

COLLECTION  
STATISTIQUE  
EN BIOLOGIE  
ET EN MÉDECINE

# MÉTHODES STATISTIQUES APPLIQUÉES A LA RECHERCHE CLINIQUE

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

Médecine-Sciences  
Flammarion

MD 730

MD 192

STATISTIQUE EN BIOLOGIE ET EN MÉDECINE  
sous la direction de DANIEL SCHWARTZ

# MÉTHODES STATISTIQUES APPLIQUÉES À LA RECHERCHE CLINIQUE

Sous la direction de A. LAPLANCHE  
C. COM-NOUGÉ  
R. FLAMANT

E. BENHAMOU, S. BENHAMOU, F. CLAVEL, C. COM-NOUGÉ,  
F. DOYON, R. FLAMANT, C. HILL, A. KRAMAR, A. LAPLANCHE,  
C. L'HÉRITIER, M.H. PEJOVIC, C. PIEDDELOUP, A. REY,  
C. RODARY, IL. SANCIO-GARNIER

Composition : N. CHEVALLIER

24657 2/3

Médecine-Sciences  
Flammarion

4, rue Casimir-Delavigne  
75006 Paris



## 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 $\alpha$ .....	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> .....		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
<b>CHAPITRE IV. — Le sujet pris comme son propre témoin</b> .....		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
<b>CHAPITRE V. — Le protocole</b> .....		59
1.	Bui .....	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

<b>CHAPITRE VIII. — 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
 <b>CHAPITRE IX. — 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
 <b>CHAPITRE X. — 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 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. — Évaluation des méthodes diagnostiques .....	145
1. Définition des indices .....	145
2. Comment évaluer une méthode diagnostique ? .....	146
2.1. Échantillon représentatif .....	147
2.2. Échantillons de sujets présentant ou non le signe : abord prédictif .....	148
2.3. Échantillons 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. Évaluer 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 $\alpha$ et $\beta$ .....	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