

SOMMAIRE

CHAPITRE PREMIER. — But et principes de l'essai comparatif	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
CHAPITRE II. — Comparaison de deux traitements. Risques d'erreur, puissance, nombre de sujets nécessaire	15
1. Généralités	15
2. Rappel : comparaison de deux moyennes	17
2.1. Principe d'un test unilatéral. Risque de première espèce α	17
2.2. Puissance. Risque de deuxième espèce β	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
CHAPITRE III. — Plan factoriel 2×2		33
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
CHAPITRE IV. — Le sujet pris comme son propre témoin		45
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
CHAPITRE V. — Le protocole		59
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
CHAPITRE VI. — Analyse d'un essai		65
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
CHAPITRE VII. — Ajustement		75
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

CHAPITRE VIII. — Etablissement des courbes de survie	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. — Comparaison de plusieurs courbes de survie	 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. — Etudes pronostiques	 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 fœtal chez des femmes diabétiques enceintes	123

CHAPITRE XI. — Introduction à l'épidémiologie	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
 CHAPITRE XII. — Evaluation des méthodes diagnostiques	 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

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

XIV

TABLE 5. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (unilatéral)	163
TABLE 6. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (bilatéral)	164
TABLE 7. — Table de permutations au hasard (9 éléments)	165
INDEX	167