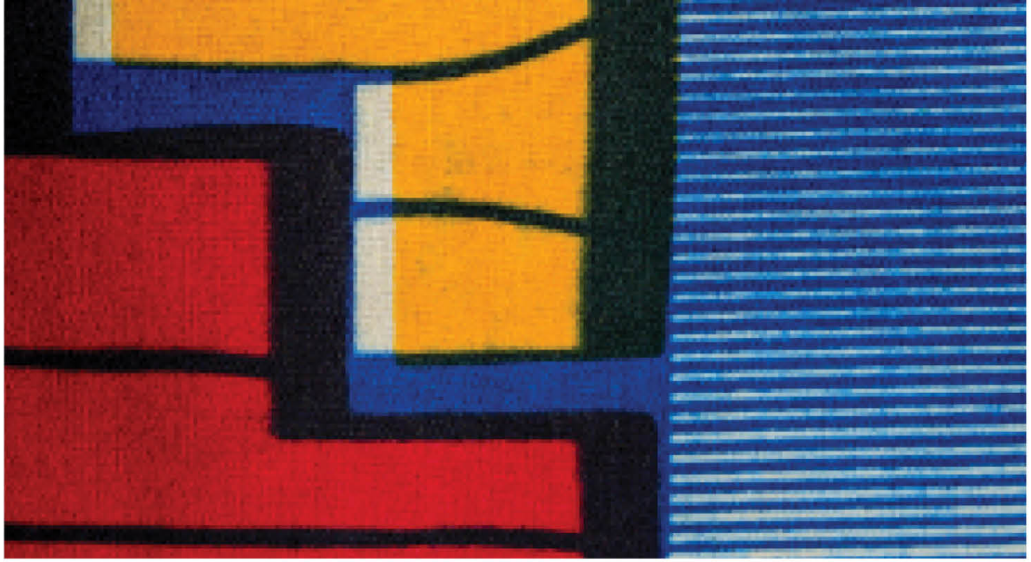


AFRAVIH
ALLIANCE FRANCOPHONE DES ACTEURS DE SANTÉ CONTRE LE VIH ET LES INFECTIONS VIRALES CHRONIQUES

RESAPSI

Édition 2019

du **4** au **7 avril**

COURS

Recherche / Clinique

Grand-Bassam
Côte d'Ivoire

AFRAVIH
ALLIANCE FRANCOPHONE DES ACTEURS DE SANTÉ CONTRE LE VIH ET LES INFECTIONS VIRALES CHRONIQUES

RESAPSI

Définir une population d'étude et sa taille

Bassam, 06 avril 2019

Didier Koumavi EKOUEVI
Faculté des Sciences de la Santé
Université de Lomé, Togo
Centre Inserm 1219, Bordeaux, France
Didier.ekouevi@gmail.com

Population d'étude

Bassam, 06 avril 2019

Didier Koumavi EKOUEVI
Faculté des Sciences de la Santé
Université de Lomé, Togo
Centre Inserm 1219, Bordeaux, France
Didier.ekouevi@gmail.com

Population

- Une **population** est l'ensemble des individus qui vous intéressent : très vaste

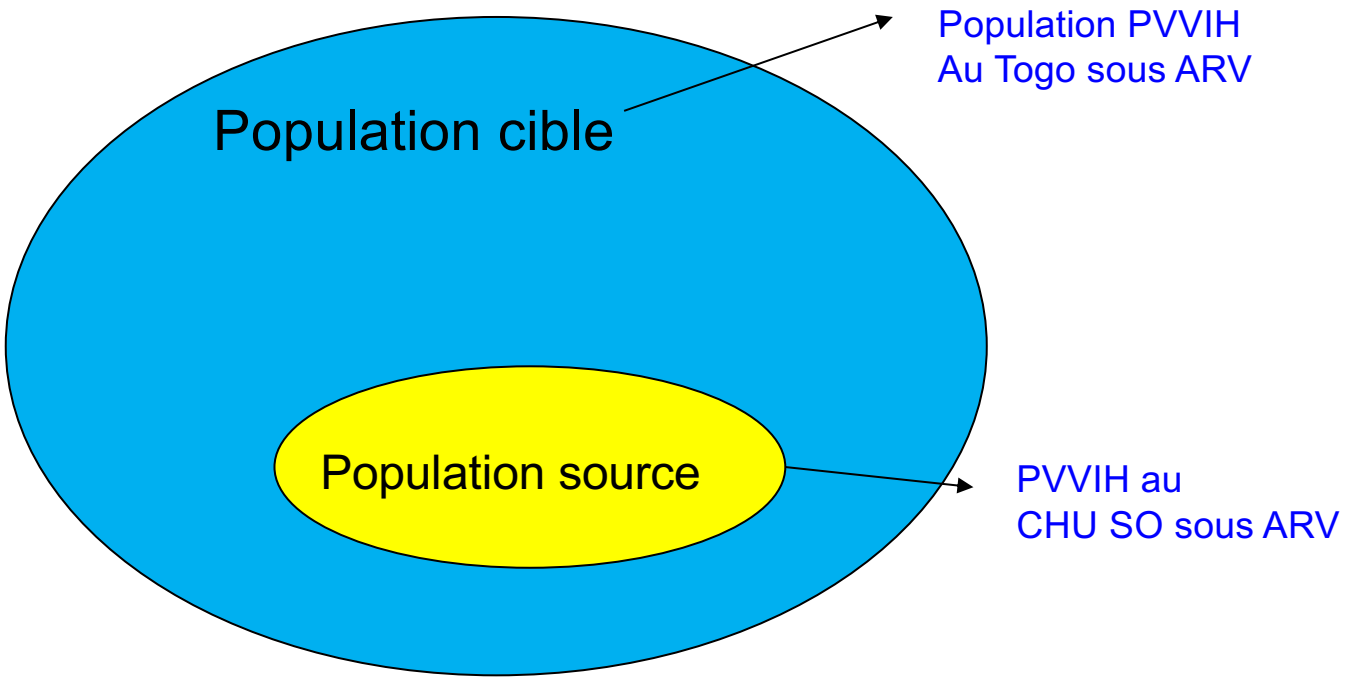
- En pratique
  - Presque jamais étude dans des populations entières
  - Constituer **«un échantillon»** de sujets que nous allons observer et analyser

Population

- **Population cible**
  - Ensemble des sujets visés par l'étude
  - Résultats sont généralisés dans cette population visée
  - Exemple : Sujet VIH sous traitement ARV au Togo (n= 60 000)

- **Population source**
  - Ensemble des sujets à partir duquel on constitue l'échantillon
  - Exemple : File active des patients VIH sous traitement suivi dans une hôpital (CHU Sylvanus Olympio)

Population source et cible



Je tire mon échantillon de la source

Critéres d'éligibilite

- Critères d'inclusion

- Critères de non inclusion
  - Différents des critères d'exclusion
  - « On exclut que ce qui a été inclus »
    - Inclusion à tort
    - Exemple
      - Erreur sur l'âge de recrutement
      - Erreur sur les résultats du test VIH

Critères d'éligibilité

- Critères d'inclusion
  - Maladie : examens nécessaires à son diagnostic (VIH)
  - Patients : Caractéristiques sociodémographiques : âge (>18 ans), sexe
  - Clinique : CD4 et stade OMS ou pathologie associée (Quels que soient le CD4 et le Stade OMS)
  - Traitements associés (sous ARV)
  - Résidence et Consentement (Lomé et signé)

Exemple : Essai Temprano ANRS 12136

Critères d'inclusion

- Sérologie VIH-1 positive ou VIH-1 &2 positive
- Age>18 ans
- Nadir de CD4 entre 350-800/mm^3 et Stade OMS 1, 2 et 3
- Absence de tuberculose active
- Résidence dans une des communes de Abidjan
- Consentement libre éclairé et écrit signé

Exemple : Essai Temprano ANRS 12136

Critères d'inclusion

- Sérologie VIH-1 positive ou VIH-1 &2 positive
- Age>18 ans
- Nadir de CD4 entre 350-800/mm^3 et Stade OMS 1, 2 et 3
- Absence de tuberculose active
- Résidence dans une des communes de Abidjan
- Consentement libre éclairé et écrit signé

Critères de non inclusion

- Sérologie VIH-1 négative ou VIH-1 &2 négative
- Age<18 ans
- Nadir de CD4 entre <350-et >800/mm^3 et Stade OMS 4
- Présence de tuberculose active
- Ne résidant pas dans une des communes de Abidjan
- Refus de consentement libre éclairé et écrit signé

Exemple : Essai Temprano ANRS 12136

Critères d'inclusion

- Sérologie VIH-1 positive ou VIH-1 &2 positive
- Age>18 ans
- Nadir de CD4 entre 350-800/mm^3 et Stade OMS 1, 2 et 3
- Absence de tuberculose active
- Résidence dans une des communes de Abidjan
- Consentement libre éclairé et écrit signé

Critères de non inclusion

- Sérologie VIH-1 négative ou VIH-1 &2 négative
- Age<18 ans
- Nadir de CD4 entre <350- et >800/mm^3 et Stade OMS 4
- Présence de tuberculose active
- Ne résidant pas dans une des communes de Abidjan
- Refus de consentement libre éclairé et écrit signé

Critères d'éligibilité

- Critères de non inclusion
  - N'est pas une présentation en « négatif » des critères d'inclusion
    - Sécurité des patients : contre-indication
      - Femmes enceintes
      - Antécédent de choc anaphylactique
    - Faisabilité de l'étude
      - Résidant à Lomé moins de 3 mois
      - Intention de voyager la semaine prochaine
      - Grossesse prévue pour l'année prochaine

Exemple : Essai Temprano ANRS 12136

Critères d'inclusion

- Sérologie VIH-1 positive ou VIH-1 &2 positive
- Age>18 ans
- Nadir de CD4 entre 350-800/mm^3 et stade OMS 1, 2 et 3
- Absence de tuberculose active
- Résidence dans une des communes de Abidjan
- Consentement libre éclairé et écrit signé

Critères de non inclusion

- Femmes enceintes ou allaitant
- Signes cliniques compatibles avec une des pathologies classant au stade 3 ou 4
- Multithérapie antirétrovirale débutée avant
- Insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique

France
REcherche
Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites

Agence autonome de l'Inserm

Prévalence et suivi longitudinal sur 2 ans des lésions anales, des infections HPV et des infections sexuellement transmissibles associées chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes à Lomé, Togo (ANRS12400)

Investigateurs : Didier EKOUEVI & Charlotte CHARPENTIER

Population d'étude

- **Critères d'inclusion**
  - Se déclarer HSH
  - Agé de 18 ans révolus ou plus
  - Souhaiter s'inscrire dans un suivi clinique régulier
  - Ayant signé un formulaire de consentement éclairé
  - Quel que soit le statut VIH (infecté ou non)
  - Résider à Lomé
- **Critère de non inclusion**
  - HSH participant à d'autres recherches notamment la cohorte CohMSM ANRS 12324-EF à Lomé

Estimation du nombre de sujets nécessaire

Bassam, 07 mars 2017

Didier Koumavi EKOUEVI
Faculté des Sciences de la Santé
Université de Lomé, Togo
Centre Inserm 1219, Bordeaux, France
Didier.ekouevi@gmail.com

Objectifs

- Comprendre les principes généraux de l'estimation du nombre de sujets nécessaire

- Calculer le nombre de sujets nécessaire pour une estimation
  - d'une prévalence
  - Comparaison de deux proportions
  - Comparaison de deux moyennes

Plan

1. Introduction
2. Principe d'un test statistique
3. Estimation de la taille
   - Pour une prévalence
   - Pour une comparaison de moyennes
   - Pour une comparaison de proportions
4. Exemple des estimation de la taille des essais thérapeutiques
5. Quelques conseils pratiques
6. Conclusion

1. Introduction

Pourquoi une taille de l'échantillon ?

- Etude transversale
  - Calcul de la taille de l'échantillon est important pour s'assurer que les estimations sont obtenues avec la précision ou la confiance nécessaires

Pourquoi une taille de l'échantillon ?

- Dans essais cliniques : définir *a priori* un nombre de sujets nécessaire pour pouvoir mettre en évidence une certaine différence entre les traitements
  - Si un effet cliniquement (biologiquement) important existe, alors il y a une grande chance qu'il soit détecté
  - Si l'échantillon est trop petit, même si de grandes différences sont observées, il sera impossible de montrer cette différence

Pourquoi une taille de l'échantillon ?

- Taille de l'échantillon : le nombre de sujets nécessaire pour que la différence entre les deux paramètres soit significative si cette différence existe

- Paramètres
  - 2 moyennes de Lymphocytes TCD4+ selon le traitement A et B
  - 2 pourcentages de survenue d'événements morbides

Pourquoi une taille de l'échantillon ?

- Doit figurer dans le protocole de l'étude
  - A estimer au tout début du protocole (faisabilité de l'étude)

- Doit figurer dans un article scientifique

2. Rappel sur les principes des tests statistiques

Rappel de bases

- **Pour calculer le nombre de sujets nécessaire, il faut connaître :**
  - Le risque α
  - Le risque β ou la puissance
  - Le critère de jugement (σ)
  - La différence minimale escomptée entre l'efficacité du nouveau traitement et, celle connue (Δ)

- **Calcul en fonction**
  - Type de critère jugement
  - Test statistique

Rappel : principe du test statistique

- **Hypothèses**
  - **H0** : il n'y a pas de différence entre les traitements
  - **H1** : il existe une différence

- Raisonnement par **l'absurde :**
  - On suppose que H0 est vraie et on cherche si l'on peut infirmer cette hypothèse
    - On rejette H0 d'hypothèse d'égalité des paramètres
    - On accepte H1 donc on conclut à l'existence d'une différence significative avec un risque de se tromper (risque d'erreur)

Risque alpha

- **Erreur de type I** : **«ou erreur alpha »**
  - **Probabilité de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie**
  - Risque qu'on accepte de commettre quand on planifie une étude
- Habituellement alpha = 5%

		Réalité	
		H0 : Absence de différence	**H1 : Existence** d'une différence
Décision prise	**H0**	Bonne décision	Erreur de 2ème espèce **(risque β)**
	H1	Erreur de 1ère espèce **(risque α)**	Bonne décision **(puissance 1- β)**

Risque Bêta

- Erreur de type II : « bêta » **lorsqu'on omet de rejeter une hypothèse nulle et qui en réalité est fausse**,
- La **probabilité** ne pas mettre en évidence l'efficacité d'un traitement qui existe pourtant)

		Réalité	
		H0 : Absence de différence	**H1 : Existence** d'une différence
Décision prise	**H0**	Bonne décision	Erreur de 2ème espèce **(risque β)**
	H1	Erreur de 1ère espèce **(risque α)**	Bonne décision **(puissance 1- β)**

Puissance d'une étude

- La puissance est égale à 1-ß

- Aptitude (en termes de probabilité) d'obtenir un résultat statistiquement significatif si le traitement est réellement efficace

- Probabilité d'obtenir un vrai résultat positif (mettre en évidence l'efficacité d'un traitement) : 80%

Calcul du nombre de sujets nécessaire

- Risque alpha et Beta
- Puissance de l'étude
- Critère de jugement principal (moyenne, proportion, probabilité)
- Différence à mettre en évidence (Revue de la littérature)
- Autres éléments
  - Taux de réponse
  - Nombre de perdus de vue

3. Taille de l’échantillon
(estimation d’une prévalence)

Etude transversale

- Objectif : Estimer la prévalence de l'hépatite B chez les femmes enceintes (avec une précision, niveau de confiance)

- Il faut connaitre « Hypothèse »
  - Prévalence attendue « p » d'après les données de la littérature (p=15%)
  - Précision de l'estimation (p ± x) : 2% [13% et 17%]

- N = taille attendue ????

Nombre de sujets nécessaires pour estimer une prévalence avec une précision donnée

Le nombre de sujets nécessaire pour estimer la proportion **π** inconnue dans la population avec une précision **δ (précision)** est donnée par:

$$N = U_{\alpha}^{2} \frac{\pi(1-\pi)}{\delta^{2}}$$

Nombre de sujets nécessaires pour estimer une prévalence avec une précision donnée

Application :

- Calcul du nombre de sujets nécessaire pour estimer la prévalence des hépatites virales chez usagers de drogues par voie intraveineuse avec une précision de 5%
  - Prévalence attendue : 40%
  - Pour α=5% Uα=1,96

$$N = U_{\alpha}^{2} \frac{\pi(1-\pi)}{\delta^{2}}$$

$$N = 1.96^{2} \frac{0.40 \times (1-0.40)}{0.05^{2}} = 368 \; sujets$$

4. Taille échantillon « comparaison moyenne et proportion »

Comparaison de deux moyennes observées (échantillons indépendants)

- **Test statistique:** test de Student

N= taille de chaque groupe (identique)
σ= écart-type du critère de jugement
Δ=différence attendue

$$N = 2\frac{\sigma^2}{\Delta^2}(U_\alpha + U_{2\beta})^2$$

- Le nombre de sujet est d'autant plus grand que
  - variabilité du critère de jugement est grande (σ^2)
  - **Δ** est petit
  - risque α est faible
  - risque β est faible (et donc puissance 1-β est grande)

Application

- On souhaite mettre en place un essai visant à comparer 2 traitements du VIH
- Critère étudiée : a**ugmentation du nombre de CD4 à 6 mois**
- On souhaite mettre en évidence une différence minimale de **10 CD4** (la variance est supposée égale à **202** dans les 2 groupes)
- Risque de première espèce à **5%** et une puissance de **90%**

σ2 = 202, Δ=10, β=10%
2β=20%, U2β=1.282

α=5%, Uα=1.96

$$N = 2\frac{\sigma^2}{\Delta^2}(U_\alpha + U_{2\beta})^2$$

$$N = 2\frac{202}{10^2}(1.96 + 1.282)^2 = 42 \; sujets \; par \; groupe$$

Soit 84 sujets au total

Comparaison de deux proportions observées (échantillons indépendants)

- **Test statistique:** test du chi-deux

$$n = \frac{\left(U_\alpha \sqrt{2\pi(1-\pi)} + U_{2\beta}\sqrt{\pi_N(1-\pi_N)+\pi_R(1-\pi_R)}\right)^2}{\Delta^2}$$

N= taille de chaque groupe (identique)

π_N= % attendu avec le nouveau traitement

π_R= % attendu avec le traitement témoin

$\pi=(\pi_N+\pi_R)/2$

Application

- La proportion de patients VIH soulagés d'une migraine est de 50% sous traitement de référence.

- On veut étudier l'efficacité d'un nouveau traitement, et mettre en évidence **une différence d'au moins 30%** par rapport au traitement de référence avec un **risque de première espèce de 5% et une puissance de 90%.**

- Quel est le nombre de sujets nécessaire à inclure dans cet essai ?

Application

- La proportion de patients VIH soulagés d'une migraine est de 50% sous traitement de référence.
- On veut étudier l'efficacité d'un nouveau traitement, et mettre en évidence **une différence d'au moins 30%** par rapport au traitement de référence avec un **risque de première espèce de 5% et une puissance de 90%.**
- Quel est le nombre de sujets nécessaire à inclure dans cet essai ?

Réponse:

on a $\pi R=50\%$, $\pi N=80\%$, $\alpha=5\%$, $\beta=10\%$

$\pi=(50\%+80\%)/2=75\%$

$$N=\frac{1}{(0.8-0.5)^2}\left(1.96\times\sqrt{2\times0.75\times(1-0.75)}+1.282\times\sqrt{0.8\times(1-0.8)+0.5\times(1-0.5)}\right)^2$$

N=45 sujets par groupe, soit au total de 90 sujets à inclure

5. Taille échantillon

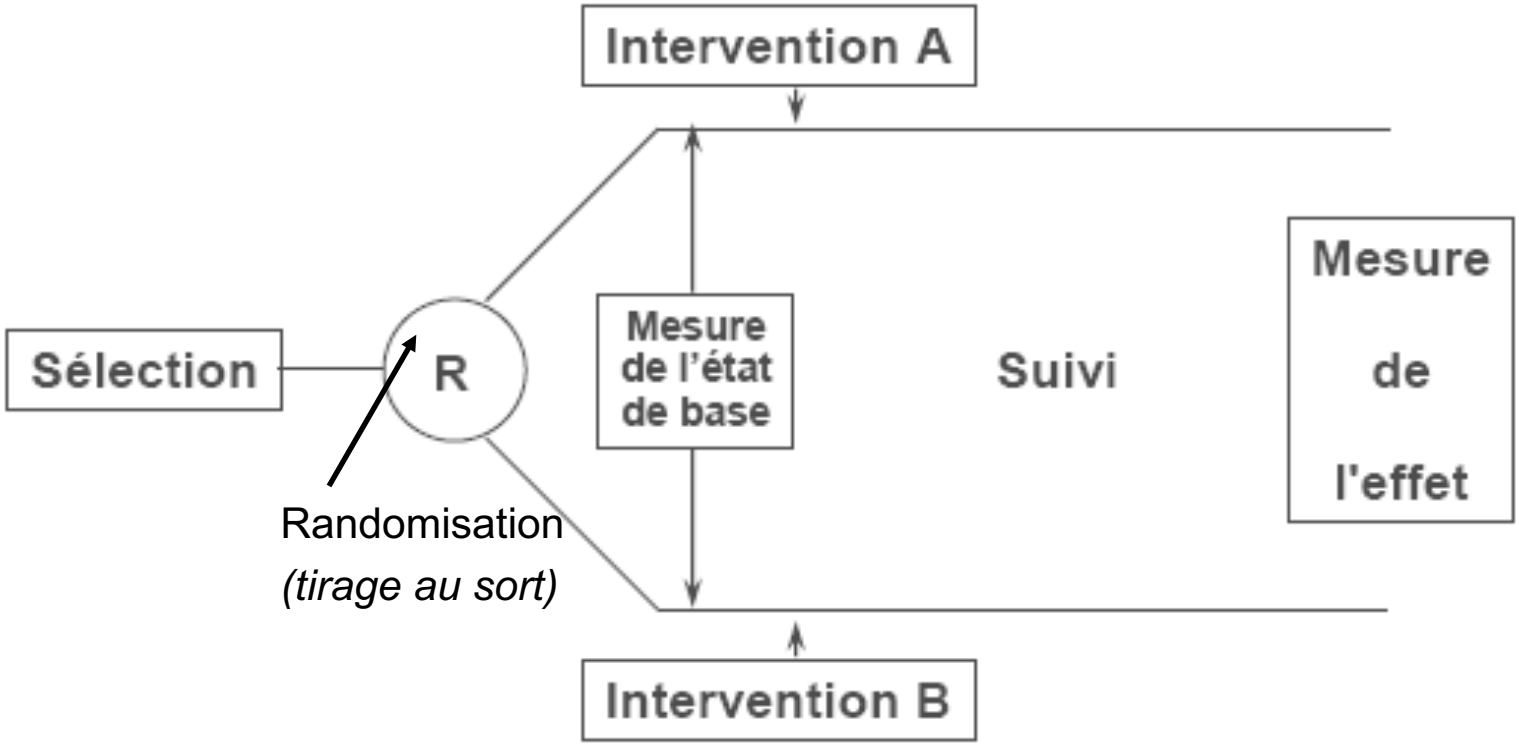
Exemple de quelques essais thérapeutiques

Différents essais comparant un nouveau traitement à un traitement de référence

- **Essais de supériorité**
  - Démontrer la supériorité du nouveau produit
  - **B est plus efficace que A**

- L'essai de supériorité demande de définir une différence minimale d'efficacité Δsup que l'on veut mettre en évidence avec une puissance suffisante

Schéma d'un essai en 2 groupes parallèles



Original Article

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis

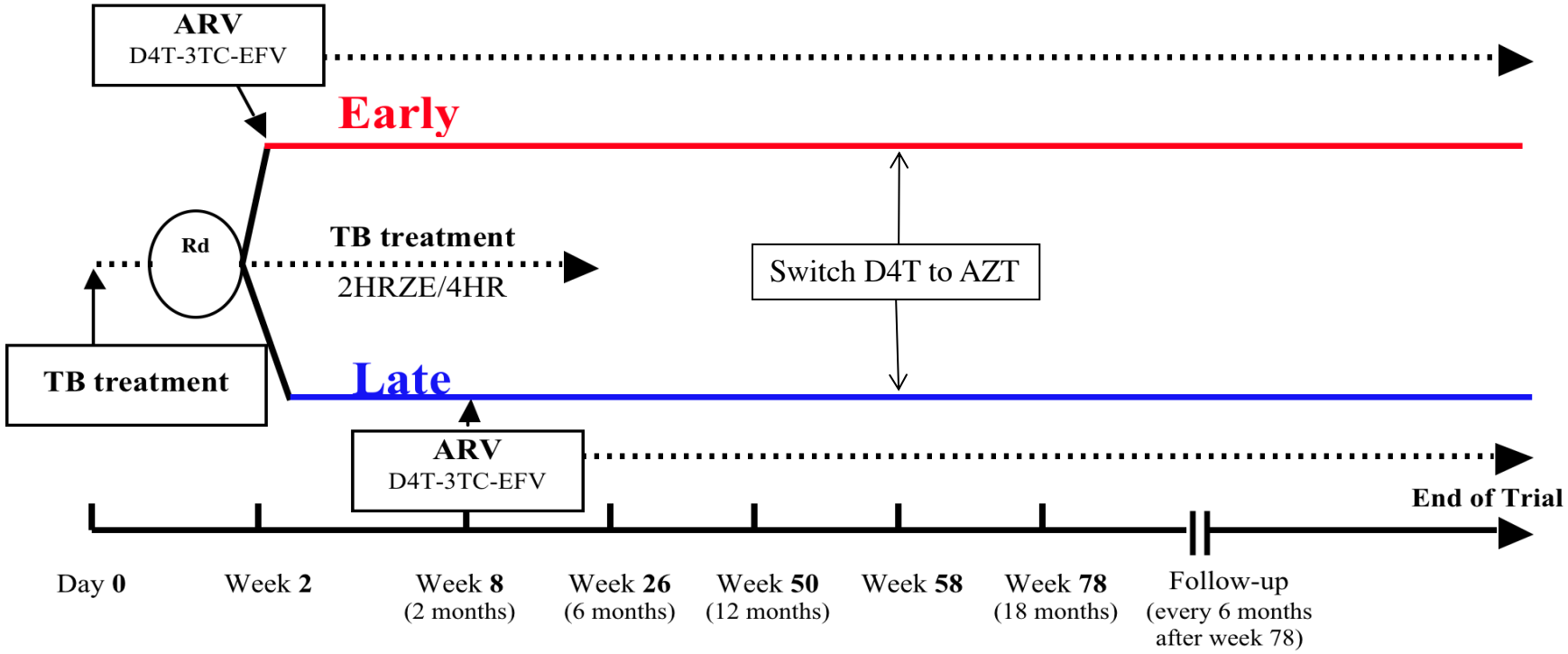
François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Thim Sok, M.D., Didier Laureillard, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Claire Rekacewicz, M.D., Eric Nerrienet, Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Olivier Marcy, M.D., Sarin Chan, M.D., Narom Prak, M.D., Chindamony Kim, M.D., Khemarin Kim Lak, M.D., Chanroeurn Hak, M.D., Bunnet Dim, M.D., Chhun Im Sin, M.D., Sath Sun, M.D., Bertrand Guillard, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Sirenda Vong, M.D., Marcelo Fernandez, M.D., Lawrence Fox, M.D., Ph.D., Jean-François Delfraissy, M.D., Ph.D., Anne E. Goldfeld, M.D., for the CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team

N Engl J Med
Volume 365(16):1471-1481
October 20, 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Objectifs -CAMELIA

- Chez des patients adultes infectés par le VIH naïfs de traitement antirétroviral, avec un diagnostic récent de tuberculose, comparer la survie 50 semaines après la dernière inclusion chez des patients traités par HAART de façon précoce (2 semaines post TB) vs tardive (2 mois post TB)



Rd : Randomization
H : isoniazid Z : pyrazinamide
R : rifampin E : ethambutol
D4T : stavudine
3TC : lamivudine
EFV : efavirenz

ANRS 1295/12160 - CIPRA KH001/10425 study

Critère de Jugement

- Critère de jugement principal : survie à 50 semaines

- Critères de jugement secondaires
  - IRIS
  - Succès du traitement anti-TB
  - Récurrence de TB
  - Patients avec une charge virale < 400 cp/ml
  - Lymphocytes CD4+ > 500/mm^3
  - Résistances
  - Observance

Calcul du nombre de sujets nécessaire

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 20, 2011 VOL. 365 NO. 16

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis

François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Thim Sok, M.D., Didier Laureillard, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Claire Rekacewicz, M.D., Eric Nerrienet, Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Olivier Marcy, M.D., Sarin Chan, M.D., Narom Prak, M.D., Chindamony Kim, M.D., Khemarin Kim Lak, M.D., Chanroeurn Hak, M.D., Bunnet Dim, M.D., Chhun Im Sin, M.D., Sath Sun, M.D., Bertrand Guillard, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Sirenda Vong, M.D., Marcelo Fernandez, M.D., Lawrence Fox, M.D., Ph.D., Jean-François Delfraissy, M.D., Ph.D., and Anne E. Goldfeld, M.D., for the CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team*

STATISTICAL ANALYSIS

On the basis of empirical observations and the available literature,[14,15] mortality in the reference group (i.e., patients receiving ART later, at 8 weeks) was expected to be 35%. Assuming that mortality would be reduced by 10% in the earlier-ART group (hazard ratio, 1.5), with a two-sided type I error rate of 5%, a power of 80%, and use of a log-rank test, we calculated that we would need to enroll 330 patients in each of the two treatment groups.

Calcul du nombre de sujets nécessaire

- On the basis of empirical observations and the available literature, mortality in the reference group (i.e., patients receiving ART later, at 8 weeks) was expected to **be 35%.**

- Assuming that mortality would be reduced **by 10%** in the earlier-ART group (hazard ratio, 1.5), with
  - **a two-sided type I error rate of 5%**
  - **a power of 80%,**
  - and use of a log-rank test, we calculated that we would need to enroll **330 patients in each of the two treatment groups.**

Sortie StatCalc (EpiInfo)

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Two-sided confidence level:	95%
Power:	80 %
Ratio (Unexposed : Exposed):	1
% outcome in unexposed group:	25 %
Risk ratio:	1,4
Odds ratio:	1,61538
% outcome in exposed group:	35 %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Exposed	330	329	349
Unexposed	330	329	349
Total	660	658	698

Différents essais comparant un nouveau produit à un traitement témoin

- **Essais de non-infériorité**
  - Démontrer la non-infériorité du nouveau traitement
  - B n'est pas plus « mauvais » que A
  - Définir **une marge d'équivalence** à partir **d'une grandeur Δeq** qui correspond à la plus grande perte d'efficacité que l'on peut tolérer pour conclure que l'un des traitements n'est pas inférieur à l'autre.

- **Essais d'équivalence**
  - Démontrer l'équivalence du nouveau produit
    - **N ne fait ni mieux ni moins bien que R**

Les différents essais comparant un nouveau produit à un traitement témoin

- Essais de non-infériorité
- Essai en cluster
- Essais d'équivalence

Demander l'aide d'un statisticien

6. Quelques conseils pratiques

Conseil N°1

- Case report ou cas clinique : pas besoin d'un calcul du nombre de sujets nécessaire

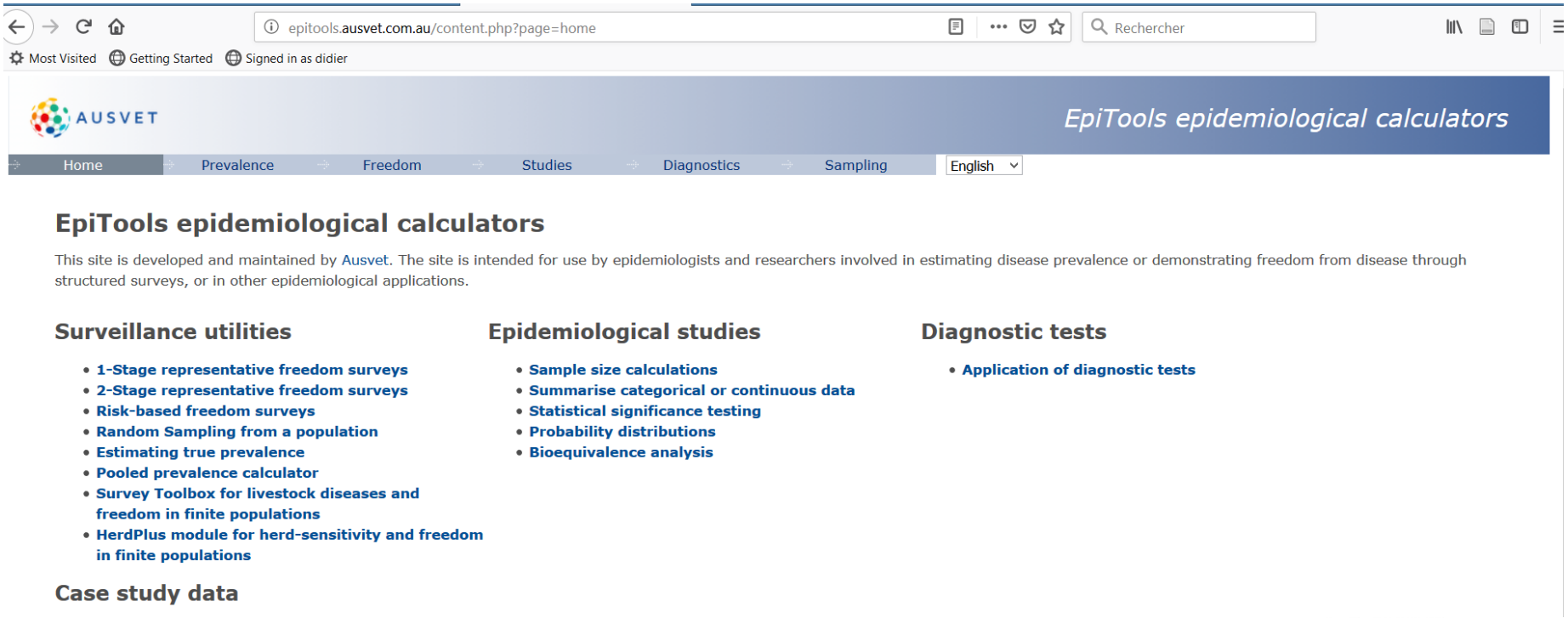
- Proposer et définir les hypothèses

- Demander toujours de l'aide (travail multidisciplinaire)
  - Statisticien (+++)
  - Méthodologiste

Conseil N°2

- Ne doit pas être un frein pour initier une étude
  - Quelle est la question de recherche ?
  - Intérêt des études multicentriques ou multi pays
- Utiliser un logiciel
  - NQUERY®
  - STATA®
  - EPIINFO®
  - EXCEL (proportion)
- Logiciels en ligne

- EpiTools epidemiological calculators
  - http://epitools.ausvet.com.



7. Conclusion

Conclusion

- Le nombre de sujets nécessaire calculé est un ordre de grandeur, étant donné un certain nombre de conditions que l'on s'est fixée

- Si le nombre de sujets nécessaire ne peut être atteint, les équations permettent de calculer, pour un nombre de sujets fixé :
  - la différence minimale qu'on pourrait mettre en évidence
  - la puissance