

COLLECTION  
STATISTIQUE  
EN BIOLOGIE  
ET EN MÉDECINE

# MÉTHODES STATISTIQUES APPLIQUÉES A LA RECHERCHE CLINIQUE

A. Laplanche,  
C. Com-Nougé,  
R. Flamant

Médecine-Sciences  
Flammarion

## SOMMAIRE

<b>CHAPITRE PREMIER. — But et principes de l'essai comparatif</b> .....	1
1. Principes généraux .....	2
1.1. Nécessité d'une comparaison .....	2
1.2. Nécessité d'un tirage au sort .....	3
1.3. Nécessité d'un essai à l'aveugle .....	4
2. But et formulation de l'essai .....	5
3. Définition des sujets éligibles .....	5
3.1. La maladie .....	5
3.2. Les malades .....	6
4. Définition des traitements .....	6
4.1. Les traitements comparés .....	6
4.2. Les traitements associés .....	7
5. Définition du critère de jugement .....	7
5.1. Choix du critère .....	7
5.2. Qualités de la mesure du critère .....	8
5.3. Moment de la mesure du critère .....	8
6. Le tirage au sort .....	8
6.1. Méthode de tirage au sort .....	9
6.2. Moment du tirage au sort .....	10
6.3. Réalisation pratique du tirage au sort .....	10
7. Annexe 1 : Les essais cliniques de phase I .....	11
8. Annexe 2 : Les essais cliniques de phase II .....	13
<b>CHAPITRE II. — Comparaison de deux traitements. Risques d'erreur, puissance, nombre de sujets nécessaire</b> .....	15
1. Généralités .....	15
2. Rappel : comparaison de deux moyennes .....	17
2.1. Principe d'un test unilatéral. Risque de première espèce $\alpha$ .....	17
2.2. Puissance. Risque de deuxième espèce $\beta$ .....	18
2.3. Calcul de la limite de la région de rejet .....	21

3.	Nombre de sujets nécessaire : comparaison de deux moyennes. Test unilatéral .....	23
3.1.	Groupes égaux .....	24
3.2.	Groupes inégaux .....	25
4.	Nombre de sujets nécessaire : comparaison de deux moyennes. Test bilatéral .....	26
5.	Nombre de sujets nécessaire : comparaison de deux pourcentages .....	27
5.1.	Arc sin $\sqrt{P}$ suit une loi normale .....	28
5.2.	$(P_A - P_B)$ suit une loi normale .....	28
5.3.	Casagrande et Pike .....	29
5.4.	Exemple .....	30
<b>CHAPITRE III. — Plan factoriel <math>2 \times 2</math> .....</b>		<b>33</b>
1.	Généralités .....	33
2.	Analyse pour un critère quantitatif .....	34
2.1.	Interaction .....	35
2.2.	Test de l'effet global de A ou de B .....	36
2.3.	Tableau récapitulatif des contrastes .....	37
2.4.	Exemple .....	37
3.	Analyse pour un critère qualitatif à deux classes .....	40
3.1.	Premier exemple .....	40
3.2.	Deuxième exemple .....	41
4.	Commentaires .....	43
<b>CHAPITRE IV. — Le sujet pris comme son propre témoin .....</b>		<b>45</b>
1.	Organisation pratique de l'essai .....	46
2.	Nombre de sujets nécessaire .....	46
3.	Analyse pour un critère quantitatif .....	47
3.1.	Interaction ordre $\times$ traitement .....	48
3.2.	Estimation de l'effet traitement .....	49
3.3.	Estimation de l'effet ordre .....	49
3.4.	Tableau récapitulatif des contrastes .....	50
4.	Interprétation des résultats .....	51
5.	Exemple .....	51
6.	Analyse pour un critère qualitatif .....	55
<b>CHAPITRE V. — Le protocole .....</b>		<b>59</b>
1.	But .....	59
2.	Méthode .....	59
3.	Définition des sujets éligibles .....	60

3.1.	Critères d'inclusion .....	60
3.2.	Critères de non-inclusion .....	60
4.	Bilan initial .....	61
5.	Traitements .....	61
5.1.	Traitements étudiés .....	61
5.2.	Traitements associés .....	61
6.	Tirage au sort .....	61
6.1.	Moment .....	61
6.2.	Modalités .....	61
7.	Critère de jugement .....	62
8.	Surveillance .....	62
8.1.	Non-respects du protocole .....	62
8.2.	Perdus de vue .....	62
9.	Nombre de sujets nécessaire .....	62
10.	Analyse .....	62
11.	Organisation pratique .....	63
11.1.	Déroulement de l'essai .....	63
11.2.	Recueil des données .....	63
12.	Le questionnaire .....	63
<b>CHAPITRE VI. — Analyse d'un essai .....</b>		<b>65</b>
1.	Description des sujets inclus .....	65
1.1.	Description des caractéristiques des sujets .....	65
1.2.	Description des écarts au protocole .....	65
2.	Analyse .....	70
2.1.	Analyses intermédiaires .....	70
2.2.	Analyse séquentielle .....	72
3.	Problèmes soulevés par les conclusions de l'essai .....	73
3.1.	Mise en évidence d'une différence significative .....	73
3.2.	Absence de différence significative .....	73
3.3.	Publication des résultats .....	74
<b>CHAPITRE VII. — Ajustement .....</b>		<b>75</b>
1.	Quelques méthodes d'ajustement pour la comparaison de deux traitements .....	76
1.1.	Comparaison de deux proportions .....	76
1.2.	Comparaison de deux moyennes .....	80
2.	Problème de l'interaction dans un essai thérapeutique .....	83
3.	Danger des analyses par sous-groupes .....	83
4.	Annexe : analyse de variance .....	86

## XII

CHAPITRE VIII. — <b>Etablissement des courbes de survie</b> .....	89
1. Terminologie .....	89
2. Méthode de Kaplan-Meier .....	92
2.1. Taux de survie .....	92
2.2. Variance du taux de survie .....	93
2.3. Exemple .....	94
2.4. Représentation graphique .....	95
2.5. Commentaires .....	96
3. Méthode actuarielle .....	97
3.1. Taux de survie .....	97
3.2. Variance du taux de survie .....	98
3.3. Exemple .....	98
3.4. Représentation graphique .....	99
3.5. Commentaires sur la prise en compte des données censurées .....	100
4. Calcul direct d'un taux de survie .....	100
CHAPITRE IX. — <b>Comparaison de plusieurs courbes de survie</b> .....	103
1. Test du logrank .....	103
1.1. Principe .....	103
1.2. Exemple .....	106
1.3. Commentaires .....	109
2. Test du logrank ajusté .....	109
2.1. Comparaison de deux traitements et prise en compte d'un facteur qualitatif .....	109
2.2. Exemple .....	110
3. Commentaires .....	112
CHAPITRE X. — <b>Etudes pronostiques</b> .....	115
1. Intérêt des études pronostiques .....	115
1.1. Pour la décision thérapeutique .....	115
1.2. Pour un essai thérapeutique .....	116
2. Recueil des données dans une étude pronostique .....	116
2.1. Le protocole .....	116
2.2. Recueil des données .....	117
3. Méthodes statistiques et interprétation des résultats .....	118
3.1. Valeur pronostique d'un facteur pris isolément .....	118
3.2. Etude simultanée de plusieurs facteurs .....	118
3.3. Choix des variables à prendre en compte dans l'étude simultanée .....	118
4. Exemples .....	119
4.1. Etude pronostique chez des malades atteints d'un cancer de la thyroïde. ....	119
4.2. Pronostic foetal chez des femmes diabétiques enceintes .....	123

<b>CHAPITRE XI. — Introduction à l'épidémiologie</b> .....	127
1. Epidémiologie descriptive .....	127
1.1. Indices .....	127
1.2. Comparaison de la mortalité ou de la morbidité de plusieurs populations .....	128
2. Epidémiologie analytique .....	132
2.1. Organisation de l'étude .....	133
2.2. Choix du type d'enquête .....	134
2.3. Choix des échantillons .....	135
2.4. Organisation de l'enquête - recueil des données .....	136
2.5. Résultats de l'enquête .....	136
2.6. Exemple .....	139
2.7. Mesure de l'association maladie-exposition en tenant compte d'un facteur de confusion .....	140
<b>CHAPITRE XII. — Evaluation des méthodes diagnostiques</b> .....	145
1. Définition des indices .....	145
2. Comment évaluer une méthode diagnostique ? .....	146
2.1. Echantillon représentatif .....	147
2.2. Echantillons de sujets présentant ou non le signe : abord prédictif .....	148
2.3. Echantillons de malades et de non-malades : abord sémiologique .....	149
3. Difficultés pratiques .....	150
3.1. Réponses douteuses à l'examen .....	150
3.2. Définition des « non-malades » et des malades .....	150
3.3. Problème d'un examen dont le résultat est quantitatif : choix du seuil ...	151
3.4. Applicabilité d'un examen .....	152
4. Quelles méthodes diagnostiques évaluer ? .....	153
4.1. Evaluer les nouveaux examens .....	153
4.2. Introduction d'un nouvel examen .....	153
5. Comparaison de deux méthodes diagnostiques .....	153

## TABLES

<b>TABLE 1. — Fonction de répartition de la loi normale centrée réduite</b> .....	159
<b>TABLE 2. — Valeur de <math>M = 2(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2</math> en fonction de <math>\alpha</math> et <math>\beta</math></b> .....	160
<b>TABLE 3. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (unilatéral)</b> .....	161
<b>TABLE 4. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (bilatéral)</b> .....	162

