

# RÉVISIONS CRITIQUES

## Nombre de patients à inclure dans un essai

● Pour limiter le risque de conclure à tort à une absence de différence entre deux groupes d'un essai comparatif, alors qu'en réalité il y en a une, il est utile de calculer à l'avance le nombre de patients à inclure.

Le *tolvaptan* (Samsca<sup>®</sup>) est un antagoniste des récepteurs de la vasopressine. Son dossier d'évaluation comporte un essai comparatif versus placebo chez des patients insuffisants cardiaques.

L'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du protocole de cet essai, puis de répondre à une question. Suivent une proposition de réponse et des commentaires de la Rédaction.

### Extraits d'un protocole d'essai clinique

« **Justification et conception de l'essai multicentrique randomisé en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité de s'opposer à l'action de la vasopressine dans l'insuffisance cardiaque : essai sur des critères cliniques avec le tolvaptan (Everest)**

(...) **Puissance statistique et taille de l'échantillon**

La taille de l'échantillon pour cet essai a été estimée sur la base du nombre de décès. L'hypothèse initiale a été une diminution globale de 20 % de la mortalité toutes causes confondues. De plus, il a été fait l'hypothèse d'un taux d'abandon de 15 % durant la durée de l'essai (...) D'après toutes ces considérations, 1 065 décès sont requis pour avoir une puissance de 90 % pour comparer la mortalité de toutes causes avec un risque alpha bilatéral de 0,009 (un seuil considéré comme significatif par les agences du médicament) (...) Pour un risque alpha (...) de 0,0402 (...) 1 065 décès fourniront une puissance de 90 % de détecter un risque relatif de 0,8132 pour la mortalité quelle qu'en soit la cause. En se basant sur une mortalité annuelle prévisible de 35 % dans le groupe placebo, ce risque relatif se traduirait par une réduction de 15,6 % du taux de mortalité annuelle (...) environ 3 600 patients seront inclus pour obtenir 1 065 décès (...) » (1).

Traduction©Prescrire

1- Gheorghiu M et coll. "Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure : outcome study with tolvaptan (Everest)" *J Card Fail* 2005 ; **11** (4) : 260-269.



À partir de quel critère d'évaluation a été déterminé le nombre de patients à inclure ? Pour ce critère, quelle est la puissance statistique de cet essai ?

### Proposition de réponse et commentaires de la Rédaction

Le nombre de patients à inclure a été déterminé de manière à avoir une probabilité élevée de mettre en évidence, si elle existe, une différence pour le critère "mortalité toutes causes confondues". Pour ce critère, avec 1 065 morts, il y a 90 % de chances (autrement dit une puissance statistique de 90 %) de détecter la réduction relative choisie, avec un risque d'erreur accepté, dit risque alpha, de conclure à tort que la différence n'est pas due au hasard. La réduction relative choisie est d'au moins 19 % (= 1 - 0,8132) de la mortalité toutes causes confondues. Le risque alpha est de 4 % (0,0402).

À partir de ces éléments définis a priori : risque alpha (risque de conclure à tort à une différence entre des groupes alors, qu'en réalité, il n'y en a pas), puissance statistique (probabilité de détecter l'existence d'une différence réelle), différence minimale considérée comme cliniquement pertinente (ou, dans le cas d'une comparaison de deux moyennes, variabilité du paramètre exprimé par sa variance), des abaques ou des logiciels permettent de déterminer le nombre minimal de patients à inclure.

©Prescrire

**Pour les gourmands** retrouvez de plus larges extraits de ce document, d'autres questions, et les propositions de réponse et commentaires de la Rédaction à ces questions sur : [formations.prescrire.org](http://formations.prescrire.org) rubrique "Lectures critiques" (Exercice N° 25 - Bien prendre en compte les risques d'erreur).

Puissance

« Où est la pensée,  
là est la puissance. »

Victor Hugo