

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

Calculer une taille d'échantillon: superflu, nécessaire ou vraiment utile?

Delphine Courvoisier, PhD

La Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humain demande maintenant systématiquement de justifier la taille d'échantillon pour chaque protocole de recherche. Deux justifications sont possibles : le calcul d'une taille d'échantillon basée sur la puissance statistique ou la description de l'étude comme une étude pilote.

Imaginons une étude randomisée contrôlée comparant les proportions de patients dont la tension artérielle est normalisée après 3 mois de traitement avec un nouveau traitement et le traitement habituel. A la fin de l'étude, 80% des patients avec nouveau traitement se normalisent comparé à 73.3% dans le groupe contrôle. Cette étude court deux risques. Le premier risque (appelé alpha) est, si le nouveau traitement est en fait équivalent au traitement habituel, d'obtenir un résultat significatif et de conclure à tort que le nouveau traitement est meilleur. Une fois l'étude publiée, des études suivantes sur ce nouveau traitement ne confirmeront probablement pas l'effet trouvé initialement et les conséquences ne seront pas trop graves. Le deuxième risque (appelé beta) est, si le nouveau traitement est en fait meilleur, d'obtenir un résultat non significatif, de juger le nouveau traitement comme peu prometteur et de s'arrêter là. L'étude pourrait alors ne jamais être publiée ce qui rendra de futures métaanalyses moins correctes (biais de publication), et nuira peut-être à la carrière du chercheur qui aura dépensé du temps et de l'argent sans résultats tangibles. Un tel résultat serait préjudiciable aux malades, à la communauté scientifique et au chercheur.

Calcul de taille d'échantillon : aspects pratiques

Le calcul statistique d'une taille d'échantillon permet de déterminer le nombre de participants à l'étude pour un certain niveau de risques alpha et beta. La manière de faire ce calcul diffère

selon les dessins d'études mais aussi selon les paramètres cliniques étudiés. Les dessins d'études qui sont les plus souvent utilisés sont les suivants : les comparaisons entre deux groupes pour les essais de supériorité, de non-infériorité et d'équivalence, les études de prévalence, les études diagnostiques ou pronostiques.

Pour calculer la taille d'échantillon, plusieurs informations sont nécessaires. Pour les essais cliniques de supériorité, il faut déterminer la différence minimale cliniquement significative (Minimal Clinically Important Difference – MCID). Cette différence varie selon l'issue étudiée et devrait être déterminée par consensus d'expert et non sur la base de ce qui a été observé. Ainsi, si une diminution de 1mm sur une échelle de douleur de 100mm n'est pas cliniquement significative, il est inutile de conduire une étude qui détecterait cette faible diminution. La seconde information nécessaire concerne la variabilité de l'issue mesurée. Si l'on reprend l'exemple de la douleur auto-évaluée sur une échelle de 0 à 100, quelle est la variabilité de la douleur entre les différents patients ? Pour obtenir cette information, on doit se renseigner dans la littérature existante ou mener une étude pilote si rien n'a été publié sur le sujet.

Pour les essais cliniques de non-infériorité ou d'équivalence, il faut déterminer la marge de non-infériorité (Non Inferiority Margin – NIM), c'est-à-dire la différence tolérable qui n'indique pas une diminution cliniquement significative du paramètre clinique étudié. Par exemple, un nouveau traitement contre la douleur qui aurait moins d'effet secondaire mais diminuerait la douleur de 1mm de moins que le médicament donné habituellement serait-il acceptable ? Pour ces études, il est aussi nécessaire d'estimer la variabilité de l'issue mesurée.

Les études de prévalence ainsi que les études diagnostiques ou pronostiques mettent en lumière un autre aspect de la taille d'échantillon, celui de la précision de l'estimation. La prévalence d'une maladie estimée dans un échantillon sera certainement légèrement différente de la prévalence dans la population totale. L'intervalle de confiance autour de la prévalence permet de quantifier cette imprécision

CRC INFO

Bulletin 23
Décembre 2014
<http://crc.hug-ge.ch>

de l'estimation. La taille de l'intervalle de confiance dépend de la prévalence que l'on pense trouver (une estimation assez grossière suffit) ainsi que de la taille d'échantillon. Le raisonnement est identique pour calculer la taille d'échantillon nécessaire pour estimer avec une certaine précision la sensibilité ou la spécificité d'un test.

Il existe bien d'autres dessins d'études, par exemple les études cas-contrôles, ou les études pour estimer des corrélations. Les méthodes pour calculer la taille d'échantillon pour ces dessins existent bien sûr aussi.

Le calcul est fait par le biostatisticien en collaboration étroite avec le clinicien qui apporte les informations cliniques nécessaires au calcul de taille d'échantillon.

Une étude peut-elle être trop grande ?

Le calcul de taille d'échantillon permet aussi d'éviter de prévoir une étude avec plus de patients que nécessaire ce qui est contraire à l'éthique et peut faire courir des risques inutiles aux patients. Déterminer avec justesse la taille d'échantillon permet en outre une économie de temps et d'argent.

Les études pilotes

Une autre justification de la taille d'échantillon est la caractérisation de l'étude comme une étude pilote, avec souvent des échantillons de 5 à 30 patients. Ces études pilotes sont très utiles pour estimer la faisabilité logistique d'une future étude, mais aussi pour obtenir une première idée de certains paramètres nécessaires pour calculer la taille d'échantillon d'une future étude, par exemple la variabilité de l'issue mesurée. Toutefois, ces études ne permettent pas de comparer statistiquement des traitements, de créer un score clinique, et, de manière plus générale, de répondre de manière fiable à une question de recherche.

En conclusion

Le calcul d'une taille d'échantillon n'est *jamais superflu*. Il permet d'éviter de commencer des études qui ne pourront pas répondre à la question de recherche posée. Si le calcul montre que la taille d'échantillon nécessaire est trop importante pour un seul centre, il est souvent possible de chercher des collaborations avec

d'autres centres Suisses ou étrangers. Ce calcul est aussi un argument qui permet de justifier une demande de fonds en accord avec la taille de l'étude.

Mener une étude est un processus difficile et complexe, le calcul de taille d'échantillon est *vraiment utile* car il donne aux chercheurs une information supplémentaire qui les aide à prévoir au mieux l'étude et les ressources nécessaires pour la mener à bien.

Au CRC, l'équipe des épidémiologistes et biostatisticiens de l'unité d'appui méthodologique, spécialistes de la question, sont joignables par «http://crc.hug-ge.ch/unites_appui/appui_methodologique.html»

Infos flash

Projets de recherche translationnelle Louis-Jeantet 2014

26 projets ont été soumis cette année. Ces projets ont été revus par des experts internationaux et par les membres du conseil scientifique du CRC. La décision finale a été prise par deux experts indépendants et externes à la Faculté de médecine.

Les lauréats 2014 sont :

1. **F. Assal/P. Vuilleumier**: *Joint brain imaging and clinical markers of prodromal Alzheimer's Disease*
2. **P. Petignat/S. Antonarakis**: *The molecular basis of developmental disorders: The case of uterovaginal aplasia*
3. **P. Senn/K.-H. Krause**: *Molecular Targeting of Inner Ear Pathologies*

Nous félicitons les lauréats et remercions tous ceux qui ont soumis des projets, tout en regrettant que nos moyens financiers limités nous obligent à refuser la plupart des demandes.

[Information](#)

Cours « Bonnes pratiques des essais cliniques »

21, 22 et 23 janvier 2015 – cours complet
16, 17 et 18 septembre 2015 – inscription dès janvier

HUG - site Cluse-Roseraie – Nouvel auditoire de pédiatrie

[Information](#)