

# MODELE DE PREDICTION : ESSAI THERAPEUTIQUE/CLINIQUE

Saluuuuut fiche du cours de la TTR ! Cours chill raccourci par rapport à la fiche complète qui sortira courant septembre.  
Enjoy ! Les infos en bleu = infos rajoutées pour la compréhension.

## 1. INTRODUCTION

On va apprendre à évaluer la capacité d'un soin à améliorer **l'état de santé du patient**. En général, c'est le cas lorsqu'un nouveau traitement vient de sortir et qu'on veut le **comparer** avec le traitement de référence dit aussi traitement classique, utilisé jusque-là.

*Exemple : on découvre qu'un hypocholestérolémiant a une autre indication dans la prévention de l'infarctus du myocarde : il a déjà fait ses preuves en tant qu'hypocholestérolémiant, mais on va le comparer aux autres médicaments prévenant l'infarctus du myocarde.*

**Objectif de l'essai clinique** : **Evaluer**, par **l'expérimentation**, l'efficacité ou la toxicité d'une procédure thérapeutique appliquée en **clinique humaine** pour une pathologie donnée.

*Exemple : Efficacité et tolérance de Tacrine, un produit dopant, à fortes doses dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer.*

Mais que faire lorsqu'il n'y a pas de traitement référence ?

On utilise alors un **placébo** : un produit **sans principe actif** mais qui ressemble en tout point au traitement évalué. Même sans principe actif, le patient peut ressentir une amélioration par la simple prise de ce produit qu'il croit efficace : **c'est l'effet placebo**.



### Enjeux de l'essai clinique

- ♣ Nécessité pour le clinicien de savoir critiquer les essais thérapeutiques et interpréter les résultats.
- ♣ Tout essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain impliquant des problèmes éthiques.

## Historique : Scorbut et agrumes

En 1947, les marins à bord du navire Salisbury sont dénutris depuis plusieurs semaines. Apparaissent alors plusieurs symptômes : Gencives spongieuses et violacées, saignements spontanés, dents mobiles, teint anémié, faiblesse croissante et irritabilité. Le Dr J Lind confina les 12 marins dans l'infirmerie les soumit à 6 traitements différents. (Cidre ; Elixir Vitriol ; Mélange orange et citrons...)

C'est lorsque le docteur donna le mélange d'orange et citrons que les marins guérissent en 3 semaines ! **Ceci marque le début de l'expérimentation.**

## Historique : Streptomycine et tuberculose pulmonaire (1948)

En 1948, 2 groupes de patients tuberculeux ont été constitués par tirage au sort : un recevant de la streptomycine et l'autre recevant le traitement habituel. Leur état de santé a été évalué pendant 6 mois à l'aide de radiographies pulmonaires lues par des radiologues qui ne **connaissent pas le traitement reçu** : notion d'insu (dit aussi aveugle car blind en anglais). Le groupe ayant reçu la streptomycine a montré **plus** d'amélioration de leur état tuberculeux.

→ Cette histoire marque le début des analyses statistiques (2 groupes, insu du soignant...) pour vérifier que **la différence n'a pas été le fruit du hasard.**

Pas la peine de connaître toute l'histoire faut juste savoir que marin = expérimentation et streptomycine = analyse statistique.

# 2. IMPERATIFS DE L'ESSAI CLINIQUE

## a. Le tirage au sort = la randomisation = sondage

Il permet de constituer des groupes de pronostic à priori **comparable** à J0. C'est-à-dire qu'il permet d'avoir un groupe recevant le traitement de référence et l'autre recevant le nouveau traitement.

Il contrôle les effets des facteurs de confusion en les répartissant de façon « équilibrée » dans les groupes comparés.

Il y a 3 impératifs à un essai clinique : **Comparatif, Randomisé, En Insu.**

*Exemple : on fait des essais cliniques sur un nouvel antihypertenseur (médicament pour rétablir une pression artérielle normale). On crée 2 groupes ; 1 recevra le traitement classique (de référence), l'autre recevra le nouveau traitement. Les patients sont répartis dans les deux groupes par tirage au sort.*

### Avantage du tirage au sort

- ♣ La répartition au hasard permet d'obtenir une **distribution similaire de toutes les caractéristiques des sujets +++**, connues ou non, **sous réserve d'une grande taille d'échantillon ( $n \geq 300$ )**. Un petit groupe entraîne certains déséquilibres : voir technique des blocs et stratification, ci-après.

- ♣ **Chaque patient a la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés ++**, d'où une prévention des biais de confusion.
- ♣ Il permet d'utiliser correctement les tests d'hypothèses, puisque H0 présuppose que la seule différence entre les groupes comparés est le traitement.

**Différents types de tirages**

- ♣ **Tirage aléatoire simple centralisé (=Procédure centralisée de stratification)**

Liste de randomisation détenue dans un centre **indépendant** des investigateurs (médecins chargés d'inclure les sujets). Selon cette liste, les patients inclus au fur et à mesure sont affectés au groupe A ou au groupe B selon un ordre élaboré **au hasard**. Cela veut dire que **chaque patient a de base la même probabilité de recevoir l'un des deux traitements comparés**.

- ♣ **Tirage aléatoire stratifié**

Il permet d'éviter les risques de déséquilibres de facteurs pronostiques entre les deux groupes. Cela arrive lorsque les effectifs sont faibles. On forme des strates (=sous-groupes) en fonction des modalités du ou des facteurs qui sont liés à la maladie et susceptible d'influer sur le résultat du traitement.

Pour un même centre

Stade avancé de la maladie																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">8</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> </table>	1	A	2	A	3	B	4	B	5	A	6	B	7	A	8	B	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">B</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">8</td><td style="text-align: center;">A</td></tr> </table>	1	B	2	B	3	A	4	A	5	B	6	A	7	B	8	A
1	A																																
2	A																																
3	B																																
4	B																																
5	A																																
6	B																																
7	A																																
8	B																																
1	B																																
2	B																																
3	A																																
4	A																																
5	B																																
6	A																																
7	B																																
8	A																																
Stade modéré de la maladie																																	

Ici, on voit bien que l'effectif étudié présente deux stades de la maladie que l'on sépare en 2 strates.

- ♣ **Technique des blocs ou Tirage Aléatoire par blocs de permutation**

Elle permet d'égaliser le nombre de patients dans chaque groupe, si on a un tirage au sort simple et un petit effectif. En effet, si l'on fait un tirage au sort simple pour chaque patient qui se présente « A » ou « B », si l'effectif est petit on a très peu de chances de se retrouver avec pile le même nombre de patients dans les groupes A et B.

On inclue les patients par « blocs », tirés au sort, dont la taille est fixée à 4. Les blocs forment tous l'une des séquences suivantes : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB (les séquences étant elle-même ordonnée aléatoirement).

Exemple : Inclure 100 personnes par groupe de traitement A et B avec une taille de blocs fixée à 4. On tire le bloc AABB, les 4 prochains patients vont être inclus dans l'étude seront respectivement dans les groupes A, A, B, B.

**IMPORTANT : On ne peut pas inclure un patient directement dans un des deux groupes, il doit obligatoirement passer par le tirage au sort !**

## b. L'insu (= à l'aveugle)

L'insu veut dire à l'aveugle, le fait de ne pas savoir quel est le nouveau traitement ou le traitement référence.

### Avantages de l'insu

L'insu permet d'éviter la **subjectivité**. L'objectif est de minimiser les changements de comportements des participants **et notamment une baisse de l'observance (le fait de toujours prendre son traitement aux heures qu'il faut)**.

Cet objectif est aussi pour les soignants. En effet, cette technique permet de **prévenir les erreurs (ou biais) de mesure du critère de jugement** d'efficacité du traitement ou des effets indésirables à cause des convictions du soignant.

*Exemple : si un patient a par exemple conscience de recevoir le nouveau traitement et qu'il se méfie de l'innovation, il va peut-être se convaincre que son traitement marche moins bien, qu'il aurait mieux guéri avec le traitement classique, et ça va baisser son efficacité (=effet placebo / nocebo).*

On parle ainsi de :

- ♣ **Simple insu** quand le traitement est **inconnu** au patient mais **connu** du soignant.
- ♣ **Double insu** quand le traitement est **inconnu** pour le patient et le soignant.

Dans un essai d'un médicament contre un placebo, l'insu est possible lorsque le **placebo a la même forme galénique** que le nouveau traitement.

Lorsque l'insu n'est pas possible (traitement est chirurgical avec des incisions particulières par exemple), on fait alors appel à un expert **non impliqué dans l'essai** afin de pouvoir effectuer des essais **en insu**.

## c. Récap du tirage au sort et de l'insu

- ♣ Le **tirage au sort** donne des groupes **COMPARABLES A J0**, en répartissant équitablement les facteurs qui pourraient influencer la réussite ou l'échec du traitement. **Il prévient des biais de confusion.**
- ♣ **L'insu** permet de **MAINTENIR LA COMPARABILITE** des groupes au cours de l'essai, puisqu'il permet de ne pas engendrer de **biais par l'opinion** que pourrait avoir le patient, le soignant ou le statisticien sur le traitement reçus. **Il prévient des biais de mesure du critère de jugement.**

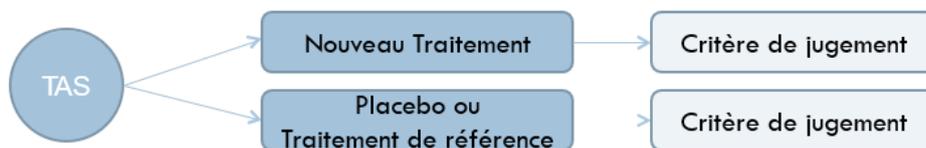
### 3. METHODOLOGIE

#### a. Plans expérimentaux

Il s'agit des différentes façons de mener un essai clinique.

##### ♣ En groupe parallèles

Méthode la plus classique. On crée deux groupes de patients : l'un groupe prend le nouveau traitement et l'autre prend le traitement référence. On regarde qui a le meilleur taux de réussite à la fin de l'essai.



##### ♣ En groupes croisés (cross-over) dit aussi comparaison intra-individuelle

Chaque personne est son propre témoin et reçoit successivement le traitement à évaluer, puis le traitement de référence. L'ordre de cette administration étant déterminé par tirage au sort. **On effectue alors une comparaison intra-individuelle.** L'individu est son **propre témoin**.



La fenêtre thérapeutique correspond à l'intervalle de temps qu'il faut pour éliminer l'effet du premier traitement avant d'administrer le deuxième. Cette période s'appelle la période **wash out** et il s'agit en fait de la **demie vie du traitement**.

L'essai en groupe croisé possède des avantages :

- ♣ Ils nécessitent moins d'effectif que les essais en parallèles.
- ♣ Ils évitent les variations inter individuelle (le fait que chacun possède son propre métabolisme et une façon de réagir au traitement. En effet, le même patient prend les deux traitements étudiés.).

## b. Objectif principal et critère de jugement

L'essai ne peut répondre qu'à une question **simple** et **spécifique** c'est **l'OBJECTIF PRINCIPAL**. Elle expose les **2 traitements comparés**, la **population de l'étude**, et le **critère de jugement principal**.

Il est choisi en fonction d'elle comme étant le plus pertinent afin d'y répondre. **Ce critère est unique.**

Le critère de jugement principal dépend de la **question de recherche**

*Exemple : on étudie une nouvelle chimiothérapie (traitement) pour les patients atteints d'un cancer du poumon (population).*

♣ *Question de recherche : "La chimiothérapie A est-elle **plus efficace** que la chimiothérapie B pour améliorer la survie dans les cancers du poumon à un stade avancé ?".*

♣ *Critère de jugement principal : **augmentation** (ou pas) **de la survie** des patients.*

Le critère secondaire de jugement dépend de la question posée par l'objectif secondaire.

*Exemple (pour la même étude) :*

♣ *Question de recherche : « La chimiothérapie A est-elle mieux tolérée que la chimiothérapie B ? »*

♣ *Critère secondaire de jugement : Diminution de la destruction des tissus.*

## c. Population et critères d'inclusion

**Population cible** : celle qu'on vise, la population à laquelle on souhaite généraliser les résultats et à qui on veut proposer le nouveau traitement.

**Population source** : celle que l'on dispose, dans laquelle on va prélever l'échantillon le plus fidèle possible de la population cible afin de faire les essais cliniques.

**L'échantillon** est prélevé dans la **population source** afin de s'approcher le plus possible de la **population cible**.

*Exemple : Essai visant à évaluer un nouveau traitement hormonal substitutif de la ménopause.*

♣ *Population cible = ensemble des femmes ménopausées.*

♣ *Population source = ensemble des femmes ménopausées vues en consultation par les gynécologues investigateurs de l'essai.*

Pour passer de population source à l'échantillon représentatif de la population cible, il faut vérifier plusieurs critères :

♣ **Critère d'inclusion** : Reflète la population cible de façon positive.

*Exemple : critère d'inclusion pour un essai évaluant un médicament antidiabétique : être diabétique.*

♣ **Critère de non-inclusion** : négatifs, limitant l'inclusion de certains patients.

*Exemple : pour le même essai : malades ayant des glycémies à la limite de la normale (antidiabétique sans intérêt, voire dangereux).*

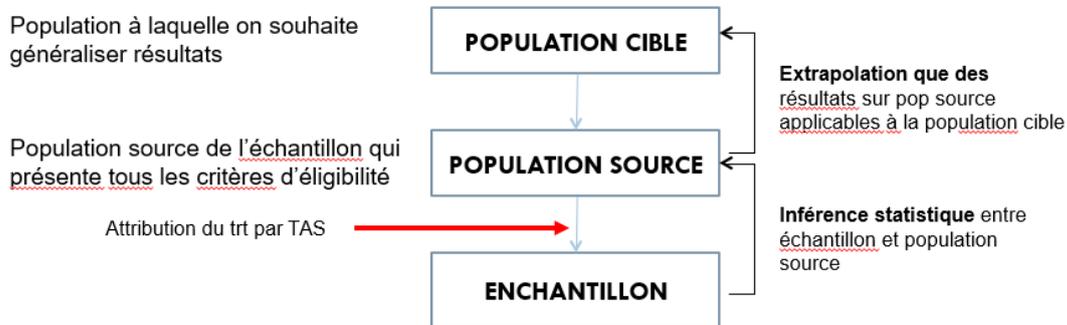
♣ **Critère d'exclusion** : négatif, impliquant l'exclusion du patient.

*Exemple : pour le même essai : ne pas avoir le diabète.*

**Attention : un critère de non-inclusion peut parfois être un critère d'exclusion !**

Une fois qu'on a des résultats dans **l'échantillon**, on peut déduire des résultats dans la **population source** : c'est **l'inférence statistique**.

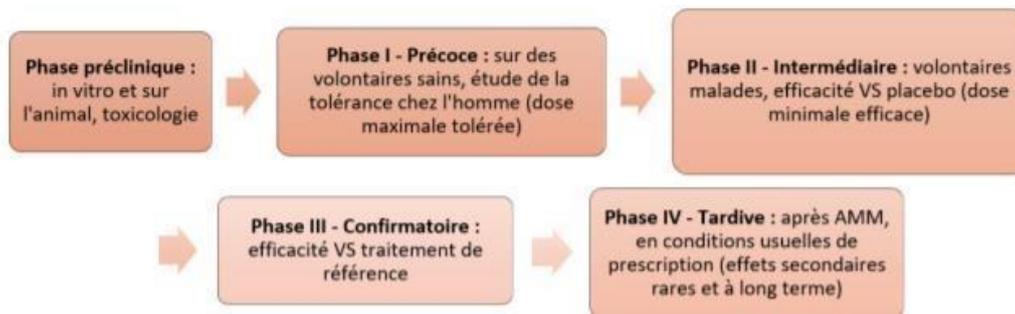
Si l'échantillon est représentatif, on appliquera les résultats inférés à la population source, à toute la **population cible** : c'est **l'extrapolation**.



### d. Stratégie de développement en plusieurs phase

L'évaluation d'un nouveau médicament s'inscrit TOUJOURS dans une stratégie de développement en plusieurs phases.

Le médicament est administré chez l'Homme durant les phases I, II, III et IV donc en dehors de la phase préclinique. (Cc la pharmaco)



### e. Choix du nombre de sujets

Le nombre de participants doit être déterminé à l'avance car en cas d'effectif insuffisant, il sera parfois difficile de conclure (dû au hasard de l'échantillonnage), et de pouvoir mettre en évidence ou non une différence minimale cliniquement intéressante.

Pour ce faire, il faut prendre en compte :

- ♣ **Le risque de 1ère espèce  $\alpha$**  : risque de **rejeter  $H_0$**  et conclure à un lien à **tort** (en général  $\alpha=5\%$ )
- ♣ **Le risque de 2ème espèce  $\beta$**  : risque de **rejeter  $H_1$**  et conclure à une absence de lien à **tort** (en général  $\beta=20\%$ )

**Lorsque le risque  $\alpha$  ou  $\beta$  augmente, le nb de patient diminue.**

*Alors petit coin mémo/ astuce : je me disais que plus je prenais de risque et du coup moins j'avais besoin de patient car en avoir pleins c'était le choix de la facilité !*

- ♣ **La différence minimale cliniquement pertinente  $\delta$**  : c'est la différence que l'on attend entre les deux groupes, par exemple le groupe qui reçoit le traitement référence et celui qui reçoit le nouveau traitement. Plus la différence est grande, et moins il faudra de sujets.

**Lorsque  $\delta$  augmente, le nb de patient diminue.**

*Là je prenais un exemple bête : si le nouveau traitement guérissait complètement tandis que le traitement référence ne faisait strictement rien bah ça ne servait à rien d'avoir tout pleins de gens pour conclure.*

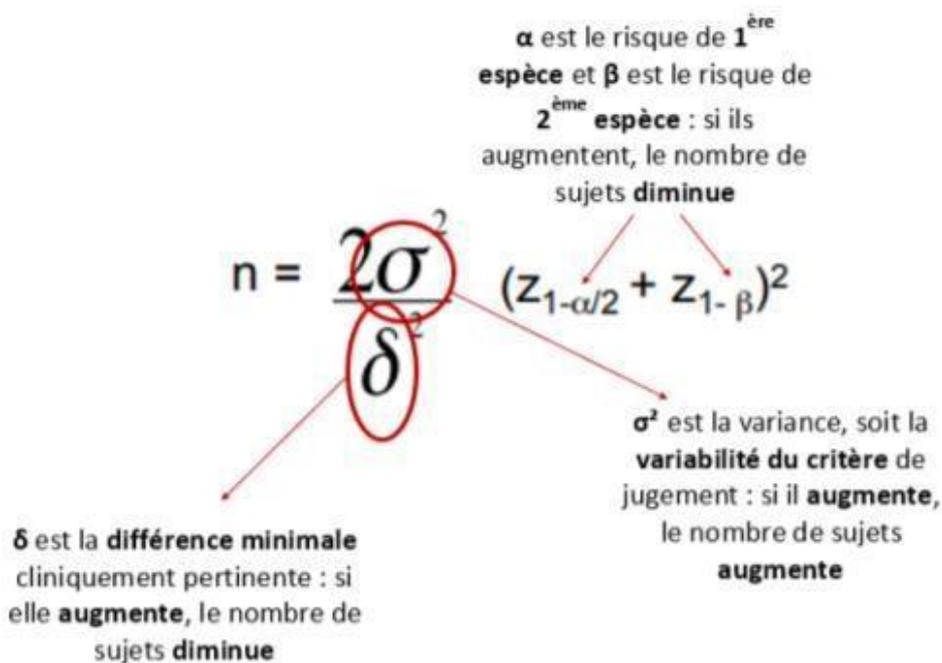
- ♣ **La variabilité du critère  $\sigma$**  : si on a un critère qui est très stable (*donc  $\sigma$  peu élevé*), on aura une très bonne idée des résultats précis à obtenir pour conclure notre essai, et on aura besoin de moins de sujets pour y parvenir. Plus le critère peut varier à la mesure, et plus on aura besoin de sujets pour confirmer nos déductions.

**Lorsque  $\sigma$  augmente, le nb de patient augmente.**

*Là je me disais juste que plus c'est stable et donc plus c'est facile de voir ou non une différence entre les traitements et donc pas besoin d'avoir un grand effectif.*

- ♣ **La formulation statistique uni ou bilatérale.**

Formule du nombre de sujets n



Attention ! Formule pas à apprendre mais si t'as compris cette formule t'as compris toute la partie du haut 😊

## Gros récap Méthodologie :

Différentes façons de mener un essai clinique :

♠ **Essais en groupes parallèles** : 2 groupes de patients, chacun reçoit l'un des deux traitements pendant une période.

♠ **Essais en groupes croisés** : chaque patient est son propre témoin et reçoit successivement les deux traitements.

♥ Avantages : Ils nécessitent moins d'effectif que les groupes parallèles et évitent la variabilité inter-individuelle.

♠ L'essai répond à un **objectif principal** qui EST UNIQUE et découle de la question de recherche.

♠ L'échantillon est pioché dans la population source et doit s'approcher le plus possible de la population cible.

Echantillon → Population Source = **Inférence statistique**

Population Source → Population Cible = **Extrapolation**

Si le risque  $\alpha$  ou le risque  $\beta$  **augmente**, le nombre de sujets nécessaire diminue. ++

Si la variabilité  $\sigma$  **augmente**, le nombre de sujets nécessaire **augmente**. ++

Si la différence attendue  $\delta$  **augmente**, le nombre de sujets nécessaires diminue. ++

*Dites merci à votre vieux de biostat Carl pour ce récap de klité*

## 4. ANALYSE DES RESULTATS

### a. Analyse du critère de jugement

Quelle analyse choisir : Per protocole ou En intention de traiter ?

- ♠ **L'analyse En intention de traiter (ITT)** n'exclut aucun participants ou évènements, on inclut tout **quoiqu'il arrive**. Cela vise à garder la comparabilité initiale des groupes assurée par la randomisation. Elle permet d'évaluer le traitement en **pratique courante** ( $\neq$  efficacité réelle) par la population lors de la commercialisation du traitement.
- ♠ **L'analyse Per protocole (PP)** donne une évaluation **plus théorique** car elle va **exclure** tous les patients non-observants, les perdus de vue et même les modifications de posologie. Cela reflète **l'efficacité réelle du traitement** ( $\neq$  pratique courante) sur des patients prenant le traitement correctement et qui le tolère. Cependant, en faisant ce type d'analyse, on introduit **un biais de sélection** car la comparabilité initiale des groupes n'est plus assurée en fin d'étude : **biais d'attrition**

**Rappel sur le risque relatif :**

C'est le rapport entre les proportions d'évènements entre 2 groupes, qui n'ont pas la même exposition à un facteur.

Il doit être accompagné de son intervalle de confiance ; si cet intervalle contient 1, on considère que le **RR est non significatif**.

En revanche, si les deux valeurs sont **au-dessus** de 1, le facteur entraîne un **risque plus fort** de développer la maladie/l'évènement. Si au contraire, les deux valeurs sont **en-dessous** de 1, le facteur est **protecteur**.

$$RR = \frac{\text{incidence de la maladie chez les exposés}}{\text{incidence de la maladie chez les non - exposés}}$$

**Il faut prendre du recul par rapport au critère de jugement.**

## b. Quantifier l'effet d'un traitement

### 1. Définitions

Question pour le clinicien et pour la santé publique : quelle est la signification clinique de l'effet produit par un traitement ?

En effet, quand un traitement a été scientifiquement validé il est important d'avoir une **quantification de son efficacité**, qu'elle soit :

- ♣ **Absolute**, en termes de pourcentages de guérison (ou de rémission, d'amélioration) obtenue.
- ♣ **Relative** par rapport à d'autres traitements du même type ou d'un autre type.

Différents index existent : le plus connu est le **NNT** (*number needed to treat*).

Dans un essai, **le risque correspond à l'incidence du critère de jugement**. Ces risques sont calculés à partir des effectifs et du nombre d'événements observés dans chacun des deux groupes.

### 2. Le risque $r_0$

Groupe	Effectif	Evénements	Risque
Traitement étudié	$n_1$	$x_1$	$r_1 = x_1 / n_1$
Traitement contrôle	$n_0$	$x_0$	$r_0 = x_0 / n_0$

**Le risque  $r_0$**  qui correspond au risque du groupe contrôle est dénommé **risque de base** (car il correspond en quelque sorte au risque spontané des patients). Il est aussi appelé **risque sans traitement** dans les essais contre placebo.

Les indices mesurent en quelque sorte la « distance » qui sépare les risques observés entre le groupe expérimental et le groupe contrôle suivant différente métrique (entre  $r_0$  et le groupe expérimental).

### 3. RR, RRR, DR

Groupe	Effectif	Événements	Risque
Traitement étudié	250	21	0,08 (8%)
Traitement contrôle	246	36	0,15 (15%)

**Le risque relatif (« relative risk » ou RR)** est le **rapport du risque r1 obtenu sous traitement divisé par le risque de base r0**. Dans l'exemple, le risque relatif vaut  $RR = 0,08 / 0,15 = 0,53$ .

Un RR de 0,53 signifie que le risque sous traitement est 0,53 fois celui du risque sans traitement. Avec un RR de 0,53, le risque est donc divisé par 2.

**La réduction relative de risque (RRR)** est assez fréquemment utilisée à la place du risque relatif. Dans l'exemple,  $RRR = (1 - 0,53) \times 100\% = 47\%$ .  $\rightarrow RRR = 1 - RR$

Le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'événement (le risque) de 47%.

**La différence des risques (« risk difference » ou DR)**, appelée aussi différence absolue ou bénéfice absolu, **est égale à la différence entre le risque sous traitement (r1) et le risque sans traitement (r0)**. Elle se calcule par le calcul de la différence des risques :

$$DR = 0,08 - 0,15 = - 0,07 (- 7\%).$$

La différence des risques donne la *taille de l'effet non ajustée sur la valeur initiale*.

En l'absence d'effet du traitement, la différence est **nulle**. Un effet **bénéfique** se traduit par une différence des risques **négative** et un effet **délétère** par une **valeur positive**. Plus la valeur absolue de la différence de risque est importante et plus l'effet est grand.

**Une différence des risques de -7% signifie que le traitement évite la survenue de 7 événements pour 100 patients traités.**

### 4. Number Needed to treat (NTT) (Nombre nécessaire à traiter)

Cet index est simplement calculé comme l'inverse de la différence des risques. **Il correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement.**

$$NNT = \frac{1}{DR} = \frac{1}{|r1 - r0|} = \frac{1}{0,07} = 14$$

Un NNT de 14 signifie qu'il faut traiter en moyenne 14 patients pour éviter un événement. *En effet, sans traitement le nombre d'événements attendu chez 14 sujets est de  $14 \times 0,15 = 2,1$  tandis que sous traitement ce nombre est de  $14 \times 0,08 = 1,1$ , ce qui correspond bien à un patient de moins.*

En moyenne, tous les « NNT » patients traités, un événement est évité.

**Attention** : toutes les formules sont à connaître afin de les réutiliser dans des calculs.

## FINNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

Voilà c'est la fin de cette fiche un peu longue mais qui est vraiment cool à bosser parce que c'est assez parlant toutes ces histoires d'essais.

MAINTENANT PLACE AUX DEDIS TU PEUX PAS SAVOIR A QUEL POINT CA FAIT LONGTEMPS QUE J'ATTENDS CA. Ça va être long de fou.

Tout d'abord dédié à mon frérot, mon binôme durant la P1 : le seul unique Julio. T'es vraiment le boss mon pote <3.

Dédicace à ma famille toute entière qui m'a supporté corps et âme durant la P1.

Dédicace à toute ma bande de pote qui m'a soutenu ! spécial dédié à tonton, à bibi et à zaza.

Dédicace à mes co-tut de feu de dieu !!!! Camille, Julie et Alexandre vous êtes top !

Dédicace à mes vieux vous êtes vraiment des gens géniaux et dédié à la dynastie biostat qui est sans doute la meilleure dynastie jamais créée.

Dédi à mes parrains de P1 Erwin et Alexandre.

**Dédi surtout à toi jeune P1, tu te lances dans un parcours long, très long mais je sais que tu vas y arriver parce que t'es le meilleur et si tu te motives à travailler, à t'arracher comme jamais tu vas réussir et tout déchirer cette année. CROIS EN TOI ET DONNES TOUT JUSQU'A LA FIN !**