

**Evaluation des méthodes d'analyse appliquées
aux sciences de la vie et de la santé**

Méthodologie des études en santé

Essais cliniques - études épidémiologiques

Frédéric Mauny - 11 octobre 2013

- Introduction
- Essais cliniques
 - principes, règles
 - protocole, ambivalence, insu
 - critère de jugement
- Etudes épidémiologiques
 - objectifs, types d'enquête
 - biais, interprétation
- Conclusion

Principes méthodologiques

- Que veut-on faire ? Définir un objectif précis
- Population - échantillon – sujet La variabilité
- Pour démontrer une différence, assurer la comparabilité des situations
- Inférence statistique et extrapolation
Echantillon / pop. source / pop. cible

Principes éthiques

- Faire la preuve de l'intérêt de conduire l'étude
- Toute personne participante est protégée
- La conduite d'étude est strictement encadrée
- Base du volontariat (*sollicité*) : donner un consentement éclairé
- Droit fondamental de refuser sans aucune conséquence

Les essais cliniques

Contexte

- La recherche biomédicale : « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales », loi du 09 août 2004
- La recherche clinique
 - essais cliniques
 - analyse décisionnelle : test diagnostique (qualité d'une information et aide à la décision)
 - études pronostiques

- Etude permettant de quantifier l'efficacité d'un (nouveau) traitement
 - ... médicament, intervention chirurgicale... ou une stratégie thérapeutique
- Démarche scientifique rigoureuse encadrée par des règles très strictes
- Action de recherche en trois phases :
 - conception
 - déroulement
 - analyse

- Démonstration de l'*efficacité* basée sur la comparaison de l'*effet* constaté entre des groupes
- Le traitement doit être la seule différence entre les groupes
 - approche expérimentale
 - choix du traitement : hasard
 - recueil identique de l'information dans les groupes
- Cette différence doit être significative

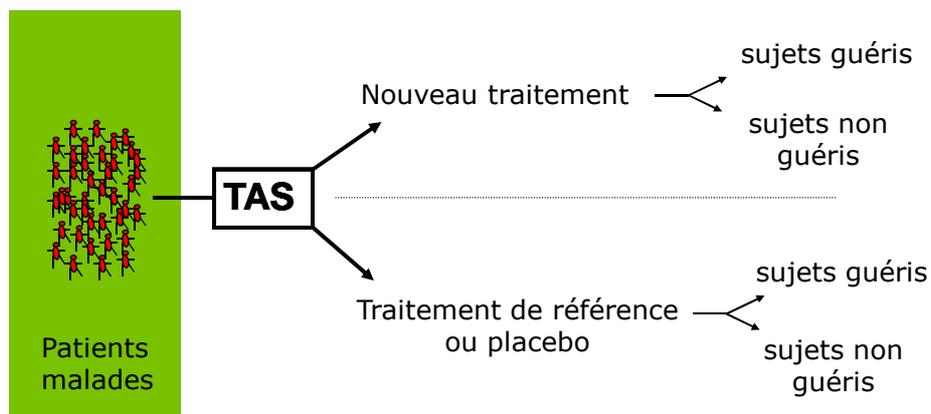
Tuberculose pulmonaire et streptomycine

- Publication en 1948
- Nombreux acteurs dont AB Hill



© Royal Statistical Society

➔ Le premier essai clinique moderne



- Recherche pertinente
- Evaluation du rapport bénéfice/risque
- Moyens en adéquation avec les objectifs
- Menée dans le respect de l'éthique, des bonnes pratiques cliniques et de la législation
 - respect de la personne humaine
 - déontologie
 - secret médical

Législation et éthique

- Obtention du consentement éclairé, libre et écrit
- Information compréhensible sur l'étude
- Aucune obligation de participer
- Possibilité de quitter l'étude à tout moment
- Tout effet indésirable ou grave doit être déclaré

Règles strictes (3)

- Après délivrance d'une autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ex Afssaps*)
Avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP)
- Déclaration du traitement informatisé des données auprès de la CNIL
- Assurance, démarche qualité, audit...

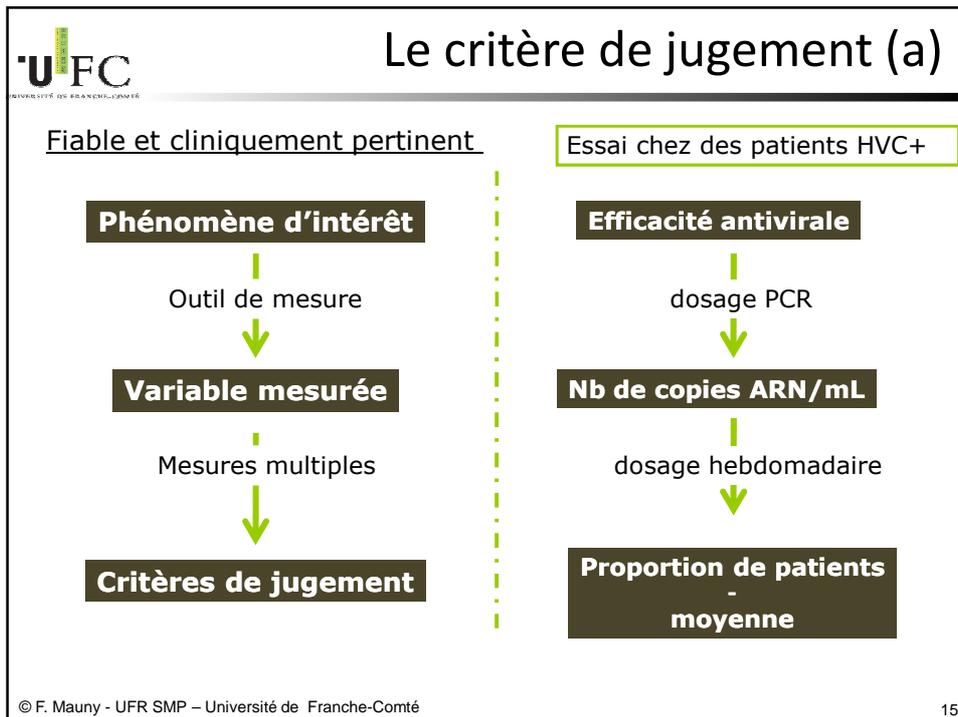
* Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

Le protocole (1)

Obligatoire

- Document décrivant le projet (schéma)
- Justification scientifique → bibliographie
- Objectif(s)
- Critères de jugement principal et secondaire(s)
- .../...





UFC
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Le critère de jugement (b)

- ARN VHC plasmatique
= marqueur de substitution de la maladie
- Exemples de critère de jugement :
 - p_0 patients en réponse virologique précoce
i.e. une diminution $\Rightarrow 2\log_{10}$ après 12 semaines
 - p_0 patients virus indétectable (<20 copies/ml) après 12 ou 16 semaines
 - moyenne de la réduction \log_{10} (nb de copies)

© F. Mauny - UFR SMP – Université de Franche-Comté 16

Obligatoire

- Description précise et détaillée :
 - population cible et échantillonnage
 - Éligibilité : critères d'inclusion, de non inclusion
 - Lieu(x) de mise en œuvre
 - traitements comparés
 - mode d'allocation = garantir la comparabilité des groupes
 - ambivalence
 - randomisation
 - insu

.../...



Principe d'ambivalence

Avant la fin de l'essai, rien n'est démontré



Les patients **peuvent** recevoir indifféremment l'un ou l'autre des TTT



Les patients **doivent**, lors de l'inclusion, pouvoir être affectés indifféremment à l'un ou l'autre des groupes

Ce principe doit être partagé par tous les acteurs de l'essai

- But : **maintenir** la comparabilité des groupes après randomisation
- Secret sur la nature du traitement administré
- Simple ou double aveugle
- Doit pouvoir être levé
- Sans insu: essai ouvert

- Les moyens de l'insu

- Description précise et détaillée .../...
 - prise en charge des patients
 - recueil de données
 - traitement de l'information
 - analyse statistique
 - plan d'analyse déterminé a priori
 - analyse en intention de traité
 - analyse *per protocole*

- Analyse en intension de traiter (ITT)
 - prise en compte la totalité des patients inclus dans l'essai à partir du moment où ils ont été randomisés, même en cas de déviations par rapport au protocole
 - à utiliser pour démontrer une différence +++
- Analyse *per protocole*
 - ne prend en compte que les patients ayant participé à l'essai du début à la fin, suivi strictement conforme au protocole
 - à utiliser pour démontrer une équivalence

- Description précise et détaillée .../...
 - Le nombre de sujets nécessaire
 - déterminé *a priori*
 - dépend des objectifs de l'étude
 - calcul à partir :
 - risque α
 - risque β et puissance de l'étude (1- β)
 - fréquence des évènements
 - importance de la différence attendue

Le protocole (5)

- Description précise et détaillée .../...
 - gestion des évènements indésirables
 - respect de l'éthique, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et de la législation
 - calendrier
 - budget prévisionnel

Les acteurs de l'essai

- Promoteur : personne physique ou morale
- Investigateur principal : coordonnateur
- Investigateurs associés
- Méthodologiste
- Professionnels de santé
- Equipe de gestion de l'essai

- ... et les patients

Le trépied méthodologique de l'essai clinique :

- Le principe de comparaison
- Le principe de « causalité »
- Le principe de « signification »...

Le principe de signification

- Différence d'effet observée non explicable par une fluctuation d'échantillonnage
- Raisonnement statistique aboutissant à un jugement sur la signification statistique de la différence observée
- Porter un jugement avec un risque connu et consenti d'erreur

Le trépied méthodologique de l'essai clinique :

- Le principe de comparaison
- Le principe de « causalité »
- Le principe de « signification »

... dans le respect du droit des patients et plus généralement de la personne humaine

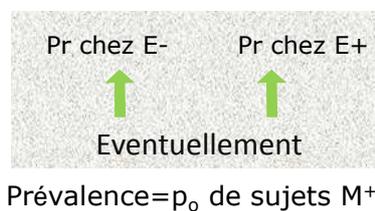
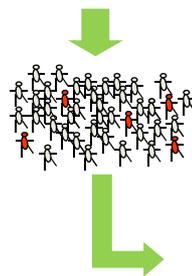
Les études épidémiologiques

Trois objectifs

- **Décrire** l'état de santé d'une population
- **Analyser** la relation entre une exposition (E) et un évènement de santé (M)
- **Evaluer** l'efficacité/impact d'une action de santé

Enquête transversale

Instant t



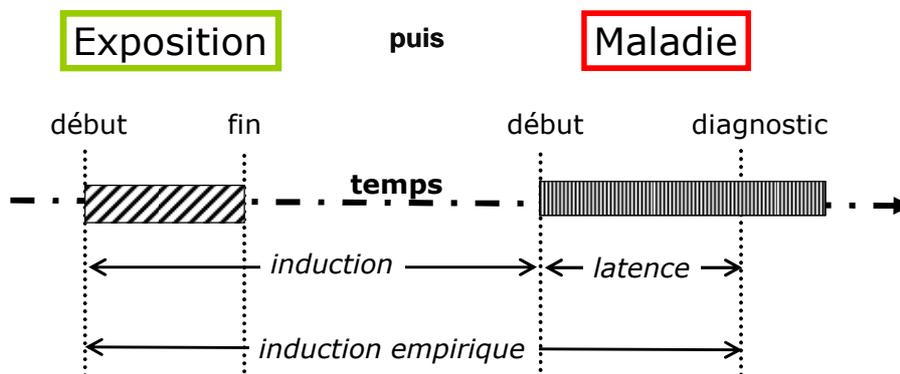
..... **temps** →

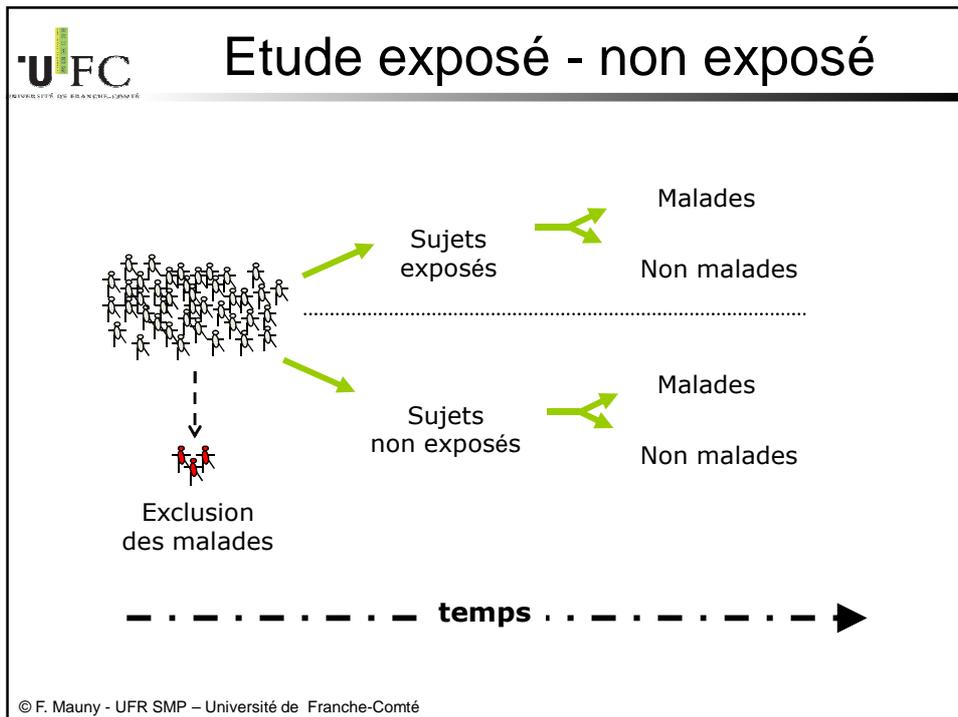
Démarche étude analytique

- Constituer les groupes
- Recueil de données appropriées
- Déterminer l'existence d'un lien statistique entre E et M
- Quantifier ce lien
- Estimer sa précision
- Discuter la signification causale
- Estimer l'impact de E sur M

➔ Rédaction d'un protocole de recherche

Le temps dans la relation E - M





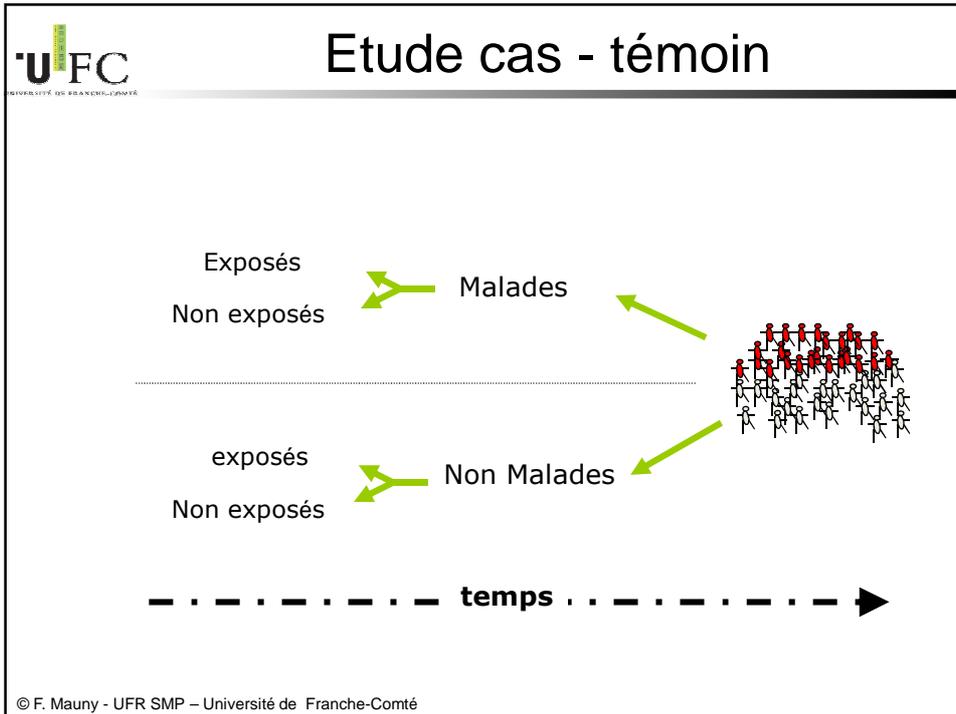
UFC Université de Franche-Comté

Objectifs et estimateurs

1. Décrire la fréquence de la maladie
 - vitesse d'apparition des nouveaux cas de M
= taux incident
 - Probabilité de développer M au cours de Δt
= risque R
2. Analyser la relation entre E et M
 - risque relatif RR

$$RR = \frac{R_{E^+}}{R_{E^-}}$$

© F. Mauny - UFR SMP – Université de Franche-Comté



UFC
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Objectif et estimateurs

1. Analyser la relation entre E et M
 - cote=effectif de sujets(+)/effectif de sujets(-)
 - si p=proportion de sujet E+,
 - ➔ cote de l'exposition = $p / (1-p)$
 - comparer la cote de E+ chez les cas et chez les témoins

➔ odds ratio=OR

$$OR = \frac{\frac{p_{E^+cas}}{1 - p_{E^+cas}}}{\frac{p_{E^+témoins}}{1 - p_{E^+témoins}}}$$

© F. Mauny - UFR SMP – Université de Franche-Comté

UFC
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Les biais

Schéma de l'étude
(conception)



Conduite de l'étude
(écart au protocole)



Erreur systématique et différentielle
dans la réalisation de l'étude



Ayant pour conséquence :
une conclusion erronée

Type de biais : sélection, mesure, confusion

© F. Mauny - UFR SMP – Université de Franche-Comté 37

UFC
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Biais de sélection

- Déformation de l'échantillon, ne représente plus la population source
- Sources de biais
 - à l'inclusion
 - lors du suivi
 - données manquantes
- Moyens de lutte
 - conception du schéma d'étude +++
 - suivi du schéma d'étude

© F. Mauny - UFR SMP – Université de Franche-Comté 38

- Ecart entre la réalité étudiée et le résultat de la mesure = **erreur de mesure systématique**
- Sources
 - personne interrogée
 - enquêteur
 - procédures de mesures
- Moyens de lutte contre ces biais
 - sélection des sujets aptes à répondre
 - recueil de faits objectifs
 - réalisation en aveugle
 - standardisation des mesures

- Une fois la liaison entre E et M admise
- Critères de AB Hill (1967)
- ➔ Séries arguments en faveur de...
Intrinsèques et extrinsèques, dont :
 - cohérence temps, espace
 - plausibilité biologique
 - relation dose-réponse
 - force de la relation
 - effet de la suppression de l'exposition...

Recherche clinique et Epidémiologie

- Production de connaissances dans le domaine de la santé
- Basée sur une démarche scientifique :
 - hypothèse pertinente
 - méthodologie rigoureuse
 - biostatistique indispensable
- Respect de l'éthique

Médecine basée sur les preuves
Evidence-Based Medicine