 - **en Excel la fonction Rand()** va générer des nombres entre 0 et 1. Pour chaque nombre inférieur a 0,5 on va attribuée le bloc AB, pour chaque nombre supérieur a 0,5 on va attribuée le traitement BA.
 - on peut utiliser **des listes des blocs** pre calculées dans des livres de statistique.

12

12

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

■ Randomisation

□ Avec tirage au sort équilibré

■ Randomisation en utilisant des blocs

- - la **problème** – l'ordre n'est pas complètement aléatoire. Si les **blocs sont petits** (2) ou même 4, c'est **simple de deviner la liste ou parties de la liste**. Pour **résoudre** cette problème on peut utiliser une randomisation qui utilise des **blocs des dimensions différents**, et de randomiser aussi la dimension des blocs. ex.: bloc 2 (AB), bloc 4(BBAA), bloc 6 (AAABBB), bloc 4 (ABBA), block 2 (BA),

- une randomisation qui utilise **blocs de dimensions différents est meilleure** qu'une randomisation qui utilise des blocs de même dimension!!!

13

13

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

■ Randomisation

□ Randomisation avec tirage au sort stratifiée

- on peut faire une tirage au sort simple/ équilibré sur plusieurs facteurs de stratification
- par exemple en fonction du stade de la maladie, ou en fonction des clusters (diffèrent hôpitaux ou on fait l' étude multicentrique)
- ca permet une **meilleure distribution (distribution égale) des interventions pour des facteurs importants** pour l' étude
- une randomisation **stratifiée** est **mieux** qu'une randomisation **sans stratification**

14

14

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

■ Randomisation

□ Randomisation avec tirage au sort équilibré

- **Randomisation avec la technique de minimisation** – en utilisant des algorithmes spéciales qui combinent la génération aléatoire avec l'égalisation de nombre des sujets. C'est **plus utile quand le nombre des variable pour stratifier est grande** (>4, quand la randomisation stratifiée, devienne difficile a réaliser)
- Randomisation par blocs de taille aléatoire est considérée en général supérieure à la technique de minimisation – mais il y a des divergences d'opinion sur le sujet

15

15

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

■ Allocation cachée

Définition: la répartition était **caché** / assignation/**allocation** secrète (en anglais: allocation concealment) (la personne qui a introduit les sujets de l'étude **ne doit pas savoir** quelle intervention le patient recevra. Ça **ne représente pas la technique en simple/double aveugle**)

Est réalisée **quant on introduit le sujet** dans l'étude, **avant le commencement des interventions thérapeutiques**, pour établir quel sera le traitement reçu (mais sans le savoir).

Elle est **toujours réalisable** (par contre les techniques aveugle (simple/double) ne sont pas toujours réalisables)

□ Techniques:

- **Enveloppes scellées opaques numérotées séquentiellement** (en anglais: sequentially numbered, opaque sealed envelopes)
 - Les personnes impliquées dans le recrutement écrivent le nom du patient sur l'enveloppe (idéale: avec papier sensible à la pression à l'intérieur – en anglais: pressure sensitive paper)
 - Simple à réaliser
 - Moins fiable
- **Randomisation centralisée** (en anglais: Central randomization/third party randomization)
 - Les personnes impliquées dans le recrutement, contacte un centre téléphonique, ou un site sur internet qui va offrir la séquence de randomisation après on le donne le nom et autres identifiants des patients (comme ça on peut pas changer l'allocation).
 - Plus fiable que les enveloppes

16

16

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

- La **méthode aveugle** (ceci/a l'insu) a été utilisée (masquage – blind/masking) – pour éliminer le biais d'observation du chercheur, pour éliminer l'effet placebo ou nocebo du patient,
 - une **étude ouverte** (open label) le **patient et le médecin** qui évalue le résultat de l'intervention savent leur intervention)
 - **simple aveugle** (le patient ne sait pas quelle est l'intervention reçue)
 - **double aveugle** - ni le **patient** ni le **médecin** qui **suivent** le patient /**observe les critères de jugement** ne sait pas
 - c'est **très important** que **une autre investigateur évalue les résultats**, qui est **différente du médecin qui suit le patient**.
 - en effet la terminologie double aveugle n'est pas claire, et c'est mieux de l'éviter, et de préciser exacte qui a été masquée.
 - parfois on peut pas l'utiliser (intervention chirurgicale vs. pilule, Ou injection vs. pilule), soit pour tout le monde, soit seulement pour le patient. Si la technique ne peut pas utilisée – description de la similitude des interventions
 - il faut avoir des mesures pour désaveugler la recherche en situation d'urgence

17

17

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

Les **critères d'évaluation/de jugement (outcome/end point – en anglais)**

- **un seul critère principal** (primary endpoint – en anglais), et 2-3 critères secondaires (secondary endpoint – en anglais)
- ne doivent pas changer au cours du procès (si ils change ça induit de biais de classification)
- idéal des **critères objectifs** (décès, examen histopathologique) (plus bonnes que les critères **subjectifs** – dans lesquelles on a moins de confiance, ils induit de biais – de classification (douleur, niveau du cyanose, ...))
- idéal des **critères simple** (infarctus), pas **composée** (un critère compose des trois critères: infarctus ou accident vasculaire ou décès) (les critères composée peuvent induire des problèmes, parce que les critères qui compose le critère peuvent varier d'une manière opposée, et de masquer les tendances; le fait que le critère composée est statistiquement significatif ne signifie pas que les critères qui le compose sont eux-mêmes aussi significativement différentes entre les groupes)

18

18

L'essai randomisé contrôlée (ECR)

Les **critères d'évaluation/de jugement (outcome/end point – en anglais)**

- les critères peuvent être des critères **substitut** (en anglais: **surrogat**)
– eg: si une essai étudie le cholestérol, au lieu de l'accident vasculaire cérébral (le cholestérol est liée a l'accident vasculaire, donc il est un critère surrogat) – C'est mieux de ne pas utiliser des critères surrogat
- critères idéales
 - avec bonne reproductibilité / sensibilité / spécificité
 - on utilise la même technique de mesure pour les deux groupes
 - mesures aux mêmes moments prédéfinis dans les deux groupes
 - on utilise la technique de l'observateur en aveugle
 - évite le biais de mesure différentiel

19

19

L'essai randomisé contrôlée (ECR)

■ Types d'analyse des données

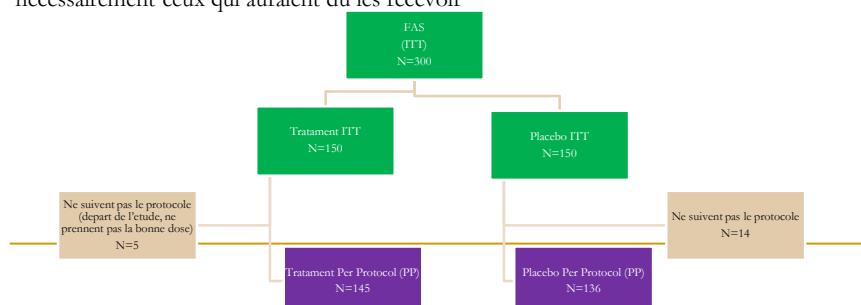
- **intention de traiter**
 - tous les patients sont analysés dans les groupes auxquels ils ont été randomisés (analyse était comme « **intention de traiter - ITT**» (en anglais: intention to treat analysis) (les **sujets qui doivent recevoir le nouveau traitement sont analysés dans le groupe nouveau traitement, même si ils n'ont pas pris le traitement, ou pas** dans une manière **correcte**, et de même pour le groupe témoin)
- **per protocol - PP**
 - Seulement les patients qui ont été traités comme est écrit dans le protocole de l'étude seront analysés
- **analyse des effets secondaires**
 - Les **sujets** qui ont reçu **au moins une fois** une des interventions seront analysés.

20

20

L'essai randomisé contrôlé (ECR)

- **Full Analysis Set (FAS)** - Ensemble d'analyse complète (FAS) = tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose et pour lesquels **il y a au moins une observation** après les mesures initiales
- Le FAS est utilisé pour décrire le groupe des sujets le plus complet et le plus proche possible de l'idéal de **intention-to-treat** - **ITT** (intention à traiter) qui veut inclure tous les sujets randomisés
- **Per Protocol Set (PP)** - Par protocoles (PP) = tous les patients qui répondent à tous les critères définis dans le protocole. Restreint l'analyse uniquement aux patients idéaux. On n'analyse pas ceux qui ne prennent pas leurs médicaments comme dans la prescription.
- **Safety Analysis Set (SAS)** = tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose. Les analyses sont faites sur les médicaments effectivement reçus par les patients, pas nécessairement ceux qui auraient dû les recevoir



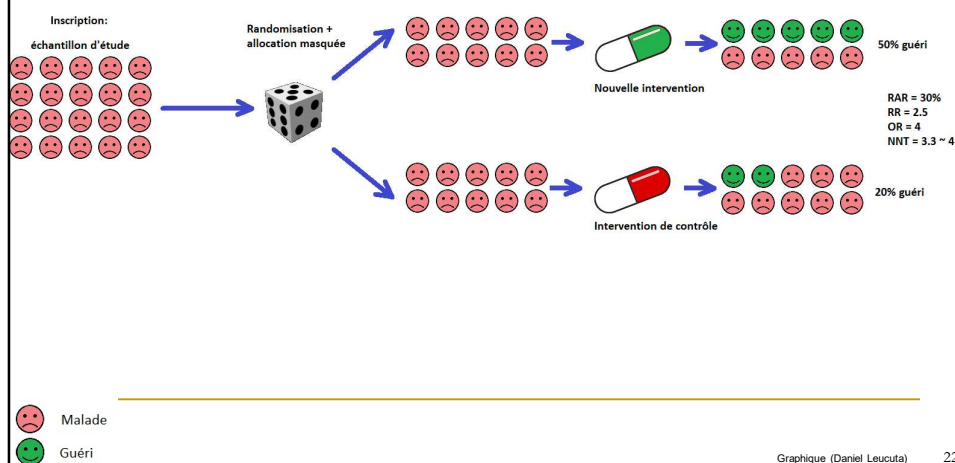
21

Types de ERC

En fonction de la **conception (design)**

□ Avec groupes parallèles

- chaque sujet est assigné à un groupe.
- on obtient finalement 2 ou plusieurs groupes, chaque patient a reçu une seule intervention (sauf si une intervention est l'absence de toute intervention))



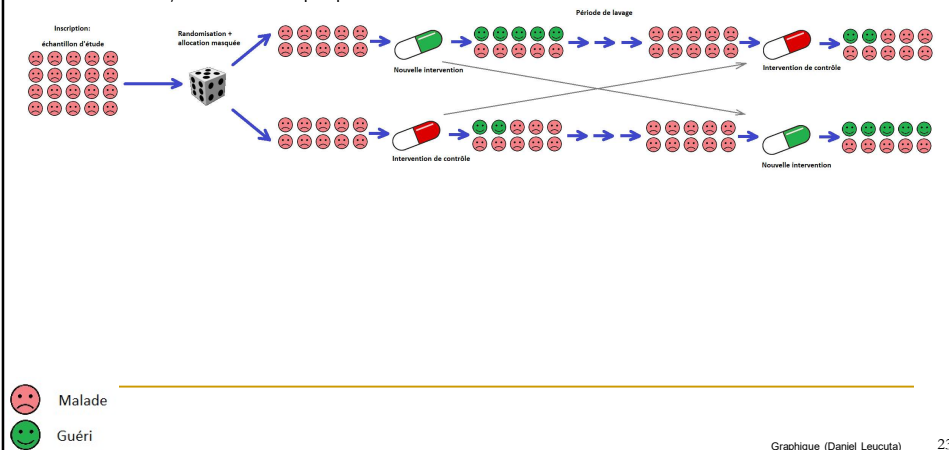
22

Types de ERC

En fonction de la **conception (design)**

□ Croisée (cross over)

- chaque sujet reçoit une intervention, puis une autre intervention après une période de temps (de nettoyage).
- les sujets sont leurs propres témoins



Graphique (Daniel Leucuta) 23

23

Types de ERC

En fonction de la **conception (design)**

- Sequential – il y a plusieurs étapes (au moins 2) de vérification des résultats dans l'étude.
- Adaptive
 - évalue les réactions des patients à un médicament dès le début de l'essai clinique et modifie le processus en accord avec ces conclusions.
 - le processus d'adaptation continue au long du processus.
 - les modifications peuvent inclure le dosage, la taille de l'échantillon, essai de médicament soumis à des critères de sélection des patients et la combinaison «cocktail».

24

24

Types de ERC

En fonction de la **conception (design)**

■ Cluster (en grappes) – par l'extraction aléatoire des clusters d'une population.

- Un cluster peut être:
 - un hôpitaux,
 - un cabinet d'un médecin,

25

25

Types de ERC

En fonction de la **conception (design)**

■ Factorielle - chaque sujet va recevoir une combinaison d'interventions

□ résultant par exemple 4 groupes:

- le premier groupe a reçu un traitement A et traitement B
- le second reçoit un traitement A et placebo B
- le troisième reçoit le traitement B et placebo A
- le quatrième reçoit placebo A et placebo B

Cette conception est utile de connaître l'effet de chaque médicament, et l'effet de l'interaction entre les deux médicaments: synergie ou antagonisme.

26

26

Types de ERC

■ Selon l'objectif

□ efficacité / explicatif

- essai réalisé dans des **conditions restrictives tendant à la situation idéale** dans laquelle les **patients sont suivis** pour voir s'ils ont **pris correctement** la dose complète du médicament

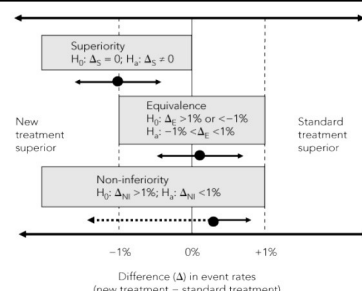
□ efficacité / pragmatique

- essai réalisé dans des **conditions semblables à celles de la pratique clinique** actuelle, avec les patients sélectionnés d'une manière moins stricte
- cet étude peut fournir des informations qui peuvent être des **recommandations pour l'utilisation dans la pratique**
- est mieux pour généraliser les résultats

27

27

Types de ERC



H_0 = null hypothesis; H_A = alternative hypothesis; Δ = difference in event rates between new and standard treatments; S = Δ in superiority trials; E = Δ in equivalence trials; NI = Δ in non-inferiority trials.
 *Testing for non-inferiority is in one direction only – even if superiority exists (dashed arrow), it is not the hypothesis being tested.

MJA 2009;139(6):326-330

■ Selon l'hypothèse

□ de supériorité

- hypothèse est que le traitement A est supérieur statistiquement à un traitement B
- on utilise des analyses ITT (intention à traiter – en anglais intention to treat)

□ de non -infériorité

- hypothèse est que l'intervention est au moins aussi bonne par rapport à une autre intervention de référence
- (on utilise des analyses intention à traiter **avec** per protocole)

□ d'équivalence

- hypothèse est que les résultats de deux interventions / traitements sont similaires

<https://www.slideshare.net/klauson/superiority-trials-versus-noninferiority-trials-to-demonstrate-effectiveness-3rd-antifibrotic-summit>

28

28

Types de ERC

■ Selon l'hypothèse – quand on va lire des articles on peut les identifier par:

- de supériorité
 - d'habitude on ne trouve pas le mot supériorité dans l'article.
 - on peut le déduire par l'absence des mots :
 - non-infériorité,
 - équivalence,
 - ou la spécification
 - de la marge de non-infériorité,
 - ou la marge de non équivalence
- de non -infériorité
 - on peut le déduire par la présence des mots :
 - non-infériorité,
 - et la spécification de la marge de non-infériorité (Obligatoire)
- d'équivalence
 - on peut le déduire par la présence des mots :
 - équivalence,
 - ou la spécification la marge de non équivalence

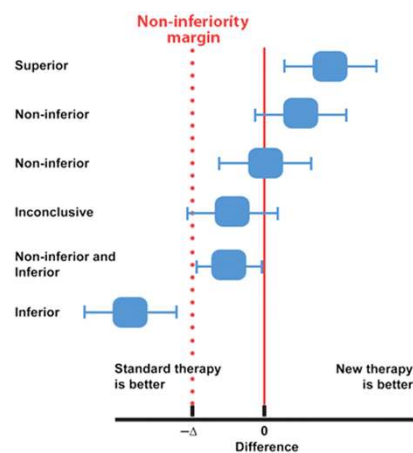
29

29

Types de ERC

■ Selon l'hypothèse

- de non -infériorité
- On l'identifie si l'étude présente la limite de non-inferiorite prédéfinie avant l'étude



<https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/11/1318/548951>

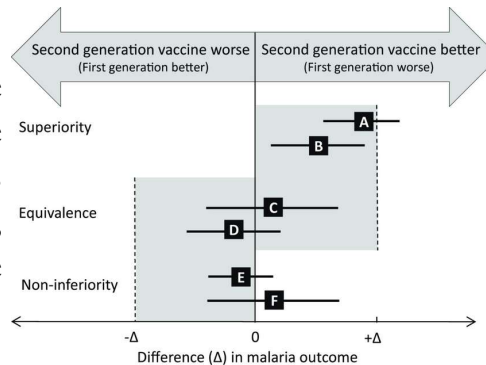
30

30

Types de ERC

■ Selon l'hypothèse

- de supériorité
- On l'identifie si l'étude ne présente pas la limite de non-inferiorité, et les limites d'équivalence, ou il se présente comme une étude de supériorité



https://www.researchgate.net/figure/Simultaneous-testing-for-noninferiority-and-superiority_fig4_6442516

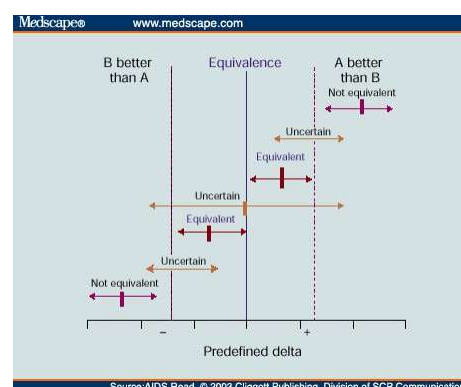
31

31

Types de ERC

■ Selon l'hypothèse

- d'équivalence
- On l'identifie si l'étude présente les limites d'équivalence prédéfinie avant l'étude



https://www.medscape.com/viewarticle/451677_6

32

32

Types de ERC

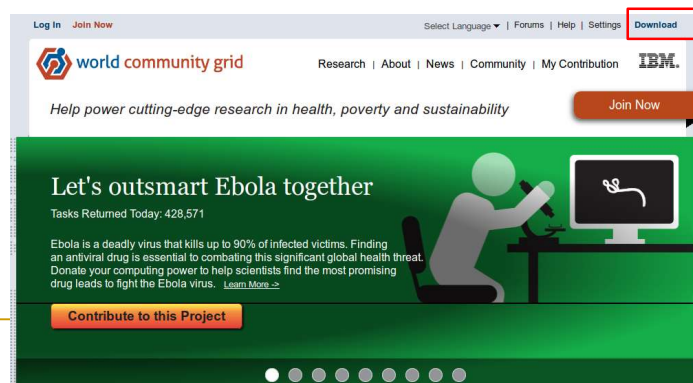
- En fonction du stade/**phase** de développement d'un médicament, après les **études sur les animaux**
- Avant les études sur les animaux il y a:
 1. Etudes dans le **laboratoire (in vitro)**
 - Dans le tube
 - Cultures des cellules, ...
 2. Etudes des simulations sur les **ordinateurs (in silico)**
 - www.worldcommunitygrid.org - vous pouvez télécharger un logiciel pour aider la recherche des médicaments dans VIH, malaria, Ebola, cancer
 - ❑ C'est un économiseur d'écran – il travaille quand vous ne travaillez pas
 - ❑ Vous pouvez préciser combien du puissance du processeur a utiliser

33

33

Types de ERC

- ❑ Etudes des simulations sur les **ordinateurs (in silico)**
 - www.worldcommunitygrid.org -
 - ❑ Vous pouvez créer une compte sur le site, téléchargez le logiciel et l'installer. Puis précisez les options, et il va faire tout le travail.



34

34

Types de ERC

- ▣ Etudes des simulations sur les **ordinateurs** (**in silico**)

Log In Join Now Select Language Forums Help Settings Download

world community grid Research About News Community My Contribution IBM

Community: Global Statistic

Global Statistic Global Statistic History

By Project By Geography By Team By Member Decade of Discovery

Global Statistics

Statistics Last Updated: 4/8/15 12:06:02 (UTC) [5 hour(s) ago]

Totals:

Members	694,179
Devices	2,991,462
Total Run Time	1,077,695 years
Points Generated	1,217,706,909,419
Results Returned	2,341,292,260

Averages:

Run Time Per Calendar Day (y:d:h:m:s)	279:256:13:23:15
Run Time Per Result (y:d:h:m:s)	0:000:04:01:56
Points Per Hour of Run Time	128.99
Points Per Calendar Day	316,041,243.04
Points Per Result	520.10
Results Per Calendar Day	607,654.36

Yesterday:

Total Run Time (y:d:h:m:s)	499:226:12:15:26
Points Generated	762,044,306
Results Returned	1,624,055

35

Types de ERC

- Les études sur les **animaux** :
 - Sur plusieurs espèces
 - Ils vérifient
 - ▣ L'efficacité
 - ▣ la présence de la toxicité
 - Aigue
 - Chronique (teratogenicite, mutagenicite)

36

36

Types de ERC

- En fonction du stade/**phase** de développement d'un médicament sur les êtres humains il y a 4 phases
 - **Phase I** de l'utilisation du médicament chez les humains.
 - évaluation de la **sécurité** (observation des effets secondaires graves ou moins grave)
 - établir le **dosage** de l'administration des médicaments
 - sur un **petit nombre des sujets** (jusqu' a 30) sains ou malades en phase terminale, durée approximative 1 an
 - les sujets **introduits** d'une manière **successive** (pas dans le même temps – pour se protéger des effets toxique sur plusieurs sujets a la fois)
 - il y a **parfois** des **études d'escalassions de dose** – on augmente la dose jusqu'à l'apparition des effets toxiques réversibles ou on s'arrête
 - **on peut:**
 - observer même des **effets thérapeutiques** (ce n'est pas le but du phase)
 - établir les doses pour la phase II
 - ~~il y a des études de l'évaluation de ADME (l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion de la substance)~~

37

37

Types de ERC

- **Phase II**
 - L'évaluation **initiale de l'efficacité** du médicament.
 - s'il est suffisamment utile on va procéder a la phase III pour confirmer ces observations (ou non)
 - des **études comparatifs parfois sans aveugle, avec le traitement standard**
 - sur un **petit nombre de sujets malades** (plusieurs dizaines – 30 -> 150), durée approximative 2 années
 - on **continue d'observer** l'apparition d'autres **effets indésirables**, parfois non observées dans la première phase (courte, nombre réduit de sujets)
 - on évalue la **pharmacodynamie** et la **pharmacocinétique**
 - on **détermine la** posologie (la **dose optimale**) du produit
 - ou des études avec différent doses, et/ou fréquences différentes des doses
 - on peut distinguer deux phases
 - II A – évaluer le réponse en fonction de la dose, le type du patient qui réponds, la fréquence des doses, efficacité, toxicité
 - II B – des essais contrôlés pour évaluer d' une manière rigoureuse l' efficacité et toxicité,

38

38

Types de ERC

- En fonction du stade/**phase** de développement d'un médicament
 - **de phase III**
 - étude **confirmatoire**.
 - **évaluer si le médicament est vraiment efficace**, en comparant avec un placebo ou avec traitements existants de référence.
 - des **études randomisées contrôlées** en aveugle (d'habitude, si c'est possible)
 - faits sur un **grand nombre de sujets** (plusieurs milliers).
 - on **continue de suivre des effets indésirables**.
 - **si elle se termine bien, le médicament peut être approuvé par les agences nationales pour l'utilisation du produit sur le marché** (après l'autorisation de mise sur le marché)

39

39

Types de ERC

- En fonction du stade/**phase** de développement d'un médicament
 - **Phase IV** (phase de pharmacovigilance / post-commercialisation après la sortie (d'approbation) sur le marché.
 - **après la mise sur le marché** du médicament
 - on continue **d'évaluer le médicament**
 - **pour identifier autres risques** (à long terme) (**le but principal** de la phase IV), parfois très rare, possiblement très graves qui peuvent déterminer la rétraction du médicament du marché
 - **dans différentes populations**,
 - ou pour **d'autres buts** – des études comparatifs similaires au phase III
 - ou même d'autres avantages du médicament,
 - Les études peuvent après, changer l'utilisation pour des résultats optimaux (par exemple, modification de la posologie-dosage)

40

40

L'essai clinique randomisé (ECR)

■ Les **problèmes éthiques**

- expérimenter sur les humains (consentement informé)
- on ne peut pas utiliser placebo si il y a une médicament prouvée qui marche dans la maladie d'intérêt
- La problème d'equipoise – on peut commencer une essai randomise contrôlée si il y a une incertitude suffisante entre les traitements a comparer (s'il n y a pas incertitudes les risques pour les patients ne sont pas soutenues)

■ Problèmes de **coûts** (financiers, temps, énergie, etc.)

41

41

Principes méthodologiques d'un ECR

1. Enregistrer le protocole de recherche dans des bases des données des ECRs – clinicaltrials.gov
2. Définition exacte du
 1. le raison de réaliser l'étude
 2. but de la recherche
3. Les méthodes
 1. Le design/ schéma (groupes parallèles/croise, factoriel, adaptive, séquentiel, rapport d'allocation)
 - la population accessible (le place ou on fait l'étude= hopitales, ...)
 - l'échantillon et sa sélection
 - (taille de l'échantillon, avec sa détermination / critères d'inclusion / exclusion)
 - les critères de jugement principale et secondaires, quand ils ont été évaluées, et la technique d'observation. Préciser si les critères ont change depuis le début de l'étude, et pourquoi.
 - les interventions – quand ils ont été faites, et comment, posologie
 - des analyses intermediaries, fixees a priori

42

42

Principes méthodologiques d'un ERC

■ Préciser:

- **Randomisation** (la sélection par hasard) – description de la méthode, simple/ stratifié / minimisation / par blocs (taille égale ou non) / centralisé
- **Allocation cachée** (enveloppes numérotées ou allocation téléphonique ou par email/web centralisée).
- **qui a générée la séquence d'allocation, qui c'est occupé avec l' enrôlement des participants et qui a assigné les participants à leur groupe**
- **Cécité** (aveugle)

43

43

Principes méthodologiques d'un ERC

- Présenter la diagramme de flux (flow chart)
 - Participants randomisés/ perdues de vue / suivant le protocole ou non/qui ont reçu le traitement/ combien ont été évalués / les exclus – les motifs
- Recrutement – la période, raisons pour arrêter l' étude dans certaines situations
- Présenter les caractéristiques démographiques et cliniques de chaque groupe à l'inclusion
- Présenter les résultats avec estimateur ponctuel et intervalle de confiance 95%, présenter les résultats pour chaque groupe. Montrer des indicateurs absolues et relatifs
- Analyses supplémentaires (sous-groupes, analyses ajustées, analyses stratifiées, évaluation de l'interaction, des analyses exploratoires, limitation des erreurs avec des analyses multiples)
- Analyse des effets secondaires et événements indésirables
- Analyse intention à traiter, et/ ou per protocole .

44

44

Principes méthodologiques d'un ECR

Comment on peut réduire les biais dans le ERC

■ Réduire le biais de sélection

- Les groupes doit être similaires/comparables initialement
- On peut l'assurer avec un randomisation bien faite (tirage au sort, et mieux stratifiée par centre) imprédictible (par blocks de grand taille, et de taille différente), avec allocation cachée (clause d'ignorance – allocation concealment en anglais)
- On peut le vérifier avec le tableau avec les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion (sans différences cliniques majeures)

45

45

Principes méthodologiques d'un ECR

Comment on peut réduire les biais dans le ERC

■ Réduire Le biais de suivi

- Les groupes doit être suivies de même manière

■ Réduire Le biais de mesure (d' évaluation)

- Les groupes doit être observées/ mesurées dans la même manière
- On peut l'assurer avec le double aveugle
- Si l' étude est ouvert/simple aveugle on peut essaie de l'assurer
 - Des critères objectifs – le décès
 - L' évaluation du critère de jugement principal par une comité indépendant en aveugle du traitement
 - Le chercheur qui évalue le patient doit être différent de celui qui traite le patient

46

46

Principes méthodologiques d'un ECR

Comment on peut réduire les biais dans le ERC

■ Réduire Le biais de confusion, et de mesure

- **Randomisation et allocation cachée**, plus on peut l'assurer avec l'utilisation d'un group de contrôle soit placebo soit un intervention de référence. On ne doit pas utiliser aucun group, ou un group historique ou géographiquement différent.

■ Réduire le biais d' attrition

- On doit limiter la situation des perdues de vue – pour qui on peut pas mesurer le critère de jugement principal – sujets qui ne peuvent pas être analysées.
- Si le nombre des perdues de vue est grand – ca peut induire ce biais
- C'est encore plus problématique si la perte de vue est inégale entre les groups d'intervention

47

47

Principes méthodologiques d'un ECR

Comment on peut réduire les biais dans le ERC

■ Réduire Le biais détermine par la manque d' adhérence au protocole (ne prend pas la dose, prend l'autre médicament, ...), mais pour lesquels on a le critère de jugement.

- On peut le réduire avec l'analyse intention a traiter (dans les études avec hypothèse de supériorité), qui aussi est proche a la réalité – a la pratique courante.
- Pour les études avec hypothèse de non infériorité on utilise l'analyse per Protocol qui est plus sensible et moins biaisée, mais moins proche a la pratique courante (l'analyse intention a traiter diminue les différences). En réalité on fait les deux.

48

48

Evaluation de la validité interne de l'étude avec Cochrane Risk of Bias tool 1

■ Pour les études de type essai randomisé contrôlé

- **Biais de sélection.**
 - Est-ce que la génération de **séquences aléatoires**, était vraiment aléatoire
 - Est-ce que l'**allocation cachée** a été faite
- **Biais de performance.**
 - **Aveuglement des participants** (patients) et **du personnel** (médecins)
- **Biais de détection.**
 - **Mise en aveugle de l'évaluation des résultats** (chercheurs qui évaluent les résultats)
- **Biais d'attrition.**
 - Données sur les résultats incomplètes
 - La **perte de plus de 20% des sujets**, ou la **perte des sujets est inégale entre les exposées et les non exposées**
 - La **manque d'utilisation de l'analyse intention à traiter** pour les études de supériorité
- **Biais du report.**
 - Rapports sélectifs des certaines critères de jugement (qui sont différents des critères de jugement écrites dans le protocole de recherche, publiée avant le commencement de l'étude).
- **Autre biais.**
 - Autres sources de biais.
 - Le **temps de suivi des patients a été suffisante** pour que l'objectif (le critère de jugement [eg. La guérison]) peut arriver

49

49

Tests statistiques pour le tableau de contingence des études thérapeutiques

■ Pour montrer l'existence de la différence entre les deux interventions thérapeutiques du point de vue des critères de jugement binaires/dichotomiques

- Etude sans appariement (matching – anglais)
 - Test **Chi deux**
 - Si **<20%** des cellules du tableau théorique (attendue) ont des valeurs **< 5**, ou une cellule a des valeurs 1 ou 0.
 - Test **Fisher exact**
 - Si **>20%** des cellules du tableau théorique (attendue) ont des valeurs **< 5**

50

50

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Le tableau de contingence des études thérapeutiques

E⁺ - une évènement – le critère de jugement principal

ou secondaire [négatif (décès, perte d'un implant, infarctus...)] Parfois il peut être positif

E⁻ - l'absence de l'évènement

T⁺ - la nouvelle intervention (l' **Expérimente**)

T⁻ - la intervention de **Contrôle** (standard/placebo...)

	E ⁺	E ⁻	
T ⁺ (E)	a	b	ne ⁺
T ⁻ (C)	c	d	ne ⁻
	nr ⁺	nr ⁻	N

Les définitions et interprétations statistiques et formules des indicateurs médicales thérapeutiques

REE = $p(R+ | T+)$ – le rapport des évènements dans le groupe expérimental

Le taux des évènements pour les ceux qui ont reçu l'experiment
(nouveau traitement)

REC = $p(R+ | T-)$ – le rapport des évènements dans le groupe de contrôle

Le taux des évènements pour le control
(placebo/traitement de référence)

RAR = $| REE - REC |$

Réduction absolue du risque – Le pourcentage des évènements prévenues par le traitement compare a le control

51

51

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Les définitions et interprétations statistiques et formules des indicateurs médicaux thérapeutiques

RRR = $| REE - REC | / REC$

Réduction relatif du risque

RR = REE / REC

Risque relatif – combien des fois l'évènement est plus probable dans le group avec le nouveau traitement compare a le traitement de control

NNT = $1 / ARR$

Nombre nécessaire a traiter – combien des sujets doit être traitées avec le nouveau traitement pour prévenir un évènement compare au placebo

OR = $(a*d) / (b*c)$

Odds ratio – le taux de la chance - combien des fois il y a plus de chance d'avoir l'évènement dans le group avec le nouveau traitement compare a le traitement de control

52

52

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Les définitions et interprétations statistiques et formules des indicateurs médicaux thérapeutiques

NNH = 1/ARR

NNH = (number needed to harm – en anglais – **nombre nécessaire a nuire**) le nombre de patients qui doivent être traités avec le traitement expérimental en vue pour un patient de avoir **un effet négative du traitement – réaction secondaire** (réaction allergique)
= 1/ARR

53

53

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Exemples des indicateurs médicaux thérapeutiques

Exemple: Parmi 200 sujets qui ont reçu un nouveau médicament A pour le cancer de levre, a 5 années 40 ont decedee. Parmi 200 sujets qui ont reçu un médicament standard B pour le cancer de levre, a 5 années 80 ont decedee.

Depuis ces informations on peut creer le tableau de contingence:

Calculs et interpretation:

	E ⁺	E ⁻	
T ⁺ (A)	40	160	200
T ⁻ (B)	80	120	200
	120	280	400

REE = 40/200 = 0,2 = 20% (20% des sujets avec cancer qui ont reçu le médicament A ont decedee a 5 années)

REC = 80/200 = 0,4 = 40% (40% des sujets avec cancer qui ont reçu le médicament B ont decedee a 5 années)

54

54

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Exemples des indicateurs médicaux thérapeutiques

RAR = $|20\% - 40\%| = 20\%$ (il y a 20% plus des décès dans le group traitée avec le médicament B que dans le group traitée avec le médicament A a 5 années pour les sujets avec un cancer de lèvre)

RRR = $|20\% - 40\%| / 40\% = 20\% / 40\% = 0,5 = 50\%$

il y a 50% **réduction relatif du risque** de décès avec le médicament A par rapport a le médicament B a 5 années pour les sujets avec un cancer de lèvre

55

55

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Exemples des indicateurs médicaux thérapeutiques

RR = $20\% / 40\% = 0,5$ (il y a 0,5 fois « plus » de risque de décès dans le group traitée avec le médicament A que dans le group traitée avec le médicament B a 5 années pour les sujets avec un cancer de lèvre.

Parce que 0,5 est < 1 , en effet ca dis que le risque est plus grand dans le group traitée avec le médicament B).

Si on inverse le RR, donc $1/RR = 1/0,5 = 2$, on peut dire que il y a 2 **fois** « plus » de risque de décès dans le group traitée avec le médicament B que dans le group traitée avec le médicament A a 5 années pour les sujets avec un cancer de lèvre

56

56

Quantificateurs de l'efficacité du traitement:

Exemples des indicateurs médicaux thérapeutiques

NNT = $1/20\% = 1/0,20 = 5$ (5 sujets doit être traitées avec le traitement A pour prévenir un décès compare au traitement B)

NNH = 22, d'avoir une hémorragie gastrique pour aspirine de 30 mg utilisée pour la prévention de l'infarctus. On doit traiter 22 patients avec aspirine de 30 mg utilisée pour la prévention de l'infarctus, pour que un va avoir une hémorragie gastrique

OR = $(40 \times 120) \div (80 \times 160) = 0,38$ il y a 0,38 fois « plus » de chance de décès dans le group traitée avec le médicament A que dans le group traitée avec le médicament B a 5 années pour les sujets avec un cancer de lèvre.

Parce que $OR < 1 \Rightarrow$ il y a moins de chance dans le group A.

Si on inverse le OR, donc $1/OR = 1/0,38 = 2,63$, on peut dire que il y a 2,63 fois « plus » de chance de décès dans le group traitée avec le médicament B que dans le group traitée avec le médicament A a 5 années pour les sujets avec un cancer de lèvre

57

57

Indicateurs calculables dans un tableau de contingence en fonction de la collection des données:

■ Calculs possibles en fonction du type de collection des données pour les études thérapeutiques

- un seul group: échantillon représentatif / une serie consecutif des cas/ une serie des cas (si l'étude est un essai randomise controlee on peut faire tout calcul)
 - Fréquence de l'évènement
 - Fréquence du traitement
 - REE, REC, RAR (ARR), NNT, NNH, RR, RRR, OR
- exposés - non exposés (ne sont pas fréquents)
 - Calculs sur des lignes:
 - REE, REC, RAR (ARR), NNT, NNH, RR, RRR, OR
- cas-témoins (ne sont pas fréquents)
 - Calculs sur des colonnes:
 - OR

58

58

Indicateurs de quantification l'importance de différence entre les interventions (traitements), en fonction de la collection des données:

■ Calculs possibles en fonction du type de collection des données pour les études thérapeutiques

- ❑ un seul group: **échantillon représentatif / une serie consecutif des cas/ une serie des cas** (si l'étude est un essai randomise controlee on peut faire tout calcul)
 - **RAR (ARR), NNT, NNH, RR, RRR, OR**
- ❑ **exposés - non exposés** (ne sont pas fréquents)
 - Calculs sur des lignes:
 - ❑ **RAR (ARR), NNT, NNH, RR, RRR, OR**
- ❑ **cas-témoins** (ne sont pas fréquents)
 - Calculs sur des colonnes:
 - ❑ **OR**

59

59

ERC idéal

Plus simple, moins coûteux, plus efficace:

- ❑ contrôlé
- ❑ randomisé
- ❑ en double aveugle
- ❑ aux groupes parallèles

60

60

Interpreter si le resultat est statistiquement significative ($p < 0,05$) en regardant l'intervalle de confiance

- l'intervalle de confiance indique si le résultat est statistiquement significative
 - Si la valeur correspondante a l'hypothèse nulle du test statistique est en dehors de l'intervalle de confiance – l'hypothèse nulle est rejeté, et l'hypothèse alternative est acceptée. Donc $p < 0,05$. Donc résultat statistiquement significatif
 - Si la valeur correspondante a l'hypothèse nulle du test statistique est dans l'intérieur l'intervalle de confiance – l'hypothèse nulle n'est pas rejeté mais elle n'est pas acceptée!). Donc $p > 0,05$

61

61

Interpreter si le resultat est statistiquement significative ($p < 0,05$) en regardant l'intervalle de confiance

- **Pour des indicateurs de type taux (RR, OR)**
 - L'hypothèse nulle: il n'y a pas de différence entre les groups
 - RR – risque relatif ($= RIE/RIN$): RIE = RIN (risque des exposées est égale a le risque des non exposées) $\Rightarrow RR = 1$
 - OR – odds ratio ($= OE/ON$) – le taux de la chance: OE = ON (la chance des exposées est égale a le chance des non exposées) $\Rightarrow OR = 1$
 - L'hypothèse alternative: il y a une différence entre les groups $\neq 1$

62

62

Interpreter si le resultat est statistiquement significative ($p < 0,05$) en regardant l'intervalle de confiance

- Pour des indicateurs de type taux (RR, OR)
 - IC 95% de RR de 2,3 a 5
 - Si la valeur correspondante a l'hypothèse nulle ($RR = 1$) du test statistique est en dehors de l'intervalle de confiance – l'hypothèse nulle est rejeté, et l'hypothèse alternative est acceptée. Donc $p < 0,05$
 - IC 95% de OR de 0.4 a 0.9
 - Si la valeur correspondante a l'hypothèse nulle ($OR = 1$) du test statistique est en dehors de l'intervalle de confiance – l'hypothèse nulle est rejeté, et l'hypothèse alternative est acceptée. Donc $p < 0,05$

63

63

Interpreter si le resultat est statistiquement significative ($p < 0,05$) en regardant l'intervalle de confiance

- Pour des indicateurs de type différence des pourcentages (RAR ou ARR en anglais)
 - RAR – réduction absolue du risque (=REE-REC): REE = REC (le risque de l'évènement des pour ceux qui ont reçu le traitement expérimental est égale a le risque de l'évènement pour ceux qui ont reçu le traitement de control) => $RAR = 0$
 - L'hypothèse alternative: il y a une différence entre les groups $\neq 0$

64

64

Interpreter si le resultat est statistiquement significative ($p < 0,05$) en regardant l'intervalle de confiance

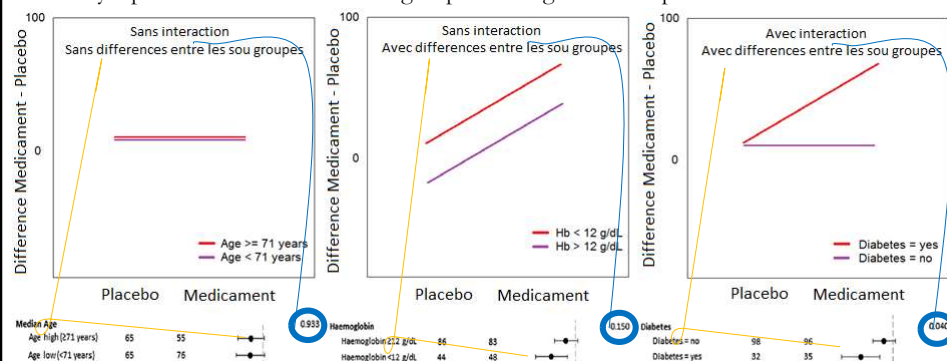
- Pour des indicateurs de type différence des pourcentages (RAR ou ARR en anglais)
 - IC 95% de RAR de 5% a 45%
 - Si la valeur correspondante a l' hypothèse nulle (RAR = 0%) du test statistique est en dehors de l'intervalle de confiance – l' hypothèse nulle est rejeté, et l' hypothèse alternative est acceptée. Donc $p < 0,05$

65

65

Interpreter les interactions entre les variables

- L'interaction est quand l'effet d'un seul facteur (médicament contre placebo) par rapport au résultat - la différence est différente entre les niveaux d'un autre facteur (la variable du sous-groupe)
- S'il n'y a pas d'interaction, les lignes seront parallèles
- S'il y a interaction, les lignes se croisent
- S'il y a des différences entre les groupes, les lignes seront éloignées les unes des autres
- S'il n'y a pas de différences entre les groupes - les lignes seront proches



- Image stylisée
Le cercle bleue indique la valeur du p du test statistique pour l'interaction

66

Exemple article - MD

[J Dent Res](#). 2011 Dec;90(12):1405-10. doi: 10.1177/0022034511422064. Epub 2011 Sep 15.

Sealing caries in primary molars: randomized control trial, 5-year results.

[Innes NP¹](#), [Evans DJ](#), [Stirrups DR](#).

The Hall Technique (HT) is a method for managing carious primary molars. Decay is sealed under pre-formed metal crowns without any caries removal, tooth preparation, or local anesthesia. The aim of this study was to compare HT clinical/radiographic failure rates with General Dental Practitioners' (GDPs) standard (control) restorations. We conducted a split-mouth, randomized control trial (132 children, aged 3-10 yrs, GDPs n = 17) in Scotland. There were 264 study teeth with initial lesions, 42% of which were radiographically > half-way into dentin, and 67% of which had Class II restorations. Teeth were randomized to HT (intervention) or GDPs' usual treatment (control). Annual clinical/radiographic follow-up data were recorded. Ninety-one patients (69%) had 48 months' minimum follow-up. At 60 months, **'Major' failures** (irreversible pulpitis, loss of vitality, abscess, or unrestorable tooth) were recorded: **HT, 3 (3%); control restorations, 15 (16.5%)** (p = 0.000488; **NNT 8**); and 'Minor' failures (reversible pulpitis, restoration loss/wear/fracture; or secondary caries): HT, 4 (5%); control restorations, 38 (42%) (p < 0.000001; NNT 3). Overall, there were follow-up data for 130 patients (2-60 mos): 'Major' failures: HT, 3 (2%); control restorations, 22 (17%) (p = 0.000004; NNT 7); and 'Minor' failures, HT, 7 (5%); control restorations, 60 (46%) (p < 0.000001; NNT 3). Sealing in caries by the Hall Technique statistically, and clinically, significantly outperformed GDPs' standard restorations in the long term (Trial registration no. ISRCTN 47267892).

67

67

Exemple article - MG

[Br J Anaesth](#). 2010 Mar;104(3):305-12. doi: 10.1093/bja/aeq003.

Available from: <http://bja.oxfordjournals.org/content/104/3/305.full>

To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial.

[Oscarsson A¹](#), [Gupta A](#), [Fredrikson M](#), [Järhult J](#), [Nyström M](#), [Pettersson E](#), [Darvish B](#), [Krook H](#), [Swahn E](#), [Eintrei C](#).

BACKGROUND: Major adverse cardiac events (MACEs) are a common cause of death after non-cardiac surgery. Despite evidence for the benefit of aspirin for secondary prevention, it is often discontinued in the perioperative period due to the risk of bleeding.

METHODS: We conducted a **randomized, double-blind, placebo-controlled trial** in order to compare the effect of **low-dose aspirin** with that of **placebo** on myocardial damage, cardiovascular, and bleeding complications **in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery**. Aspirin (75 mg) or placebo was given 7 days before surgery and continued until the third postoperative day. Patients were **followed up for 30 days** after surgery.

RESULTS: A total of 220 patients were enrolled, 109 patients received aspirin and 111 received placebo. Four patients (3.7%) in the aspirin group and 10 patients (9.0%) in the placebo group had elevated troponin T levels in the postoperative period (P=0.10). Twelve patients (5.4%) had an MACE during the first 30 postoperative days. Two of these patients (1.8%) were in the aspirin group and 10 patients (9.0%) were in the placebo group (P=0.02). Treatment with aspirin resulted in a **7.2% absolute risk reduction [95% confidence interval (CI), 1.3-13%]** for postoperative MACE. **The relative risk reduction was 80% (95% CI, 9.2-95%). Numbers needed to treat were 14 (95% CI, 7.6-78).** No significant differences in bleeding complications were seen between the two groups.

CONCLUSIONS: In high-risk patients undergoing non-cardiac surgery, perioperative aspirin reduced the risk of MACE without increasing bleeding complications. However, the study was not powered to evaluate bleeding complications.

68

68

Notions étudiées dans le cours

- L'essai clinique (Sans contrôle/ avec contrôle (hystérique, avant-après, ici ailleurs, randomisée))
- Essai clinique randomisée contrôlée
 - Les caractéristiques, définitions les plus importantes (l'essai, randomisation [simple, par stratification, par blocs, par minimisation], allocation cachée [Enveloppes scellées opaques numérotées séquentiellement, ou centralisé], contrôlée, aveugle [ouverte, simple, double], types d'analyse [intention à traiter, per protocole, de sécurité])
 - Types selon:
 - conception (design)
 - objectif
 - l'hypothèse
 - phase (I,II,III,IV)
 - Principes méthodologiques (critère de jugement [principal, secondaires, objectif, subjectif, simple, composée, substitut; comment on peut réduire les biais du ECR; Evaluation de la validité interne de l'étude])
- Tester l'existence de la relation
- Quantification
 - Indicateurs,
 - formules, exemples
 - quand on peut les calculer en fonction de la collection des données
 - interprétation statistique, clinique
 - interprétation des intervalles de confiance + relation avec la valeur p
 - interpréter les interactions entre les variables
- Exemples des études
- Exemples des exercices

69

69

Exemples des questions pour l'examen

- 1) Un essai contrôlé randomisé a été conçu pour évaluer le Retistatin (une nouvelle statine - agent hypocholestérolémiant) comme traitement pour la prévention des événements vasculaires majeurs chez 300 patients avec hypercholestérolémie. L'étude a été réalisée pour confirmer l'effet de Retistatin. L'intérêt de l'étude était de savoir si le Retistatin n'est pas inférieur au Simvastatin (de ne pas avoir une différence plus grande que 2%) dans la prévention des événements vasculaires majeurs. Chaque patient qui participait dans l'étude a été alloué au hasard l'une des deux préparations: Retistatin 80 mg par jour, administrée en une seule dose ou un Simvastatin. L'investigateur a écrit le nom du patient et une code qui correspond à l'une des deux préparations (à réaliser l'allocation), pris depuis des enveloppes opaques numérotées, sans savoir quelle préparation le patient va recevoir. La pharmacie de l'hôpital s'occupant de la concordance code - préparation. Les patients n'ont pas su quelle préparation a été reçue, mais les médecins ont été informés. Les sujets ont été suivis dans des circonstances similaires à des personnes atteintes avec hypercholestérolémie dans les hôpitaux incluses dans l'étude. A la fin de l'étude ils ont utilisé la technique suivante analyse principale pour le critère de jugement principal : les patients qui n'ont pas suivi le traitement indiquée ont été exclues de l'analyse.
- a) domaine de la recherche clinique - description d'un phénomène de la santé
 - b) domaine de la recherche clinique - évaluations des facteurs de risque ou pronostiques
 - c) domaine de la recherche clinique - évaluation d'un test diagnostique
 - d) domaine de la recherche clinique - évaluation d'un abord thérapeutique
 - e) étude descriptive
 - f) étude analytique
 - g) étude observationnelle
 - h) étude expérimentale
 - i) collection des données transversale
 - j) collection des données longitudinale
 - k) collection des données rétrospective
 - l) collection des données prospective
 - m) collection des données cas - témoins
 - n) collection des données exposée - non exposée
 - o) collection des données échantillon représentative
 - p) collection des données exhaustive
 - q) collection des données par échantillonnage
 - r) conception (design) avec groupes parallèles
 - s) conception (design) croisée (cross over)
 - t) conception (design) séquentiel
 - u) conception (design) adaptative
 - v) conception (design) factorielle

Réponse: d, f, h, j, l, o, q, r

70

Exemples des questions pour l'examen

Continuation du scenario:

Le critère de jugement principal thérapeutique a été: la prévention des événements vasculaires majeurs (Infarctus ou accident vasculaire cérébral ou décès du a des causes cardiovasculaires). Les critères de jugement secondaires ont été: l'infarctus, l'AVC, l'accident vasculaire cérébral ischémique, le décès de toute cause. Le critère de jugement principal de sécurité a été tout réaction secondaire grave. Pour ce critère, toutes les sujets qui ont reçu au moins une fois une médicament ont été analysée. Le critère de jugement secondaire de sécurité a été les douleurs musculaires.

Une analyse secondaire a été faite pour évaluer la prévention des événements vasculaires majeurs, mais ils ont analysée les patients dans leur group de randomisation, même s'il n'ont pas suivi la prescription, même s'il n'ont pas pris le médicament, ou ils ont pris l'autre médicament.

2) Pour l'étude antérieur, lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) objectif d'efficacité / explicatif
- b) objectif d'efficience / pragmatique
- c) avec hypothèse de supériorité
- d) avec hypothèse de non -infériorité
- e) avec hypothèse d'équivalence
- f) essai de phase I
- g) essai de phase II
- h) essai de phase III
- i) essai de phase IV
- j) le traitement/intervention a été aléatoire / randomisées
- k) la répartition était caché / assignation/allocation secrète ? (allocation concealment)
- l) Analyse principale était comme « intention de traiter» (intention to treat analysis)
- m) Analyse secondaire était comme « intention de traiter» (intention to treat analysis)
- n) L'analyse principale était de type per-protocol?
- o) L'analyse de sécurité a été mené sur le bon ensemble des sujets
- p) essai ouverte (open label)
- q) essai simple aveugle
- r) essai en double aveugle
- s) l'essai a été contrôlée
- t) le critère de jugement principal a été composite
- u) le critère de jugement principal a été de substitute
- v) le décès de toute cause est une critère objectif
- w) les douleurs musculaires est un critère de jugement subjectif

Réponse: b, d, i, j, k, m, n, o, q, s, t, v

71

Exemples des questions pour l'examen

3) * Dans un essai randomisé contrôlée ils ont comparé un nouveau hypocholestérolémiant A avec un hypocholestérolémiant B pour réduire la fréquence de l'infarctus à des sujets avec hypercholestérolémie. Ils ont suivi les sujets pendant 10 années. Selon les 2000 sujets qui ont reçu le traitement A 50 ont eu un infarctus et selon les 2000 sujets qui ont reçu le traitement B 75 ont eu un infarctus. Calculez le REE.

2,5%

ne peut pas être calculé pour ce type d'étude

3,8%

1,3%

40%

Réponse: a

4) * Dans un essai randomisé contrôlée ils ont comparé un nouveau hypocholestérolémiant A avec un hypocholestérolémiant B pour réduire la fréquence de l'infarctus à des sujets avec hypercholestérolémie. Ils ont suivi les sujets pendant 10 années. Selon les 2000 sujets qui ont reçu le traitement A 50 ont eu un infarctus et selon les 2000 sujets qui ont reçu le traitement B 75 ont eu un infarctus. Calculez la réduction absolue du risque.

1,3%

ne peut pas être calculé pour ce type d'étude

-1,3%

2,5%

80

Réponse: a

72

Exemples des questions pour l'examen

5) * Dans un essai randomisée contrôlé ils ont comparé un nouveau matériel d'obturation des caries A avec un matériel B. Ils ont suivi la perte des obturations pendant 10 années de suivi. Selon les 100 sujets avec caries obturées avec le matériel d'obturation des caries A 15 ont perdu leur obturation et selon les 100 sujets avec caries obturées avec le matériel d'obturation des caries B 25 ont perdu leur obturation. Calculez la réduction absolue du risque et le NNT.

- a) 10,0% et 10
- b) ne peut pas être calculé pour ce type d'étude
- c) -10,0% et -10
- d) 0,6% et 51.6%
- e) 10,0% et 0.111

Réponse: a

6) * Dans un essai randomisée contrôlé ils ont comparé un nouveau matériel d'obturation des caries A avec un matériel B. Ils ont suivi la perte des obturations pendant 10 années de suivi. Selon les 100 sujets avec caries obturées avec le matériel d'obturation des caries A 25 ont perdu leur obturation et selon les 100 sujets avec caries obturées avec le matériel d'obturation des caries B 20 ont perdu leur obturation. Calculez le REE et le REC.

- a) 25,0% et 20,0%
- b) ne peut pas être calculé pour ce type d'étude
- c) 5,0% et 1,25%
- d) 55,6% et 51.6%
- e) 25,0% et 80,0%

Réponse: a

73

Exemples des questions pour l'examen

7) * Dans une étude rétrospective ils ont comparé un nouveau hypocholestérolémiant A avec un hypocholestérolémiant B pour réduire la fréquence de l'infarctus à des sujets avec hypercholestérolémie. La collection des données a été de type cas témoin. Selon les 1000 sujets qui ont reçu le traitement A 50 ont eu un infarctus et selon les 1000 sujets qui ont reçu le traitement B 75 ont eu un infarctus. Calculez le risque relatif.

- a) 2,5%
- b) ne peut pas être calculé pour ce type d'étude
- c) -2,5%
- d) 0,67
- e) 5%

Réponse: b

8) 10 * Dans étude thérapeutique avec une collection des données cas témoin on peut calculer les suivantes indicateurs médicales

- a) NNT
- b) ARR
- c) OR
- d) RR
- e) Aucune de ces indicateurs

Réponse: c

9) Dans une étude thérapeutique avec une collection des données exposée-non exposée on peut calculer les suivantes indicateurs médicales

- a) NNT
- b) ARR
- c) OR
- d) REE
- e) NNH

Réponse: a, b, c, d, e

74

Exemples des questions pour l'examen

10) Dans une étude thérapeutique collection des données échantillon représentatif on peut calculer les suivantes indicateurs médicales

- a) NNT
- b) REE
- c) OR
- d) RR
- e) Aucune de ces indicateurs

Réponse: a, b, c, d

11) Un essai randomisé contrôlé a été réalisée pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant de médicament A avec le placebo. Ils ont obtenu : $RR=0,5$; $OR=0,47$; $REC=0,10$; $ARR(RAR)=0,05$; $NNT=20$. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) Le médicament A est 10% plus bon que le placebo pour réduire le risque des fractures pour les sujets avec ostéoporose
- b) Le médicament A est 5% plus bon que le placebo pour réduire le risque des fractures pour les sujets avec ostéoporose
- c) Le médicament A est 20 fois plus bon que le placebo pour réduire le risque des fractures pour les sujets avec ostéoporose
- d) On doit traiter 20 sujets avec ostéoporose avec le médicament A pour prévenir une fracture compare au placebo
- e) On doit traiter 0,5 sujets avec ostéoporose avec le médicament A pour prévenir une fracture compare au placebo

Réponse: B, d

75

Exemples des questions pour l'examen

12) Un essai randomisé contrôlé a été réalisée pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant de médicament A avec le placebo. Ils ont obtenu : $RR=1,5$; $OR=1,9$; REE (traitée avec le médicament A) $=0,3=30\%$; REC (traitée avec placebo) $=0,20=20\%$. Les fractures sont des problèmes fréquentes. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) il y a 10% plus de risque d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- b) il y a 1,5 fois plus de risque d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- c) il y a 10% plus de chance d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- d) il y a 30% probabilité d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A
- e) il y a 20% probabilité d'avoir des fractures pour ceux avec placebo

Réponse: a, b, d, e

13) Un essai randomisé contrôlé a été réalisée pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant de médicament A avec le placebo. Ils ont obtenu : $RR=0,5$; $OR=0,4$; REE (traitée avec le médicament A) $=0,15=15\%$; REC (traitée avec placebo) $=0,30=30\%$. Les fractures sont des problèmes fréquentes. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ? $RAR=30\%-15\%=15\%$

- a) il y a 15% plus de risque d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- b) il y a moins de risque d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- c) il y a plus de risque d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- d) il y a plus de chance d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo
- e) il y a moins de chance d'avoir des fractures pour ceux traitée avec le médicament A par rapport aux ceux traitée avec placebo

Réponse: b, e

76

Exemples des questions pour l'examen

14) * Dans une étude thérapeutique avec une collection des données cas témoin pour la quantification l'importance de la différence entre les interventions pour diminuer une complication on peut calculer les suivantes indicateurs médicales

- a) REE
- b) RAR
- c) OR
- d) RRR
- e) Aucune de ces indicateurs

Réponse: c

15) * Dans une étude thérapeutique avec une collection des données exposée-non exposée pour la quantification l'importance de la différence entre les interventions pour diminuer une complication on peut calculer les suivantes indicateurs médicales

- a) REE
- b) RAR
- c) OR
- d) RRR
- e) RR

Réponse: b, c, d, e

16) * Dans une étude thérapeutique avec une collection des données échantillon représentative pour la quantification l'importance de la différence entre les interventions pour diminuer une complication on peut calculer les suivantes indicateurs médicales

- a) REC
- b) RAR
- c) OR
- d) NNT
- e) RR

Réponse: b, c, d, e

77

Exemples des questions pour l'examen

17) Vous avez trouvé deux essais randomisés contrôlés sur Pubmed qui ont été réalisés pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant le médicament C avec le médicament D. Ils ont obtenu le suivant OR avec l'intervalle de confiance : étude A : 2 (95% CI 1,15-41), et étude B : 2,9 (95% CI, 2,4 – 15). On considère que les valeurs supérieures à 2 sont cliniquement importantes, et les valeurs inférieures à 1,3 – que ne sont pas cliniquement importants. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) l'étude B a un résultat statistiquement significatif
- b) l'étude A est un nombre plus grand des patients que l'étude B
- c) l'étude A n'a pas un résultat statistiquement significatif
- d) l'estimateur ponctuel d'étude A est 2
- e) l'intervalle de confiance d'étude B est cliniquement important

Réponse: a, d, e

18) Vous avez trouvé deux essais randomisés contrôlés sur Pubmed qui ont été réalisés pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant le médicament C avec le médicament D. Ils ont obtenu le suivant RR avec l'intervalle de confiance : étude A : 2 (95% CI 1,15-41), et étude B : 2,9 (95% CI, 0,7 – 65). On considère que les valeurs supérieures à 2 sont cliniquement importantes, et les valeurs inférieures à 1,3 – que ne sont pas cliniquement importants. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) l'étude A a un résultat statistiquement significatif
- b) l'étude A est un nombre plus grand des patients que l'étude B
- c) l'étude B n'a pas un résultat statistiquement significatif
- d) l'estimateur ponctuel d'étude B est 2,9
- e) l'intervalle de confiance d'étude B cliniquement n'est pas claire

Réponse: a, b, c, d, e

78

Exemples des questions pour l'examen

19) Vous avez trouvé deux essais randomisés contrôlés sur Pubmed qui ont été réalisés pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant le médicament C avec le médicament D. Ils ont obtenu la suivante réduction absolue du risque (RAR) avec l'intervalle de confiance : étude A : 5% (95% CI 4% - 6%), et étude B : 6% (95% CI -2% - 14%). On considère que les valeurs supérieures à 7% sont cliniquement importants, et les valeurs inférieures – que ne sont pas cliniquement importants. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) l'étude B a un résultat statistiquement significatif
- b) l'intervalle de confiance d'étude A cliniquement n'est pas important
- c) l'étude A n'a pas un résultat statistiquement significatif
- d) l'estimateur ponctuel d'étude A est 5%
- e) l'intervalle de confiance d'étude B n'est pas claire cliniquement

Réponse: b, e

20) Vous avez trouvé deux essais randomisés contrôlés sur Pubmed qui ont été réalisés pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant le médicament C avec le médicament D. Ils ont obtenu la suivante réduction absolue du risque (RAR) avec l'intervalle de confiance : étude A : 5% (95% CI 0,5% - 9,5%), et étude B : 6% (95% CI -2% - 14%). On considère que les valeurs supérieures à 7% sont cliniquement importants, et les valeurs inférieures – que ne sont pas cliniquement importants. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) l'intervalle de confiance d'étude A représente ce qui se passe dans la population cible
- b) l'intervalle de confiance d'étude A cliniquement n'est pas important
- c) l'étude A a un résultat statistiquement significatif
- d) la limite inférieure de l'intervalle de confiance d'étude B est -2%
- e) l'intervalle de confiance d'étude B n'est pas une généralisation dans la population cible, mais la situation particulière dans l'étude

Réponse: a, c, d

79

Exemples des questions pour l'examen

21) Un essai randomisé contrôlé a été réalisé pour évaluer la réduction des fractures pour les sujets avec ostéoporose, en comparant le médicament A avec le placebo. Ils ont obtenu : RR=1,5 ; OR=1,9 ; REE (traitée avec le médicament A) =0,3 ; REC (traitée avec placebo) =0,20. Lesquelles des suivantes affirmations sont correctes ?

- a) pour évaluer l'importance clinique de la différence entre le médicament A et le placebo pour diminuer les fractures on a besoin du résultat d'un test statistique
- b) pour évaluer l'importance statistique de la différence entre le médicament A et le placebo pour diminuer les fractures on peut utiliser le résultat d'un test statistique
- c) pour évaluer l'importance statistique de la différence entre le médicament A et le placebo pour diminuer les fractures on peut utiliser la valeur p d'un test statistique
- d) pour évaluer l'importance clinique de la différence entre le médicament A et le placebo pour diminuer les fractures on peut utiliser le RR ou le RRR
- e) pour évaluer l'importance clinique de la différence entre le médicament A et le placebo pour diminuer les fractures on peut utiliser le REE

Réponse: b, c, d

22) L'idéal du critère de jugement principal:

- a) Objectif
- b) Subjectif
- c) Simple
- d) Composite
- e) Surrogate

Réponse: a, c

80

Fin

81