

TUTORAT ASSOCIATIF TOULOUSAIN

Année universitaire 2024 – 2025



UE 4 : Biostatistiques

Préface

Ce polycopié est destiné aux étudiants en Licence Accès Santé (L.AS) en complément des enseignements dispensés à la faculté.

En aucun cas les informations contenues dans ce polycopié ne pourront engager la responsabilité des facultés de santé ou de mesdames et messieurs les professeurs.

Nous nous excusons d'avance si toutefois des QCM inadaptés nous auraient échappés. Nous vous invitons à signaler toute erreur sur le forum, dans l'espace de la matière correspondante.

Ce polycopié a été réalisé, revu, corrigé et complété par les équipes successives de tuteurs.

Un merci tout particulier aux tuteurs de l'année 2024 – 2025 : Chloé Poulain d'Andecy, Joséphine Krausse, Julie Lartigue et Lucie Marchesson pour leur travail exemplaire.

Compilé par Louise Mialhe et Thibaud Hernandez.

Sommaire

CHAPITRE 1 : DISTRIBUTION ET VARIABILITÉ.....	5
FICHE DE COURS.....	5
QCM (5 QCM).....	10
CORRECTION DES QCM.....	11
CHAPITRE 2 : PROBABILITÉS.....	12
Fiche de cours.....	12
QCM (4 QCM).....	17
CORRECTION DES QCM.....	18
CHAPITRE 3 : PRINCIPE ET BUT D'UN TEST STATISTIQUE.....	19
Fiche de cours.....	19
QCM (5 QCM).....	25
CORRECTION DES QCM.....	27
CHAPITRE 4 : ESTIMATION.....	28
FICHE DE COURS.....	28
QCM (5 QCM).....	32
CORRECTION DES QCM.....	34
CHAPITRE 5 : L'ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ.....	35
FICHE DE COURS.....	35
QCM (5 QCM).....	41
CORRECTION DES QCM.....	42

CHAPITRE 1 : DISTRIBUTION ET VARIABILITÉ

FICHE DE COURS

I. Introduction et généralités à la variabilité

Ce chapitre sert à comprendre la suite mais vous n'aurez pas de questions très spécifiques sur ce chapitre.

1) Définitions

Modèle scientifique : C'est une **représentation du réel**. Il peut être sous la forme d'une fonction, d'une carte... Il sert à décrire, analyser des phénomènes et à les prédirer.

Les probabilités et statistiques servent à créer des modèles qui étudient des **phénomènes aléatoires**. Les modèles permettent donc d'étudier le vivant de façon scientifique malgré sa **variabilité**.

→ **Un phénomène aléatoire est un phénomène** :

- Dont on connaît tous les résultats possibles : les issues ;
- Non déterministe : on ne peut pas prévoir vers laquelle de ces issues le phénomène va aller ;

Par exemple, si je tire un dé à 6 faces, je connais toutes les issues : 1; 2; 3; 4; 5 et 6. Cependant je ne peux pas prédire la face sur laquelle je vais tomber.

→ **Ω (« grand oméga ») est l'ensemble des issues et ω (« petit oméga ») est une issue** :

Par exemple pour un lancer de dé $\Omega = \{1;2;3;4;5;6\}$ et ω est l'issue que l'on ne connaît pas avant d'avoir effectué l'expérience.

→ **La variable aléatoire** : c'est une application qui associe une valeur à un sous-ensemble de Ω . C'est l'élément qui nous sert à mesurer, quantifier la caractéristique étudiée dans une expérience.

$x = X(\omega)$: signifie qu'une valeur ω va donner une certaine issue x selon la variable donnée X exprimée en amont.

L'application peut se présenter de cette façon, $X : \Omega \rightarrow \{\text{oui; non}\}$, avec $X = \text{« est-ce que le résultat est supérieur à 5 ? »}$.

Exemple : on reprend l'expérience du dé : $\Omega = \{1;2;3;4;5;6\}$.

Dans l'énoncé ce sera $X : \Omega \rightarrow R$ « Est ce que le résultat est pair » et vous devez le comprendre comme la variable aléatoire X qui associe « oui » ou « non » à chaque élément de Ω selon la caractéristique qui nous intéresse dans cette expérience. Ici, on veut savoir si le chiffre est pair.

Donc à une issue on associe la **variable aléatoire X** qui prend la valeur **1(oui)** ou **0(non)**. La variable est aléatoire car ω est tiré au hasard dans Ω .

La variable peut être :

- **Discrète** c'est-à-dire prendre une valeur **dénombrable** (0/1, nombre d'une pièce dans une maison,...) ;
- **Continu** c'est-à-dire prendre une valeur **indénombrable** (poids,...)(ce sera un réel et non un entier).

→ **Modèle probabiliste** : associe à chaque issue d'une variable aléatoire une probabilité qu'elle se réalise et on note $P(\text{évènement})$ cette probabilité (exemple : $P(X=\text{oui})=0.5$ pour l'exemple précédent).

Un modèle probabiliste a ces propriétés :

- $P(\emptyset)=0$ et $P(\Omega)=1$ (\emptyset est l'ensemble vide et Ω représente l'ensemble fondamental, donc tous les résultats) ;
- $0 \leq P(A) \leq 1$;
- $P(A \text{ et } B) = P(A \cap B)$;
- $P(A \text{ ou } B) = P(A \cup B) = P(A) + P(B)$ (pour A et B disjoints).

Exemple : La probabilité de tomber sur un nombre pair ou 3 au lancer de dé est de $\frac{1}{2} + \frac{1}{6} = 4/6$.

2) Les lois de distribution

Les lois de distribution permettent de caractériser une variable aléatoire, c'est-à-dire d'associer à toutes les valeurs de la variable aléatoire une probabilité. On parle aussi de loi de probabilité.

→ **Loi de distribution d'une variable aléatoire discrète** :

C'est une fonction qui permet de calculer les probabilités, elle caractérise une variable aléatoire. Elle s'écrit $f(x)=P(X=x)$ avec X la variable aléatoire discrète et x une des valeurs possibles parmi toutes les valeurs qu'elle peut prendre. On a : $\forall x, f(x) = P(X = x)$

→ **Loi de distribution d'une variable aléatoire continue** : C'est pareil mais avec X et x qui peuvent prendre une infinité de valeurs infinitésimales.

On note donc $P(a \leq X \leq b) = \int_a^b f(x)dx$

On ne calcule donc plus la **probabilité d'une valeur x** mais la **probabilité d'être entre deux valeurs a et b**.

Calculer la probabilité d'une seule valeur infinitésimale n'aurait aucun sens donc $f(x)$ n'est pas une probabilité dans ce cas-là.

La représentation graphique de f sera donc une courbe dont la probabilité que X soit entre a et b est l'**aire sous cette courbe** (l'intégrale) entre les valeurs a et b . C'est donc une densité de probabilité.

Une loi de distribution peut être décrite de façon simplifiée par **2 paramètres** :

- Le **paramètre de position** comme : la moyenne (= l'**espérance**), la médiane (sépare la distribution en 2 parties égales) ou le mode (donne la valeur où la fréquence est la plus élevée) ;
- Le **paramètre de dispersion** comme : l'**écart type** $\sigma = \sqrt{V}$, la **variance** $V = \sigma^2$, l'étendue de l'intervalle (écart entre la valeur maximale et minimale) ou l'**écart interquartile** (écart entre le premier et le troisième quartile).

Généralement on utilise la moyenne (l'espérance) et la variance.

→ **L'espérance** :

C'est la somme des valeurs possibles de X pondérée par leur probabilité pour une variable aléatoire discrète et par la densité pour une variable aléatoire continue :

Si la variable aléatoire est discrète :	Si la variable aléatoire est continue :
C'est la somme des valeurs possibles de X pondérées par leurs probabilités. $E(x) = \mu = \sum_{i=1}^k x_i f(x_i)$	C'est pareil mais avec des valeurs infinitésimales. $E(x) = \mu = \int_{-\infty}^{+\infty} x f(x) dx$

→ **La variance** : Elle caractérise la **dispersion** des valeurs (la variabilité).

Elle est égale à la **moyenne du carré des écarts à la moyenne**. Plus la variance est grande, plus les données sont dispersées, écartées de la moyenne.

$$V(X) = \sigma^2(X) = E[(X - \mu)^2] \text{ avec } X - \mu \text{ l'écart à la moyenne.}$$

→ **L'écart type** ou déviation standard est égale à $\sigma = \sqrt{V}$.

II. Les lois de distributions importantes

1) Loi de Bernoulli

La loi de Bernoulli est **forcément binaire** : sa variable aléatoire prend forcément soit 1 (succès), soit 0 (échec).

On note π la **probabilité de succès** : $P(X=1) = \pi$

Donc naturellement la probabilité d'échec est de $1-P(X=1)$, c'est à dire $P(X=0) = 1-\pi$

Notation : $X \sim \mathcal{B}(\pi)$ (Se lit : X suit une loi de Bernoulli de paramètre $\{\pi\}$)

Espérance de $X \sim \mathcal{B}(\pi)$: $E(X) = \pi$

Variance de $X \sim \mathcal{B}(\pi)$: $\sigma^2(X) = V(X) = \pi(1 - \pi)$

Exemple : On tire à pile ou face une pièce. Il y a donc 2 issues possibles : soit face soit pile.

On définit la variable aléatoire X : « tomber sur pile » = succès.

La loi de bernoulli se définit par $X \sim \mathcal{B}(\pi = 0.5)$ car on a une chance sur deux de tomber sur pile.

2) La loi Binomiale

La loi binomiale doit répondre à **3 conditions** :

- C'est une **répétition de n épreuves** de bernoulli **identiques**,
- Celle-ci sont **indépendantes** entre elles (la probabilité de réussite à une épreuve de bernoulli ne dépend pas du résultat de la précédente et est donc constante),
- La variable aléatoire Y compte le **nombre de succès** de chacune des épreuves de bernoulli.

Notation : $Y \sim \mathcal{B}(n, \pi)$ (Se lit : Y suit une loi binomiale de paramètre $\{n, \pi\}$)

Espérance de $Y \sim \mathcal{B}(n, \pi)$: $E(Y) = n \times \pi$

Variance de $Y \sim \mathcal{B}(n, \pi)$: $\sigma^2(Y) = V(Y) = n \times \pi \times (1-\pi)$

Pour résumer : on répète n fois une épreuve de **Bernoulli** et Y prend la valeur du **nombre de succès**.

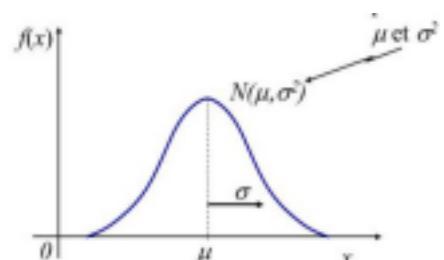
Soit la loi de Bernoulli $X \sim \mathcal{B}(\pi)$ alors $Y = \sum_{i=1}^n X_i$

3) La loi Normale

C'est la loi **la plus importante** en biologie (la plus utilisée) !

Elle se définit **uniquement** par sa moyenne μ et sa variance σ^2 et c'est tout !

Sa représentation graphique est une courbe en forme de cloche, symétrique centrée sur μ et plus ou moins aplatie selon sa dispersion (variance). C'est la **courbe de Gauss**.



Notation : $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ (Se lit : X suit une loi normale de paramètre $\{\mu, \sigma^2\}$)

Espérance de $X \sim N(\mu, \sigma^2)$: $E(X) = \mu$

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

Variance de $X \sim N(\mu, \sigma^2)$: $V(Y) = \sigma^2(Y)$

À connaître pour la loi normale :

$P(-1,96\sigma < X < 1,96\sigma) = 0.95$

→ C'est-à-dire que **95% des valeurs** que peut prendre X sont situées entre $-1,96\sigma$ et $1,96\sigma$. Souvent, on prend -2σ et 2σ comme approximation.

$P(-1\sigma < X < 1\sigma) = 0.68 = \frac{2}{3}$

→ C'est à dire que **$\frac{2}{3}$ des valeurs** que peut prendre X sont situées entre -1σ et 1σ .

À noter que pour la majorité des calculs, la loi normale aura pour écart-type 1.

Tableau récapitulatif :

	Notation	Espérance	Variance
Loi de Bernoulli	$B(\pi)$	$E(X) = \pi$	$V(X) = \pi(1-\pi)$
Loi Binomiale	$B(n, \pi)$	$E(Y) = n \times \pi$	$V(Y) = n \times \pi(1-\pi)$
Loi Normale	$N(\mu, \sigma^2)$	$E(Y) = \mu$	$V(Y) = \sigma^2(Y)$

III. Les sources de variabilité

On distingue **4 sources** de variabilité :

- La **variabilité intra-individuelle**
- La **variabilité inter-individuelle**
- La **variabilité analytique pré-instrumentale**
- La **variabilité analytique instrumentale**

1) La variabilité intra-individuelle

De nombreuses caractéristiques varient au cours du temps **chez un même individu**, c'est la variabilité intra-individuelle.

Par exemple, lorsque l'on fait 2 prélèvements biologiques chez un même individu dans des conditions standards et que l'on obtient 2 valeurs différentes, c'est dû à la variabilité intra-individuelle.

Exemple : la pression sanguine artérielle.

2) La variabilité inter-individuelle

C'est la variabilité **la plus intéressante en clinique** car elle permet de distinguer les individus entre eux. On peut alors distinguer les malades des non malades ainsi que les patients qui nécessitent d'être traités et ceux qui n'ont pas besoin de traitement.

Exemple : la glycémie chez 2 patients au même moment.

3) La variabilité pré-instrumentale

Il s'agit de la variabilité **liée aux conditions d'examen**.

On peut la situer entre la variabilité intra individuelle et la variabilité analytique instrumentale. C'est pour cette raison que lorsque l'on fait une mesure on essaie d'être dans des conditions standards afin de limiter l'impact de cette variabilité sur le résultat.

Exemple : la mesure de la pression sanguine artérielle se fait assise puis debout, toujours au repos.

En effet lorsque l'on modifie les conditions d'examens cela peut modifier :

→ La variabilité intra-individuelle : c'est pour cela que l'on fait les mesures à jeun, au repos et en position standardisée ;

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

→ La variabilité analytique instrumentale : c'est pour cela que l'on choisit toujours le même type d'appareil et qu'on standardise la mesure.
De plus, il faut s'assurer d'avoir des conditions permettant une bonne qualité de la mesure.

4) La variabilité analytique instrumentale

Il s'agit de la variabilité liée aux incertitudes des instruments de mesures.

Attention : les instruments de mesures peuvent aussi bien être des observateurs (médecin, infirmière,...) que des dispositifs techniques. C'est typiquement le cas lorsque l'on obtient deux valeurs différentes lors d'une analyse biologique sur un même tube sanguin en utilisant le même automate. C'est aussi le cas lors de la double lecture d'une mammographie par des radiologues différents.

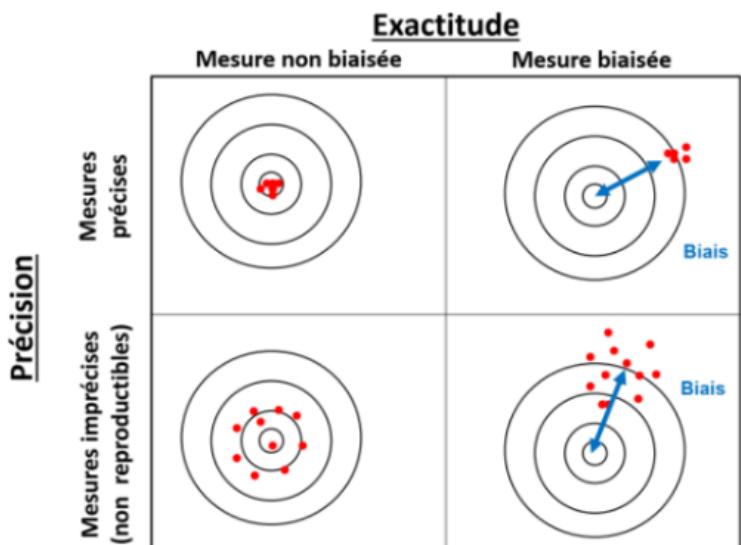
IV. Biais et précision

La variabilité intra-individuelle et la variabilité analytique peuvent influencer la **précision** de la mesure. La qualité d'une mesure repose sur sa **précision** et son **exactitude**.

On dit que lorsqu'une mesure est **biaisée** alors elle **manque d'exactitude**. Le biais correspond à une erreur qui est systématique.

Il est nécessaire d'avoir conscience de ces incertitudes et de leur(s) origine(s).

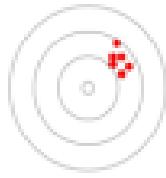
Ci-contre, schéma du cours de Benoit LEPAGE : « Distributions et variabilité » page 25.



QCM (5 QCM)

QCM 1 - À propos de la figure ci-contre :

- A. La mesure est biaisée.
- B. La mesure n'est ni précise ni biaisée.
- C. La mesure est précise et inexacte.
- D. On dit que lorsqu'une mesure est imprécise elle manque d'exactitude.
- E. La variabilité intra-individuelle et la variabilité analytique peuvent influencer la précision de la mesure.



QCM 2 - À propos de la variabilité :

- A. Si on réalise plusieurs mesures sur un même tube de sang et que l'on obtient des valeurs différentes, c'est dû à la variabilité intra-individuelle.
- B. Si on modifie les conditions d'examen, on augmente la variabilité pré analytique.
- C. La variabilité inter-individuelle permet de distinguer les individus entre eux.
- D. Lorsque l'on modifie les conditions d'examens, cela peut modifier la variabilité intra-individuelle.
- E. Les instruments de mesures peuvent aussi bien être des observateurs que des dispositifs techniques.

QCM 3 - À propos de la loi binomiale :

- A. Elle est défini par ses paramètre n et π .
- B. $E(Y) = n \times \pi$.
- C. Sa variance est égale à $n \times \pi \times (\pi-1)$.
- D. Sa variable aléatoire compte le nombre de répétitions d'épreuves de Bernoulli.
- E. $Y \sim \mathcal{B}(n = 1, \pi = 0.5)$ correspond à une épreuve de Bernoulli.

QCM 4 - À propos de la loi normale :

- A. $X \sim N(3.5, 7)$ $\sigma^2 = 3.5$ et $\mu = 7$.
- B. La forme d'une loi normale prend souvent la forme d'une cloche.
- C. Sa courbe s'appelle la courbe de Gauss.
- D. Soit la loi $X \sim N(-4, 1)$, $\frac{2}{3}$ des valeurs sont comprises entre -1 et 1.
- E. Soit la loi $X \sim N(-4, 1)$, 95% des valeurs sont comprises entre -6 et -2.

QCM 5 - À propos de la variabilité :

- A. $P(-\infty < X < +\infty) = 1$ pour X une variable continue d'une loi de probabilité.
- B. Avoir un paramètre de position et un paramètre de dispersion suffit à décrire totalement une loi de distribution.
- C. La taille en cm est une valeur continue.
- D. La glycémie est une valeur continue.
- E. Avoir un paramètre de position et un paramètre de dispersion suffit à décrire totalement une loi normale.

CORRECTION DES QCM

QCM 1 - ACE	QCM 2 - BCDE	QCM 3 - ABE	QCM 4 - CE
QCM 5 - ADE			

QCM 1 - ACE

B. Elle n'est pas exacte mais elle est précise.
D. On dit que lorsqu'une mesure est biaisée elle manque d'exactitude.

QCM 2 - BCDE

A. Cela est dû à la variabilité analytique instrumentale.

QCM 3 - ABE

C. La variance est égale à $n \times \pi \times (1-\pi)$.
D. La variable aléatoire compte le nombre de succès aux épreuves de bernoulli.
E. (VRAI) On a bien $n = 1$.

QCM 4 - CE

A. $X \sim N(3.5, 7)$, $\sigma^2=7$ et $\mu=3.5$
B. La représentation d'une loi normale prend toujours la forme d'une cloche !
D. Soit la loi $X \sim N(0,1)$, $\frac{2}{3}$ des valeurs sont comprises entre -1 et 1. Pour la loi $X \sim N(-4,1)$, $\frac{2}{3}$ des valeurs sont comprises entre -5 et -3.
E. (VRAI) 95% des valeurs sont comprises entre -2 et +2 écart-types, soit $-4-2$ et $-4+2$ ($= [-6,-2]$).

QCM 5 - ADE

B. Avoir un paramètre de position et un paramètre de dispersion permet de synthétiser une loi de distribution mais nullement de la décrire complètement.
C. La taille en cm est une valeur discrète car il n'y a pas un nombre infini de cm dans un intervalle donné (On prend des centimètres stricts).

CHAPITRE 2 : PROBABILITÉS

Fiche de cours

I. Introduction aux probabilités

1) La science de l'incertitude

L'objectif des probabilités est de décrire **l'incertain**, le **hasard** et de définir des « lois de probabilité » sur ces incertitudes. C'est un concept très important en biologie et en santé puisque les incertitudes y sont omniprésentes.

Il existe trois approches différentes des probabilités, que l'on utilise dans différentes situations :

- **L'approche subjective** définit un indice de confiance, de croyance. Dans cette approche, on se base sur l'expérience personnelle ou sur des considérations non expérimentales.
On l'utilise par exemple pour exprimer selon nous « la probabilité qu'il pleuve demain ».
Cette approche est donc possible même lorsque l'on ne peut pas répéter l'épreuve.
- **L'approche fréquentiste** consiste à répéter une expérience un très grand nombre de fois et considérer la limite de la fréquence de survenue d'un événement comme sa probabilité.
On utilise par exemple cette approche dans le cas d'un lancer de dés.
Cette approche nécessite donc que l'on puisse répéter l'épreuve.
- **L'approche axiomatique** s'intéresse à des événements et leurs lois de probabilités et permet d'effectuer des opérations sur les probabilités.

2) Définitions

Épreuve ou expérience aléatoire : une expérience qui aura un résultat aléatoire. Cette expérience est réalisée selon un protocole (des matériels et méthodes) qui permettent de reproduire les résultats.

Univers : L'ensemble des résultats possibles d'une expérience. Cet ensemble est fini, infini dénombrable ou infini non dénombrable. Il est noté Ω .

Événement élémentaire : un résultat élémentaire d'une épreuve. Exemple : « obtenir un 6 à un lancer de dés ».

Événement : un ensemble d'événements élémentaires. Exemple : « obtenir un résultat supérieur à 3 au lancer de dés », qui regroupe plusieurs événements élémentaires.

Événement contraire (noté \bar{A}) : l'événement réalisé quand A ne l'est pas. Exemple : {faire un 1,2,3,4 ou 5} est l'événement contraire de {faire un 6} dans le cas d'un lancer de dé à 6 faces.

Événement impossible et événement certain : respectivement un événement qui ne peut pas se produire (sa probabilité de survenue est nulle) et un événement qui se produira forcément (sa probabilité de survenue est de 100%).

3) Opérations sur les événements

On définit :

- **$A \cup B$ L'union de A et B** : les événements réalisant soit A, soit B, soit les deux ;
- **$A \cap B$ L'intersection de A et B** : les événements réalisant A et B ;
- 2 événements qui ne peuvent pas se réaliser simultanément sont dits **incompatibles** et dans ce cas $A \cap B = \emptyset$

4) Opérations sur les probabilités

On définit A et B deux événements, et \bar{A} l'événement contraire de A. On note alors :

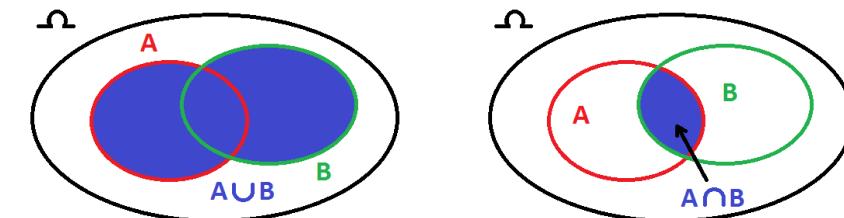
- $P(A)$ la probabilité qu'A se réalise. Cette probabilité est comprise entre 0 et 1.
- $P(\bar{A}) = 1 - P(A)$.
- $P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$ et si les événements sont incompatibles alors $P(A \cap B) = 0$ donc $P(A \cup B) = P(A) + P(B)$.
- $P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$

Remarque : Ne pas hésiter à faire des dessins si vous voulez retrouver les formules.

Probabilité conditionnelle :

On nomme $P(A)$ la probabilité a priori de A. Si on suppose maintenant que l'on connaît déjà B alors on observe $P(A|B)$, la probabilité conditionnelle de A sachant B ou probabilité a posteriori.

Par exemple : Si on considère un étudiant, la probabilité qu'il travaille le dimanche (événement A) est de 20%. Si on considère en plus que cet élève est en PASS (événement B) alors la probabilité qu'il travaille le dimanche augmente à 90%, c'est la probabilité $P(A|B)$.



$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

Événements indépendants :

Deux événements sont **indépendants** si et seulement si $P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$.

Cette formule permet donc de calculer $P(A \cap B)$ si on sait que ce sont des événements indépendants mais aussi de vérifier rapidement si deux événements sont bien indépendants.

Théorème de Bayes :

Le Théorème de Bayes permet de calculer des probabilités a posteriori $P(A|B)$ à partir des probabilités a priori $P(A)$.

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B)}$$

Par exemple : On peut déterminer la probabilité qu'un patient fasse un infarctus du myocarde sachant qu'il fume ($P(A|B)$). Si on connaît la proportion de fumeurs parmi les victimes d'infarctus du myocarde ($P(B|A)$), la proportion d'infarctus sur la population totale ($P(A)$) et la proportion de fumeurs ($P(B)$).

II. Applications en santé : performances diagnostiques d'un test

1) Les tests diagnostiques

Lorsque l'on cherche à poser le diagnostic d'une maladie (= démarche diagnostique), on réalise des examens (cliniques, biologiques, d'imagerie) pour avoir des informations.

Les probabilités sont utilisées pour caractériser la valeur de cette information que les tests ont apportée, on cherche à évaluer les performances de cet examen(= test).

Types d'informations :

- **Qualitative** (résultat binaire, positif/négatif, oui/non). Exemple : test de grossesse ;
- **Quantitative**. Exemple : test biologique (généralement, choix d'un seuil pour en revenir à un résultat binaire).

Résultat du test T et statut vis-à-vis de la maladie M :

- Résultat du test :
 - Positif (noté T+)
 - Négatif (noté T-)
- Statut réel face à la maladie = Gold standard :
 - Patient atteint (noté M+)
 - Patient pas atteint (noté M-)

Résultat du test T et statut vis-à-vis de la maladie M :

	M+	M-
T+	VP	FP
T-	FN	VN

$$\text{Vrais Positifs (VP)} = T+ \cap M+$$

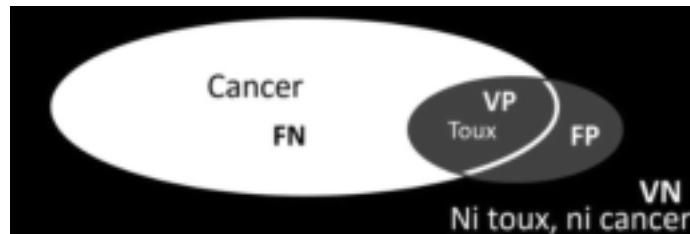
$$\text{Faux Positifs (FP)} = T+ \cap M-$$

$$\text{Vrais Négatifs (VN)} = T- \cap M-$$

$$\text{Faux Négatifs (FN)} = T- \cap M+$$

Exemple :

	Cancer +	Cancer -
Toux +	VP	FP
Toux -	FN	VN



2) Valeurs informatives des tests

Quand on a un résultat binaire d'un test, on cherche à caractériser la valeur de cette information par rapport à la présence ou l'absence de maladie.

Cela revient à dire que l'on cherche la valeur informative ou la performance d'un test. On définit 2 paramètres : la **Sensibilité** et la **Spécificité**.

En pratique, on a aussi besoin de caractériser l'information par rapport au malade avec les **valeurs prédictives positives et négatives**.

Sensibilité (Se) :

Capacité d'un test à donner un résultat positif quand l'hypothèse est vérifiée. Ici, l'hypothèse est la présence d'une maladie.

Probabilité de donner un test positif sachant que le patient est malade.

$$Se = P(T+ | M+) = \frac{P(T+ \cap M+)}{P(M+)} = \frac{VP}{VP+FN}$$

Spécificité (Sp) :

Capacité d'un test à donner un résultat négatif quand l'hypothèse n'est pas vérifiée.
Probabilité de donner un test négatif, sachant que le patient n'est pas malade .

$$Spé = P(T- | M-) = \frac{P(T-\cap M-)}{P(M-)} = \frac{VN}{VN+FP}$$

Valeur prédictive Positive (VPP) :

Probabilité d'être malade, sachant que le test est positif.

$$VPP = P(M+ | T+) = \frac{P(T+\cap M+)}{P(T+)} = \frac{VP}{VP+FP}$$

Valeur prédictive Négative (VPN) :

Probabilité de ne pas être malade, sachant que le test est négatif.

$$VPN = P(M- | T-) = \frac{P(T-\cap M-)}{P(T-)} = \frac{VN}{VN+FN}$$

3) Liens entre les paramètres et la performance

Lien entre Sensibilité, Spécificité et Valeurs Prédictives :

On cherche les valeurs prédictives à partir d'un arbre

On cherche à déterminer $VPP = P(M+ | T+)$:

1. Réécrire la formule

$$VPP = \frac{P(T+\cap M+)}{P(T+)}$$

2. Développer ce qu'on connaît ($T+$)

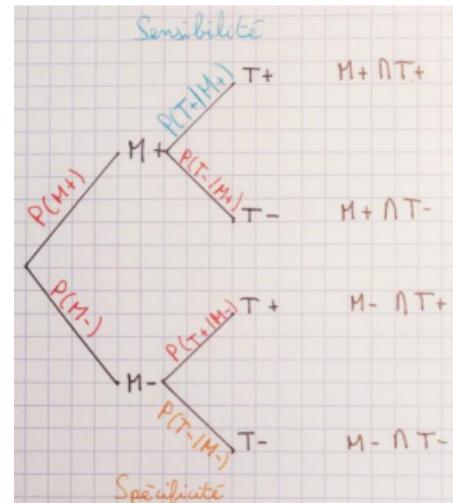
$$VPP = \frac{P(T+\cap M+)}{P(M+\cap T+) + P(M-\cap T+)}$$

3. Développer ce qu'on connaît avec l'arbre

$$VPP = \frac{P(M+).P(T+|M+)}{P(M+).P(T+|M+) + P(M-).P(T-|M-)}$$

4. Reconnaître des formules

$$VPP = P(M+ | T+) = \frac{\text{prévalence} . Se}{\text{prévalence} . Se + (1-\text{prévalence}) . (1-Sp)}$$



Rappel :

La Prévalence de la maladie = nombre de malades.

Nombre de non malades = 1 - Prévalence.

De la même manière :

$$VPN = P(M- | T-)$$

$$VPN = \frac{P(T-\cap M-)}{P(T-)}$$

$$VPN = \frac{P(T-\cap M-)}{P(T-\cap M-)+P(T-\cap M+)}$$

$$VPN = \frac{P(M-).P(T-|M-)}{P(M-).P(T-|M-)+P(M+).P(T-|M+)}$$

$$VPN = P(M- | T-) = \frac{(1-\text{prévalence}) . Spé}{(1-\text{prévalence}) . Spé + \text{prévalence} . (1-Se)}$$

Valeurs prédictives et prévalence :

Les valeurs prédictives dépendent de la prévalence de la maladie.

⚠️ Attention dans les QCM ! Si la prévalence augmente, la VPP augmente et la VPN diminue.

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

4) Cas des tests donnant des résultats quantitatifs

Choix d'un seuil :

- Si $X > \text{seuil}$: le test est positif ($T+$) ;
- Si $X < \text{seuil}$: le test est négatif ($T-$).

Variation des Se et Spe en fonction du seuil :

Lorsqu'on augmente le seuil :	Lorsqu'on diminue le seuil :
<ul style="list-style-type: none"> - On diminue la sensibilité. - On augmente la spécificité. <p>Si on augmente le seuil</p>	<ul style="list-style-type: none"> - On augmente la sensibilité. - On diminue la spécificité. <p>Si on baisse le seuil</p>

Les schémas sont tirés du cours de Hélène COLINEAUX : « Probabilités », de la page 41 à 43.

Construction d'une courbe ROC :

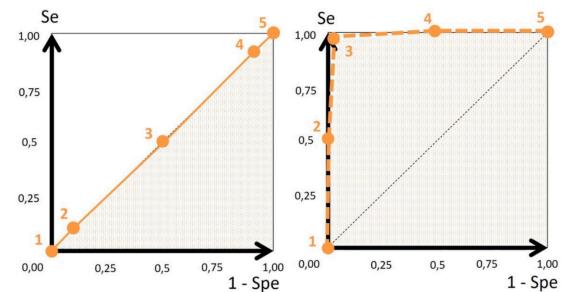
Elle permet d'étudier Se et Spé pour chaque seuil

Se en ordonné et (1-Spé) en abscisses → Les performances du test sont donc évaluées par l'aire sous la courbe.

Capacités discriminantes :

À gauche : Pas d'intérêt → $AUC = 0,5 \rightarrow 50\%$ des malades et des non malades ont un test positif.

À droite : Très discriminant → $AUC = 1 \rightarrow$ Tous les malades ont un test positif et tous les non malades ont un test négatif.



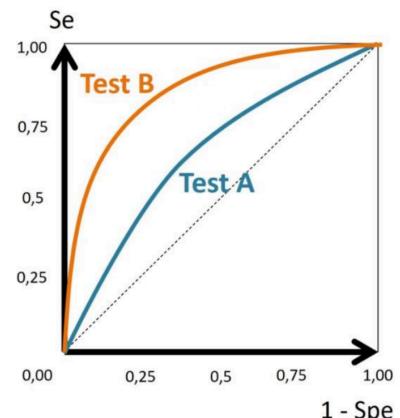
Comparaison d'aires sous la courbe ROC :

Plus un test a une courbe qui tend vers celle de droite (AUC la plus proche de 1), plus il est pertinent. Ci-contre, le B est plus pertinent que le A.

En effet, le but est d'avoir un test avec une sensibilité et une spécificité maximum.

Si on :

- Limite les FP (bonne Spé) \Rightarrow stratégies diagnostique ;
- Limite les FN (bonne Se) \Rightarrow dépistage.



QCM (4 QCM)

QCM 1 - À propos des probabilités :

- A. Si deux évènements A et B sont incompatibles alors $P(A \cap B) = P(A) \times P(B)$.
- B. Le théorème de Bayes permet de déterminer les probabilités a posteriori à partir des probabilités a priori.
- C. La probabilité de l'union de deux évènements A et B est toujours $P(A \cup B) = P(A) + P(B)$.
- D. Deux événements incompatibles sont forcément indépendants.
- E. Si deux événements A et B sont indépendants alors $P(A|B) = P(B)$.

QCM 2 - Soit l'évènement A : « être vacciné contre la grippe rose », on estime que 50% de la population est vaccinée donc $P(A)=0,5$. Par ailleurs on sait que la probabilité d'attraper la grippe rose (événement B) est de 0,2. La probabilité d'attraper la maladie après avoir été vacciné est $P(B|A) = 0,1$. Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

- A. A et B sont deux événements indépendants.
- B. A et B sont deux événements incompatibles.
- C. On a $P(B|A) = \frac{P(A|B) \times P(B)}{P(A)}$.
- D. La probabilité de ne pas attraper la grippe rose est de 0,2.
- E. $P(A \cap B) = 0,05$.

QCM 3 - On considère un test qui permet de détecter la grippe rose. Ce test nous donne les résultats suivants :

	M+	M -	
T+	80	25	105
T-	20	375	395
	100	400	500

Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

- A. La probabilité d'attraper la grippe rose dans cette population est de 105/400.
- B. On a 375 faux négatifs.
- C. Ce test est plus sensible que spécifique.
- D. La VPP du test est de 80/100.
- E. La VPN du test est de 375/395.

QCM 4 - À propos des caractéristiques d'un test :

- A. La spécificité est la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand l'hypothèse est vérifiée.
- B. La sensibilité est la probabilité de donner un test positif sachant que le patient n'est pas malade.
- C. La spécificité est la probabilité de donner un test négatif sachant que le patient n'est pas malade.
- D. La spécificité est la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand l'hypothèse n'est pas vérifiée.
- E. La sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand l'hypothèse n'est pas vérifiée.

CORRECTION DES QCM

QCM 1 - B	QCM 2 - CE	QCM 3 - E	QCM 4 - CD
-----------	------------	-----------	------------

QCM 1 - B

- A. Deux événements incompatibles ont une intersection nulle donc $P(A \cap B)=0$.
- C. $P(A \cup B) = P(A)+P(B)-P(A \cap B)$. L'item est vrai uniquement pour des événements incompatibles.
- D. Par définition, si A est réalisé alors B est impossible donc ils ne sont pas indépendants.
- E. Si deux événements A et B sont indépendants alors $P(A|B) = \frac{P(A)P(B)}{P(B)} = P(A)$.

QCM 2 - CE

- A. $P(B \cap A) = P(B|A) \times P(A) = 0,05$ qui est différent de $P(A) \times P(B) = 0,10$.
- B. $P(B \cap A)$ ne vaut pas 0 donc les événements ne sont pas incompatibles.
- C. (VRAI) C'est le théorème de Bayes.
- D. La probabilité de ne pas attraper la grippe rose est $1-P(B)=0,8$.
- E. (VRAI) $P(A \cap B) = P(B|A) \times P(A)=0,05$.

QCM 3 - E

- A. La probabilité d'attraper la grippe rose est $P(M+) = P(M+|T+)+P(M+|T-) = 100/500$.
- B. On a 375 vrais négatifs.
- C. La sensibilité vaut $Se = P(T+|M+) = 80/100$ et la spécificité $Spe = P(T-|M-) = 375/400$.
Donc le test est plus spécifique que sensible.
- D. $VPP = P(M+|T+) = 80/105$.
- E. (VRAI) $VPN = P(M-|T-) = 375/395$.

QCM 4 - CD

- A. Quand l'hypothèse est non vérifiée.
- B. Sachant que le patient est malade.
- C. C'est la définition de la Spécificité.

CHAPITRE 3 : PRINCIPE ET BUT D'UN TEST STATISTIQUE

Fiche de cours

I. But d'un test statistique

1) Population et échantillon

On se pose des questions sur une population qui est inconnue car elle est trop **grande**.

On ne peut pas connaître la caractéristique de chaque individu, donc on **ne peut pas** obtenir les **paramètres** (μ, σ^2) de cette population.

Cependant, nous disposons d'un **échantillon** tiré au sort de manière aléatoire parmi cette population que nous pouvons observer. Cet échantillon est donc considéré « **représentatif** ». Les paramètres sont alors observables mais ce sont des **estimations** ($m, s^2\dots$).

À partir de cet échantillon donné, nous pouvons alors observer des tests statistiques et par inférence déterminer les paramètres inconnus de la population.

Les hypothèses portent toujours sur la **population** et l'**échantillon** nous fournit des **informations partielles** sur celle-ci.

2) Principes des tests statistiques

Question : Ce que l'on observe au niveau de l'échantillon est-il un reflet fidèle de la population ?

Pour répondre à cette question nous allons utiliser des **tests d'hypothèse** qui vont permettre **d'extrapoler** les résultats observés sur des échantillons aux populations dont ils sont issus.

Nous allons donc **émettre des hypothèses** qui portent sur des paramètres exacts (qui sont inconnus) dans les populations à partir de calculs portant sur les paramètres estimés (connus) à partir des échantillons.

3) Définition

Une hypothèse est une affirmation à propos d'une propriété d'une population. On va donc donner des affirmations sur la population en se basant sur l'échantillon.

Un test d'hypothèse ou test statistique est une procédure standard pour tester une affirmation à propos d'une propriété d'une population. Cela signifie qu'une fois notre affirmation (hypothèse) faite, on va vérifier sa pertinence avec un test d'hypothèse.

4) Exemple

Les spécifications d'un certain médicament indiquent que chaque comprimé doit contenir 2,5 g de substance active.

Le responsable qualité du site de production de ce médicament souhaite savoir si les comprimés fabriqués contiennent bien la quantité voulue de substance active. Afin de tester cette hypothèse, il tire au hasard un échantillon de 100 comprimés dont il mesure la substance active.

La quantité moyenne de substance active dans l'échantillon est 2,62 g (variance estimée 0,16).

La question va être de savoir si 2,62 diffère significativement de 2,5, soit si la différence est suffisamment importante pour être considérée ou non.

Les **fluctuations d'échantillonnage** font que les moyennes observées sont différentes de la moyenne attendue. Cependant, on ne sait pas si la moyenne observée sur l'échantillon contredit ou non la valeur théorique.

Pour le savoir, on va donc se demander si **la différence observée est significative**.

5) Objectif d'un test statistique

L'**objectif** d'un test statistique est de déterminer si la différence observée est **due au hasard** (fluctuations d'échantillonnage) ou si elle est **due à une vraie différence** entre les populations dont sont issus les échantillons.

Les tests d'hypothèse sont donc là pour comparer une population à une population de référence ou pour comparer plusieurs populations entre elles.

II. **Étapes d'un test statique**

Les étapes du test statistique fonctionnent sous le principe d'une démarche hypothético-déductive.

1) Étape 1 : reformuler les hypothèses : nulle et alternative

a) Formuler l'hypothèse nulle

L'hypothèse nulle H_0 est l'affirmation qui dit que la valeur d'un paramètre **d'une population** est égale à une valeur théorique ou à la valeur d'un paramètre d'une autre population. Dans le cas des tests statistiques vus en cours, elle contiendra toujours le signe « = ».

Exemple : Les spécifications d'un certain médicament indiquent que chaque comprimé doit contenir 2,5g de substance active. Les comprimés fabriqués contiennent-ils la quantité voulue de substance active ? Hypothèse nulle $H_0 : \mu = \mu_{H_0} \Rightarrow H_0 : \mu = 2,5$ g où μ est la quantité moyenne de substance active, et μ_{H_0} est la valeur de référence (2,5g). (Cette implication se traduit ainsi : « H_0 : La quantité moyenne de substance active (μ) est bien égale à la valeur de référence (ici, 2,5) »).

On nomme H_0 « hypothèse nulle » car on considère que la différence entre valeur de référence/valeur de l'échantillon est nulle.

b) Formuler l'hypothèse alternative

Elle est souvent notée H_1 ou H_A .

Il existe trois hypothèses alternatives possibles :

$H_1 : \mu \neq 2,5 \rightarrow$ test bilatéral (on suppose avec H_1 que μ est plus grand OU plus petit que 2,5).

$H_1 : \mu < 2,5 \rightarrow$ test unilatéral (on suppose avec H_1 que μ est plus petit que 2,5 uniquement).

$H_1 : \mu > 2,5 \rightarrow$ test unilatéral (on suppose avec H_1 que μ est plus grand que 2,5 uniquement).

Une seule hypothèse H_1 doit être choisie.

H_0 et H_1 concernent toujours les valeurs vraies dans la **population**, elles sont toujours **formulées avant examen des données** afin de contrôler les risques d'erreurs.

2) Etape 2 : Situation sous l'hypothèse nulle

Il s'agit de déduire ce que devraient être les observations si l'hypothèse nulle est vraie.

a) L'hypothèse nulle

Sous l'hypothèse nulle (H_0), pour un test statistique donné, on connaît la loi de probabilité (la distribution des valeurs) de la variable aléatoire étudiée, déterminée soit par des considérations théoriques, soit par des observations préalables.

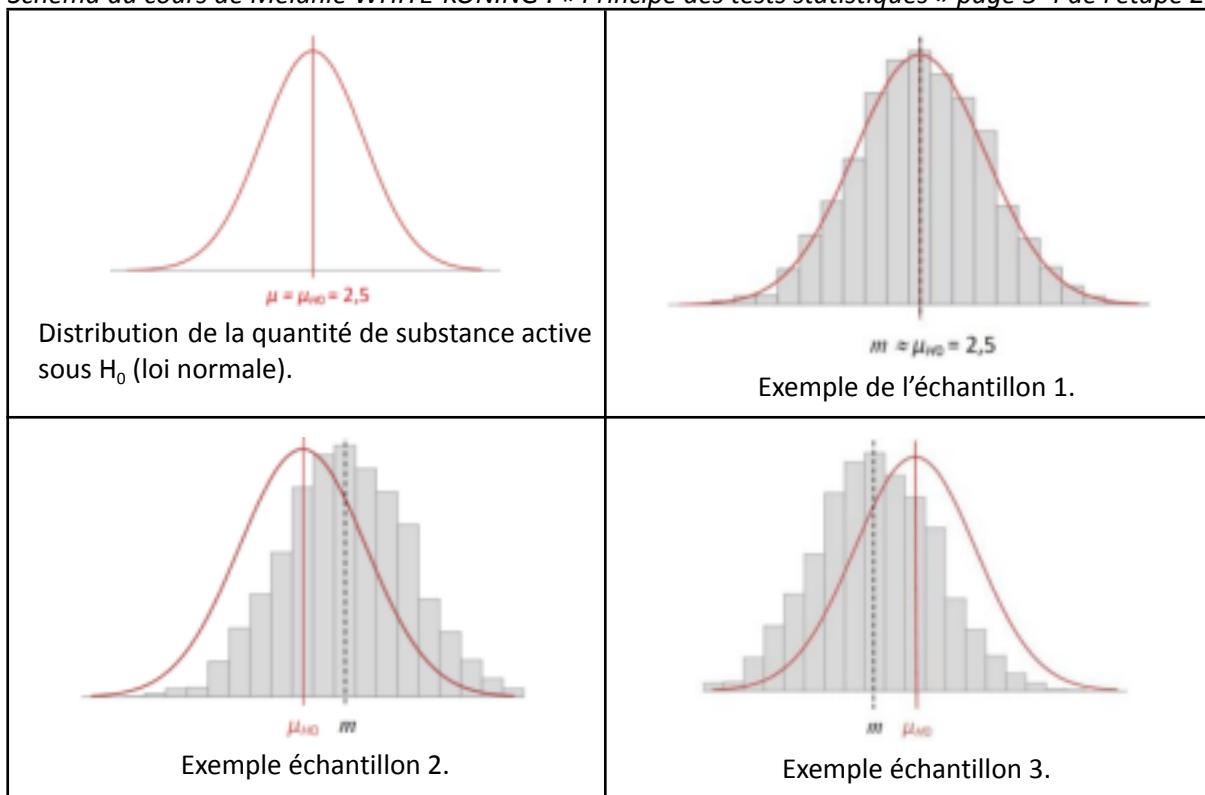
Supposant cette distribution, on peut décrire la situation que l'on s'attend à observer si H_0 est vraie.

Exemple : L'hypothèse H_0 : $\mu = 2,5$ peut être prouvée avec un test supposant que la loi de probabilité suivie par la quantité moyenne de substance active est une loi normale, de moyenne $\mu_{H_0} = 2,5$ (valeur de référence) et de variance donnée. Si H_0 est vraie, les comprimés d'un échantillon devraient contenir en moyenne environ 2,5 g de substance active.

En fonction des échantillons à disposition, la moyenne que l'on observe (ici notée m) pourra être **identique** ou **différente** de μ_{H_0} (la moyenne théorique, dans l'exemple 2,5).

L'objectif sera alors de déterminer si cette différence est due ou non à des fluctuations d'échantillonnage.

Schéma du cours de Mélanie WHITE-KONING : « Principe des tests statistiques » page 3-4 de l'étape 2 :



Les **fluctuations d'échantillonnage** signifient que :

- La moyenne observée (m) dans un échantillon peut prendre n'importe quelle valeur sous H_0 ,
- On connaît cependant sa distribution supposée sous H_0 ,
- On peut donc calculer la probabilité que la moyenne prenne telle ou telle valeur. On peut déterminer des valeurs extrêmes (éloignées de la valeur théorique attendue) qui ont peu de chances d'être observées si H_0 est vraie.

NB : la hauteur des colonnes correspond à la probabilité d'obtenir ce score sous H_0 , le plus probable étant la colonne la plus haute soit la moyenne théorique 2,5 ; plus on s'en éloigne, moins l'obtention de ce score est probable

b) La statistique de test

La **Statistique de test** est la variable aléatoire construite à partir du paramètre d'intérêt (ex : moyenne, proportion, variance) dont on connaît la distribution si H_0 est vraie et qui va servir pour décider du rejet ou non de H_0 . Elle se définit par la formule suivante :

$$M \sim N(\mu_{H_0}; \frac{s^2}{n}) \Leftrightarrow Z = \frac{M - \mu_{H_0}}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}} \sim N(0; 1)$$

Dans l'exemple précédent des médicaments, sous H_0 et comme $n > 30$, la quantité moyenne de substance active est une variable aléatoire définie par :

$$Z = \frac{M-2,5}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}} \sim N(0; 1)$$

(Z et M sont des variables aléatoires)

Traduction : Pour une variable aléatoire qui suit une loi normale, si on soustrait sa moyenne et qu'on la divise par son écart-type, la nouvelle variable aléatoire Z suit une loi normale centrée-réduite (donc de moyenne 0 et de variance 1).

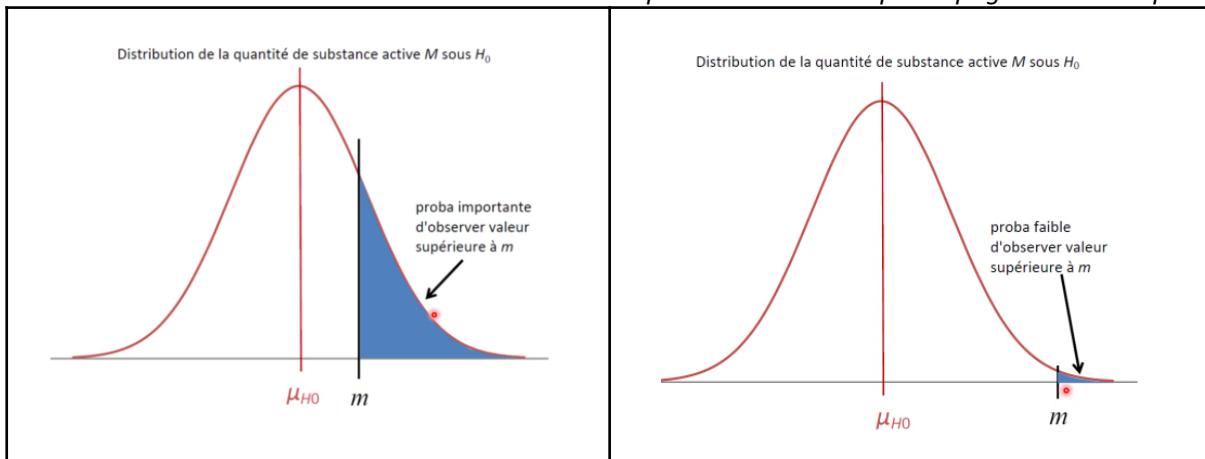
Si l'hypothèse nulle est vraie, alors cette statistique de test suit une loi normale centrée et réduite.

3) Etape 3 : Confronter les observations à l'hypothèse nulle

C'est vérifier si les observations faites sont **contradictoires** ou **conformes** à ce que l'on attend. Nous allons alors confronter les observations à H_0 , c'est-à-dire évaluer la **crédibilité** de l'hypothèse nulle H_0 au vu des observations faites sur l'échantillon.

Pour cela, il faut **évaluer la probabilité** d'observer sous H_0 des valeurs plus extrêmes que la valeur observée de la statistique de test sur l'échantillon.

Schéma du cours de Mélanie WHITE-KONING : « Principe des tests statistiques » page 2-3 de l'étape 3 :



Si m , la valeur observée dans l'échantillon est **proche** de la valeur de référence, alors la probabilité d'observer une valeur supérieure à m sera **importante**. Au contraire, plus la valeur de m se situe dans les extrêmes, plus la probabilité sera **faible**.

ATTENTION :

- $Z \neq z_0$ et $M \neq m$.
- Z et M sont des **variables aléatoires**, avec une distribution particulière, soumises aux fluctuations d'échantillonnage.
- z_0 et m sont fixes, **valeurs observées** de Z et M sur l'échantillon.

Grâce à la table de la loi centrée-réduite $N(0; 1)$, on peut trouver, sous H_0 : $P(Z > |z_0|) = p$. C'est la probabilité d'observer quelque chose de plus grand que le z_0 observé.

Si probabilité p est très petite :

- Soit H_0 est fausse ;
- Soit H_0 est vraie et l'échantillon observé est composé de valeurs extrêmes de la population. Il faut donc choisir un seuil en dessous duquel on considère que la probabilité est trop petite pour que l'observation soit compatible avec H_0 .

4) Etape 4 : Conclure concernant l'hypothèse nulle

Conclure quant au rejet ou non rejet de l'hypothèse nulle.

Choix du seuil : fixé à priori, dépend du risque d'erreur α et du type d'hypothèse alternative H_1 .

- Si la valeur observée de la statistique de test est supérieure au seuil : on rejette H_0 .
- Si la valeur observée de la statistique de test est inférieure ou égale au seuil : on ne rejette pas H_0 .

À noter qu'on accepte jamais H_0 , on se contente de ne pas la rejeter.

III. Degré de signification et erreurs

1) Degré de signification (p-value)

Définition : Le degré de signification est la probabilité d'obtenir une valeur de la statistique de test qui est au moins aussi extrême que celle observée dans l'échantillon si H_0 est vraie. Il mesure l'écart entre l'échantillon et l'hypothèse nulle.

Plus la p-value est faible, moins H_0 est crédible. Plus la p-value sera petite plus la force de notre conviction pour rejeter H_0 est grande.

Voir schéma pour comprendre : Cours M. White-KONING « degré de signification et erreurs de type I et II » page 3

Attention il existe une différence entre p et α :

- α est une caractéristique du test qui fixe le pourcentage de cas où on conclurait au rejet de H_0 alors que H_0 est vraie, autrement dit il exprime le risque de se tromper en rejetant H_0 .
- p est attaché à une expérience particulière : il mesure l'écart entre l'échantillon et H_0 .

Degrés de signification en fonction du risque α :

- Si $p \leq \alpha$: rejet de H_0 au risque α de le faire à tort, on garde donc H_1 .
- Si $p > \alpha$: non rejet de H_0 au risque α de le faire à tort. Le test est donc non significatif.

Pour retenir plus facilement : p + grand $\rightarrow H_1$ à rejeter ; α + grand $\rightarrow H_0$ à rejeter

2) Erreur de type I et II et conclusion

Le risque de 1ère espèce α :

- Probabilité de rejeter H_0 quand H_0 est vraie.
- Seuil de signification α choisi a priori, jamais en fonction des données observées.
- On choisit habituellement $\alpha = 5\%$, ce qui signifie que 5% des échantillons conduiront à rejeter H_0 à tort.

Le risque de 2ème espèce β :

- Probabilité de ne pas rejeter H_0 quand H_1 est vraie (H_0 fausse).
- Risque de ne pas affirmer de différence alors que celle-ci existe.
- Calculé a posteriori.

La puissance

- $1-\beta$: rejeter H_0 si H_1 est vraie ou rejeter H_0 si H_0 est fausse.
- C'est la probabilité de discerner une différence lorsqu'elle existe.

La puissance d'un test statistique dépend des variations des paramètres suivants :

- Si α augmente alors la puissance $(1-\beta)$ augmente.
- Si n augmente alors la puissance $(1-\beta)$ augmente.
- Si l'écart entre H_0 et H_1 augmente alors la puissance $(1-\beta)$ augmente.
- Si σ^2 augmente alors la puissance $(1-\beta)$ diminue.

En résumé :

Réalité inconnue (population)	Rejet de H_0	Non rejet de H_0
H_0 vraie	α	$1-\alpha$
H_1 vraie	$(1-\beta)$ (Puissance)	β

Interprétation d'un test :

- On **ne rejette pas H_0** (au risque β de le faire à tort).
Rien ne permet de dire que les paramètres ou les distributions comparées sont différents. Cela ne permet pas de conclure à l'absence de différence. On n'affirme pas qu'une hypothèse nulle est vraie (on ne peut pas en être certain), on dit qu'on ne la rejette pas. On parle alors d'un **test non significatif** (les différences pouvant être dues à des fluctuations d'échantillonnage).
- On **rejette H_0** (au risque α de le faire à tort).
C'est quand il existe une **différence**, il est souvent alors écrit le **test significatif**. Significatif veut dire que cet écart est dû à une **valeur vraie** dans la population (dont est issu l'échantillon) **différente de la valeur théorique**.

Étapes d'un test d'hypothèse :

1. Examiner le problème médical à étudier,
2. Formuler correctement les hypothèses H_0 et H_1 ,
3. Fixer à l'avance le risque d'erreur α ,
4. Choisir le test approprié et en vérifier les conditions d'applications,
5. Effectuer le test suivant les étapes détaillées,
6. Donner une interprétation médicale de la conclusion statistique du test en cohérence avec les connaissances scientifiques.

QCM (5 QCM)

QCM 1 - L'hémoglobine glyquée (notée HbA_{1c}) est un marqueur de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois. On souhaite comparer le taux d'HbA_{1c} entre les patients pratiquant une activité sportive régulière et les patients ne pratiquant pas d'activité sportive. Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

- A. L'hypothèse nulle peut être formulée de la façon suivante : « le taux moyen d'HbA_{1c} chez les patients ne pratiquant une activité sportive régulière est différent du taux moyen d'HbA_{1c} chez les patients ne pratiquant pas d'activité sportive ».
- B. Un test statistique nous permettra de conclure au rejet ou non de l'hypothèse d'égalité des taux moyens d'HbA_{1c} observés sur les deux échantillons étudiés.
- C. Il est absolument nécessaire de déterminer le caractère uni ou bilatéral de l'hypothèse alternative avant de faire le test statistique.
- D. La statistique de test calculée à partir des observations devra être confrontée aux valeurs attendues de la statistique de test si l'hypothèse nulle est vraie.
- E. Le choix du risque alpha est déterminé par le caractère uni ou bilatéral de l'hypothèse alternative.

QCM 2 - À propos des tests d'hypothèse :

- A. Les fluctuations d'échantillonnage entraînent une variabilité de la moyenne observée sur les échantillons issus de la population.
- B. Dans le cadre d'un test statistique dont les conditions d'application sont vérifiées, la distribution de la statistique de test sous l'hypothèse nulle H₀ est connue.
- C. Le choix de l'hypothèse alternative a des conséquences sur le risque d'erreur de première espèce.
- D. Si le degré de signification est supérieur au risque d'erreur de première espèce, on ne rejette pas l'hypothèse nulle.
- E. Toutes choses étant égales par ailleurs, si la taille de l'échantillon augmente, alors le risque d'erreur de deuxième espèce diminue.

QCM 3 - À propos des tests statistiques :

- A. Effectuer un test statistique consiste à calculer à partir de l'échantillon la valeur d'une variable aléatoire dont on connaît la distribution sous l'hypothèse nulle H₀.
- B. Le risque d'erreur de deuxième espèce augmente lorsque la variance de la variable d'intérêt diminue.
- C. La probabilité 1-β est la probabilité de rejeter à raison l'hypothèse nulle.
- D. Dans le cadre d'un test de comparaison de deux fréquences, un test non-significatif indique que les différences entre les effectifs attendus sous H₀ et les effectifs observés peuvent être attribués aux fluctuations d'échantillonnage, pour un risque α fixé.
- E. α mesure l'écart entre l'échantillon et H₀.

QCM 4 - À propos des tests statistiques :

- A. L'objectif d'un test statistique peut être de déterminer si la différence entre deux valeurs observées sur deux populations est due aux fluctuations d'échantillonnage ou si elle est due à une vraie différence entre les populations dont sont issus les échantillons.
- B. On dit que la différence observée est statistiquement significative lorsque les observations faites sur l'échantillon sont compatibles avec l'hypothèse nulle.
- C. Un test de comparaison statistique consiste à confronter les observations issues d'un échantillon à une hypothèse nulle afin de rejeter ou non cette hypothèse nulle.
- D. L'hypothèse nulle peut s'écrire de différentes façons selon que le test est uni ou bilatéral.
- E. Le risque β est l'erreur qui consiste à ne pas rejeter l'hypothèse nulle alors que celle-ci est fausse.

QCM 5 - À propos des tests statistiques :

- A. Une hypothèse est une affirmation à propos d'une propriété d'un échantillon.
- B. Le choix de l'hypothèse alternative a des conséquences sur sa répartition.
- C. Si $p > 5\%$ alors on a un rejet de H_0 au risque α de le faire à tort, on garde donc H_1 (degrés de signification si $\alpha=5\%$).
- D. Dans le cadre d'un test de comparaison de deux moyennes, la statistique de test ne peut pas être négative.
- E. H_0 et H_1 peuvent être formulées avant examen des données afin de contrôler les risques d'erreur.

CORRECTION DES QCM

QCM 1 - CD	QCM 2 - ABDE	QCM 3 - ACD	QCM 4 - CD
QCM 5 - B			

QCM 1 - CD

- A. Une hypothèse nulle est toujours une égalité.
- B. Un test statistique nous permettra de conclure au rejet ou non de l'hypothèse d'égalité des taux moyens d'HbA1C observés sur les deux **POPULATIONS** étudiés.
- E. Le caractère uni ou bilatéral ne fait pas varier le risque alpha.

QCM 2 - ABDE

- C. Le choix de l'hypothèse alternative a des conséquences sur SA RÉPARTITION.

QCM 3 - ACD

- B. Le risque d'erreur de deuxième espèce augmente lorsque la variance de la variable d'intérêt **AUGMENTE**.
- E. C'est **P** qui mesure l'écart entre l'échantillon et H_0 .

QCM 4 - CE

- A. L'objectif d'un test statistique peut être de déterminer si la différence entre deux valeurs observées sur deux **ÉCHANTILLONS** est due aux fluctuations d'échantillonnage ou si elle est due à une vraie différence entre les populations dont sont issus les échantillons.
- B. On dit que la différence observée est statistiquement significative lorsque les observations faites sur l'échantillon sont **INCOMPATIBLES** avec l'hypothèse nulle.
- D. L'hypothèse nulle est toujours une égalité.

QCM 5 - B

- A. Une hypothèse est une affirmation à propos d'une propriété d'une **population**.
- C. C'est si $p \leq 5\%$.
- D. La statistique de test **PEUT ÊTRE NÉGATIVE**.
- E. H_0 et H_1 doivent être **IMPÉRATIVEMENT** formulées avant l'examen des données afin de contrôler les risques d'erreur.

CHAPITRE 4 : ESTIMATION

FICHE DE COURS

I. Estimation ponctuelle

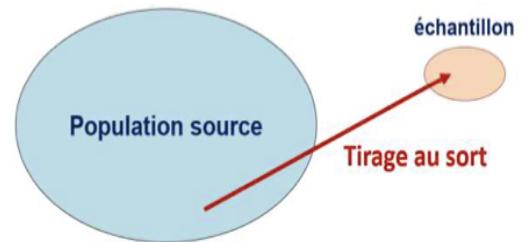
1) Notion d'échantillon

La variabilité est omniprésente en biologie. On ajoute à cette variabilité **les fluctuations d'échantillonnage**. Ce qu'on mesure sur un échantillon n'est jamais la « vraie » valeur du paramètre de la population source (population de référence), mais une estimation de la « vraie valeur », car ces populations sources sont trop grandes. On mesure les paramètres sur les échantillons donc ce n'est qu'une estimation de la valeur de ces paramètres en population générale.

Pour obtenir un échantillon représentatif, une méthode simple et efficace est de faire un tirage au sort des individus dans la population source. L'échantillon ressemble à la population source mais n'est pas identique.

La « représentativité » est définie par le mode de constitution (tirage au sort), et non par les résultats obtenus (pas la même proportion d'hommes par rapport aux femmes).

Si on fait le tirage au sort n fois, n échantillons sont tirés mais ils ne sont pas identiques entre eux. C'est une variable aléatoire à n dimensions : c'est une fluctuation d'échantillonnage.



2) Estimation : principe général

On s'intéresse à une population source inconnue dans sa totalité, composée d'individus malades et non malades.

Pour étudier le pourcentage de malades, on constitue des échantillons de taille n . On étudie la proportion de malades dans chaque échantillon. **Chaque échantillon étant différent, on obtient généralement des moyennes différentes.**

Donc on établit un **risque d'erreur** car on risque de se tromper en estimant la vraie moyenne π de la population source.

C'est pourquoi on va essayer d'**encadrer notre estimation** dans un **intervalle de confiance** pour **quantifier l'erreur possible** de l'estimation.

3) Estimateur, définition - exemple

Pour estimer un paramètre d'intérêt (comme une moyenne, une proportion, une variance, etc.), on utilise un estimateur. Un estimateur T_n est une fonction de variables observées :

$$T_n(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n)$$

Exemple : estimateur d'une moyenne.

On souhaite estimer le « vrai » poids moyen dans une population source à partir d'un échantillon de taille n où X_i correspond au poids de l'individu i dans l'échantillon.

L'estimateur « moyenne » M_n est : $M_n(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$.

Cela revient à calculer une moyenne et correspond donc à l'estimation moyenne.

4) Théorème central limite

Le théorème central limite (TCL) est très utilisé pour réaliser des estimations statistiques, la condition suffisante et nécessaire à son application est que la taille de l'échantillon soit supérieure à 30. La méthode utilisée le plus souvent est la suivante.

On étudie un paramètre dans une population de distribution (=répartition) quelconque. On tire au hasard un échantillon de taille $n \geq 30$ dans cette population.

On note μ la vraie valeur de la moyenne et $\hat{\mu}$ la moyenne de l'échantillon.

On note σ la vraie valeur de l'écart-type et $\hat{\sigma}$ l'écart-type de l'échantillon.

Selon le TCL : si n (la taille de l'échantillon) est suffisamment grand (≥ 30) :

- La moyenne estimée $\hat{\mu}$ est une variable aléatoire qui **suit une loi normale** (quelque soit la distribution du paramètre initial) ;
- L'**espérance** de cette moyenne estimée est $E(\hat{\mu}) = \mu$;
- La **variance** de cette moyenne estimée est $var(\hat{\mu}) = \frac{\sigma^2}{n}$

La condition $n \geq 30$ est essentielle pour que le théorème s'applique.

5) Estimation ponctuelle d'une moyenne

Dans une population source, composée de N individus, la moyenne d'une variable X est définie comme une moyenne empirique. On additionne la valeur du paramètre pour chaque individu et on divise par le nombre d'individus.

La **vraie moyenne** d'une variable X se calcul avec la formule : $\mu = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{N}$

Si on veut obtenir une **estimation ponctuelle de cette moyenne μ** à partir d'un échantillon de taille n , on peut utiliser l'estimateur : $\hat{\mu} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$

Cette estimation est possible car $\hat{\mu}$ est un estimateur **sans biais et convergent** :

- Sans biais parce que l'espérance de $\hat{\mu}$ est la vraie valeur de μ ,
- Convergent parce que la variance de $\hat{\mu}$ converge vers 0 quand n augmente.

6) Estimation ponctuelle d'une variance

La **vraie variance** d'une variable X se calcul avec la formule : $\sigma^2 = \frac{(x_1 - \mu)^2 + (x_2 - \mu)^2 + \dots + (x_N - \mu)^2}{N}$

Si on veut obtenir une **estimation ponctuelle de cette variance σ** à partir d'un échantillon de taille n , on peut utiliser l'estimateur : $\hat{\sigma}^2 = \frac{(x_1 - \hat{\mu})^2 + (x_2 - \hat{\mu})^2 + \dots + (x_N - \hat{\mu})^2}{n-1}$ (**Attention au -1**)

C'est un estimateur **non-biaisé et convergent** de σ^2 . (*Attention*, si on oublie le -1 au dénominateur de l'estimation, l'estimateur devient biaisé).

II. Estimation par intervalle de confiance

1) Intervalle de confiance principe général

On est dans la situation habituelle où la « vraie » valeur (valeur théorique) d'un paramètre θ est inconnue dans une population source. On estime ce paramètre à partir d'un échantillon de taille n , représentatif de cette population source. On prendra l'exemple de l'estimation $\hat{\mu}$ d'une moyenne μ . On souhaite entourer l'estimation ponctuelle $\hat{\mu}$ par une marge d'incertitude : c'est l'intervalle de confiance ou marge d'erreur ou encore intervalle de compatibilité.

Il s'agit d'une démarche d'inférence, dite « inductive ». On part des données observées en échantillons pour trouver les données théoriques. Cela nous permet de contrôler l'incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage.

L'intervalle de confiance est associé à un risque d'erreur choisi a priori, noté α : on parle d'un intervalle de confiance à $(1 - \alpha)\%$.

Si vous définissez un risque d'erreur à 5%, vous prenez un intervalle de confiance à 95%.

Définition d'un intervalle de confiance :

Pour un risque choisi α , si on tirait au sort un grand nombre d'échantillons dans la population source, en estimant un paramètre θ et son intervalle de confiance dans chaque échantillon, les intervalles de confiance contiendraient la « vraie » valeur θ du paramètre dans $(1 - \alpha)\%$ des échantillons.

Exemple : pour une erreur de 5%, 95% des intervalles de confiance ont la vrai valeur du paramètre θ .

Si on fait une représentation graphique, on voit des moyennes estimées à partir de k échantillons qu'on a tirés au sort dans une population source, on a ici choisi un risque d'erreur de 5%, on voit bien que dans 95% des échantillons l'intervalle de confiance contient la moyenne μ qui est représentée par la ligne pointillée.

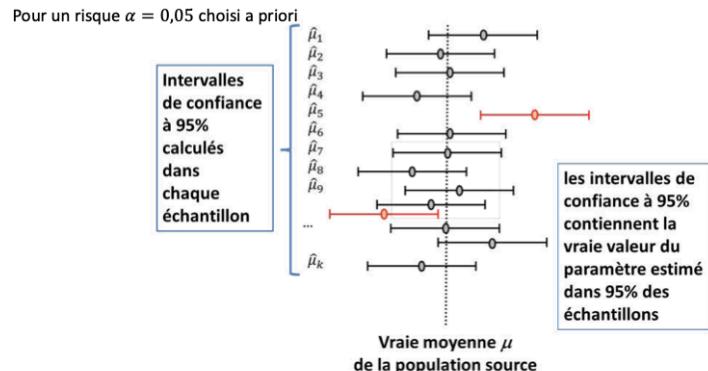


Schéma p2 « estimation par intervalle » cours
Benoit LEPAGE

2) Calcul d'un intervalle de confiance

On souhaite estimer un intervalle de deux valeurs a et b , telles que pour tout échantillon de taille n , la vraie valeur μ (la moyenne de la variable X dans la population source) soit comprise entre a et b avec une probabilité égale à $(1 - \alpha)$ où α est appelé le « risque 0 ».

Comment calculer l'intervalle $[a; b]$?

On utilise le **théorème central limite**, quand n est suffisamment grand ($n > 30$), l'estimation d'une moyenne $\hat{\mu}$ suit une loi normale centrée sur μ et de variance $\frac{\sigma^2}{n}$:

Dans la loi normale centrée réduite $Z \sim N(0 ; 1)$, on a :

$P(a \leq \mu \leq b) = 0,95$ pour $a = -1,96$ et $b = +1,96$

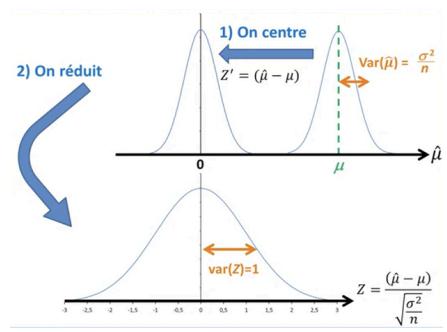
On arrondit souvent 1,96 à 2.

Propriété de la loi normale : toute loi normale peut être transformée en une loi normale centrée réduite par la « transformation centrée réduite » suivante :

- Centrer sur 0 : nouvelle distribution avec une moyenne de 0 en enlevant l'espérance à toutes les valeurs.
- On réduit : nouvelle variable, c'est une distribution centrée-réduite (écart-type ou variance=1, moyenne=0).

Pour calculer les valeurs a et b pour la loi normale avant transformation, on applique la transformation inverse sur seuil.

Remarque : les points de la gaussienne $N(0;1)$ permettent d'obtenir le seuil pour d'autres intervalles de confiance. Par exemple, pour un intervalle de confiance à 68%, le seuil est de 1. Les valeurs de $Z_{\frac{\alpha}{2}}$ sont donc calculées a priori et seront normalement toujours indiquées dans les questions (et ça sera arrondi à 2 avec alpha = 5% dans l'immense majorité des cas).



3) Intervalle de confiance d'une moyenne

En général on ne connaît pas la vraie moyenne μ et la vraie variance σ^2 c'est pour ça qu'on les estime dans l'**ÉCHANTILLON** (quand on rajoute le petit chapeau). En appliquant le TCL pour $n \geq 30$, on obtient alors :

$$\left[\hat{\mu} - z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} < \mu < \hat{\mu} + z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} \right]$$

Encore une fois quand on choisit un risque de 5 %, le seuil est de 1,96 (qu'on arrondit à 2, donc c'est $z_{\frac{\alpha}{2}}$ pour une erreur de 5 % et si dans l'énoncé on vous précise qu'on arrondit à 2, vous prenez la valeur 2).

4) Facteurs qui influencent l'intervalle de confiance

L'intervalle de confiance est : $\hat{\mu} \pm z_{\alpha/2} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}}$ et sa largeur dépend :

- du risque α choisi : l'intervalle de confiance est d'autant plus étroit que l'on prend moins de risque.
Exemple : pour $\alpha = 0,01$ alors le seuil $z_{\alpha/2} = 2,576$; pour $\alpha = 0,10$ alors le seuil $z_{\alpha/2} = 1,645$.
- de l'effectif n de l'échantillon utilisé pour l'estimation : plus n est grand, plus l'intervalle de confiance est étroit.

Exemple : si on estime $\hat{\mu} = 70\text{kg}$ et $\text{var} = 144\text{kg}^2$ en choisissant un risque $\alpha = 5\%$, on a alors :

- Pour $n = 100$: $70 \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{144}{100}} \approx 70 \pm 2 \times \frac{12}{10} \approx [67,6 ; 72,4]$
- Pour $n = 900$: $70 \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{144}{900}} \approx 70 \pm 2 \times \frac{12}{30} \approx [69,2 ; 70,8]$

Plus l'intervalle sera étroit pour un même risque α , plus l'estimation sera précise, donc prendre des échantillons plus gros améliore la précision de l'estimation.

QCM (5 QCM)

QCM 1 - On souhaite estimer la moyenne (notée m) du nombre de pannes par jour du métro Français qui suit une loi normale. On constitue donc un échantillon de 144 métros Toulousains représentatifs du métro Français et on compte le nombre de pannes par jour. On obtient ainsi une estimation ponctuelle de la moyenne (notée m) et de l'écart-type (notée s) dans cet échantillon, tel que :

- $m = 180$
- $s = 24$

On souhaite accompagner ces résultats d'une marge d'incertitude, avec un intervalle de confiance à 95%. Par souci de simplification des calculs, on considère que $1,96 \approx 2$. Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

- A. La constitution d'un intervalle de confiance est une démarche inductive.
- B. Il y a 95 % de chances que la moyenne vraie du nombre de pannes par jour soit comprise entre 176 et 184 branches.
- C. 2,5 % des métros de l'échantillon tombent moins de 172 fois par jour en panne.
- D. 5 % des métros de l'échantillon ont un nombre de pannes par jour inférieur à 176.
- E. Lorsque la taille de l'échantillon diminue, la taille de l'intervalle de confiance augmente.

QCM 2 - On souhaite estimer la moyenne (notée m) des notes du bac en France en 2021. On constitue donc un échantillon de 400 bacheliers de Toulouse représentatifs des bacheliers en France. Les notes relevées sont résumées dans le tableau suivant :

Note /20	2	3	5	7	8	9	10	11	12	13	14	15	18	19	20
Récur- rence	2	1	4	9	11	24	77	55	70	50	30	23	19	16	9

Par souci de simplification des calculs, on considère que $1,96 \approx 2$. Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

- A. La moyenne m des notes de l'échantillon est d'environ 12,1.
- B. L'intervalle de confiance s'écrit $\hat{\mu} - z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} < \mu < \hat{\mu} + z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}}$.
- C. Sachant que l'écart-type s des notes de l'échantillon est d'environ 8, l'intervalle de confiance à 95% est [11,7 ; 12,4].
- D. Si on avait pris un risque $\alpha = 0,1$, l'intervalle de confiance aurait été plus large.
- E. On réalise 99 autres échantillons, tous de même taille. Pour un risque $\alpha = 0,05$, 95 de ces 100 échantillons contiennent la vraie moyenne m des notes des bacheliers en France.

QCM 3 - On s'intéresse à l'âge des licenciés à la FFJDA. La distribution de cette variable suit une loi normale avec m la moyenne et s^2 sa variance. On constitue donc un échantillon représentatif de taille $n = 81$ licenciés au club de Blagnac. Par souci de simplification des calculs, on considère que $1,96 \approx 2$. Indiquez si les propositions suivantes sont vraies ou fausses :

- A. En considérant que la moyenne m de l'échantillon soit de 17 et que l'écart-type s soit de 18, on obtient un intervalle de confiance à 95 % de [16,6 ; 17,4].
- B. La variance est considérée comme la moyenne des écarts à la moyenne au carré.
- C. 2,5 % des abonnés ont un âge inférieur à $m - (2 \times \sigma)$.
- D. Si on tire au sort un autre échantillon de $n = 35$ avec la moyenne m qui vaut 35 et l'écart-type qui vaut 5, on peut calculer un intervalle de confiance à 10 %.
- E. Ici, le risque est réparti de manière unilatérale.

QCM 4 - À propos de l'intervalle de confiance :

- A. On estime le paramètre θ à partir de la population source.
- B. Pour un risque d'erreur de 5 %, on a 5% des intervalles de confiance qui ont la vraie valeur θ .
- C. μ est la moyenne de la variable X dans l'échantillon.
- D. Pour un risque d'erreur de 5 %, on a 2,5 % des valeurs à gauche de -2 et 2,5 % des valeurs à droite de 2.
- E. La loi normale centrée réduite se note $N(\text{moyenne}; \text{variance})$.

QCM 5 - À propos de l'estimation par intervalle :

- A. Lorsqu'on passe d'une loi normale à une loi centrée réduite, on va d'abord réduire puis ensuite centrer sur 0.
- B. On connaît généralement la moyenne μ .
- C. La démarche de l'intervalle de confiance est inductive.
- D. Moins on prend de risque, plus la largeur de l'intervalle de confiance est grande.
- E. Notre estimation ponctuelle est ciblée sur une loi normale et nous passons à une loi normale centrée réduite.

CORRECTION DES QCM

QCM 1 - ABE	QCM 2 - ABE	QCM 3 - BCD	QCM 4 - D
QCM 5 - CDE			

QCM 1 - ABE

B. (VRAI) On cherche l'intervalle de confiance à 95 %.

Soit l'intervalle de confiance à 95 % = $\left[\hat{\mu} - z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} < \mu < \hat{\mu} + z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} \right]$
 $= \left[180 - 2 \times \frac{24}{\sqrt{144}}; 180 + 2 \times \frac{24}{\sqrt{144}} \right] = [180 - 2 \times 2; 180 + 2 \times 2] = [176; 184].$

On a donc 95 % des métros Français (et non pas les métros de l'échantillon) qui ont un nombre moyen de pannes par jour compris entre 176 et 184. On nous dit que cette variable suit une loi normale. De ce fait, le risque est réparti de manière bilatérale. Ceci veut donc dire que dans la population source (ici le métro Français), pour un risque α de 0,05, on a 2,5 % des valeurs qui sont en dessous de 176 et 2,5 % des valeurs qui sont au dessus de 184.

C. 2,5 % des métros Français tombent moins de 176 fois par jour en panne.

D. Le risque est réparti de manière bilatérale donc ce n'est pas 5 % mais 2,5 % des métros Français (et non pas de l'échantillon) qui ont un nombre de pannes par jour inférieur à 176.

QCM 2 - ABE

C. On applique la formule de l'intervalle de confiance donné à l'item B. On a :

$$\left[12,1 - 2 \times \frac{8}{\sqrt{400}} < \mu < 12,1 + 2 \times \frac{8}{\sqrt{200}} \right] = [12,1 - 2 \times 0,4 < \mu < 12,1 + 2 \times 0,4] = [11,3; 12,9]$$

D. Si on avait pris un risque $\alpha = 0,1$, l'intervalle de confiance aurait été plus étroit.

QCM 3 - BCD

A. On applique la formule de l'intervalle de confiance :

$$\left[\hat{\mu} - z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} < \mu < \hat{\mu} + z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{n}} \right] = \left[17 - 2 \times \frac{18}{\sqrt{81}} < \mu < 17 + 2 \times \frac{18}{\sqrt{81}} \right] = [13; 21]$$

E. On a une loi normale et dans une loi normale, le risque est réparti de manière bilatérale.

QCM 4 - D

A. Des échantillons.

B. 95 %.

C. C'est dans la population source.

E. C'est un écart type et non la variance.

QCM 5 - CDE

A. C'est l'inverse, on centre puis on réduit.

B. Non, c'est bien pour cela qu'on essaye de l'estimer avec les échantillons.

CHAPITRE 5 : L'ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ

FICHE DE COURS

Les notions à retenir l'année passée d'après les dires de la professeure sont en **gras souligné**.

I. Place des essais cliniques en recherche

1) Médecine fondée sur les preuves

a) Introduction

Recherche clinique : ensemble des études scientifiques menées sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologique et médicale. Principalement **portée sur le patient**, elle porte sur **l'amélioration des connaissances des maladies**, la mise au point de **nouveaux traitements** ou dispositifs médicaux, l'évaluation de **méthodes diagnostics**. La finalité est toujours l'amélioration de la prise en charge du patient. Les questions de recherche sont variées :

- Quelle est l'efficacité d'un nouveau traitement ?
- Le nouveau traitement change-t-il la progression de la maladie ?
- Avec ce nouveau traitement, la fréquence des effets indésirables est-elle réduite ?
- ...

Etudes expérimentales (ou interventionnelles) : expériences visant à évaluer **l'efficacité** d'une intervention. Cela implique une organisation **rigoureuse** et une méthodologie adaptée. Le **respect des règles éthiques**, conforme à la législation en vigueur et aux recommandations de bonnes pratiques cliniques est primordial. **Elles sont essentielles au progrès.**

b) Expérimentation

Preuve scientifique dans les essais cliniques : la notion de preuve scientifique correspond à une connaissance issue de recherches cliniques réalisées dans le domaine du traitement des maladies et qui se basent sur des **résultats valides et applicables dans la pratique médicale courante**. C'est de là que vient l'*Evidence Based Medicine (médecine fondée sur les preuves)*. Les preuves permettent aux professionnels médicaux d'analyser les risques encourus et les bénéfices pour une nouvelle stratégie thérapeutique.

c) L'essai contrôlé randomisé

Il permet un haut niveau de preuve scientifique. Il apporte des preuves concernant l'efficacité et/ou l'innocuité d'un traitement (/!\ cela comprend les stratégies de prise en charge ou les traitements chirurgicaux.) **C'est la méthodologie de référence.**

3 phases autour de la mise en place d'un essai contrôlé randomisé :

- **Conception** d'un **protocole de recherche** dans lequel on trouve les aspects scientifiques, techniques, logistiques et éthiques. Il permet de cibler la question à laquelle répond l'essai (= question de recherche) ;
- **Conduite de l'étude** (recueil de données des patients, toujours en accord avec ce qui avait été prévu initialement dans le protocole de recherche) ;
- **Analyse** des données, **interprétation** de la balance bénéfices/risques, **diffusion** des résultats.

d) Formulation de la question de recherche

L'essai clinique cherche à répondre à une question de recherche. **L'objectif principal** est la question à laquelle on veut **absolument répondre** à l'issue de l'étude. **Les objectifs secondaires** sont des questions complémentaires auxquelles on essaye de répondre mais **pas indispensables** au succès de l'essai. Donc 1 question pour 1 recherche.

2) Principes méthodologiques fondamentaux

a) Introduction

L'ensemble de cette partie est très important pour l'examen.

4 temps :

- Définition de la population d'intérêt et modalités de sélection des patients ;
- Allocation des patients dans les groupes à l'étude et initiation du/des traitement(s) ;
- Suivi des patients aux différentes visites de l'étude ;
- Mesure du critère de jugement.

b) Temps 1

On identifie la population d'intérêt qui pourrait bénéficier du nouveau traitement si celui-ci s'avérait efficace (par exemple les hypertendus), cela permet de sélectionner les patients. C'est la population cible.

Conditions : il faut répondre aux critères **d'éligibilité** et signer un **consentement éclairé** (= Obligatoire). **Critères d'inclusion** (**affirmation**, reflète la population de manière positive) : être hypertendu, être diabétique, être enceinte, etc.

Critère de non-inclusion : si un patient **ne peut pas participer** à l'essai pour des raisons de bénéfice nul, de toxicité inacceptable, de rapport bénéfice risque défavorable etc.

Remarque : Les critères d'inclusion et de non-inclusion doivent être précisés dans le protocole de recherche de l'étude.

c) Temps 2

Randomisation : **répartition aléatoire** des patients dans 2 groupes. Groupe = bras de l'étude. Le premier groupe aura le traitement à évaluer, le deuxième groupe aura au choix :

- Un traitement de référence dont les effets sont connus ;
- Un traitement standard, s'il n'y a pas de traitement de référence ;
- Un placebo, s'il n'y a pas de traitement de référence.

Placebo : substance SANS principe actif mais dont la prise peut avoir un effet psychologique bénéfique sur le patient.

La sélection des patients et la randomisation doivent permettre de dire que les seules différences entre les groupes proviennent du traitement reçu.

d) Temps 3

C'est le suivi des patients. On vérifie le respect des prescriptions, on évalue l'efficacité et la tolérance du traitement. Ce suivi est dit longitudinal, est identique pour TOUS les patients, on dit qu'il est **standardisé**. Pour éviter la subjectivité, on réalise ce suivi en **aveugle (=insu)**, c'est-à-dire sans savoir à quel groupe le patient appartient.

e) Temps 4

Mesure du critère de jugement : variable susceptible de fournir les effets les plus **pertinents et convaincants** sur l'efficacité du traitement.

En bref :

L'essai clinique est contrôlé : présence de deux groupes dont un groupe de comparaison, qui permet de s'assurer que l'évolution est due au traitement et uniquement aux effets du traitement. Il est randomisé : on répartit aléatoirement les patients. Il se fait en insu : le suivi des sujets et la mesure des critères principaux se font sans connaître les groupes auxquels appartiennent les patients.

II. Les 3 principes fondamentaux à propos des essais cliniques randomisés

- **Comparaison**
- **Randomisation**
- **Insu**

1) Comparaison

a) Composantes de l'évolution du patient

Cette évolution dépend de l'évolution spontanée du patient, l'effet du traitement (comprend l'effet du traitement lui-même ainsi que l'effet placebo et l'effet de la prise en charge).

Pour pouvoir isoler l'effet du traitement, un groupe de comparaison « **contrôle** » est obligatoire. On appelle ça « **contrôler** » les autres facteurs qui expliquent en partie la réponse du traitement.

Le groupe « contrôle » ne diffère du groupe à évaluer seulement par le traitement reçu.

Clause d'ambivalence : les patients sélectionnés doivent pouvoir aller dans les deux bras de l'étude. Cela permet de diminuer les biais et d'assurer une parfaite randomisation (cela aide aussi pour l'insu).

b) Traitement à évaluer

Évaluation préclinique : sur les animaux, bactéries...

Évaluation clinique : chez l'homme, on évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité...

Il y a **4 phases** :

- Phase 1 : tolérance chez le volontaire sain.
- Phase 2 : efficacité sur un nombre limité de sujets malades (dose minimale, effets indésirables).
- Phase 3 : **essai contrôlé randomisé dit de phase 3** : preuve de l'intérêt du nouveau traitement par rapport à un traitement équivalent ou un placebo.
- Phase 4 : pharmacovigilance, détection d'éventuels effets secondaires en pratique usuelle.

Ces phases vont permettre de connaître les conditions d'administration (posologie, rythme, voie d'administration) mais aussi de préciser la population qui bénéficiera du traitement.

c) Groupe de comparaison

Il ne reçoit pas le traitement à évaluer. 3 possibilités : donner un traitement de référence (s'il y a), donner un traitement standard (soins courants) ou un placebo (doit être de même forme, couleur, goût, voie d'administration que le traitement évalué). Ce choix est fondé sur l'analyse de la littérature scientifique et médicale !

Effet placebo : effet bénéfique constaté après l'administration d'une substance inerte, indépendamment de l'efficacité intrinsèque attendue du traitement. **Toutes** les maladies sont sensibles à l'effet placebo, mais **l'intensité est variable**.

/!\ Un médicament contenant une substance active a un effet placebo. Si cet effet est dommageable on parle **d'effet nocebo**.

d) Types de comparaisons

La formulation des hypothèses change en fonction des types de comparaisons :

- **Essai de supériorité** : est-ce que le traitement expérimental est **meilleur** que le médicament contrôle ?
- **Essai d'équivalence** : le traitement expérimental est-il **ni pire, ni meilleur** que le médicament contrôle ?
- **Essai de non-infériorité** : le traitement expérimental n'est-il **pas plus mauvais** que le médicament contrôle ?

Les méthodologies statistiques sont très différentes en fonction des types de comparaisons.

2) Randomisation

a) Définition

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon **aléatoire**.

b) Objectifs

Ils permettent **d'assurer la comparabilité à l'inclusion a priori** (avant de donner les traitements) des deux groupes (groupes homogènes et répartition équilibrée de variables susceptibles d'interférer avec les résultats). La randomisation **permet d'interpréter correctement les tests d'hypothèse**. Enfin, la randomisation permet de respecter les contraintes éthiques car tous les patients ont la même chance de recevoir le traitement de l'étude.

c) Moment de la randomisation, principes et méthodes

Obligatoirement quand le sujet répond aux critères d'inclusions et de non-inclusion ainsi que lorsqu'il a signé un consentement éclairé. La randomisation se fait le plus tardivement possible, avant la 1ère administration du traitement.

La randomisation est **centralisée** (ordinateur), l'investigateur va sur un site et rentre les caractéristiques des patients (critères d'éligibilité, sexe, âge, sévérité de la maladie etc.) et **le système informatique génère les groupes de randomisation**.

L'assignation secrète : méthode qui **empêche la prédiction** du groupe de randomisation des sujets. C'est donc une clause d'ignorance.

3) Insu

a) Définition

Les patients, au début de l'essai, vont subir une randomisation, c'est-à-dire qu'ils vont être répartis au hasard dans les deux bras de traitement. Le fait qu'ils ne sachent pas dans quel bras ils ont été affectés correspond à l'**insu**.

b) Rôle de l'insu

Savoir dans quel bras on a été affecté peut influencer le comportement de façon consciente ou inconsciente du patient mais aussi de l'équipe soignante et du professionnel qui mesure le critère de jugement. L'insu permet donc d'éviter ces biais et assure ainsi l'**objectivité des résultats de l'essai**.

La randomisation permet la comparabilité initiale des groupes, mais l'**insu permet de la maintenir tout au long de l'essai**. La comparabilité en cours d'essai porte sur le suivi (soins, attitudes) et l'évaluation des critères de jugement (principal et secondaire).

c) Différents types d'insu

Type	Description
Essai ouvert (sans insu)	Tous les intervenants connaissent le traitement du patient.
Simple insu	Seuls les patients ne connaissent pas leur traitement.
Double insu	Le patient et l'équipe clinique ne connaissent pas le traitement.
Triple insu	Le patient, l'équipe clinique et les personnes analysant les données ne connaissent pas le traitement.

Ici ne pas connaître le traitement revient à dire : ne pas connaître lequel des traitements a été prescrit.

N.B : L'essai en double insu est la méthodologie de référence dans les essais contrôlés randomisés.

d) Mise en oeuvre de l'insu

L'insu est assuré par le placebo. En effet, pour qu'aucun patient ne devine s'il prend le traitement à l'essai ou le placebo, il faut que les deux soient similaires au niveau posologique, physique, des conditions d'administration, des effets indésirables... C'est le rôle du placebo.

NB : Il peut y avoir recours au double placebo pour comparer des produits de présentation/voies d'administration différentes.

La levée d'insu : L'insu est levé lorsque les participants et/ou l'équipe clinique apprennent le traitement reçu par les participants.

Il peut être levé à tout moment de l'essai pour des raisons médicales et de sécurité.

e) Essai en ouvert ou sans insu

Lorsque l'insu n'est pas possible à mettre en œuvre ou non justifié, on peut procéder à un essai en ouvert, dit également **sans insu**. Dans ce cas, l'évaluation du critère de jugement se fait par une personne indépendante qui ne connaît pas la nature des traitements administrés.

III. Analyse des données collectées

Une fois que l'essai est terminé, on va analyser les données collectées. Pour cela, on va procéder à une **analyse en intention de traiter (ITT)**.

1) Définition

L'ITT, c'est **analyser tous les participants de l'essai clinique** par rapport au bras dans lequel ils ont été affectés initialement par la randomisation, même s'ils ont changé de bras ou s'ils ont quitté l'essai.

*N.B : Si un patient quitte l'essai en cours d'étude, on dit qu'il entraîne un **biais d'attrition**. Pour remédier à ça, les données manquantes sur le CJP sont remplacées (imputées).*

2) Rôles

L'ITT maintient, avec l'insu, la comparabilité initialement établie par la randomisation pendant la phase d'analyse des données. **Celle-ci permet d'interpréter le résultat observé comme un effet du traitement à l'étude** et non pas comme des fluctuations d'échantillonnage.

Elle permet de remédier au biais d'attrition.

IV. Interprétation des résultats

Celle-ci se fait en plusieurs étapes :

1. Analyse des données collectées (avec l'ITT).
2. Interprétation statistique du résultat.
3. Analyse causale au vu de la réalité de la méthodologie de l'essai.
4. Pertinence clinique.
5. Généralisation des résultats.

→ *Cas particulier : essai négatif : Un essai est dit « négatif » quand il n'a pas été possible de montrer une différence significative entre les deux groupes (au seuil de risque choisi).*

La comparabilité des groupes permet d'interpréter le résultat observé comme un effet du traitement à l'étude.

La généralisation des résultats fait intervenir d'autres composantes de l'essai, notamment les caractéristiques de la population recrutée (critères d'exigibilité...).

QCM (5 QCM)

QCM 1 - À propos des essais cliniques :

- A. Etude expérimentale et interventionnelle désignent la même chose.
- B. L'essai clinique randomisé permet un bas niveau de preuves scientifiques.
- C. Il y a 4 phases d'essais cliniques.
- D. Seuls les médicaments placebo peuvent avoir un effet placebo.
- E. La clause d'ambivalence fait que certains patients ne peuvent aller que dans un des deux bras de l'étude.

QCM 2 - À propos des essais cliniques :

- A. Les phases précliniques concernent l'Homme.
- B. On utilise des tests statistiques différents pour un essai de non-infériorité et un essai de supériorité.
- C. La randomisation permet d'assurer la comparabilité des bras de l'étude.
- D. La résolution des objectifs secondaires est indispensable à un essai clinique.
- E. En insu signifie qu'il y a un groupe de comparaison (placebo, avec traitement de référence ou traitements standards).

QCM 3 - À propos des essais cliniques :

- A. Un médicament placebo possède un principe actif mais n'ayant pas d'effet.
- B. On peut faire un essai clinique en comparant deux méthodes de chirurgie.
- C. L'observance du patient correspond au respect de la posologie par celui-ci.
- D. La finalité de la recherche clinique n'est pas toujours l'amélioration de la prise en charge du patient.
- E. Un essai contrôlé randomisé permet entre autres d'interpréter la balance bénéfice/risque d'un traitement.

QCM 4 - À propos de l'insu :

- A. L'insu permet la subjectivité des résultats de l'essai.
- B. L'insu permet la comparabilité initiale des groupes.
- C. Un essai en ouvert est dit avec insu.
- D. L'essai en simple insu est la méthodologie de référence dans les essais contrôlés randomisés.
- E. L'insu est assuré par le placebo.

QCM 5 - À propos de l'analyse des données collectées et de l'interprétation des résultats :

- A. L'analyse en intention de traiter maintient, avec l'insu, la comparabilité initialement déterminée par la randomisation.
- B. L'ITT permet d'interpréter le résultat observé comme un effet du traitement à l'étude.
- C. Le biais d'attrition correspond aux perdus de vue pendant l'étude.
- D. L'analyse des données collectées correspond à la première étape de l'interprétation des résultats.
- E. Parfois, il est possible de montrer une différence significative entre les deux groupes au seuil de risque choisi, on parle alors d'essai négatif.

CORRECTION DES QCM

QCM 1 - AC	QCM 2 - BC	QCM 3 - BCE	QCM 4 - E
QCM 5 - ABCD			

QCM 1 - AC

- B. C'est un haut niveau de preuves.
- D. Un médicament ayant une substance active peut avoir un effet placebo.
- E. La clause d'ambivalence assure que les patients peuvent aller dans les deux bras de l'étude.

QCM 2 - BC

- A. Elles sont faites chez les animaux.
- D. Elle est optionnelle.
- E. Un essai contrôlé signifie qu'il y a un groupe de comparaison. Insu signifie qu'une ou plusieurs personnes effectuent l'expérimentation à l'aveugle (cf les différents types d'insu)

QCM 3 - BCE

- A. Il n'y a pas de principe actif chez le placebo mais il a des effets.
- D. C'est toujours la finalité du test clinique.

QCM 4 - E

- A. L'insu permet l'**objectivité** des résultats de l'essai !
- B. C'est le rôle de la **randomisation** (voir 5A qui est vraie).
- C. L'essai en ouvert est dit **sans insu**.
- D. C'est l'essai en **double insu** qui est la méthode de référence.

QCM 5 - ABCD

- E. C'est le contraire, lorsqu'on n'arrive pas à montrer de différence significative qu'on parle d'essai négatif.