

COLLECTION  
STATISTIQUE EN BIOLOGIE  
ET EN MEDECINE

**D. Schwartz, R. Flamant, J. Lellouch**

# **L'essai thérapeutique chez l'homme**

FLAMMARION MEDECINE SCIENCES

STATISTIQUE EN BIOLOGIE ET EN MÉDECINE

sous la direction de DANIEL SCHWARTZ

# L'ESSAI THÉRAPEUTIQUE CHEZ L'HOMME

par

DANIEL SCHWARTZ

ROBERT FLAMANT et JOSEPH LELLOUCH

2<sup>e</sup> édition  
(5<sup>e</sup> tirage)

30 22  
95 170  
1 2



FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES

4, rue Casimir Delavigne, Paris-VI<sup>e</sup>

## TABLE DES MATIÈRES

PREFACE DE LA DEUXIÈME ÉDITION .....	5
AVANT-PROPOS .....	5
PREMIÈRE PARTIE	
BUTS ET PRINCIPES	
INTRODUCTION .....	9
CHAPITRE PREMIER. — Première esquisse .....	11
Méthode générale .....	11
<i>Le tirage au sort</i> .....	12
<i>Maintien de la comparabilité</i> .....	12
<i>L'égalité de mesure</i> .....	13
<i>Égalité dans l'évolution</i> .....	13
<i>Les essais « à l'aveugle »</i> .....	14
<i>Portée des conclusions</i> .....	14
Le tirage au sort peut-il être évité? .....	15
<i>L'observation simple</i> .....	15
<i>La mauvaise expérimentation</i> .....	16
<i>Bilan des méthodes précédentes</i> .....	18
<i>Tentatives d'amélioration</i> .....	19
<i>Conclusion</i> .....	19
L'effet placebo .....	19
Conclusion .....	21
CHAPITRE II. — Quelques exemples .....	23
Un essai thérapeutique sur le traitement du coryza .....	23
<i>Définition de la maladie et des malades</i> .....	23
<i>Définition de la thérapeutique</i> .....	23
<i>Définition des critères de jugement</i> .....	24
<i>Analyse des résultats</i> .....	24
Un essai sur le cancer du sein .....	26
<i>Définition de la maladie et des malades</i> .....	26
<i>Définition de la thérapeutique</i> .....	26
<i>Définition des critères de jugement</i> .....	26
<i>Analyse des résultats</i> .....	26

Essais de vaccin .....	27
<i>Définition de la population étudiée</i> .....	27
<i>Définition de la thérapeutique</i> .....	28
<i>Définition des critères de jugement</i> .....	28
<i>Analyse des résultats</i> .....	28
Conclusion .....	29

## DEUXIÈME PARTIE

## LA PRÉPARATION DE L'ESSAI

CHAPITRE III. — La formulation du problème .....	33
Exemple 1 .....	33
Exemple 2 .....	34
Moment du choix .....	34
Portée du choix .....	35
Nécessité du choix .....	37
Les contraintes .....	37
La formulation du problème .....	38
CHAPITRE IV. — Les traitements .....	39
Les traitements dans leurs grandes lignes .....	39
Conditions d'administration .....	40
<i>Recherche d'un effet optimum biologique ou pratique</i> .....	40
<i>Conditions d'administration égales ou différentes</i> .....	41
<i>Conditions « usuelles » ou « de laboratoire »</i> .....	41
<i>Abandons de traitement. Position sévère ou position souple</i> .....	43
<i>Aptitude à la définition et au contrôle</i> .....	44
<i>Administration « à l'aveugle » ou non</i> .....	44
<i>Conditions fixes ou variables</i> .....	44
Le contexte. Conditions égales ou conditions différentes .....	46
<i>Autres traitements principaux</i> .....	46
<i>Traitements accessoires</i> .....	47
<i>Le placebo</i> .....	48
Description des traitements .....	49
CHAPITRE V. — Les critères de jugement .....	51
Les critères dans leurs grandes lignes .....	51
<i>Critères d'ordre explicatif ou pragmatique</i> .....	51
<i>Un ou plusieurs critères</i> .....	52
<i>Remplacement d'un critère par un autre plus « disponible »</i> .....	55

Le facteur temps .....	56
<i>Mesure avant et après traitement</i> .....	56
<i>Mesures échelonnées dans le temps</i> .....	57
<i>Cas particulier de l'information en tout ou rien</i> .....	58
<i>Délais égaux ou différents</i> .....	58
Qualités de la mesure .....	59
<i>Objectivité ou subjectivité</i> .....	59
<i>L'égalité de mesure</i> .....	59
Description des critères .....	60
CHAPITRE VI. — Les malades .....	61
Le choix dans ses grandes lignes .....	61
<i>Première éventualité</i> .....	61
<i>Deuxième éventualité</i> .....	62
<i>Attitude explicative ou pragmatique</i> .....	62
La maladie .....	64
<i>Définition de la maladie</i> .....	64
<i>Choix des catégories</i> .....	65
Les malades .....	65
Description de la population retenue .....	67
<i>Description a priori des sujets bons pour l'essai</i> .....	68
<i>Description a posteriori</i> .....	68
<i>Caractéristiques initiales</i> .....	68
Cas de l'essai préventif .....	69
CHAPITRE VII. — Le tirage au sort .....	71
Le tirage au sort .....	71
<i>Nécessité du tirage au sort</i> .....	71
<i>Moment du tirage au sort</i> .....	71
<i>La clause d'ignorance</i> .....	73
Utilisation des tables de nombres au hasard .....	74
<i>Tirage au sort simple</i> .....	74
<i>Tirage au sort équilibré</i> .....	75
<i>Cas de plans expérimentaux</i> .....	77
<i>Recherche d'effectifs dans un rapport donné</i> .....	78
Conclusion .....	78

CHAPITRE VIII. — Les essais « à l'aveugle » .....	79
Une décision importante ; essai « à l'aveugle » ou non? .....	79
Conduite pratique.....	79
CHAPITRE IX. — Mode de comparaison .....	83
<i>Les trois risques</i> .....	83
La fixation des risques, dans ses grandes lignes .....	86
<i>Première éventualité</i> .....	86
<i>Deuxième éventualité</i> .....	87
<i>Attitude explicative et attitude pragmatique</i> .....	88
Point d'équivalence. Symétrie et dissymétrie. Uni et bilatéralité .....	89
<i>Attitude explicative</i> .....	89
<i>Attitude pragmatique</i> .....	90
CHAPITRE X. — Introduction au nombre de sujets nécessaire .....	93
CHAPITRE XI. — Nombre de sujets nécessaire (attitude explicative).....	95
Test unilatéral. Comparaison de deux moyennes .....	95
<i>Position du problème</i> .....	95
<i>Nombre de sujets nécessaire</i> .....	96
<i>Exemple</i> .....	97
<i>Conditions d'application</i> .....	98
<i>Tables de n</i> .....	98
<i>Rôle des différents termes de la formule</i> .....	98
<i>Problème posé par la connaissance de la variance</i> .....	99
<i>Fixation des exigences. Démarche « inversée »</i> .....	99
Test unilatéral. Comparaison de deux pourcentages .....	100
<i>Nombre de sujets nécessaire</i> .....	100
<i>Exemple</i> .....	101
<i>Cas des pourcentages faibles</i> .....	101
<i>Exemple</i> .....	102
<i>Tables de n</i> .....	102
<i>Rôle des différents termes de la formule</i> .....	102
Test bilatéral .....	103
<i>Nombre de sujets nécessaire</i> .....	103
<i>Exemple 1</i> .....	104
<i>Tables de n</i> .....	104
<i>Exemple 2</i> .....	104
Retour au test unilatéral .....	105

ANNEXE. — Établissement des formules donnant le nombre de sujets nécessaire	107
Test unilatéral; comparaison de deux moyennes	107
Test unilatéral; comparaison de deux pourcentages	109
Test bilatéral	109
Comparaison d'une moyenne observée à une valeur théorique	110
Comparaison d'un pourcentage observé à un pourcentage théorique	111
CHAPITRE XII. — Nombre de sujets nécessaire (attitude pragmatique).	113
Point d'équivalence au zéro	113
<i>Nombre de sujets nécessaire</i>	113
<i>Utilisation des tables</i>	114
<i>Cas d'un seul critère au départ</i>	114
<i>Cas de plusieurs critères</i>	115
Point d'équivalence au niveau $h$	116
<i>Comparaison de deux moyennes</i>	116
<i>Comparaison de deux pourcentages</i>	117
Conclusion	117
ANNEXE. — Courbes d'efficacité	119
CHAPITRE XIII. — Cas des effectifs inégaux	121
Exemple	122
Intérêt des effectifs égaux	122
CHAPITRE XIV. — Le nombre de sujets nécessaire. Discussion et interprétation des formules. Notion de coût minimum.	125
Attitude pragmatique	125
Attitude explicative	127
Conclusion	128
CHAPITRE XV. — Le plan expérimental	129
Prise en compte de facteurs de variabilité	129
<i>Définition</i>	129
<i>Réduction du nombre de sujets</i>	131
<i>Conditions d'application</i>	132
<i>Attitudes explicative et pragmatique</i>	133
L'essai multiple	134
<i>Définition</i>	134
<i>Réduction du nombre de sujets</i>	136
<i>Problème de l'interaction</i>	137
<i>Conditions d'application</i>	138

Le patient est son propre témoin .....	138
<i>Définition</i> .....	138
<i>Réduction du nombre de sujets (variable quantitative)</i> .....	139
<i>Réduction du nombre de sujets (variable qualitative)</i> .....	141
<i>Notion de préférence</i> .....	142
<i>Autres avantages</i> .....	142
<i>Conditions d'application</i> .....	143
<i>Attitudes explicative et pragmatique</i> .....	143
Comparaison simultanée de plus de deux traitements .....	144
<i>Définition</i> .....	144
<i>Formulation du problème. Attitudes explicative et pragmatique</i> .....	144
<i>Nombre de sujets nécessaire</i> .....	145
<i>Gain obtenu</i> .....	146
L'essai en plusieurs centres .....	147
<i>Augmentation du nombre de sujets disponible</i> .....	147
<i>Conditions d'application</i> .....	148
Conclusion .....	149
<i>Nombre de sujets nécessaire</i> .....	149
<i>Le plan optimum</i> .....	149
<i>Addition des procédés</i> .....	150
<i>Stratégie des essais</i> .....	150
ANNEXE I. — Méthode d'analyse dans un plan factoriel « à effectifs proportionnels » .....	151
ANNEXE II. — Le sujet est son propre témoin. Analyse et gain en nombre de sujets .....	153
CHAPITRE XVI. — L'analyse progressive (séquentielle) .....	159
Principe de la méthode .....	160
<i>Les chemins</i> .....	160
<i>Les frontières</i> .....	161
Attitude pragmatique. Variable quantitative .....	162
<i>Schéma ouvert (Schéma de Wald)</i> .....	163
<i>Schémas fermés</i> .....	165
<i>Cas où la variance n'est pas connue</i> .....	166
Attitude pragmatique. Variable qualitative à deux classes .....	168
<i>Schéma ouvert (Schéma de Wald)</i> .....	169
<i>Schémas fermés</i> .....	170
<i>Problème posé par le choix des 0</i> .....	170
Attitude explicative .....	171
<i>Variable quantitative, variance parfaitement connue</i> .....	173
<i>Variable quantitative, variance inconnue</i> .....	174
<i>Variable qualitative à deux classes</i> .....	176

Cas où les critères de jugement exigent un long délai .....	177
Conclusion .....	178
<i>Avantages de l'analyse progressive</i> .....	178
<i>Les difficultés</i> .....	179
CHAPITRE XVII. — Le protocole .....	181
CHAPITRE XVIII. — Le questionnaire .....	183

## TROISIÈME PARTIE

## CONDUITE DE L'ESSAI

CHAPITRE XIX. — La conduite de l'essai .....	187
--	-----

## QUATRIÈME PARTIE

## ANALYSE ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

CHAPITRE XX. — Analyse des résultats en attitude explicative .....	191
Délimitation et description de la population de malades et des traitements administrés .....	191
<i>Population de malades</i> .....	191
<i>Traitements administrés</i> .....	191
Recherche des facteurs pronostiques majeurs .....	192
Comparabilité des groupes .....	192
Comparaison des groupes .....	194
Prise en compte de facteurs pronostiques. Les tests d'ajustement .....	194
<i>Ajustement lorsque le critère de jugement est quantitatif</i> .....	195
<i>Ajustement lorsque le critère de jugement est qualitatif à deux classes (+ et -)</i> .....	197
<i>Gain dû au test et conditions d'utilisation</i> .....	198
<i>Intérêt général des tests d'ajustement</i> .....	198
<i>Prise en compte de plusieurs facteurs</i> .....	199
Analyse par sous-groupes .....	199
CHAPITRE XXI. — Les manquants (attitude explicative) .....	201
<i>Étude de différents modèles</i> .....	202
<i>Classement des manquants</i> .....	204
<i>Exemple</i> .....	205
<i>Sort des manquants dans l'analyse</i> .....	206
<i>Conclusion</i> .....	206

CHAPITRE XXII. — Les abandons de traitement (attitude explicative).....	209
CHAPITRE XXIII. — Cas où le jugement utilise un critère en tout ou rien faisant intervenir le facteur temps. Calcul des taux de survie (attitude explicative) .....	211
<i>Position du problème</i> .....	211
<i>Définition du taux de survie</i> .....	212
<i>Collecte des informations</i> .....	212
Calcul par la méthode directe .....	213
<i>Principe</i> .....	213
<i>Exécution du calcul</i> .....	213
<i>Définition du recul</i> .....	213
<i>Taux de survie successifs. Tableau et courbe de survie</i> .....	215
Calcul par la méthode actuarielle .....	217
<i>Principe</i> .....	217
<i>Classement des données</i> .....	218
<i>Estimation des probabilités <math>S_{k, k+1}</math></i> .....	219
<i>Calcul des taux de survie</i> .....	221
<i>Précision des résultats</i> .....	221
<i>Méthode de Kaplan-Meier</i> .....	223
Comparaison des méthodes directe et actuarielle.....	226
Comparaison de taux et de courbes de survie .....	228
Problème des manquants .....	231
<i>Méthode directe</i> .....	233
<i>Méthode actuarielle</i> .....	234
Taux de survie corrigés .....	235
Extension à d'autres critères en tout ou rien .....	235
ANNEXE. — Prise en compte des perdus de vue dans la méthode actuarielle.....	237
CHAPITRE XXIV. — Taux de guéris (attitude explicative) .....	239
<i>Méthode approchée</i> .....	240
<i>Méthodes plus puissantes</i> .....	242
<i>Les guérisons dues au traitement</i> .....	243
CHAPITRE XXV. — Efficacité comparée de deux traitements (attitude expli- cative) .....	245
<i>Exemple 1. Pouvoir protecteur d'un vaccin</i> .....	246
<i>Exemple 2. Taux de guéris du fait d'un traitement</i> .....	247
<i>Exemple 3. Efficacité comparée de deux traitements</i> .....	248
<i>Exemple 4. Cas des critères quantitatifs</i> .....	249

CHAPITRE XXVI. — L'essai simple (attitude explicative) .....	251
CHAPITRE XXVII. — Analyse des résultats en attitude pragmatique .....	253
<i>Complications pratiques</i> .....	254
CHAPITRE XXVIII. — Le problème d'éthique .....	259
<i>Les traitements</i> .....	260
<i>Les malades</i> .....	262
<i>Mode de comparaison et nombre de sujets nécessaire</i> .....	263
CHAPITRE XXIX. — En guise de conclusion : retour à la formulation du problème .....	265
TABLE 1. — Table de l'écart-réduit .....	270
TABLE 2. — Nombres au hasard .....	271
TABLE 3. — Table de permutation au hasard .....	274
TABLE 4. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (attitude explicative, test unilatéral) .....	276
TABLE 5. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (attitude explicative, test unilatéral) .....	277
TABLE 6. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (attitude explicative, test bilatéral) .....	278
TABLE 7. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (attitude explicative, test bilatéral) .....	279
TABLE 8. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux moyennes (attitude pragmatique) .....	280
TABLE 9. — Nombre de sujets nécessaire, par groupe, pour la comparaison de deux pourcentages (attitude pragmatique) .....	281
TABLE 10. — Coefficient par lequel il faut multiplier le résultat lu dans les tables 4 à 9 quand les risques choisis diffèrent de 5 % .....	282
TABLE 11. — Valeur de arc $\sin \sqrt{P}$ (en radians) en fonction de P .....	283
TABLE 12. — Table permettant le calcul du nombre de sujets par groupe pour la comparaison de plusieurs moyennes (attitude explicative) .....	284
TABLE 13. — Table permettant le calcul du nombre de sujets par groupe pour la comparaison de plusieurs moyennes (attitude pragmatique) .....	284
TABLE 14. — Extrait de table de u pour l'analyse progressive .....	285
TABLE 15. — Extrait de tables de $u^2$ pour l'analyse progressive .....	286
TABLE 16. — Valeurs de $\log_e \frac{1-x}{x'}$ .....	288