



Interprétation des essais cliniques

Dr BOUNTOGO

Juin 2017

Plan

- Introduction
- Groupes parallèles
- Essais croisés
- Plans factoriels
- Conclusion

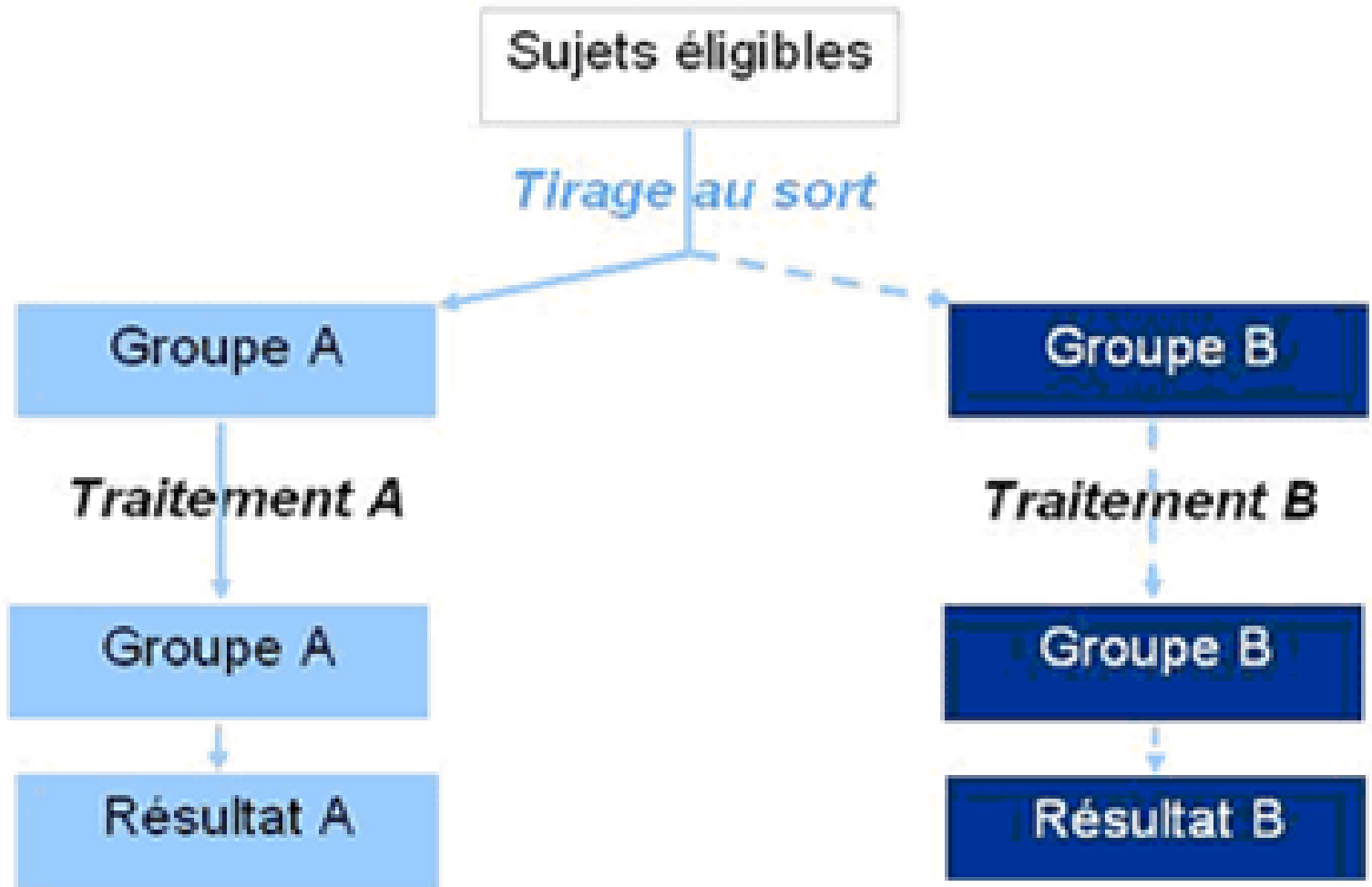
Objectifs

- Connaître et savoir appliquer les différents schémas d'étude d'un essai (groupes parallèles, plan factoriel, cross over)

Introduction

- ❑ le choix du plan expérimental pour un essai randomisé contrôlé est fonction de plusieurs critères :
 - les objectifs de l'étude,
 - la maladie étudiée,
 - les critères d'évaluation
- ❑ Choix du plan expérimentale minimise taille de l'échantillon et optimise les tests statistiques
- ❑ Les principaux plans expérimentaux sont :
 - les plans en groupes parallèles
 - les plans expérimentaux intra-individuels : essai croisé,
 - et les plans factoriels

Groupe parallèle



Groupe parallèle

- **Avantages et inconvénients**

- **Avantage des groupes parallèles :**

- Simplicité d'organisation et d'analyse des données.

- **Inconvénient des groupes parallèles :**

- Nécessité d'un plus grand nombre de sujets pour une puissance donnée des tests statistiques par rapport aux autres plans expérimentaux

- Variabilité des résultats entre groupes de sujets maximale.

Groupe parallèle

- **Stratification**

- ❑ Si un facteur pronostique P est connu, la technique de stratification, permet d'avoir une distribution homogène de ce facteur dans chaque groupe
- ❑ tirage au sort des traitements pour chaque niveau ou strate de ce facteur P .
- ❑ Cette technique est limitée à un nombre réduit de facteurs ayant un petit nombre de strates

Groupe parallèle

- Nombre de Sujets Nécessaires

- Comparaison de deux moyennes

- Avec $n_2 = kn_1$
$$n_1 = \frac{1+k}{k} * (\sigma^2 / \Delta^2) * (Z_{\alpha/2} - Z_{1-\beta})^2$$

- Comparaison de deux pourcentages

$$n_1 = \frac{1+k}{k} * (2(\arcsin(\sqrt{p_1}) - \arcsin(\sqrt{p_2})))^{-2} * (Z_{\alpha/2} - Z_{1-\beta})^2$$

Groupe parallèle

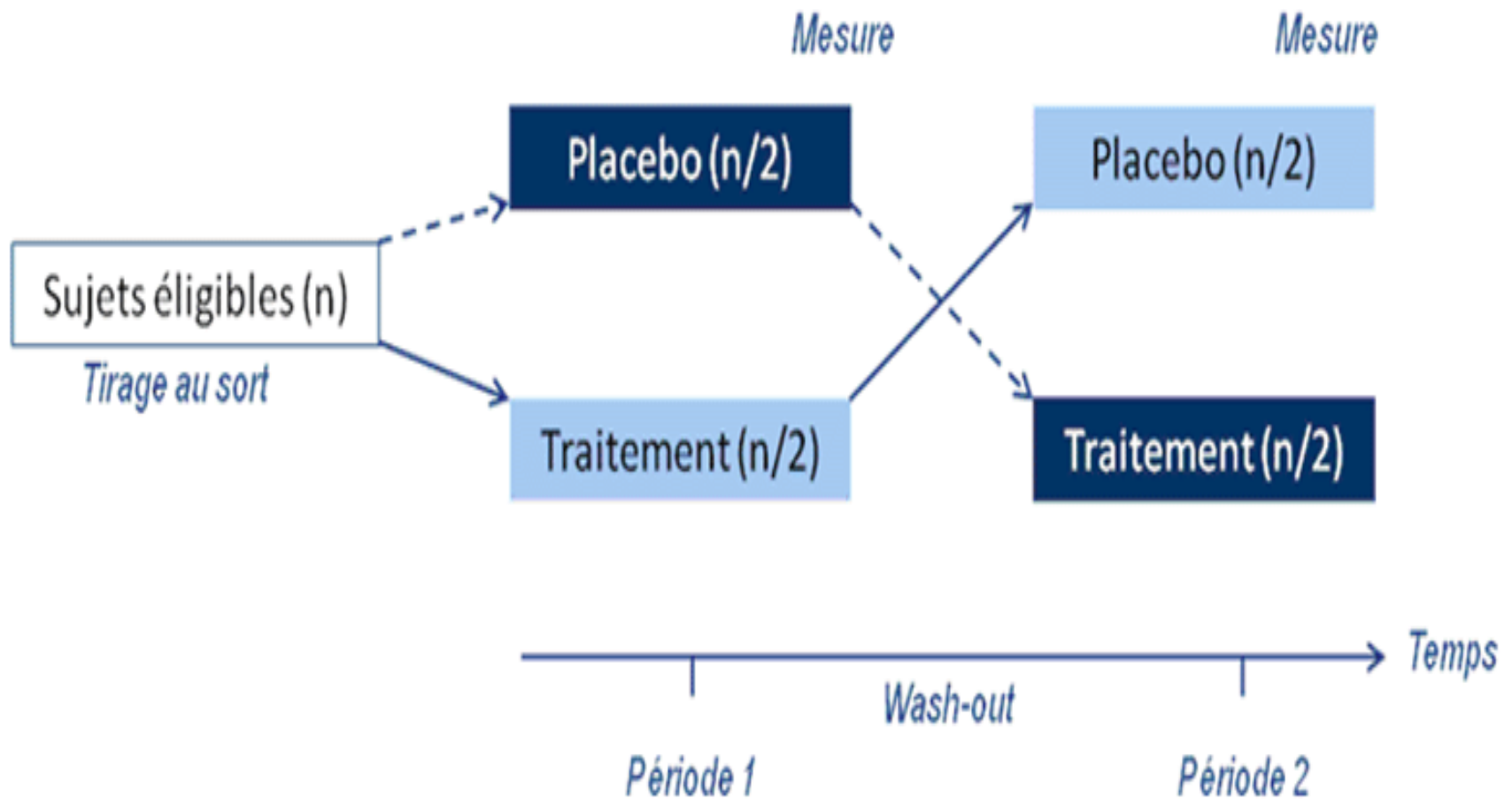
- **Analyse**

- Comparaison de deux moyennes avec t test
- Comparaison de deux pourcentages ou plus CHI 2 ou t test (uniquement pour 2 pourcentages)
- Analyse de la variance si plus de deux moyenne
- Analyse de survie s'il y a des perdus de vue ou si on veut prendre en compte l'effet temps

Essai croisé

- **Définition:** essais croisés (ou cross over) sont des essais dit intra-individuels.
- Dans ce type d'essai, les 2 traitements A et B comparés sont administrés à tous les sujets dans un ordre tiré au sort:
 - (A puis B) ou (B puis A).
- → On dit que le sujet est pris comme son propre témoin

Essai croisé



Essai croisé

Avantages de l'essai croisé :

- ❑ **tailles d'échantillon plus faibles que les essais en groupes parallèles**
- ❑ prend en compte la **variabilité « interne »** donc augmentation de la puissance statistique ;
- ❑ Il permet d'étudier la réponse éventuelle d'un même patient aux différents traitements comparés ;
- ❑ Il permet aussi de **tester l'effet de la période d'administration des traitements.**

Essai croisé

- **Inconvénients de l'essai croisé :**
 - ❑ **maladie étudiée chronique et stable**
 - ceci exclut la possibilité de guérison, de décès ou de perdu de vue entre les deux séquences
 - l'essai croisé perd son intérêt lorsque la durée des périodes de l'essai plus longue que l'évolution spontanée de la maladie
 - ❑ La durée des traitements comparés est plus longue que dans un essai en groupes parallèles

Essai croisé

- ❑ La mesure du critère de jugement peut être modifiée par un **effet «d'apprentissage » de certains tests d'évaluation (biais de mesure)**
- ❑ Sur un plan méthodologique l'interaction entre l'ordre d'administration et les effets du traitement (appelée **effet carry-over**) **ne permet de conclure sur l'effet du TT.**

Essai croisé

- **NSN dans un essai croisé**
 - Cas d'un critère quantitatif
 - Soit n le nombre de sujets pour deux séries de mesures appariées d'une variable X
 - *D la différence des moyennes entre les traitements*
 - Sachant que le nombre de sujets par groupe calculé sur 2 groupes parallèles vaut :

Essai croisé

$$\bar{D} = \mu_A - \mu_B = \sum \frac{(x_A - x_B)}{n}$$

$$\text{Var}(\bar{D}) = \text{Var}(\mu_A) + \text{Var}(\mu_B) - 2\text{cov}(\mu_A, \mu_B)$$

$$\text{Var}(\bar{D}) = \frac{2\sigma^2}{n} - 2\rho \frac{2\sigma^2}{n} = \frac{2\sigma^2}{n} (1 - \rho)$$

$$\text{Avec } \rho = \frac{n * \text{Cov}(U_A, U_B)}{\sigma_{U_A} * \sigma_{U_B}}$$

sous l'hypothèse que $\sigma^2 = \sigma_A^2 = \sigma_B^2$

Essai croisé

- Si les deux caractères sont indépendants
 $\text{cov}(XA, XB) = 0$

$$n = 2[Z_{(1-\alpha)} + Z_{(1-\beta)}]^2 \cdot \frac{\sigma^2}{\Delta^2}$$

$$\text{Var}(\bar{D}) = \frac{2\sigma^2}{n}$$

- n = nombre de sujet dans un essai en groupes parallèle

$$n' = n(1 - \rho)$$

- Formule corrigée de Guenther

$$n = \frac{[Z_{(1-\alpha)} + Z_{(1-\beta)}]^2 2\sigma^2(1 - \rho)}{\Delta^2} + \frac{Z^2_{(1-\alpha)}}{2}$$

Essai croisé

- Cas d'un critère qualitatif
- Soit 2 traitements A et B dont l'efficacité est comparée selon un même critère de jugement codé 0 et 1
- OR = ψ attendu aux risques α et β NSN =

$$n = \frac{[Z_{(1-\alpha)}(\psi + 1) + 2Z_{(1-\beta)}\psi^{\frac{1}{2}}]^2}{(\psi - 1)^2}$$

Essai croisé

- **Principes de l'analyse**
 - ❑ Les données recueillies doivent permettre d'étudier **l'effet du traitement et l'effet de la période d'administration**
 - ❑ Il sera nécessaire au préalable de **tester l'existence éventuelle d'une interaction entre traitement et période.**

Essai croisé

- **Cas d'un critère quantitatif**

- Deux types d'analyse:

- Test de Student

- Plan en carrés latins = analyse des variances

- 1^{ère} méthode: 3 tests successif t

- l'interaction période x traitement ;

- l'effet traitement

- l'effet période.

Essai croisé

- ❑ Pour chaque période et pour chaque TT on a une seule mesure du critère X par sujet, notée X_1 et X_2 .
- Soit 2 traitements A et B,
- Soit X_1 la mesure du TT administré en 1er (A ou B),
- Soit X_2 la mesure du TT administré en 2nd (B ou A),
- Groupe AB : groupe des sujets ont reçu A en premier (effectif noté n_{AB})
- Groupe BA et n_{BA} et $N = n_{BA} = n_{AB}$

Essai croisé

- ❑ La réponse de chaque sujet au traitement est une combinaison de 2 effets :
 - L'effet propre du traitement, noté TA et TB ;
 - L'effet période, noté ω_1 et ω_2 .
- ❑ La mesure du critère de jugement peut contenir l'effet d'une interaction TT-Période

Essai croisé

- L'analyse se décompose en 3 étapes.
- **Étape I** : interaction PERIODE * TRAITEMENT (appelée aussi effet carry-over)
- Absence d'interaction période*traitement : la moyenne des sommes (R) des réponses (X) aux 2 traitements ne diffère pas significativement entre les 2 groupes AB et BA:
- $\rightarrow R = X1 + X2$

Essai croisé

□ On peut donc tester la différence

➤ $R_{AB} - R_{BA} \neq 0$.

➤ hypothèses : $H_0 : R_{AB} = R_{BA}$ et $H_1 : R_{AB} \neq R_{BA}$

• → On teste l'interaction à zéro par un test de t

$$\bullet t = \frac{\bar{R}_{AB} - \bar{R}_{BA}}{\sqrt{S^2 / n_{AB} + (S^2 / n_{BA})}} \quad \text{on } S^2 = \frac{(n_{AB} - 1)s^2(AB) + (n_{BA} - 1)s^2(BA)}{n - 2}$$

Essai croisé

- **Etape II : effet TT**
- Pour évaluer une différence d'effet entre les traitements A et B, il faut tester la différence :
- \rightarrow (mesure obtenue avec A) – (mesure obtenue avec B) (ou l'inverse)
- On estime donc l'effet du traitement :
- Groupe AB = $(TA + \omega_1) - (TB + \omega_2)$
- groupe BA = $(TA + \omega_2) - (TB + \omega_1)$

$$\bar{D}_{AB} = X_1 - X_2$$

Essai croisé

- Sous l'hypothèse $H_0: T_A = T_B$ moyenne dans le groupe AB ($X_1 - X_2$) = -moyenne du Groupe BA ($X_2 - X_1$)

$$\bar{D}_{AB} = -\bar{D}_{BA}$$

- On compare les moyennes observées par un test t avec ddl = n-2
- Si $p \geq 0,05$, effet des deux TT statistiquement différent au risque de 5%

$$t = \frac{\bar{D}_{AB} + \bar{D}_{BA}}{\sqrt{S^2/n_{AB} + S^2/n_{BA}}}$$

$$S^2 = \frac{(n_{AB} - 1)\text{var}(\bar{D}_{AB}) + (n_{BA} - 1)\text{var}(\bar{D}_{BA})}{n - 2}$$

Essai croisé

- **Étape III : effet PÉRIODE**
- Sous l'hypothèse H_0 d'absence d'effet période ($\omega_1 = \omega_2$), et **en comparant les**
- Expressions \bar{D}_{AB} et \bar{D}_{BA} on remarque que :
- \rightarrow Moyenne $(X_1 - X_2)$ dans le groupe AB = Moyenne $(X_2 - X_1)$ dans le groupe BA
- Pour tester l'hypothèse H_0 , il faut donc comparer et par un test t de Student

Essai croisé

$$t = \frac{\bar{D}_{AB} - \bar{D}_{BA}}{\sqrt{(S^2 / n_{AB}) + (S^2 / n_{BA})}}$$

- Si $p \leq 0,05$, on rejete H_0 d'égalité des effets période
- Il y a une dif significative des effets période au risque de 5%

Essai croisé

- Analyse de la variance à 3 facteurs ou plan en carré latin n=nombre sujet K=nombre TTT J= période

| Variation | Somme des carrés des écarts | ddl | Carré moyen | F | ddl |
|-----------|---|------|----------------------|---------------|-----|
| TTT | $Q_t = \sum_i \frac{T^2 k^2}{n} - \frac{T^2 g}{2n}$ | 1 | $CM_t = Q_t / (k-1)$ | CM_t / CM_r | |
| Sujets | $Q_s = \sum_i \frac{T^2 i^2}{2} - \frac{T^2 g}{2n}$ | n-1 | $CM_s = Q_s / (n-1)$ | CM_s / CM_r | |
| Période | $Q_p = \sum_i \frac{T^2 j^2}{n} - \frac{T^2 g}{2n}$ | 1 | $CM_p = Q_p / (j-1)$ | CM_p / CM_r | |
| Résidus | $Q_r = Q_{tot} - Q_t - Q_s - Q_p$ | n-2 | $CM_r = Q_r / (n-2)$ | | |
| Total | $Q_{tot} = \sum_i X_{ijk}^2 - \frac{T^2 g}{2n}$ | 2n-1 | | | |

Essai croisé

- ❑ Exemple: Pour comparer deux somnifères A et B, 8 sujets ont reçu le traitement A un soir et B un autre soir une semaine après. 8 autres sujets ont reçu le traitement B un soir et A un autre soir une semaine après.
- ❑ L'ordre de traitement a été tiré au hasard.
- ❑ Les critères de jugement sont

| Répartition du traitement entre les sujets | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| sujet | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| période1 | B | A | B | A | A | B | A | B | B | B | A | A | B | B | A | A |

Essai croisé

❑ Résultats

| Groupe AB | A puis B | | Groupe BA | B puis A | |
|--------------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| | X1 | X2 | | X1 | X2 |
| Sujet 2 | 9 | 0 | Sujet 1 | 11 | 14 |
| Sujet 4 | 8 | 8 | Sujet 3 | 7 | 3 |
| Sujet 5 | 11 | 1 | Sujet 6 | 12 | 8 |
| Sujet 7 | 4 | 4 | Sujet 8 | 3 | 4 |
| Sujet 11 | 13 | 2 | Sujet 9 | 7 | 3 |
| Sujet 12 | 1 | 2 | Sujet 10 | 5 | 6 |
| Sujet 15 | 13 | 1 | Sujet 13 | 6 | 8 |
| Sujet 16 | 6 | 3 | Sujet 14 | 3 | 7 |
| Total | 65 | 21 | Total | 54 | 53 |

❑ Utiliser les deux méthodes pour analyser ces données

Plans factoriels

- **Définition**

- ❑ Lorsque l'on désire étudier simultanément l'effet des traitements comparés et celle d'un ou plusieurs facteurs attribuables par randomisation ainsi que **leur interaction, on peut organiser l'expérimentation selon un (plan factoriel).**
- ❑ Par exemple, l'adjonction d'un traitement adjuvant, d'un régime diététique, d'une psychothérapie.
- ❑ *Quand on prescrit une association de deux traitements A et B, (A+B meilleur que A ou B)*

Plans factoriels

- ❑ En pratique, il y a autant de groupes de traitements qu'il y a de combinaisons des modalités des facteurs.
- ❑ Par exemple, si on teste 2 traitements, on obtient 4 combinaisons possibles : $n_1 = n_2 = n_3 = n_4$
- Groupe 1 : aucun traitement (ou un traitement de base commun aux 4 groupes) ;
- Groupe 2 : traitement A seul ;
- Groupe 3 : traitement B seul ;
- Groupe 4 : traitement A et traitement B.

Plans factoriels

- **Avantages et inconvénients d'un plan factoriel**

- **Avantages d'un plan factoriel :**

- Un plan factoriel permet de :
 - Diminuer la variabilité des résultats ;
 - Tester simultanément l'influence de plusieurs effets en réduisant le nombre de sujets ;
 - Vérifier l'influence éventuelle de l'interaction entre l'effet des traitements et du facteur, avec un nombre de sujets $N = 2n$ au lieu de $4n$.

Plans factoriels

❑ Inconvénients d'un plan factoriel :

- Un plan factoriel suppose que les facteurs pris en compte ont un effet additif
- **NSN dans un plan factoriel**
- Tests statistiques simples, puissants et optimaux si les effectifs sont égaux dans les 4 groupes, soit $n = N / 4$ (N=nombre totale)

Plans factoriels

- Soit un plan factoriel $2*2$ (traitements A et B) :
 - On calcule le nombre de sujets à inclure par groupe (2 groupes parallèles) pour tester l'efficacité du traitement A ($=n_A$) ;
 - On calcule ensuite le nombre de sujets à inclure par groupe (2 groupes parallèles) pour tester l'efficacité du traitement B ($=n_B$) ;
 - On prend la plus grande des valeurs n_A et n_B , on la note n' ;
 - le nombre de sujet à inclure $\mathbf{N = 2n'}$.

Plans factoriels

- **Principes de l'analyse**

- Cas d'un critère quantitatif

- Comme pour l'essai en cross-over, l'analyse des données d'un plan factoriel peut se faire :

- Analyse de variance,
- Test de Student en 3 temps comme le crossing-over
- Si l'interaction est nulle, on peut tester l'effet propre de chaque TT
- Si $p < 0,05$, on ne peut plus tester l'effet propre de A et de B.

Plans factoriels

| | | TT B | |
|-----|---|------|------|
| | | 1 | 2 |
| TTA | 1 | A1B1 | A1B2 |
| | 2 | A2B1 | A2B2 |

- ❑ Notation: soit 2 traitements, A et B, codés 1 pour absent et 2 pour présent.
- Soit μ un effet résiduel, TA l'effet du traitement A et TB l'effet du traitement B.
- A1B1 : effet en l'absence de A et B.
- A1B2 : effet en présence de B et absence de A.
- A2B1 : effet en présence de A et absence de B.
- A2B2 : effet en présence de A et de B.

Plans factoriels

| | | TTB | |
|-----|---|------------|---------------------|
| | | 1 | 2 |
| TTA | 1 | μ | $\mu + TB$ |
| | 2 | $\mu + TA$ | $\mu + TA + TB + i$ |

- **La notion d'interaction et le test d'interaction**
- *On parle d'interaction entre 2 traitements si l'effet de l'un varie selon que le second soit présent ou absent.*
 - Soit 2 traitements, A et B, codés 1 pour absent et 2 pour présent.
 - Soit μ un effet résiduel, TA l'effet du traitement A et TB l'effet du traitement B.
 - Soit i le terme d'interaction entre les 2 traitements
 - Si $i=0$ pas d'interaction

Plans factoriels

- Le terme d'interaction peut être estimé par la formule suivante :

$$(\mu + \mu + TA + TB + i) - (\mu + TA) - (\mu + TB) = (A_2B_2 + A_1B_1) - (A_2B_1 + A_1B_2)$$

- On peut tester l'interaction par un test t de Student

$$T = \frac{(a_2b_2 + a_1b_1) - (a_2b_1 + a_1b_2)}{[\text{var}((a_2b_2 + a_1b_1) - (a_2b_1 + a_1b_2))]^{1/2}}$$

Plans factoriels

- **Effet moyen du traitement A**
- Pour calculer l'effet moyen du traitement A il suffit de faire la moyenne des 2 effets modélisés plus haut :

$$\text{Effet}_A(TA) = \frac{1}{2}[(a_2b_2 - a_1b_2) + (a_2b_1 - a_1b_1)]$$

$$\text{Effet}_A(TA) = \frac{1}{2}[(a_2b_2 + a_2b_1) - (a_1b_2 + a_1b_1)]$$

Plans factoriels

- De la même façon, on peut modéliser l'effet moyen du traitement B

$$\text{Effet B(TB)} = \frac{1}{2}[(a_1b_2 + a_2b_2) - (a_1b_1 + a_2b_1)]$$

- **Comparaison des effets moyens à 0**
- Les tests de l'interaction et des effets moyens des deux traitements à 0 nécessitent de calculer la variance résiduelle du modèle

Plans factoriels

- **Exemple :** *Pour illustrer les principes de l'analyse, nous proposons d'analyser les observations faites dans une étude sur l'effet d'une antibiothérapie et de la vitamine B12 et leur association sur la prise de poids (en kg) chez des porcs*

Plans factoriels

| Antibiotique | OUI | | NON | |
|--|------|------|------|------|
| | Non | Oui | Non | Oui |
| Vitamine B12 Nombre de répétition ni=3 | 1,3 | 1,26 | 1,05 | 1,52 |
| | 1,19 | 1,21 | 1 | 1,56 |
| | 1,08 | 1,19 | 1,05 | 1,55 |
| Total (Ti) | 3,57 | 3,66 | 3,1 | 4,63 |

- Calcul de la variance résiduelle

$$S^2 = \frac{1}{N-4} \left[\sum x^2 - \sum_{i=1}^4 (Ti^2 / ni) \right]$$

$$S^2 = \frac{1}{8} [19,0918 - (3,57^2 + \dots + 4,63^2) / 3] = 0,0037$$

$$t = \frac{(a2b2 + alb1) - (a2b1 + alb2)}{\sqrt{4S^2 / n}} = \frac{0,48}{\sqrt{0,00488}} = 6,86$$

Plans factoriels

- **On compare ensuite : à t seuil ($\alpha=5\%$, 8ddl) = 2,306**
- *L'interaction est statistiquement significative, on ne peut donc pas tester les effets propres des 2 traitements A et B.*

Plans factoriels

□ Critère qualitatif

● **Exemple**

- On veut connaître les effets de l'aspirine et du sulfinpyrazone (SFP) sur les récurrences d'accidents vasculaires cérébraux.
- On réalise un plan factoriel 2×2 avec 585 sujets répartis par tirage au sort dans un des 4 groupes.
- Le critère de jugement est la récurrence à 2 ans.

Plans factoriels

| | | Facteur A=aspirine | |
|----------------------------------|-----|--------------------|----------------|
| | | Oui | Non |
| Facteur B= sulfinpyrazon e | Oui | 20(14%) 146 | 38(24%) 156 |
| | Non | 26(18%) 144 | 30(22%) 139 |

- Dans chaque case le chiffre en haut=nombre de succès(ici récursive) et nombre en bas =nombre de sujets

Plans factoriels

| | | Récidive | |
|--------|---------|----------|-----|
| | | Oui | Non |
| Groupe | A+S | 64 | 236 |
| | P+(A+S) | 50 | 235 |

- Recherche d'une interaction statistique entre les 2 traitements
- P= placebo sans A et sans S
- A=aspirine seul
- S= SFP seul
- A+S= Aspirine associé SFP

Plans factoriels

- On obtient un $\text{Chi}^2=1,34$ donc $< 3,84 \rightarrow$ test non significatif au seuil 5%. *Il n'y a pas d'interaction entre l'aspirine et le SFP, on peut étudier leur effet propre*

Plans factoriels

- Étude des effets de l'aspirine et du SFP
- On obtient un $\text{Chi}^2=4,82$ donc $> 3,84 \rightarrow$ test significatif au seuil 5% ($p=0,03$)

| | | récidive | |
|--------|---------|----------|-----|
| | | Oui | Non |
| Groupe | A+(A+S) | 46 | 244 |
| | P+S | 68 | 227 |

Plans factoriels

- ❑ On obtient un $\text{Chi}^2=0,03$ donc $< 3,84 \rightarrow$ test non significatif au seuil 5%
- ❑ *L'aspirine est efficace pour éviter les récurrences d'AVC, en revanche, au regard des résultats obtenus dans cette étude, le sulfinpyrazone ne permet pas de réduire la fréquence des récurrences d'AVC.*

| | | Récidivé | |
|--------|---------|----------|-----|
| | | Oui | Non |
| Groupe | S+(A+S) | 58 | 244 |
| | P+A | 56 | 227 |

Conclusion

- Le choix d'un schéma doit être guidé par les objectifs de l'étude et les conditions de mise en œuvre
- Dans tous les cas, il faut :
 - Identifier les hypothèses et les objectifs de départ ;
 - Assurer une qualité méthodologique irréprochable ;
 - Ne jamais oublier l'intérêt direct du sujet en interprétant cliniquement les résultats statistiques.

Bark wusgo