

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

Thème

Puissance d'étude et taille d'échantillon d'un essai clinique. Quels sont les éléments à considérer ?

Angèle GAYET-AGERON
Elise DUPUIS-LOZERON

Au cours de l'année 2018, 30% des demandes de consultations à l'unité d'appui méthodologique concernaient entre autres un calcul de taille d'échantillon. Cette étape est essentielle dans la planification de toute nouvelle étude de recherche.

Ce calcul doit répondre à la question suivante : ***combien faut-il recruter de sujets pour garantir une puissance statistique suffisante lors du test de l'hypothèse de recherche ?*** Une taille d'échantillon trop grande aboutit à des difficultés de réalisation de l'étude tandis qu'une taille trop petite expose au risque de ne pas répondre à la question de recherche par manque de puissance statistique. Ces deux situations extrêmes posent des problèmes éthiques justifiant l'importance de ce calcul.

Il existe différentes formules pour faire le calcul de la taille d'échantillon, selon le design de l'étude et selon le format du critère de jugement principal (variable binaire, ex guérison oui/non ou variable continue, ex glycémie à jeun). Dans le cadre d'une étude observationnelle, les mêmes principes que dans un essai clinique randomisé et contrôlé sont appliqués mais le design observationnel requiert des méthodes différentes et souvent plus complexes.

Voici quelques conseils à suivre afin de réaliser vous-même le calcul de taille d'échantillon d'un essai clinique randomisé et contrôlé de supériorité ou afin de préparer la consultation auprès de l'unité d'appui méthodologique.

1^{ère} étape : le **choix du critère de jugement principal** (ou *outcome* primaire).

C'est LE point crucial à discuter avant la mise en place de l'étude clinique. Sur quel critère va-t-on juger l'efficacité du nouveau traitement ?

Le critère de jugement principal doit refléter ce que le patient considère comme important (*patient-related outcome*). L'implication des patients (groupe de patients partenaires par exemple) ou de leurs proches dans le choix du critère de jugement principal est recommandée. Si l'essai évalue l'efficacité d'un nouvel antalgique comparé au standard actuel, l'évaluation de la douleur exprimée par le patient semble le meilleur critère à utiliser. Si l'essai évalue une nouvelle technique chirurgicale orthopédique, la reprise d'une activité sportive signant la récupération de la fonction articulaire sera plus appropriée. Dans le cadre d'une étude avec une perspective de santé publique, par exemple évaluer l'impact d'un programme de réduction de la consommation d'antibiotiques dans différents établissements de santé, le critère de jugement principal pourrait être le nombre de prescriptions antibiotiques inappropriées après la mise en place de la nouvelle stratégie comparée au groupe contrôle. Une fois choisi, le critère de jugement principal sera utilisé pour planifier tout le reste de l'essai clinique.

2^{ème} étape : quelle est **la plus petite différence à détecter** avec le nouveau traitement pour considérer que ce dernier a un effet cliniquement important sur le critère de jugement principal ?

C'est le deuxième point crucial à discuter et à définir de façon multidisciplinaire avec des experts du domaine. Il est également souhaitable d'impliquer le point de vue des patients ou de leurs proches pour choisir la différence à détecter. La largeur de la différence à détecter impactera directement la taille d'échantillon : une petite différence demandant plus de participants qu'une grande différence. La différence à détecter n'est pas comme beaucoup le pensent, la plus petite différence attendue entre les deux groupes de traitement comparés mais bien la plus petite différence qui fait sens d'un point de vue clinique pour juger que le nouveau traitement a un intérêt pour le patient.

Si le critère de jugement principal est une variable continue (ex. glycémie à jeun), il faudra



CRC INFO

Bulletin n° 40 - Mars 2019
<http://crc.hug-ge.ch>

aussi préciser la variance ou l'écart-type de la différence à détecter, ou bien les écarts-types du critère de jugement principal dans chacun des deux groupes comparés. Pour un critère de jugement binaire (ex. guérison oui/non), il faudra aussi préciser quelle est la proportion de guérison attendue dans le groupe contrôle.

3^{ème} étape : puissance statistique (par convention, au minimum 80%) et **erreur de type 1 ou erreur α** (par convention, maximum 5% en bilatéral, parfois 1%).

Ces deux notions font référence aux hypothèses statistiques de base. L'hypothèse nulle est celle qu'on cherche à rejeter. Dans l'exemple : *efficacité du nouveau traitement = efficacité du traitement de comparaison*. L'hypothèse alterne est celle qu'on accepte en cas de rejet de l'hypothèse nulle. En général, on écrit l'hypothèse alterne ainsi : *efficacité du nouveau traitement \neq (différente de) efficacité du traitement de comparaison*. On ne spécifie pas de sens à la différence d'efficacité : il se peut que l'efficacité du nouveau traitement soit supérieure au traitement de comparaison mais également que l'inverse soit vrai. Par convention, on fixe la probabilité d'erreur de type 1 à 5% ; qui correspond au rejet de l'hypothèse nulle alors qu'elle est juste. La puissance statistique de l'étude est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle et d'accepter l'hypothèse alterne quand cette dernière est vraie, c'est-à-dire si en réalité il existe une différence d'efficacité entre les deux groupes de traitement.

Pour réaliser ce calcul, plusieurs sites gratuits et fiables existent. Nous recommandons l'utilisation de <https://www.sealedenvelope.com/power/> qui propose plusieurs options calculatoires très utiles. En dehors de ces situations, vous pouvez faire appel aux services de l'unité d'appui méthodologique (<https://www.hug-ge.ch/epidemiologie-clinique/appui-methodologique-crc>).

A VOS AGENDAS

Colloques du CRC

Entrée libre

Ces colloques sont organisés par l'unité d'appui méthodologique et l'unité d'investigation clinique du CRC

8 avril 2019 de 12h30 à 13h30 :

Bât Prévost – 7^{ème} étage – salle 7A-7-731/732

La qualité des échantillons

Géraldine POULAIN, technicienne en analyses biomédicales, Service de médecine de laboratoire, HUG

13 mai 2019 de 12h30 à 13h30 :

Bât Prévost – 7^{ème} étage – salle 7A-7-731/732

Cognitive biases, errors, and questionable research practices

Prof Sven TRELLE, Directeur du CTU de Berne

27 mai 2019 de 12h30 à 13h30 :

Bât Prévost – 7^{ème} étage – salle 7A-7-731/732

Les designs adaptatifs

M. Julien SAUSER, statisticien, service prévention et contrôle de l'infection, HUG

3 juin 2019 de 12h30 à 13h30 :

Bât Prévost – 7^{ème} étage – salle 7A-7-731/732

Thalidomide et ses conséquences sur la recherche clinique

Pr Bernard HIRSCHL, Président de la Commission cantonale d'éthique de la recherche (CCER), Genève

[Programme de tous les colloques](#)

12^{ème} Journée et Prix de la Recherche Clinique

Entrée libre

9 mai 2019, de 13h30 à 18h

Centre de l'Innovation - HUG – Bât. G. Julliard

Site Cluse-Roseaie

[Information](#)

Save the date for SCTO Symposium 2019

Emerging methodologies & measures in clinical research

12 June 2019 | Geneva University Hospitals | Jenny Auditorium

Deadline of registration : 16 April 2019

[Information](#)



Bonnes Pratiques des Essais Cliniques

e-learning des investigateurs

Formation GCP (Good Clinical Practice) accréditée par swissethics pour investigateurs (durée max. 12h)

<http://gcp.hug-ge.ch/>