L’ensemble de ces documents a été réalisé à partir de travaux de Michel Cucherat, docteur en médecine et pharmacologie clinique à la faculté de Médecine de Lyon-Laennec :

*www.spc.univ-lyon1.fr/polycop*

Certaines parties entre guillemets le citent quasi intégralement.

**ACTIVITÉ**

**Niveau** : terminales.

**Lien avec le programme** : probabilité, conditionnement.

**Lien avec Les maths au quotidien** : Santé.

**ESSAIS CLINIQUES (activité interactive)**

**Niveau** : 4e.

**Lien avec le programme** : proportionnalité, calculs faisant intervenir des pourcentages. Pourcentage relatif à un caractère d’un groupe constitué de la réunion de deux groupes dont les effectifs et les pourcentages relatifs à ce caractère sont connus.

**Lien avec Les maths au quotidien** : Santé.

**ESSAIS CLINIQUES (différence significative, intervalles de confiance).**

**Niveau** : terminale STI2D, terminale S.

**Lien avec le programme** : intervalle de confiance d’une proportion au niveau de confiance de 95 %.

Juger de l’égalité de deux proportions à l’aide des intervalles de confiance à 95 % correspondant aux fréquences de deux échantillons (par exemple lors d’un essai thérapeutique).

**Lien avec Les maths au quotidien** : Santé.

**ESSAIS CLINIQUES**

****

Un laboratoire souhaite tester l’efficacité d’un nouveau médicament qu’il va mettre sur le marché. Le médicament est censé soigner une maladie. Pour cela il va donner le médicament pendant une période donnée à un groupe de personnes malades (groupe expérimental) et calculer la fréquence de malades dans ce groupe à la fin du traitement.

Pour neutraliser le facteur psychologique, le laboratoire va également donner un placebo (produit qui ne contient aucune molécule agissant sur la maladie) à un autre groupe de malades (groupe témoin) et calculer la fréquence de malades de ce second groupe à la fin de la même période d’administration.

Ces deux fréquences, celles du groupe expérimental et du groupe témoin sont appelées *risques*. Ce mot est issu du domaine de l’épidémiologie.

Le risque du groupe expérimental est noté *R*1. Le second risque, noté *R*0, est appelé **risque de base**.

La durée du traitement doit être bien spécifiée car les risques ci-dessus dépendent de cette durée.

On appelle **évènement** le fait d’être malade à la fin de la période.

Les données :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Effectif total | Effectif de malades à la fin de la période | Risque |
| Groupe expérimental | 250 | 21 | 0,084 |
| Groupe témoin | 246 | 36 | 0,146 |

Nous avons 21 évènements dans le groupe expérimental et 36 évènements dans le groupe témoin.

Remplir la dernière colonne du tableau (arrondir à 3 décimales)

Le risque relatif, noté *RR*, est le rapport du risque *R*1 obtenu sous traitement au risque de base *R*0.

*RR* = .

les éléments en rouge sont à remplir ou à cliquer (QCM)

Évaluation sous forme de bravo/erreur

*RR* = .

*RR* = *R*1 − *R*0.

Dans l’exemple, le risque relatif *RR* est égal à 0,574 (valeur exacte) (rappel du tableau)

Cela signifie que : (rappel de la définition du risque relatif)

le risque sous traitement est 0,574 fois celui sans traitement

le risque sans traitement est 0,574 fois celui sous traitement

le risque sous traitement est de 57,4 %.

Un *RR* supérieur à 1 signifierait que :

le médicament apporte un effet bénéfique pour la guérison de la maladie

le médicament apporte un effet néfaste contre la guérison de la maladie

on ne peut pas savoir directement.

Un *RR* égal à 0,01 signifierait que :

le risque de base *R*0 du groupe témoin est faible

le risque *R*0 du groupe expérimental est important

on ne peut pas savoir directement.

Un *RR* égal à 0,5 signifierait que :

le médicament guéri 2 fois plus de patients que sans traitement

le médicament guéri 2 fois moins de patients que sans traitement

on ne peut pas savoir directement.

Un *RR* égal à 0,3 signifierait que :

le médicament guéri 30 % de patients en plus que sans traitement

le médicament guéri 70 % de patients en plus que sans traitement

on ne peut pas savoir directement.

Cette valeur de 70 % s’appelle la réduction relative de risque (*RRR*).

On l’exprime en pourcentages.

La réduction relative de risque (*RRR*) est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif car elle est plus parlante.

*RRR* est définie par :

*RRR* = (1 − *RR*)

*RRR* = *RR*×100

*RRR* = (1 − *RR*)×100

Pour l’exemple, *RRR* = 42,6 %. (rappel des données)

Cela signifie que :

le médicament guéri 42,6 % de patients en plus que sans traitement

le médicament entraine une augmentation de la fréquence de la maladie de 42,6 %

42,6 % des malades vont guérirent grâce au médicament

Le risque relatif est une mesure relative. Il exprime l’effet du médicament relativement à la fréquence « de base » de la maladie. Ce risque relatif traduit directement l’**efficacité** du médicament, mais la conséquence en terme de santé publique n’est pas la même suivant que le risque de base est faible ou important.

Par exemple, supposons que pour une maladie qui se soigne bien « toute seule », comme une maladie virale telle que la grippe ou la plupart des gastroentérites, à la fin de la période de test, on ait *R*0 = 0,05 et *R*1 = 0,04.

Le risque relatif *RR* est égal à 0,8

La réduction relative du risque *RRR* est de 20 %

Autre exemple, supposons que pour une maladie qui ne se soigne pas bien toute seule, comme une maladie bactérienne ou un cancer, à la fin de la période de test, on ait *R*0 = 0,95 et *R*1 = 0,76.

Le risque relatif *RR* est égal à 0,8

La réduction relative du risque *RRR* est de 20 %

Les deux traitements précédents guérissent donc chacun 20 % de patients en plus que sans traitement. Cependant :

Dans le premier cas : (bouton rappel des données)

- Sur 100 patients du groupe témoin, 5 restent malades à la fin de la période.

- Sur 100 patients du groupe expérimental, 4 restent malades à la fin de la période.

Le traitement a donc permis d’éviter 1 évènement pour 100 patients malades au début de la période.

Dans le second cas : (bouton rappel des données)

- Sur 100 patients du groupe témoin, 95 restent malades à la fin de la période.

- Sur 100 patients du groupe expérimental, 76 restent malades à la fin de la période.

Le traitement a donc permis d’éviter 19 évènements pour 100 malades au début de la période.

Dans le second cas, il est plus parlant en termes de santé publique de communiquer le nombre d’évènements évités pour 100 patients car il est bien plus important.

On voit bien sur cet exemple qu’à risque relatif constant, la conséquence en termes de santé public dépend du risque de base de la maladie sur la période considérée. Plus celui-ci sera important et plus on évitera d’évènements pour 100 patients.

Les chercheurs prennent donc en compte un autre indicateur : la différence de risques.

La différence de risques, notée *DR*, appelée aussi différence absolue ou bénéfice absolu, est égale à la différence entre le risque sous traitement (*R*1) et le risque de base, sans traitement (*R*0).

Elle se calcule donc par :

*DR* = .

*DR* = *R*0 − *R*1 .

*DR* = *R*1 − *R*0.

L’absence d’effet du traitement se traduit par :

*DR* = −1

*DR* = 0

*DR* = 1

Un effet positif du médicament sur la maladie se traduit par :

*DR* < 0

*DR* > 0

*DR* > 1

Le calcul de la différence des risques à partir des données de l’exemple donne :

*DR*= −0,062 (arrondir à 3 décimales). (bouton rappel tableau)

Cela signifie que :

après le traitement subsistent 62 cas de maladie (62 évènements) pour 1000 patients traités.

le traitement évite la persistance de 62 cas de maladie (62 évènements) pour 1000 patients traités.

pour appeler en Indonésie, le numéro commence par 0062

Toujours à partir du même exemple, le nombre moyen de patients à traiter pour éviter la survenue d’un évènement est (à 10−1 près) : (bouton rappel tableau)

10,8

16,2

6,2

Le dernière indicateur que vous avez calculé est également utilisé par les praticiens : il s’agit du *NNT* pour « *N*umber *N*eeded to *T*reat », et qui correspond au nombre moyen de sujets qu’il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement.

Le *NNT* est égal à :

la circonférence d’un cercle divisé par son diamètre

la différence de risque multipliée par 1 000 (au signe près)

l’inverse de la différence de risques (au signe près)

On a donc, au signe près, *NNT* = =

Dans l’exemple, *NNT* = −16,2.

On retrouve le fait qu’en moyenne, tous les 16,2 patients traités, on évite la survenue d’un évènement, c’est-à-dire la persistance d’un cas de maladie.

Le signe moins témoigne d’un effet bénéfique et l’interprétation en fonction du signe est identique à celle de la différence des risques.

Attention, pour le calcul du *NNT*, la différence des risques ne doit pas être exprimée en pourcentage.

Comme nous l’avons vu, l’efficacité d’un traitement peut être perçue suivant deux sortes d’indicateurs : le bénéfice relatif, avec le risque relatif, et le bénéfice absolu avec la différence de risques ou le *NNT*. Ces indicateurs ne donnent pas exactement les mêmes informations sur les effets cliniques d’un traitement.

« Le bénéfice relatif est plutôt une information explicative. Il est le reflet direct de l'efficacité du traitement. Il est en général constant d'une population à l'autre et sa valeur caractérise le traitement pour un large éventail de situations. C'est une information qui intéresse le chercheur. C’est aussi un indice qui permet de comparer différents traitements de la même maladie. En cela il intéresse le prescripteur et le décideur de santé publique.

Le bénéfice absolu reflète plus les conséquences apportées par un traitement au niveau d'une population. Il est spécifique d'une situation particulière : traitement caractérisé par son risque relatif, type de patients conditionnant le niveau de risque de base, durée de traitement ou de suivi. Il est plus pertinent en termes de santé publique. »

Pour information, un autre indicateur est utilisé dans les essais cliniques, il s’agit de l’odds ratio, ou rapport des cotes.

« Il s’agit du rapport de l’odds de l’événement (sa cote, il s’agit de la cote des parieurs, comme par exemple la cote d’un cheval) dans le groupe traité divisé par l’odds de l’événement dans le groupe contrôle. L’odds est égale à *c = r* / (1 – *r*) où *r* est la fréquence de l’événement. Ainsi un odds est le rapport du nombre de patients présentant l’événement, *r×n*, divisé par le nombre de patients ne présentant pas l’événement, (1 *−*  *r*)×*n*. Par exemple, un odds de 0,25 correspond au rapport 2/8 et signifie que pour 2 patients présentant l’événement, 8 ne le présentent pas (0,25 = 2/8 = *r* / (1 – *r*)). Dans la même situation, le risque est 0,20 (2/10).

Un odds peut aussi être interprétée de la façon suivante : dans un groupe, pour 100 patients ne présentant pas l’événement étudié, 100×*c* le présentent. »

## Encadrés à cliquer : juste les titres sur la page à cliquer pour avoir les infos

## Les erreurs d’interprétations à ne pas commettre

## Interprétation du *NNT*

« L’expression du *NNT* en termes d’un événement évité pour *NNT* patients traités pourrait faire croire qu'il existe réellement un individu qui ne présentera pas l'événement avec le traitement alors qu'il l'aurait présenté sans traitement. Il y a individualisation du bénéfice, mais cette interprétation est fausse. Cet indice est valable en moyenne, et l'interprétation la plus pertinente est que tous les patients bénéficient un peu du traitement (il y a réduction de leur probabilité de faire un événement) et que cette réduction se traduit en moyenne par une différence de 1 du nombre moyen d'événements attendus sans et avec traitement dans un groupe de *NNT* patients.

Lorsque l’on dit qu’il faut traiter, par exemple, 30 patients pour éviter un événement, la tentation est forte de traduire cela en : un patient bénéficie du traitement tous les 30 patients traités. Par extension, sur 30 patients traités, 29 n’en bénéficient pas. Cette interprétation est abusive en personnalisant trop le bénéfice. Par exemple, il se peut que tous les patients bénéficient un peu du traitement en ayant par exemple leur espérance de vie augmentée de quelques mois. Donc aucun patient ne bénéficie a priori plus que les autres. »

**Comparaison de deux *NNT***

« Pour un même domaine thérapeutique, la différence de risque (et donc également le *NNT*) varie plus d’un essai à l’autre que le risque relatif car le risque de base varie souvent d’un essai à l’autre. Pour cette raison, les *NNT* ne doivent pas être utilisés pour comparer deux essais, encore moins pour comparer deux traitements concurrents pour une même pathologie. Des différences de *NNT* pouvant témoigner aussi bien d’une différence d’efficacité des traitements que de différences de risques de bases des patients entre les essais. La comparaison des *NNT* de deux traitements nécessite de se baser sur des *NNT* correspondant à **un même** risque base. Cette standardisation est obtenue en calculant les *NNT* à partir des risques relatifs et d’un risque de base de référence.

Le tableau suivant illustre les pièges tendus par la comparaison directe des *NNT* de deux traitements évalués dans des essais ayant des risques de base différents. À partir des *NNT* obtenus par les essais, on serait amené à conclure que le traitement A apporte un plus grand bénéfice absolu que le traitement B. Cependant, cette conclusion est erronée car le risque de base de l’essai évaluant le traitement B est plus petit que celui de l’essai du traitement A. On calcule alors un *NNT* standardisé, pour un risque de base fixé par la formule : *NNT*standardisé = = . Si par exemple, on prend un risque de base de 0,105 (qui se situe au milieu des risques des deux essais), la dernière colonne du tableau indique que le traitement B apporte un plus fort bénéfice absolu que le traitement A. »

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *NNT* observé dans l’essai | Risque relatif | Risque de base | *NNT* standardisé pour un de 10,5 % |
| Essai A  (traitement A) | 35 | 0,81 | 0,15 | 50 |
| Essai B  (traitement B) | 53 | 0,69 | 0,06 | 31 |

**Durée de suivi**

Nous avons vu que pour comparer les *NNT* de deux traitements, il faut que les risques relatifs soient identiques. Cependant, à risque relatif constant, la différence de risques et *NNT* dépendent évidemment de la durée de suivi. Celle-ci doit donc **toujours** être précisée quand on rapporte ces indices, sous peine de comparaison non pertinente. Le tableau suivant présente l’évolution au cours du temps des risques absolus avec et sans traitement, de la différence des risques et du *NNT* dans une situation où le risque annuel est de 5% et le risque relatif constant et égal à 0,80. Plus la durée de suivi est longue, plus le risque sans traitement est élevé. La différence des risques augmente aussi avec la durée de suivi alors que le *NNT* diminue. Cette relation entre *NNT* et différence de risque et durée de suivi doit être prise en compte lorsque l’on compare différents traitements.

Évolution en fonction de la durée de suivi de la différence des risques et du *NNT*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Durée de suivi (en années) | *R*0 | *R*1 | *DR* | *NNT* |
| 1 | 5 % | 4 % | −1 % | −100 |
| 2 | 10 % | 8 % | −2 % | −51 |
| 3 | 14 % | 11 % | −2,9 % | −35 |
| 4 | 19 % | 15 % | −3,7 % | −27 |
| 5 | 23 % | 18 % | −4,5 % | −22 |
| 10 | 26 % | 21 % | −5,3 % | −19 |