

Université Claude Bernard



Lyon 1



Tutorat Lyon Est

Unité d'Enseignement 3

BANQUE DE QCM

2013-2022

Essais cliniques

QUESTIONS et REPONSES

2013 - 2021

Question 1 :

- A. Il est préférable d'utiliser un groupe contrôle contemporain plutôt qu'un groupe contrôle historique.
- B. Un essai ne répond qu'à une unique question.
- C. La phase IV du développement est réalisée après l'obtention de l'AMM pour rechercher les effets secondaires rares et les complications tardives.
- D. Un essai en plan factoriel permet de tester s'il existe une synergie ou un antagonisme entre deux traitements.
- E. Une analyse per-protocole consiste à exclure de l'analyse les patients pour lesquels le protocole initial n'a pas été respecté.

Question 1 : ABCDE

A VRAI L'utilisation d'un groupe historique peut biaiser les conclusions du fait de la non-comparabilité stricte au groupe test (conditions de vie différentes, prise en charge de la maladie...

B VRAI Il s'agit de l'objectif principal de l'essai clinique.

C VRAI C'est la définition de la phase IV. Cela correspond à la phase de pharmacovigilance.

D VRAI C'est possible car chaque groupe va recevoir une combinaison de traitements différente :

	A	\bar{A}
B	Groupe 1	Groupe 2
\bar{B}	Groupe 3	Groupe 4

On peut tester l'écart à l'additivité des effets.

E VRAI C'est sa définition. L'analyse per-protocole est à différencier de l'analyse en intention de traiter, qui consiste à analyser tous les patients dans le groupe auxquels ils ont été assignés, même si le protocole prévu initialement n'a pas été respecté.

Question 2 :

L'acide tranéxamique possède des propriétés antifibrinolytiques que l'on souhaite utiliser lors de la pose de prothèses totales de hanche. On réalise alors un essai clinique contrôlé randomisé pour montrer qu'il existe une différence significative d'efficacité entre l'acide tranéxamique et un placebo. Pour évaluer l'efficacité du traitement, on détermine le volume total de sang perdu en mL lors de la chirurgie et en post-opératoire avec un écart-type pour les 2 bras égal à 500 mL. On souhaite mettre en évidence une différence du volume total de sang perdu entre les 2 bras de 250 mL avec une puissance égale à 85% et un risque alpha bilatéral égal à 5%.

Aides au calcul : $1,96 \approx 2$; $1,0364 \approx 1$

- A. Il faut 144 patients au total.
- B. Il faut 144 patients par bras.
- C. Si l'écart-type est doublé, on doit intégrer 4 fois plus de patients dans l'étude.
- D. Augmenter la puissance de l'étude permet de diminuer le nombre de sujets à inclure.
- E. Si la différence à mettre en évidence est réduite de moitié, on doit intégrer 4 fois plus de patients dans l'étude.

Question 2 : ACE

A VRAI On est dans le cas d'une variable quantitative continue, on va donc utiliser la formule suivante :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

$$\sigma = 500$$

$$\delta = 250$$

$$\alpha = 0,05 \text{ donc } z_{1-\alpha/2} = 1,96 \approx 2$$

$$1 - \beta = 0,85 \text{ donc } z_{1-\beta} = 1,0364 \approx 1$$

$$n = \frac{2 \times 500^2}{250^2} (2 + 1)^2 = \frac{2 \times 500 \times 500}{250 \times 250} \times 3^2 = 2 \times 2 \times 2 \times 9 = 8 \times 9 = 72$$

Il faut donc 72 patients par bras donc $2 \times 72 = 144$ patients au total.

B FAUX Il faut 72 patients par bras.

C VRAI Si l'écart-type est doublé, on a :

$$\frac{2(2\sigma)^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 = 4 \times \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 = 4n$$

D FAUX Quand on augmente $1 - \beta$, on augmente $z_{1-\beta}$ donc on augmente n .

E VRAI Si la différence à mettre en évidence est réduite de moitié, on a :

$$\frac{2\sigma^2}{\left(\frac{\delta}{2}\right)^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 = 4 \times \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 = 4n$$

Question 3 :

On met en place un essai clinique pour comparer l'efficacité du Dorithricin®, une combinaison de tyrothricin, de chlorure de benzalkonium et de benzocaïne, par rapport à un placebo dans le traitement des pharyngites aiguës de l'adulte. Les patients ont été répartis aléatoirement dans les 2 groupes et ont été suivis pendant 72 heures. Ni les médecins ni les patients ne connaissent la nature du traitement administré. Le critère de jugement principal est la disparition totale des douleurs pharyngées et de la difficulté à déglutir.

La proportion de succès dans le bras traitement est de 45% tandis qu'elle est de 25% dans le bras placebo. On cherche à montrer une différence significative entre les 2 bras avec un risque α bilatéral de 5% et une puissance égale à 98%.

Aides au calcul : $2,0537 \approx 2$; $1,96 \approx 2$; $0,45 \times 0,55 \approx 0,25$; $0,25 \times 0,75 \approx 0,2$; $0,35 \times 0,65 \approx 0,23$; $\sqrt{0,46} \approx \sqrt{0,45}$

- Il s'agit d'un essai comparatif, contrôlé, randomisé, en simple aveugle.
- La randomisation permet de rendre les groupes comparables.
- Il faut au total 360 patients dans l'essai.
- Les patients en échec ont encore des douleurs pharyngées ou des difficultés à déglutir ou les deux.
- Le risque de ne pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence d'efficacité alors qu'elle est fautive est égal à 5%.

Question 3 : BCD

A FAUX Il s'agit d'un essai comparatif, contrôlé, randomisé, en **double** aveugle car ni les médecins ni les patients ne connaissent la nature du traitement administré.

B VRAI La randomisation permet de rendre les groupes comparables afin que le résultat ne soit imputable qu'à la seule intervention.

C VRAI On est dans le cas d'une variable qualitative binaire lors d'un test bilatéral, on utilise la formule suivante :

$$n = \frac{(z_{1-\beta}\sqrt{p_E(1-p_E) + p_R(1-p_R)} + z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p_0(1-p_0)})^2}{\delta^2}$$

$$p_E = 0,45$$

$$p_R = 0,25$$

$$p_0 = \frac{p_R + p_E}{2} = \frac{0,25 + 0,45}{2} = \frac{0,7}{2} = 0,35$$

$$\delta = p_E - p_R = 0,45 - 0,25 = 0,2$$

$$1 - \beta = 0,98 \text{ donc } z_{1-\beta} = 2,0537 \approx 2$$

$$\alpha = 0,05 \text{ donc } z_{1-\alpha/2} = 1,96 \approx 2$$

$$n = \frac{(2\sqrt{0,45 \times 0,55 + 0,25 \times 0,75} + 2\sqrt{2 \times 0,35 \times 0,65})^2}{0,2^2}$$

$$n = \frac{(2\sqrt{0,25 + 0,2} + 2\sqrt{2 \times 0,23})^2}{4 \cdot 10^{-2}} = \frac{(2\sqrt{0,45} + 2\sqrt{0,46})^2}{4 \cdot 10^{-2}} = \frac{(2\sqrt{0,45} + 2\sqrt{0,45})^2}{4 \cdot 10^{-2}}$$

$$n = \frac{(4\sqrt{0,45})^2}{4 \cdot 10^{-2}} = \frac{16 \times 0,45}{4 \cdot 10^{-2}} = \frac{4 \times 0,45}{10^{-2}} = 1,8 \times 10^2 = 180$$

On a donc besoin de 180 personnes par bras soit $2 \times 180 = 360$ personnes au total.

D VRAI C'est la définition d'un patient en échec par rapport au critère de jugement principal : disparition totale des douleurs pharyngées et de la difficulté à déglutir.

E FAUX Le risque de ne pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence d'efficacité alors qu'elle est fautive correspond au risque β . Or *puissance* = $1 - \beta = 98\%$ donc $\beta = 2\%$.

Question 4 :

Un essai clinique randomisé a comparé l'efficacité et la sécurité du Tezepelubam, un anticorps monoclonal anti-TSLP (thymic stromal lymphopoietin), par rapport à un placebo dans le traitement de la dermatite atopique d'intensité modérée à sévère, les 2 bras recevant en plus des corticostéroïdes topiques. Le traitement (Tezepelubam ou placebo) a été injecté en sous-cutané toutes les 2 semaines. Le critère de jugement principal était une réduction d'au moins 50% du score EASI (Eczema Area and Severity Index) à la 12^e semaine de traitement. On souhaitait mettre en évidence une différence significative entre les 2 bras de 0,15 (65% vs 50%) au risque alpha bilatéral de 9% et avec une puissance égale à 90%.

Aides au calcul : $1,2816 \approx 1,3$; $1,6954 \approx 1,7$; $0,575 \times 0,425 \approx 0,24$; $0,65 \times 0,35 \approx 0,23$
 $\sqrt{0,48} \approx \sqrt{0,49}$; $4,41 \approx 4,5$

- A. Il faut inclure 100 patients dans chaque bras.
- B. Il faut inclure 200 patients dans chaque bras.
- C. Il faut plus de sujets si la différence à mettre en évidence est plus élevée.
- D. Les perdus de vue doivent être pris en compte dans l'analyse des données.
- E. Le fait que le patient soit éligible suffit pour l'inclure dans l'essai.

Question 4 : BD

A FAUX On utilise la formule suivante :

$$n = \frac{(z_{1-\beta}\sqrt{p_E(1-p_E) + p_R(1-p_R)} + z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p_0(1-p_0)})^2}{\delta^2}$$

$$p_E = 0,65$$

$$pR = 0,5$$

$$p0 = (0,65+0,5)/2 = 1,15/2 = 0,575$$

$$\delta = 0,65 - 0,5 = 0,15$$

$$\alpha = 9\% \text{ donc } z_{1-\alpha/2} = 1,6954 \approx 1,7$$

$$\beta = 10\% \text{ donc } z_{1-\beta} = 1,2816 \approx 1,3$$

$$n = \frac{\left(1,3\sqrt{0,65 \times 0,35} + 0,5\sqrt{0,5 \times 0,5} + 1,7\sqrt{2 \times 0,575 \times 0,425}\right)^2}{0,15^2}$$
$$n = \frac{\left(1,3\sqrt{0,23} + 0,25 + 1,7\sqrt{0,48}\right)^2}{0,0225} = \frac{\left(1,3\sqrt{0,48} + 1,7\sqrt{0,48}\right)^2}{2,25 \cdot 10^{-2}} = \frac{(1,3 \times 0,7 + 1,7 \times 0,7)^2}{2,25 \cdot 10^{-2}}$$
$$n = \frac{(3 \times 0,7)^2}{2,25 \cdot 10^{-2}} = \frac{2,1^2}{2,25 \cdot 10^{-2}} = \frac{4,41}{2,25 \cdot 10^{-2}} \approx \frac{4,5}{2,25} \times 10^2 = 200$$

Il faut donc 200 patients par bras.

B VRAI Voir la correction de l'item A.

C FAUX Si la différence à mettre en évidence est plus élevée, comme delta est au dénominateur, n est plus petit et donc il faut moins de sujets.

D VRAI Il est important de prendre en compte les perdus de vue dans l'analyse des données car ils induisent des biais. Il faut notamment voir si les données manquantes sont dues au traitement ou bien au hasard.

E FAUX L'éligibilité du patient est nécessaire pour l'inclure dans l'étude mais ce n'est pas suffisant. En effet, le patient doit donner son consentement pour être inclus dans l'essai.

Question 5 :

Un essai clinique cherche à tester l'efficacité d'un nouveau traitement contre une maladie grave de l'aorte. Pour cela, les patients atteints de cette maladie ont été assignés soit dans un bras recevant le nouveau traitement, soit dans un bras recevant un placebo. Pour évaluer l'efficacité du traitement, on mesure la volémie (en ml de sang/kg) du patient sachant que l'écart-type de la volémie est de 10. En effet, une volémie trop faible chez les patients atteints de cette maladie est un facteur de risque. On souhaite mettre en évidence un écart de volémie de 5ml/kg avec une puissance de 95% et un risque alpha bilatéral de 10%. On utilisera $\sqrt{10} \approx 3,3$.

- A. Il est nécessaire d'utiliser la randomisation pour que les groupes soient comparables.
- B. Il faut 80 sujets dans cette étude.
- C. Toutes choses étant égales par ailleurs, plus la différence que l'on souhaite mettre en évidence est grande, plus la puissance est petite.
- D. Il faut intégrer plus de sujets dans l'étude lorsque le test envisagé est unilatéral que lorsqu'il est bilatéral.
- E. Il faut intégrer 4 fois plus de sujets dans l'étude si la différence à mettre en évidence est doublée.

Question 5 : A

A VRAI C'est l'unique moyen de rendre les groupes comparables pour que toutes les caractéristiques observables ou non soient réparties équitablement afin que les différences entre ces deux groupes soient uniquement liées à la prise d'un traitement différent.

B FAUX On utilise la formule du cours :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

$$n = \frac{2 \times 100}{25} (1,64 + 1,64)^2 = 80$$

Cependant, ce calcul nous donne le nombre de sujets par groupe, nous avons deux bras dans l'étude, soit 160 sujets.

C FAUX Pour répondre à cette question, nous utilisons de nouveau la formule du cours :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

Cette formule permet de comprendre pourquoi plus delta est grand et plus il faut un n petit. Également, à delta fixé, si sigma et alpha sont donnés, si n diminue cela signifie que beta augmente et donc que la puissance diminue. L'énoncé précise toutes choses étant égales par ailleurs, ceci signifie qu'en dehors des paramètres évoqués dans la question tout est fixé. Ainsi, n, sigma et alpha sont fixés, si delta augmente = si le dénominateur augmente, cela signifie que le numérateur augmente également et donc que $z(1-\beta)$ augmente donc que la puissance augmente (cf lecture de la table de la loi normale centrée réduite).

D FAUX On utilise encore la même formule. On remarque que pour un $\alpha=10\%$ dans un test unilatéral, $Z_{\alpha}= 1,28$ et pour un test bilatéral $Z_{\alpha/2}=1,64$. Or cette valeur se trouve au numérateur, il faudra donc plus de sujets dans un test bilatéral que dans un test unilatéral.

E FAUX Toujours avec la même formule, on remarque qu'une augmentation de la différence à mettre en évidence, lorsqu'elle est doublée, augmente la valeur du dénominateur par un facteur 4. Il faudra donc 4 fois moins de sujets dans l'étude.

Question 6 :

L'apnée du sommeil est un phénomène courant dans la population qui est détecté grâce à une baisse du taux d'oxygène dans le sang pendant les phases de sommeil, suite à une interruption de la respiration d'au moins 10 secondes. Le traitement de référence est un médicament dilatateur des voies respiratoires permettant une respiration efficace. Un groupe pharmaceutique recherche à développer un nouveau médicament plus efficace que celui-ci.

On fait donc subir au nouveau médicament des phases de développement. On compare ici l'efficacité de deux traitements dans un essai clinique constitué de deux bras : un bras où on administre le médicament de référence et un bras où on administre le nouveau médicament testé. Le critère de jugement correspond au taux d'oxygène dans le sang dans les deux groupes comparés. Pour les besoins de l'étude, les deux médicaments ne sont pas différenciables par les patients ni les médecins. Les patients ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes au préalable.

- Le fait que les médecins ne connaissent pas le traitement utilisé est source de biais dans l'étude.
- L'essai clinique permet de recueillir des grandeurs estimées afin de réaliser un test statistique permettant de comparer les deux traitements.
- Avant de réaliser l'essai on se pose une question clinique qu'il faudra convertir en question statistique.
- On se trouve dans la phase 3 des essais cliniques, apportant possiblement l'AMM.
- Une phase IV n'est pas utile dans ce contexte.

Question 6 : BCD

A FAUX Au contraire, conduire l'essai en double-insu permet de conserver la comparabilité des groupes jusqu'au bout en évitant le comportement différent des médecins en fonction des patients.

B VRAI L'essai clinique permet d'estimer des grandeurs telles que des fréquences, des moyennes et des survies, qui peuvent être comparées grâce à un test statistique.

C VRAI Item de cours.

D VRAI La phase 3 est l'étude d'efficacité, comparant le nouveau traitement à un placebo ou traitement de référence, l'AMM est possible à l'issue de cette phase.

E FAUX La phase IV des essais cliniques est nécessaire pour la pharmacovigilance, elle permet de recueillir les effets secondaires rares et les complications tardives.

Question 7 :

Dans le cadre des complications liées aux AVC, un nouveau traitement vient d'être mis au point. Un essai clinique cherche à comparer le nouveau traitement expérimental (E) avec le traitement de référence (R) suite à un AVC. Avec le traitement actuel les patients ont une survie à 5ans de 70% et dans le bras traitement expérimental la survie à 5 ans est estimée à 80%. L'étude est menée avec une puissance de 90% et un risque de première espèce de 0,05. L'étude est réalisée avec un risque alpha bilatéral.

Pour faciliter les calculs nous utiliserons $0,375 \approx 0,36$; $0,37 \approx 0,36$; $1,96 \approx 2$; $1,28 \approx 1,3$; $1,64 \approx 1,6$ et $1,98 \approx 2$.

- A. Il faut environ 460 sujets dans l'étude.
- B. Il faut environ 920 sujets dans l'étude.
- C. Il faut environ 800 sujets dans l'étude.
- D. Il faut environ 460 sujets par groupe.
- E. Il faut environ 230 sujets par groupe.

Question 7 : C

On notera p_E la probabilité de survie à 5ans dans le bras traitement expérimental.

P_R la probabilité de survie à 5ans dans le bras traitement de référence.

On utilise la formule :

$$n = \frac{\left(z_{1-\beta} \sqrt{p_E(1-p_E) + p_R(1-p_R)} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p_0(1-p_0)} \right)^2}{\delta^2}$$

$$\begin{aligned} n &= \frac{(1,3 \sqrt{0,8 \times 0,2 + 0,7 \times 0,3} + 2 \sqrt{2 \times 0,75 \times 0,25})^2}{0,1^2} \\ &= \frac{(1,3 \sqrt{0,16 + 0,21} + 2 \sqrt{2 \times 0,1875})^2}{0,1^2} \\ &= \frac{(1,3 \times 0,6 + 2 \times 0,6)^2}{0,1^2} \\ &= \frac{(3,3 \times 0,6)^2}{0,1^2} \\ &= \frac{2^2}{0,1^2} \\ &= \frac{4}{0,01} \\ &= 400 \end{aligned}$$

Mais 400 correspond au nombre de sujets par groupe, on dispose ici de deux groupes : celui testant le traitement expérimental et celui utilisant le traitement de référence. Il faut donc inclure 800 sujets dans l'étude au total donc **C VRAI**.

Question 8 :

Une équipe de recherche s'intéresse à l'efficacité de l'hypnose sur les douleurs cancéreuses. On mesure l'efficacité du traitement par l'échelle numérique de la douleur, qui va de 0 (pas de douleur)

à 100 (douleur maximale imaginable). Le critère de jugement principal est une cotation de la douleur supérieure à 40. On randomise les patients de l'étude dans 2 bras parallèles de mêmes effectifs, le bras « hypnose » qui associe l'hypnose à de la morphine (50mg) et le bras « morphine » correspondant à la seule administration de morphine (50mg). Les patients et les médecins savent dans quel bras de traitement le patient a été randomisé.

Sous l'hypothèse que la proportion de patients douloureux est de 10% dans le bras « hypnose » et de 20% dans le bras « morphine », on souhaite pouvoir conclure à une différence avec une puissance de 90% au risque de 5% pour un test bilatéral.

Aides au calcul : $1,96 \approx 2$; $1,6449 \approx 1,65$; $1,2816 \approx 1,3$; $\sqrt{0,255} \approx \sqrt{0,25}$; $1,65^2 \approx 2,73$; $1,825^2 \approx 3,34$.

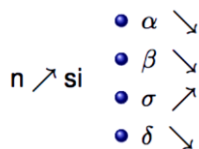
- A. Il s'agit d'un essai comparatif, randomisé, en ouvert, en bras parallèles.
- B. Le critère de jugement est une variable binaire.
- C. Toute chose étant égale par ailleurs, plus l'écart-type est important, plus le nombre de sujets nécessaires augmente.
- D. Si on veut mettre en évidence une différence d'efficacité deux fois plus faible, il faut doubler le nombre de sujets.
- E. Le nombre de sujets nécessaires calculé est supérieur à 300 par groupe.

Question 8 : ABC

A VRAI En ouvert signifie sans insu, car les médecins et les patients savent quel est le traitement pris.

B VRAI Il s'agit de la variable « avoir un score de douleur supérieur à 40 ». Soit le score est supérieur, soit il ne l'est pas, il n'y a que 2 possibilités, c'est donc une variable binaire.

C VRAI



D FAUX Il faut multiplier par 4 le nombre de sujets.

E FAUX Ici, le critère de jugement étant une variable binaire, il faut utiliser la formule de calcul du nombre de sujets nécessaires utilisant des proportions :

$$n = \frac{\left(z_{1-\beta} \sqrt{\pi_E(1-\pi_E) + \pi_R(1-\pi_R)} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\pi_0(1-\pi_0)} \right)^2}{\delta^2}$$

Il faut donc retrouver grâce à l'énoncé les valeurs que prennent chacun des éléments de la formule :

- π_E correspond à la proportion de patients douloureux dans le groupe « hypnose » : 0,1.
- π_R correspond à la proportion de patients douloureux dans le groupe « morphine » : 0,2.
- π_0 correspond à la moyenne des proportions de patients douloureux des 2 groupes, pondérée par leurs effectifs. Ici, les effectifs des deux groupes sont identiques, on utilise donc la moyenne simple des 2 proportions : $\pi_0 = \frac{\pi_E + \pi_R}{2} = \frac{0,1 + 0,2}{2} = 0,15$.
- $z_{1-\alpha/2}$ est la valeur de z pour laquelle $P(Z < z) = 1 - \alpha/2$, soit $P(Z > z) = \alpha/2$.

Ici, $\alpha = 0,05$, il faut donc chercher la valeur de z dans la table de la loi normale pour $p = 0,025$.

→ On trouve $z_{1-\alpha/2} = 1,96 \approx 2$.

- $z_{1-\beta}$ est la valeur de z pour laquelle $P(Z < z) = 1 - \beta$, soit $P(Z > z) = \beta$.

Ici, $\beta = 1 - \text{puissance} = 0,1$, il faut donc chercher la valeur de z dans la table de la loi normale pour $p = 0,1$.

→ On trouve $z_{1-\beta} = 1,2816 \approx 1,3$.

- δ correspond à la différence d'efficacité attendue entre les deux bras de traitement, ici $0,2 - 0,1 = 0,1$.

Une fois que l'on possède toutes ces données, on peut passer à l'étape calculatoire :

$$n = \frac{(1,3\sqrt{0,1 \times 0,9} + 0,2\sqrt{0,8} + 2\sqrt{2 \times 0,15 \times 0,85})^2}{0,1^2}$$

$$n = \frac{(1,3\sqrt{0,09} + 0,16 + 2\sqrt{0,3 \times 0,85})^2}{0,1^2}$$

$$n = \frac{(1,3\sqrt{0,25} + 2\sqrt{0,255})^2}{0,1^2}$$

$$n = \frac{(1,3 \times 0,5 + 2 \times 0,5)^2}{0,1^2}$$

$$n = 1,65^2 \times 100 = 273$$

Donc le nombre de sujets nécessaires dans l'étude est supérieur à 273 par groupe.

Question 9 :

Face à une recrudescence des accidents de voiture, la ville de Lyon décide de lancer une campagne de promotion des modes de transport doux. Pour cela, elle souhaite savoir si la mise en service de vélos plus légers pourrait inciter les usagers à utiliser plus souvent les Vélo'v. Elle randomise donc des utilisateurs de Vélo'v dans deux bras parallèles, l'un ayant accès à des vélos de 10 kg, l'autre à des vélos de 15 kg, chez qui on mesure le nombre de kilomètres parcourus par semaine. On veut avoir une probabilité de 90% de pouvoir observer une différence de 13 km parcourus par semaine entre les 2 groupes, avec un écart-type de 25 km, au risque de première espèce de 1%.

Aides aux calculs : $1,96 \approx 2$; $1,2816 \approx 1,3$; $2,5758 \approx 2,6$

- Le risque d'accepter H_0 à tort est de 10%.
- Le critère de jugement est le poids du vélo (en kg).
- Il est nécessaire d'inclure au minimum 226 cyclistes dans cette étude.
- Il est nécessaire d'inclure au minimum 452 cyclistes dans cette étude.
- Les études de phase IV se concluent par l'attribution de l'AMM.

Question 9 : AC

A VRAI Le risque d'accepter H_0 à tort correspond au risque $\beta = 1 - \text{puissance}$. La puissance est la probabilité de rejeter H_0 alors qu'elle est fautive, soit la probabilité d'observer une différence qui existe réellement, de 90% dans l'énoncé. Le risque β est donc de 10%.

B FAUX Le critère de jugement est le nombre de kilomètres parcourus par semaine.

C VRAI et **D FAUX** Ici, le critère de jugement est quantitatif continu, on utilise donc la formule :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

- σ est l'écart-type, dans l'énoncé il est de 25 km.
- δ est la différence qu'on veut pouvoir observer : 13 km.
- $Z_{1-\alpha/2}$ est la valeur de z telle que $P(Z < z) = 1 - \alpha/2$, soit $P(Z > z) = \alpha/2$. On regarde donc dans la deuxième table de la loi normale à la valeur $p = 0,005$, on trouve $z = 2,5758 \approx 2,6$.
- $Z_{1-\beta}$ est la valeur de z telle que $P(Z < z) = 1 - \beta$, soit $P(Z > z) = \beta$. On regarde donc dans la deuxième table de la loi normale à la valeur $p = 0,005$, on trouve $z = 1,2816 \approx 1,3$.

On réinjecte ces données dans la formule :

$$n = \frac{2 \times 25^2}{13^2} (2,6 + 1,3)^2$$

$$n = \frac{2 \times 625}{(1,3 \times 10)^2} (1,3 \times 3)^2$$

$$n = \frac{1250 \times 9}{100} = 112,5$$

On arrondit ce chiffre à l'unité supérieure : il faut donc au minimum 113 individus par groupe. Seulement, il y a deux groupes dans l'étude, il faut donc 226 personnes minimum dans l'étude !

E FAUX La phase IV est post-AMM, ce sont les essais de phase III qui peuvent se conclure par l'obtention (ou non !) de l'AMM.

Question 10 :

Un laboratoire teste un nouveau traitement contre l'addiction à l'alcool. Les patients sont randomisés dans un bras traitement et un bras placebo. On souhaite mettre en évidence une différence δ d'alcoolémie moyenne avec une puissance de 90% et un risque de première espèce de 5%.

- A. Le risque de seconde espèce est égal à 10%.
- B. Le risque de première espèce est le risque de rejeter à tort H_0
- C. Les essais de Phase 3 peuvent permettre l'obtention de l'AMM.
- D. Si on voulait mettre en évidence une différence $\frac{\delta}{2}$ il faudrait 4 fois moins de sujets.
- E. Si on voulait mettre en évidence une différence $\frac{\delta}{2}$ il faudrait 4 fois plus de sujets.

Question 10 : ABCE

A VRAI β est le risque de seconde espèce. La puissance étant égale à $1 - \beta$, on a $\beta = 1 - 0,9 = 0,1 = 10$.

B VRAI

C VRAI

D FAUX La formule donnée dans le formulaire indique que le nombre de sujets nécessaires est inversement proportionnel au carré de la différence minimale qu'on veut mettre en évidence. Ainsi, si on divise δ par 2 on multiplie n par 4 pour maintenir l'égalité.

E VRAI

Enoncé commun aux questions 11 et 12 :

Un essai clinique cherche à tester l'efficacité d'un nouveau médicament, le Glivec, suspecté d'augmenter le temps de survie à une leucémie myéloïde chronique de $pG = 90\%$ après 5 ans. Avec le traitement de référence actuel, les patients ont une probabilité de survie de $pR = 80\%$ après la même période. On considère l'hypothèse $H1$ bilatérale avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 84 %.

Aides aux calculs : $0,99 \approx 1$; $1,64 \approx 1,6$; $1,96 \approx 2$; $0,255 \approx 0,25$; $\frac{9}{8} \approx 1,125$; $0,125^2 \approx 0,015$

Question 11 :

- A. La différence d'efficacité minimale relative cliniquement pertinente vaut 12,5%.
- B. La différence d'efficacité minimale absolue cliniquement pertinente vaut 10%.
- C. L'objectif d'un essai clinique est d'inférer que les résultats observés sur l'échantillon sont vrais pour la population cible.
- D. L'AMM n'est obtenue que lorsque les effets secondaires rares sont décelés.
- E. Le nombre de sujets nécessaires augmente avec la dispersion des probabilités de survie.

Question 11 : ABE

A VRAI Différence d'efficacité relative = $\left| \frac{p_G - p_R}{p_R} \right| = \frac{0,9}{0,8} - 1 = 1,125 - 1 = 12,5\%$.

B VRAI Différence d'efficacité absolue = $\delta = p_G - p_R = 0,9 - 0,8 = 0,1$.

C FAUX On infère (conclut ; tire des conclusions) que les résultats observés sur l'échantillon sont vrais pour la population source (population dont est tirée l'échantillon) et on extrapole (généralise) les résultats à la population cible (population pour laquelle on souhaite au final appliquer le traitement).

D FAUX Les effets secondaires rares sont décelés en phase 4, c'est à dire lors de la phase post- AMM.

E VRAI Le nombre de sujets nécessaires augmente avec la dispersion des valeurs des probabilités de survie. Si la dispersion des valeurs du critère de jugement augmente alors on a besoin de plus de patients pour obtenir la significativité.

Question 12 :

Concernant le nombre de sujets nécessaires :

- A. Il est environ de 169 sujets par groupe.
- B. Il est environ de 150 sujets par groupe.
- C. Il est environ de 225 sujets au total.
- D. Il est environ de 338 sujets au total.
- E. Il faudrait enlever 56 sujets par groupe si on voulait réaliser cet essai de manière unilatérale, toutes choses étant égales par ailleurs.

Question 12 : E

On est dans le cas d'une variable qualitative binaire avec nos deux bras G et R (cf. formulaire)

$$n = \frac{\left(z_{\beta} \sqrt{p_E(1 - p_E) + p_R(1 - p_R)} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p_0(1 - p_0)} \right)^2}{\delta^2}$$

Si $n_g = n_r = n$ alors on prend :

- $p_0 = (p_G + p_R) / 2 = (0,9 + 0,8) / 2 = 0,85$

- $z_{\alpha/2}$ car le test est bilatéral, en cas de test unilatéral on utilise z_{α}

- δ : différence d'efficacité minimale absolue cliniquement pertinente

$$\begin{aligned} n &= \frac{\left(z_{0,16} \sqrt{0,9(1 - 0,9) + 0,8(1 - 0,8)} + z_{0,05/2} \sqrt{2 \times 0,85(1 - 0,85)} \right)^2}{0,1^2} \\ n &= \frac{\left(1\sqrt{0,09 + 0,16} + 2\sqrt{2 \times 0,85 \times 0,15} \right)^2}{0,1^2} \\ n &= \frac{\left(\sqrt{0,25} + 2\sqrt{0,85 \times 0,3} \right)^2}{0,1^2} \\ n &= \frac{\left(0,5 + 2\sqrt{0,255} \right)^2}{0,1^2} \\ n &= \frac{(0,5 + 2 \times 0,5)^2}{0,1^2} \\ n &= \frac{1,5^2}{0,1^2} = n = \frac{2,25}{0,01} = 225 \end{aligned}$$

Il faut donc 225 sujets par groupe et donc 450 sujets au total donc **A, B, C et D FAUX**.

E VRAI Il faut reprendre le calcul précédent en remplaçant par $z_{0,025}$ par $z_{0,05}$ Ainsi $n = 169$. Or $225 - 169 = 56$.

Question 13 :

On souhaite comparer l'efficacité de deux traitements face à une maladie grave. 120 patients vont être inclus dans un essai comparatif randomisé (60 traités par A, 60 traités par B). De plus, pour comparer l'efficacité des deux traitements, le protocole prévoit de comparer l'estimation de la survie dans les deux groupes après 5 ans de traitements. La valeur du log-rank calculée à l'issue de l'essai clinique vaut 4,00. La puissance de l'étude est de 90 %.

- A. La randomisation assure la comparabilité des deux groupes.
- B. Le risque de ne pas rejeter l'hypothèse nulle à tort alors qu'elle est fautive est de 10 %.
- C. La phase 1 d'un essai clinique se fait sur des malades.
- D. La phase 3 est l'ultime phase d'un essai clinique.
- E. Il s'agit d'un essai comparatif randomisé en groupes parallèles.

Question 13 : ABE

A VRAI

B VRAI

C FAUX On nous indique que la puissance de l'étude est de 90 %. Le risque β est donc de 10%. Or le risque β correspond à la probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fautive.

D FAUX Il reste une phase 4 de surveillance.

E VRAI

Question 14 :

On souhaite évaluer l'effet de l'administration de vitamine D chez les femmes enceintes pour prévenir la baisse de calcium dans le sang chez les nouveau-nés à la naissance. On va alors réaliser un essai vitamine D vs placebo. Notre critère de jugement sera la calcémie de l'enfant 1 semaine après sa naissance.

Dans le groupe placebo, on a 9mg/100 ml en moyenne. On considère que l'administration de vitamine D est intéressante si on a une augmentation moyenne de 1mg/100 ml dans le bras traitement par rapport au bras placebo. L'écart type est de 2mg/ 100ml. On fixe le risque de première espèce à 5% et le risque de deuxième espèce à 15%.

On arrondira les valeurs à l'unité pour les calculs.

- A. La puissance de ce test est de 95%
- B. Le nombre total de sujets à inclure au total dans l'essai est de 72.
- C. Le nombre total de sujets à inclure au total dans l'essai est de 144.
- D. Il faudrait inclure deux fois plus de sujets pour une différence minimale cliniquement pertinente deux fois plus faible.
- E. Il faudrait inclure quatre fois plus de sujets pour une différence minimale cliniquement pertinente deux fois plus faible.

Question 14 : CE

A FAUX La puissance d'un test correspond à $1-\beta$, soit 85% et non 95%.

B FAUX Le nombre de sujets à inclure pour un test avec des variables quantitatives est donné par la formule :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

On trouve les valeurs de $Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}$ en regardant dans la table de la loi normale pour 0,025 et 0,15. Soit :

$$n = \frac{2 \times 2^2}{1^2} (2 + 1)^2 = 2 \times 4 \times 9 = 72$$

Mais attention cette formule nous donne le nombre de sujets **pour chaque bras**, il faut donc multiplier ce chiffre par 2 : on a donc **144 sujets au total** dans l'essai.

C VRAI Voir ci-dessus.

D FAUX La formule étant :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

Si on veut diviser la différence cliniquement pertinente par 2 (soit $\delta/2$) il va falloir multiplier le nombre de sujet par 4 car $\delta = \frac{1}{\sqrt{n}}$.

E VRAI

Enoncé commun aux questions 15 et 16 :

Un nouveau laboratoire décide de tester l'efficacité d'un nouveau traitement antihypertenseur. Les patients ont été assignés soit dans le bras recevant ce nouveau traitement, soit dans le bras du traitement de référence, après randomisation. On mesure la PAS (Pression Artérielle Systolique) pour évaluer l'efficacité du traitement. L'écart type de la PAS est de 25 et on souhaite mettre en évidence un écart de PAS de 20mmHg avec un risque de seconde espèce (beta) de 10% et un risque de première espèce (alpha) bilatéral de 5%.

Pour les calculs on arrondira les chiffres au dixième, et on donne $3,3^2 \approx 10$.

Question 15 :

- A. La puissance de l'étude est de 90%.
- B. La randomisation est le seul moyen de rendre les groupes comparables.
- C. Toutes choses étant égales par ailleurs, plus la différence que l'on souhaite mettre en évidence est petite, plus la puissance est grande.
- D. Si le risque de première espèce augmente alors la puissance augmente, toutes choses étant égales par ailleurs.
- E. La puissance d'un test correspond à la probabilité de ne pas rejeter H0 alors qu'elle était fausse.

Question 15 : ABD

A VRAI En effet on a : puissance = 1 - bêta = 1 - 0,1 = 0,9.

B VRAI Cet item est récurrent au concours et c'est une notion très importante. La randomisation permet de répartir « équitablement » les facteurs de confusions et ainsi de rendre les groupes comparables.

C FAUX C'est assez logique : plus la différence que l'on souhaite mettre en valeur est grande, moins il faudra de sujets dans l'étude : il faut moins de sujets pour une différence de PAS de 10mmHg que pour une différence de pression de 0,1mmHg.

D VRAI Si alpha augmente, alors on « prend plus de risques » de rejeter H0 à tort mais du coup la puissance augmente parce qu'on a « plus de chance » de rejeter H0 alors qu'elle était vraiment fausse.

E FAUX Attention ! c'est la définition du risque beta ! Or la puissance est son complément à 1, c'est-à-dire la probabilité de rejeter H0 alors qu'elle était effectivement fausse.

Question 16 :

Concernant le nombre de sujets à inclure dans cette étude :

- A. Il faut environ 32 sujets dans cette étude.
- B. Si alpha diminue alors il faudra inclure plus de sujets dans cette étude, toutes choses étant égales par ailleurs.

- C. Il est divisé par 4 si on souhaite mettre en évidence une différence deux fois plus faible.
- D. Il est multiplié par 4 si on souhaite mettre en évidence une différence deux fois plus faible.
- E. Si le test est bilatéral il faut inclure plus de sujets que si le test est unilatéral.

Question 16 : BDE

A FAUX Calculons le nombre de sujets à inclure dans cette étude :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

$$n = \frac{2 \times 25^2}{20^2} (2 + 1,3)^2$$

$$n = \frac{625}{200} \times 3,3^2 = 3,125 \times 10 = 31,25$$

Mais ATTENTION ! Il y a deux groupes donc il faut deux fois plus de sujets ! Il faut donc environ 64 sujets en tout (il faut arrondir 31,25 à 32 puis le multiplier par 2).

B VRAI Si alpha diminue alors $Z_{1-\alpha/2}$ augmente, donc il faudra inclure plus de sujets dans notre étude.

C FAUX Si on souhaite mettre en évidence une différence deux fois plus faible, alors comme delta est au carré et comme il est au dénominateur, le nombre de sujets à inclure sera multiplié par 4 (2 au carré !).

D VRAI

E VRAI Si le test est unilatéral, on ne prendra plus $Z_{1-\alpha/2}$ mais $Z_{1-\alpha}$ qui sera du coup plus petit. Donc le nombre de sujets à inclure sera moins élevé pour un test unilatéral que pour un test bilatéral.

Question 17 :

- A. La puissance d'un test correspond à la probabilité de rejeter H_0 sachant que H_1 est vraie.
- B. La puissance augmente si on décide de mettre en évidence une différence minimale cliniquement pertinente plus grande, toutes choses étant égales par ailleurs.
- C. Si la dispersion des valeurs du critère de jugement diminue, alors la puissance augmente, toutes choses étant égales par ailleurs.
- D. Si on ne rejette pas H_0 , cela signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bras en ce qui concerne le critère de jugement.
- E. Dans une analyse en intention de traiter modifiée, il n'y a aucune exclusion à posteriori alors que lors d'une analyse per protocole, on exclut les patients qui n'ont pas totalement respecté les règles de l'essai.

Question 17 : ABC

A VRAI C'est la définition de la puissance, et c'est important de l'avoir bien comprise !

B VRAI On a plus de chance de mettre en évidence une différence minimale cliniquement pertinente plus grande (si elle existe), donc la puissance augmente.

C VRAI Si les valeurs sont plus « rapprochées », il sera plus facile de mettre en évidence une différence entre les deux bras : la puissance augmente.

D FAUX Attention cela peut aussi venir d'un manque de puissance ! Donc le non rejet d' H_0 ne signifie pas l'équivalence d'efficacité !

E FAUX La fin de la phrase est correcte mais dans une analyse en intention de traiter modifiée, on exclut les patients qui n'ont pas commencé le traitement. C'est dans une analyse en intention de traiter qu'il n'y a pas d'exclusion à posteriori.

Question 18 :

Certains enfants épileptiques ne réagissent pas aux traitements actuellement sur le marché. Une étude prévoit de tester l'efficacité de la chirurgie chez ces enfants.

On inclut un nombre n de sujets de moins de 18 ans. Ces patients ont été assignés soit dans le bras recevant un traitement chirurgical et médicamenteux, soit dans le bras recevant uniquement une prise en charge médicamenteuse.

On mesure le nombre de crises chez ces enfants, pour évaluer l'efficacité du protocole chirurgie associée à une prise en charge médicale.

On souhaite mettre en évidence un écart du nombre de crises de 10 avec un risque de seconde espèce de 15% et un risque de première espèce bilatéral de 5%. L'écart type du nombre de crises est de 20.

On arrondira les nombres au dixième.

- A. Le nombre de sujets à inclure par bras dans l'essai est de 72.
- B. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé versus placebo en aveugle.
- C. La puissance de l'étude visée est de 85%.
- D. Si le risque de première espèce α diminue, alors il faut inclure plus de sujets.
- E. La puissance de l'essai augmente si on inclut plus de sujets.

Question 18 : ACD

A VRAI On utilise la formule :

$$\begin{aligned}n &= \frac{2\sigma^2}{\delta^2} * \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 \\ &= \frac{2 * 20 * 20}{10 * 10} (2 + 1)^2 \\ &= \frac{2 * 400}{100} * 9 = 72\end{aligned}$$

Il faut donc inclure 72 patients PAR BRAS. (x2 pour le total)

B FAUX L'essai clinique est bien contrôlé randomisé versus placebo (cf énoncé). Par contre, le médecin et le patient savent si le patient a été opéré. L'essai est donc en ouvert.

C VRAI La puissance de l'étude vaut $1 - \beta = 1 - 0,15 = 0,85$.

D VRAI 2 manières de raisonner :

Formule item A : Si α diminue alors $Z_{1-\alpha/2}$ augmente (cf table, lecture à $Z_{\alpha/2}$), donc il faudra inclure plus de sujets dans notre étude.

Raisonnement logique : Si le risque de 1^e espèce α diminue, alors le risque de se tromper est moindre et le niveau de preuve est supérieur. Il faut donc inclure plus de sujets pour avoir une meilleure preuve.

E FAUX La puissance augmente si on inclut plus de sujets car quand on augmente $1 - \beta$, on augmente $Z_{1-\beta}$ (cf table, lecture à Z_{β}), donc on augmente n .

Question 19 – Jingle Bells :

- A. Dans une analyse en intention de traiter, il n'y a aucune exclusion à posteriori.
- B. La puissance d'un test correspond à la probabilité de rejeter H_0 sachant que H_1 est vraie.

- C. Si on ne rejette pas H_0 , cela signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bras en ce qui concerne le critère de jugement.
- D. Si la dispersion des valeurs du critère de jugement diminue, alors la puissance augmente, toutes choses étant égales par ailleurs.
- E. La puissance augmente si on décide de mettre en évidence une différence minimale cliniquement pertinente plus grande, toutes choses étant égales par ailleurs.

Question 19 – Jingle Bells : ABDE

A VRAI Dans une analyse en intention de traiter, il n'y a pas d'exclusion à posteriori en effet. Dans une analyse en intention de traiter modifiée, on exclut les patients qui n'ont pas commencé le traitement.

B VRAI C'est la définition de la puissance, et c'est important de l'avoir bien comprise !

C FAUX Attention cela peut aussi venir d'un manque de puissance ! Donc le non-rejet d' H_0 ne signifie pas l'équivalence d'efficacité !

D VRAI Si les distributions sont moins chevauchantes, il sera plus facile de mettre en évidence une différence entre les deux bras : la puissance augmente.

E VRAI On a plus de chance de mettre en évidence une différence minimale cliniquement pertinente plus grande (si elle existe), donc la puissance augmente.

Question 20 – Un Noël Clinique – Pas de bras pas de chocobon :

Les Chocobon de Mutella® sont des boules de chocolats fourrées à la crème et aux pépites de noisette et sont un des chocolats les plus dégustés à Noël et lors de détresse psychologique à l'approche des examens. Son efficacité en association avec le lapin de Mindt® n'a cependant jamais été comparée au Cinder Kountry. Un essai a donc été réalisé pour évaluer l'efficacité de Chocobon + lapin de Mindt® comparé au Cinder Kountry. Au vu des chocolats utilisés, il n'est pas possible de masquer le bras de chocolats au patient, ni au médecin. Les cliniciens se sont intéressés principalement au bien-être sans progression (délai entre diagnostic de détresse psychologique et premier événement de progression ou rechute). Au total, 500 patients devaient être randomisés pour avoir une puissance de 90% de mettre en évidence une différence sous l'hypothèse d'une différence de 2 ans de temps médian de bien-être sans rechute entre ces deux bras avec un test du log-rank unilatéral au risque alpha de 2,5%. Le taux relatif entre le bras Chocobon + lapin de Mindt® et le bras Cinder Kountry pour la survie sans progression est estimé à 0,36 en intention de traiter.

- A. L'analyse en intention de traiter permet d'éviter les biais d'attrition.
- B. L'analyse per protocole porte sur un nombre de sujets plus élevé que l'analyse en intention de traiter.
- C. La population cible de Chocobon + lapin de Mindt® est l'ensemble des patients remplissant les critères d'éligibilité de l'étude.
- D. À l'issue de l'étude, l'inférence statistique sera utilisée pour généraliser les résultats obtenus sur l'échantillon de patients à l'ensemble des patients qui rempliraient les critères d'éligibilité de l'étude.
- E. Pour obtenir une puissance de 80% de mettre en évidence une différence de survie sans récurrence entre les deux types de Chocolats, il aurait fallu randomiser moins de patients.

Question 20 – Un Noël Clinique – Pas de bras pas de chocobon : ACE

A VRAI Le biais d'attrition concerne le biais lorsqu'il y a des perdus de vue, c'est-à-dire des personnes qui ont arrêté l'essai clinique. L'analyse en intention de traiter est le seul moyen d'éviter le biais

d'attrition en imputant les valeurs manquantes des perdus de vue, sous l'hypothèse que la perte de ces patients se fait au hasard.

B FAUX Une analyse per-protocole prend en compte uniquement les sujets qui ont correctement suivi le programme. Une analyse en intention de traiter prend en compte tous les sujets même s'ils n'ont pas suivi le programme correctement (par exemple, s'ils ont arrêté de prendre le traitement qui leur avait été assigné).

C VRAI La population cible regroupe l'ensemble des personnes remplissant les critères d'éligibilité.

D FAUX Population cible → Population source → Échantillon
Les personnes remplissant les critères d'éligibilité font partie de la population cible.

L'inférence permet le transfert des résultats à la population source alors que **l'extrapolation** permet le transfert des résultats à la population cible.

E VRAI Lorsqu'on diminue la puissance on diminue le nombre de sujets nécessaires.

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

Question 21 – Essais Cliniques – Fake News ? :

Dans le journal local du 11 juin 2022, les P1 ont relevé quelques informations douteuses. Pendant que la plupart se baignent, les plus fanatiques des Biostatisticiques se regroupent pour débattre sur les informations décrites.

- A. L'allocation aléatoire est le seul moyen de rendre les groupes comparables en tout point.
- B. Lors de la randomisation per bloc, on élabore une liste de randomisation au sein de chaque catégorie variable pour laquelle nous souhaitons un équilibre absolu.
- C. En analyse en intention de traiter, on inclut tous les sujets même si ces derniers décident d'arrêter.

Compléter le tableau ci-dessous :

	H0 vraie	H0 fausse
H0 rejetée	D	E
H0 non rejetée		

- D. Risque α .
- E. Risque.

Question 21 – Essais Cliniques – Fake News ? : ACD

A VRAI

B FAUX C'est la définition de la stratification. La randomisation par bloc consiste en un tirage de nombres aléatoires par un bloc puis en l'ordonnancement des blocs.

C VRAI

D VRAI Le risque α correspond au risque de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie.

E FAUX C'est $1 - \beta$. Le risque β correspond au risque de ne pas rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fausse.