

“La LCA pour l’EDN”

Conf TACFA Octobre-2023



Bastien GENET

Ancien Externe PO

Docteur en Gériatrie à Paris

Master 1 Santé Publique 2019-2020

Master 2 MSR 2021-2022





questions.tacfa@gmail.com



critique_ton_article

Plan

- ▶ 1. L'EBM : Pourquoi ? Par qui ? Comment ?
- ▶ 2. Comment lire un article ?
- ▶ 3. Une étude, mais laquelle ?
- ▶ 4. Le biais et la causalité, une obsession ?
- ▶ 5. Plus jamais peur de “Méthodologie & Statistique” !
- ▶ 6. Vos questions

1. L'EBM

- ▶ Pourquoi ?
- ▶ Par qui ?
- ▶ Comment ?

1. L'EBM

► Pourquoi ?

1. L'EBM

► Pourquoi ?



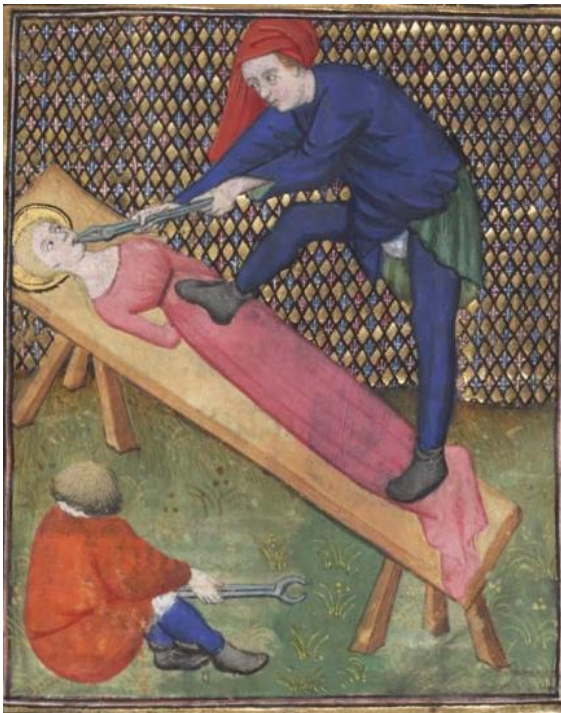
1. L'EBM

► Pourquoi ?



1. L'EBM

► Pourquoi ?



1. L'EBM

► Par qui ?

1. L'EBM

► Par qui ?



1. L'EBM

► Par qui ?



1. L'EBM

► Par qui ?



1. L'EBM

► Comment ?

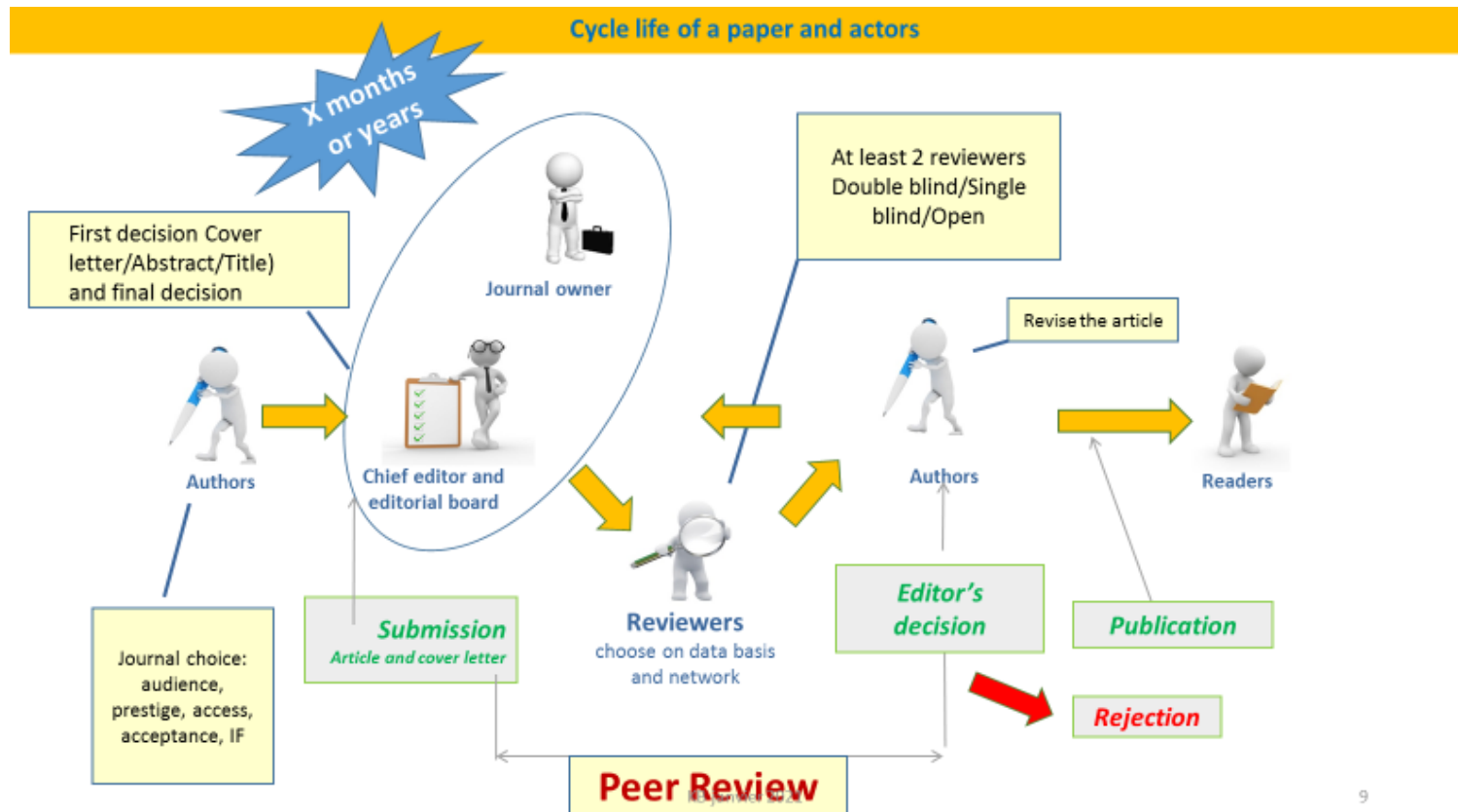
1. L'EBM

► Comment ? La législation

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales					
Recherches sur le médicament	Investigations cliniques (IC)*	Catégorie 1 Recherches interventionnelles	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles (RNI)	Autres Recherches
Règlement EU 536/2014	Règlement EU 2017/745 pour les DM Règlement EU 2017/746 pour les DMDIV	Code de la Santé Publique (CSP) (Loi Jardé, partie réglementaire)			CSP (Partie réglementaire)
Essais cliniques sur des médicaments	Investigations cliniques sur les dispositifs médicaux, et les dispositifs de diagnostic in vitro	Recherches hors produits de santé Qui comporte une intervention non justifiée par sa prise en charge habituelle	Recherches à risque minime* <i>*définies dans une liste fixée par arrêté</i>	Recherches observationnelles* <i>*définies dans une liste fixée par arrêté</i>	Recherches rétrospectives Enquête de satisfaction Evaluations de pratiques de soins Recherches en sciences humaines et sociales. ...
Enregistrement (N° EuCT)	Enregistrement (N° EUDAMED)	Enregistrement (N° ID-RCB)			
Autorisation ANSM / EMA	Autorisation ANSM selon le DM	Autorisation ANSM	Information ANSM		
Avis du CPP					Comité éthique recommandé (GNEDS ou autre)
CNIL : Engagement de conformité MR001 Sinon autorisation CNIL Cf 0062-DI-100 PROM-REGL Démarches réglementaires protection des données				CNIL : Engagement de conformité MR002/MR003, sinon autorisation CNIL Cf 0062-DI-100	CNIL : MR004/MR005/MR006 si éligible, sinon CESREES + CNIL Cf 0062-DI-100
Assurance (sauf pour certaines IC selon le DM utilisé)					
Consentement exprès écrit Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence sur autorisation du CPP			Consentement exprès (écrit/oral) Ecrit : Recherches entrant dans le champ de la loi Bioéthique Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence	Recueil de la non-opposition (écrite ou orale) Ecrit : Recherches entrant dans le champ de la loi Bioéthique	Droit d'opposition Non opposition écrite ou orale
Enregistrement clinical trial avant 1 ^{ère} inclusion					Pas d'enregistrement clinical trial

1. L'EBM

► Comment ? La publication



2. Comment lire un article ?

- ▶ Quel ordre ?
- ▶ Quelles annotations ?
- ▶ Pourquoi ?

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

A B S T R A C T

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

A B S T R A C T → *Background*

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

A B S T R A C T



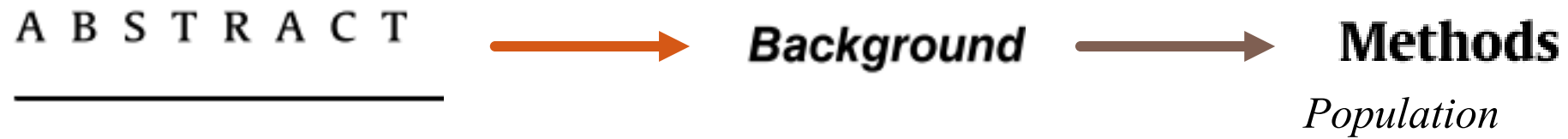
Background



Methods

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

A B S T R A C T



Background



Methods

Population
Endpoints

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

A B S T R A C T



Background



Methods

Population

Endpoints

Data Collection

Statistical Analysis

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?

A B S T R A C T



Background



Methods

Population

Endpoints

Data Collection

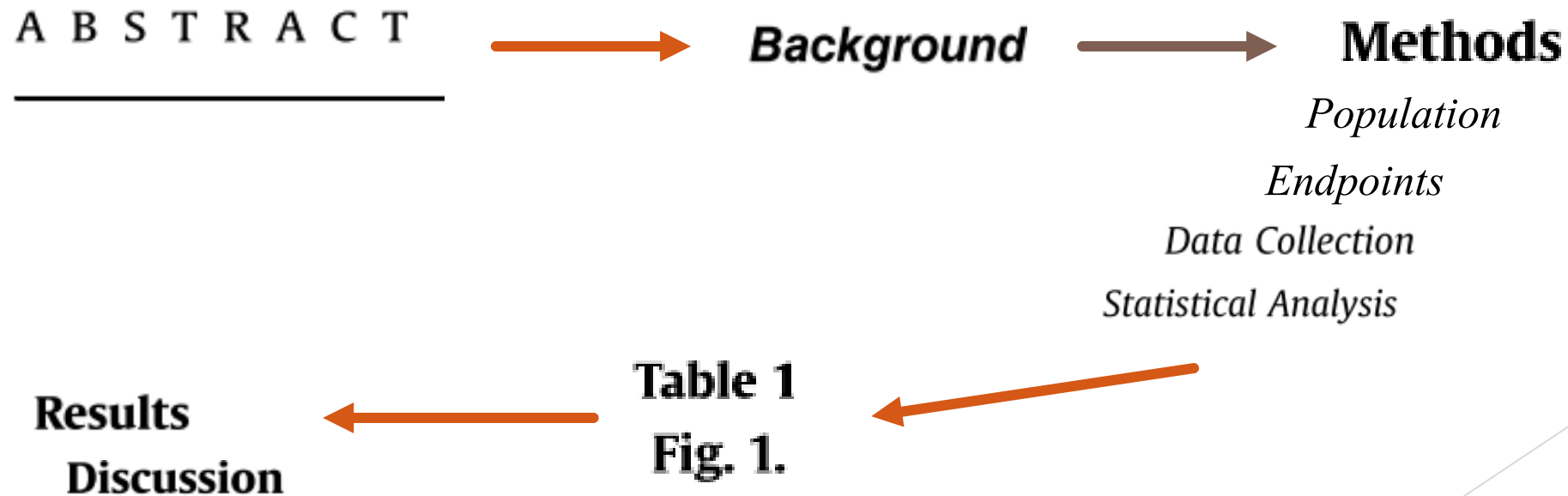
Statistical Analysis



Table 1
Fig. 1.

2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



2. Comment lire un article ?

► Quelles annotations ?

2. Comment lire un article ?

► Quelles annotations ?

Population

Méthodologie

Limites

Statistiques

Biais

Pas compris

Forces

2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?

2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?



2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?



2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?



3. Une étude, mais laquelle ?

- ▶ Quel type ?
- ▶ Quelle question ?
- ▶ Quel schema ?
- ▶ Quelle population ?

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type?

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ?

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">❑ Essais comparatifs randomisés de forte puissance❑ Méta analyse d'essais comparatifs randomisés❑ Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">❑ Essais comparatifs randomisés de faible puissance❑ Études comparatives non randomisées bien menées❑ Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">❑ Études de cas témoin C Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">❑ Études comparatives comportant des biais importants❑ Études rétrospectives❑ Séries de cas❑ Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Figure 1 : Niveau de preuve et grade de recommandation

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle question ?

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle question ?

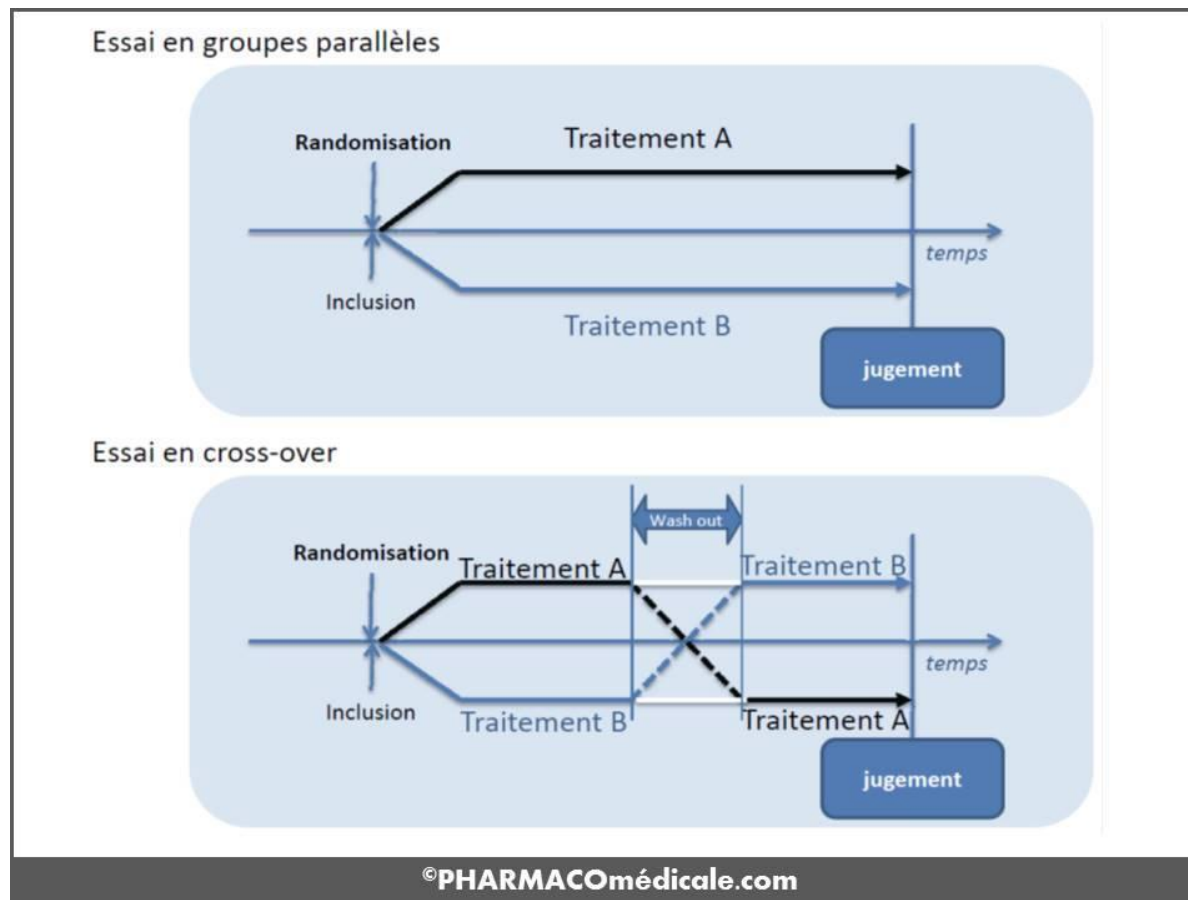
- **Le critère de jugement principal** = il doit idéalement être unique, c'est LE paramètre pour lequel on veut mettre en évidence une différence. Il doit être pertinent (Cf partie 2)
- **Les critères de jugement secondaires** = ce sont des hypothèses à explorer, on cherche grâce à ces critères des nouvelles pistes à explorer. Ils ne doivent pas être trop nombreux

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel schema ?

3. Une étude, mais laquelle ?

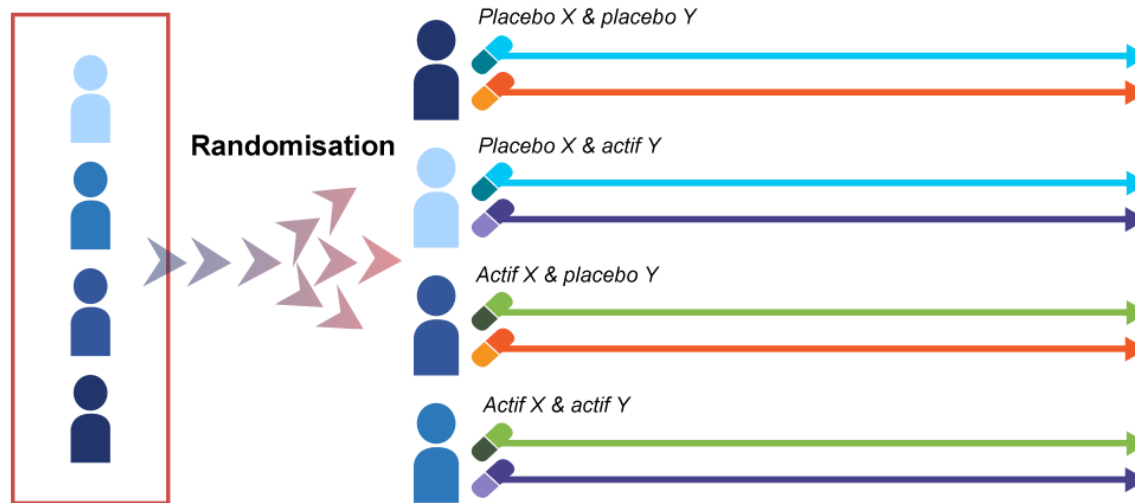
► Quel schema ?



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel schema ?

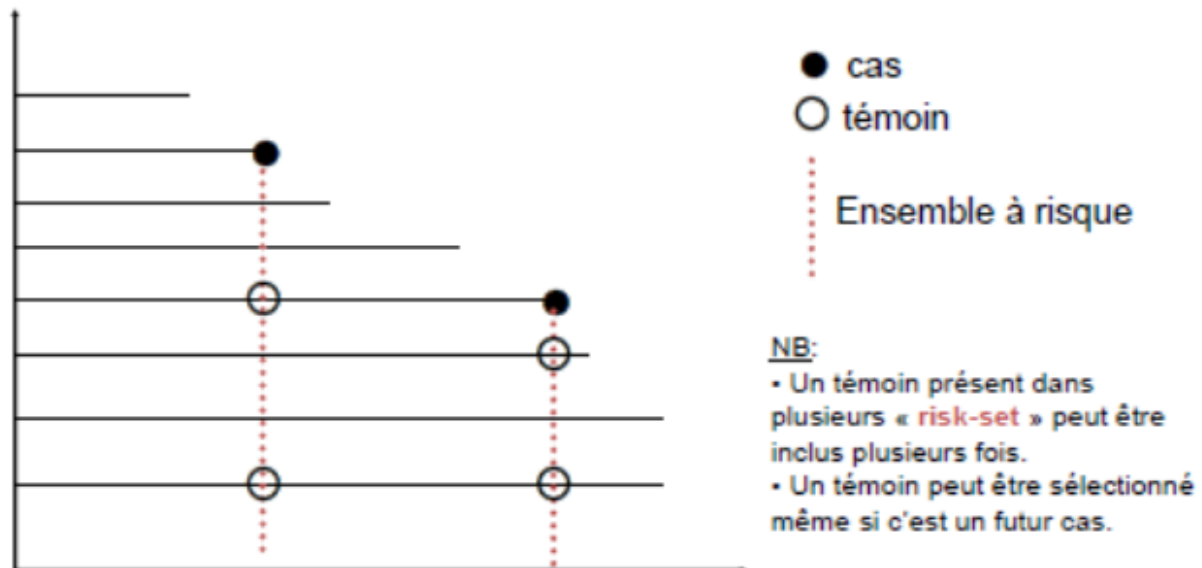
Conception factorielle 2X2



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? Le C/T niché (« nested case-control »)

Pour chaque cas incident, tirage au sort sans remise de m témoins parmi les non-cas soumis au risque de survenue de la maladie.

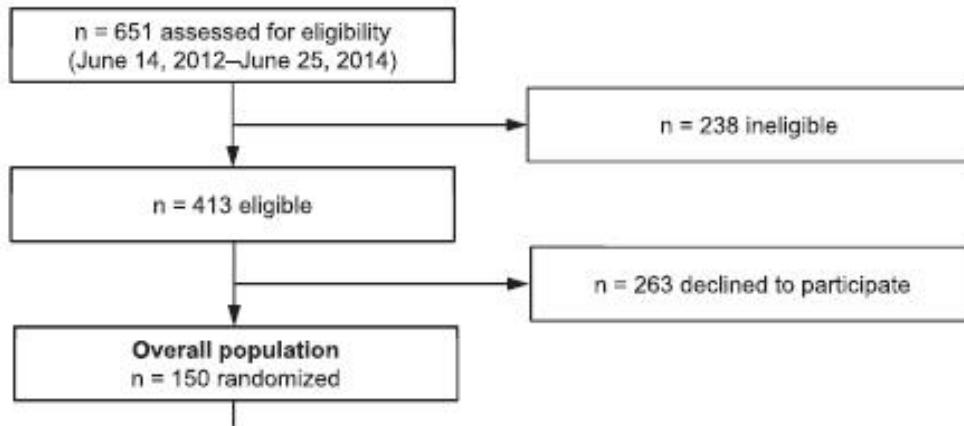


3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle population ?

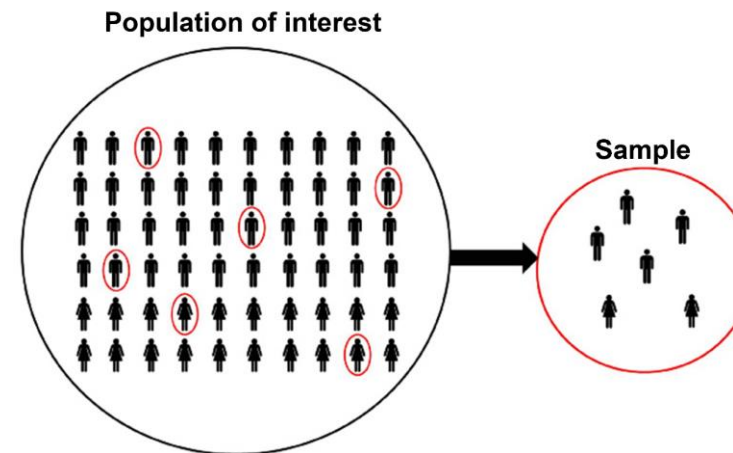
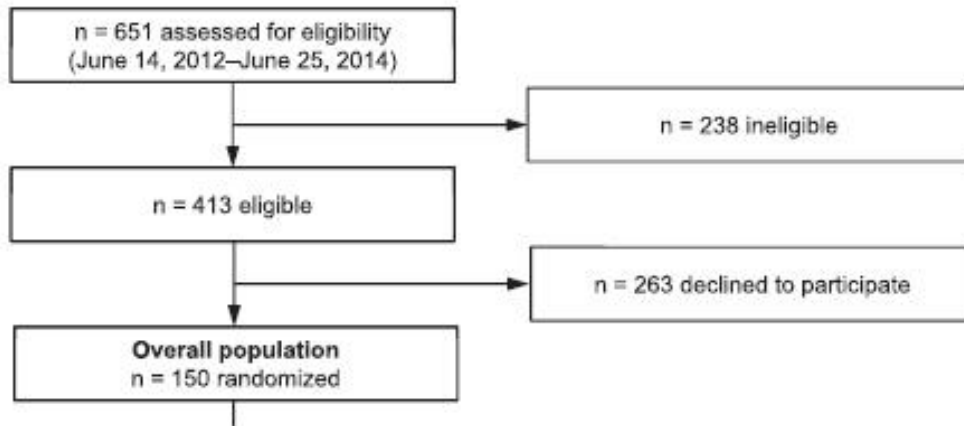
3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle population ?



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle population ?



Quel type de validité ?

La validité interne/externe

Base de comparaison	Validité interne	Validité externe
Sens	La validité interne est la mesure dans laquelle l'expérience est exempte d'erreurs et toute différence de mesure est due à une variable indépendante et à rien d'autre.	La validité externe est la mesure dans laquelle les résultats de la recherche peuvent être inférés dans le monde entier.
Préoccupé par	Contrôle	Naturel
Qu'Est-ce que c'est?	C'est une mesure de la précision de l'expérience.	Il vérifie si la relation occasionnelle découverte dans l'expérience peut être généralisée ou non.
Identifie	Quelle est la force des méthodes de recherche??	Les résultats de la recherche peuvent-ils être appliqués au monde réel??

Décrit	Mesure dans laquelle la conclusion est justifiée.	Mesure dans laquelle l'étude est justifiée pour généraliser le résultat à un autre contexte.
Habitué	Adresse ou éliminer une explication alternative pour le résultat.	Généraliser le résultat.

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle population ?



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle population ?



Quel type de validité ?

La validité interne/externe

Base de comparaison	Validité interne	Validité externe
Sens	La validité interne est la mesure dans laquelle l'expérience est exempte d'erreurs et toute différence de mesure est due à une variable indépendante et à rien d'autre.	La validité externe est la mesure dans laquelle les résultats de la recherche peuvent être inférés dans le monde entier.
Préoccupé par	Contrôle	Naturel
Qu'Est-ce que c'est?	C'est une mesure de la précision de l'expérience.	Il vérifie si la relation occasionnelle découverte dans l'expérience peut être généralisée ou non.
Identifie	Quelle est la force des méthodes de recherche??	Les résultats de la recherche peuvent-ils être appliqués au monde réel??

Décrit	Mesure dans laquelle la conclusion est justifiée.	Mesure dans laquelle l'étude est justifiée pour généraliser le résultat à un autre contexte.
Habitué	Adresse ou éliminer une explication alternative pour le résultat.	Généraliser le résultat.

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

- ▶ Quels biais ?
- ▶ Comment les gérer ?
- ▶ Causalité ou arnaque ?
- ▶ Que faire de “la discussion” ?

Un biais c'est quoi ?

- ▶ A- Une erreur non systématique faussant les résultats
- ▶ B- Une erreur systématique nuancant les résultats
- ▶ C- Une erreur systématique faussant les résultats
- ▶ D- Une erreur non systématique nuancant les résultats

Un biais c'est quoi ?

- ▶ A- Une erreur non systématique faussant les résultats
- ▶ B- Une erreur systématique nuancant les résultats
- ▶ C- Une erreur systématique faussant les résultats
- ▶ D- Une erreur non systématique nuancant les résultats

Un biais c'est quoi ?

2 sources d'erreurs

ERREURS ALÉATOIRES (fluctuation d'échantillonnage et imprécision de mesure)

- Liée au fait que l'estimation du paramètre étudié est réalisée sur un échantillon de la population
- Inévitable car les enquêtes se font sur des échantillons et les instruments sont imparfaits
- Direction : imprévisible Sous ou Sur-estime la force de l'association entre E et M
MAIS son ampleur est quantifiable
- D'autant plus faible que la taille de l'échantillon est **grande**
- Prise en compte au moment des résultats par des tests statistiques et l'intervalle de confiance (IC), précisions des estimations.

ERREURS SYSTÉMATIQUES (BIAIS)

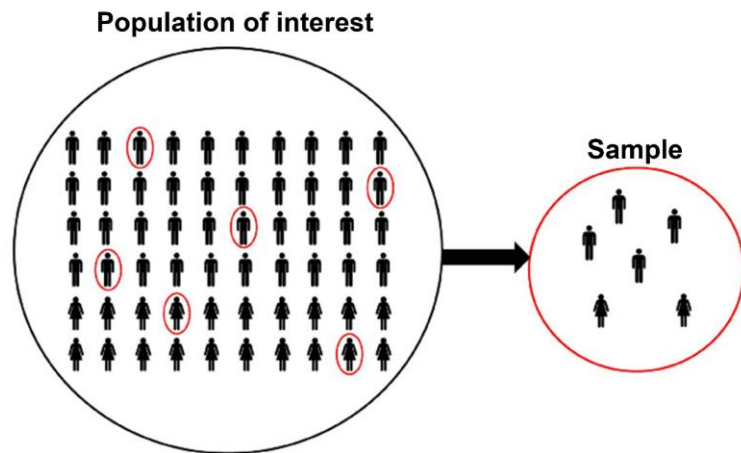
- Peuvent être liées :
 - Au fait que l'échantillon diffère de la population cible : **biais de sélection**
 - A une erreur de mesure de l'exposition et/ou de la maladie : **biais d'information** également appelé **biais de classement** ou de **mesure** (différentiels et non différentiels)
 - A l'influence de tiers facteurs sur l'association entre l'exposition et la maladie : **biais de confusion**
- Direction et ampleur variable: sous-estimation ou une sur-estimation de la force de l'association entre E et M
- **Indépendant** de la taille de l'échantillon
- Prise en compte lors de l'analyse : plus difficile (ajustement...)

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ?

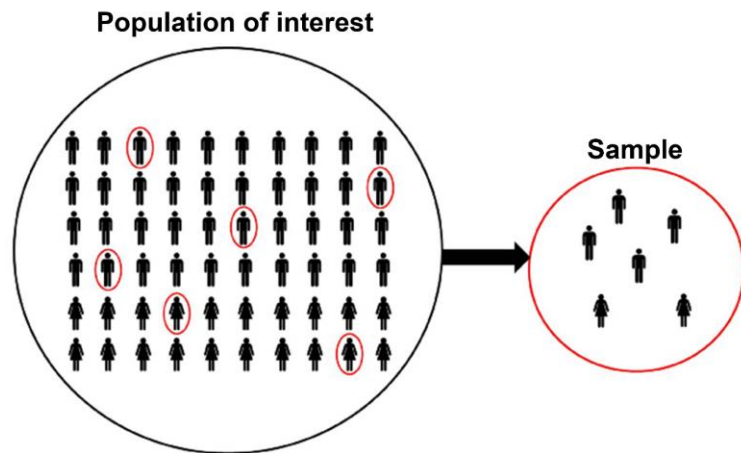
4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La sélection et le suivi



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La sélection et le suivi



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La sélection et le suivi

BIAIS DE SÉLECTION (3)

dans la comparaison avec un groupe de référence

1. **Healthy worker effect.** Comparaison cohorte travailleur /pop générale. Mélange biais dans la sélection et la comparaison. Traduit le fait que la population active est en meilleure santé que la population générale.
2. **Choix des témoins :**
 - malades hospitalisés : plus facilement accessibles mais les témoins peuvent présenter des FdR communs avec la maladie dont sont atteints les cas
 - Ex: Étude association entre cancer de la vessie et tabac avec des témoins ayant des FdR cardiovasculaires \Rightarrow sous estime la force de l'association
 - \Rightarrow Prendre des témoins avec des pathologies **non liées à l'exposition** étudiée
3. **Biais de détection:** cas plus facilement détectés s'ils sont sous surveillance médicale.
Ex : oestrogène \Rightarrow Saignements \Rightarrow CS \Rightarrow Dg
oestrogène \Rightarrow surveillance rapprochée \Rightarrow Dg

Détection K endomètre plus précoce et/ou plus fréquente chez les exposées. OR élevé
4. **Surappariement:** ajustement sur un facteur très fortement associé à l'exposition que l'on voulait étudier.

Les PDV

- Biais si le fait d'être perdu de vue est lié à :
 - L'exposition
 - À la Maladie

Groupes comparables (attrition)

Pas + 20% de PDV

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La sélection et le suivi

Biais de sélection et design

COHORTE

1. Définition temporelle de la cohorte
Selon le moment de l'enquête / exposition (cf schéma)
Études observationnelles sur médicament (biais indication ≈ études en milieu professionnel)
2. Comparabilité exposés-non exposés
Healthy worker effect
3. Non-réponses
Biais si non-réponse lié à M
4. Perdus de vue
Biais si PdV lié à M et E (décédés, hospitalisés...)

CAS-TEMOINS

1. Biais de recrutement des cas
Études hospitalières +++ (gravité variable, filières diversifiées...)
2. Biais de survie sélective
→ Cas incidents plutôt que prévalents
3. Biais de sélection des témoins
Témoins hospitalisés (pour autre maladie... et facteurs associés à celle-ci, pb gravité, filière...)
4. Non-réponses

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La mesure

Qu'est-ce qu'une mesure subjective ?

- ▶ A- Une mesure influencée par le patient
- ▶ B- Une mesure non standardisée
- ▶ C- Une mesure influencée par le médecin
- ▶ D- Une mesure réalisée sur un sujet pensant

Qu'est-ce qu'une mesure subjective ?

- ▶ A- Une mesure influencée par le patient
- ▶ B- Une mesure non standardisée
- ▶ C- Une mesure influencée par le médecin
- ▶ D- Une mesure réalisée sur un sujet pensant

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La mesure

Customer Satisfaction Survey Questionnaire

I. Questions

Directions: Please indicate your level of agreement or disagreement with each of these statements regarding QRZ Family Restaurant. Place an "X" mark in the box of your answer.

Q1: How many times per year do you visit QRZ Family Restaurant?

Q2: Do you visit QRZ Family Restaurant with family or friends?

☐ Yes

☐ No

	Strongly Agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly Disagree
1. The store is accessibly located.					
2. Store hours are convenient for my dining needs.					
3. Advertised dish was in stock.					
4. A good selection of dishes was present.					
5. The meals sold are a good value for the money.					
6. Store has the lowest prices in the area.					
7. Meals sold are of the highest quality.					
8. Store atmosphere and decor are appealing.					

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La mesure

Customer Satisfaction Survey Questionnaire

I. Questions

Directions: Please indicate your level of agreement or disagreement with each of these statements regarding QRZ Family Restaurant. Place an "X" mark in the box of your answer.

Q1: How many times per year do you visit QRZ Family Restaurant?

Q2: Do you visit QRZ Family Restaurant with family or friends?

☐ Yes ☐ No

	Strongly Agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly Disagree
1. The store is accessibly located.					
2. Store hours are convenient for my dining needs.					
3. Advertised dish was in stock.					
4. A good selection of dishes was present.					
5. The meals sold are a good value for the money.					
6. Store has the lowest prices in the area.					
7. Meals sold are of the highest quality.					
8. Store atmosphere and decor are appealing.					



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La mesure

Customer Satisfaction Survey Questionnaire

I. Questions

Directions: Please indicate your level of agreement or disagreement with each of these statements regarding QRZ Family Restaurant. Place an "X" mark in the box of your answer.

Q1: How many times per year do you visit QRZ Family Restaurant?

Q2: Do you visit QRZ Family Restaurant with family or friends?

☐ Yes ☐ No

	Strongly Agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly Disagree
1. The store is accessibly located.					
2. Store hours are convenient for my dining needs.					
3. Advertised dish was in stock.					
4. A good selection of dishes was present.					
5. The meals sold are a good value for the money.					
6. Store has the lowest prices in the area.					
7. Meals sold are of the highest quality.					
8. Store atmosphere and decor are appealing.					



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La mesure

Customer Satisfaction Survey Questionnaire

I. Questions

Directions: Please indicate your level of agreement or disagreement with each of these statements regarding QRZ Family Restaurant. Place an "X" mark in the box of your answer.

Q1: How many times per year do you visit QRZ Family Restaurant?

Q2: Do you visit QRZ Family Restaurant with family or friends?

☐ Yes ☐ No

	Strongly Agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly Disagree
1. The store is accessibly located.					
2. Store hours are convenient for my dining needs.					
3. Advertised dish was in stock.					
4. A good selection of dishes was present.					
5. The meals sold are a good value for the money.					
6. Store has the lowest prices in the area.					
7. Meals sold are of the highest quality.					
8. Store atmosphere and decor are appealing.					



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

Peut jouer sur E et M !!!

► Quels biais ? La mesure

Customer Satisfaction Survey Questionnaire

I. Questions

Directions: Please indicate your level of agreement or disagreement with each of these statements regarding QRZ Family Restaurant. Place an "X" mark in the box of your answer.

Q1: How many times per year do you visit QRZ Family Restaurant?

Q2: Do you visit QRZ Family Restaurant with family or friends?

☐ Yes ☐ No

	Strongly Agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly Disagree
1. The store is accessibly located.					
2. Store hours are convenient for my dining needs.					
3. Advertised dish was in stock.					
4. A good selection of dishes was present.					
5. The meals sold are a good value for the money.					
6. Store has the lowest prices in the area.					
7. Meals sold are of the highest quality.					
8. Store atmosphere and decor are appealing.					



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La mesure

Biais de classement (mesure ou d'information)

Erreur dans la façon de classer les sujets en E+E- (ou en M+M-)

- **Différentielles** : les erreurs sur les informations recueillies sur E (ou M) affectent (en fréquence, importance ou direction) différemment les malades et les non malades (E+ et E-)

Ex : Enquête sur les FDR malformations congénitales \Rightarrow informations recueillies auprès des mères risquent de différer selon qu'elles aient ou non un enfant atteint.

- **Non différentielles** : les erreurs affectent indifféremment malades et non-malades (ou les personnes E+ ou E- pour l'information sur M dans une enquête de cohorte)

\Rightarrow Liées au **manque de validité de la mesure**

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

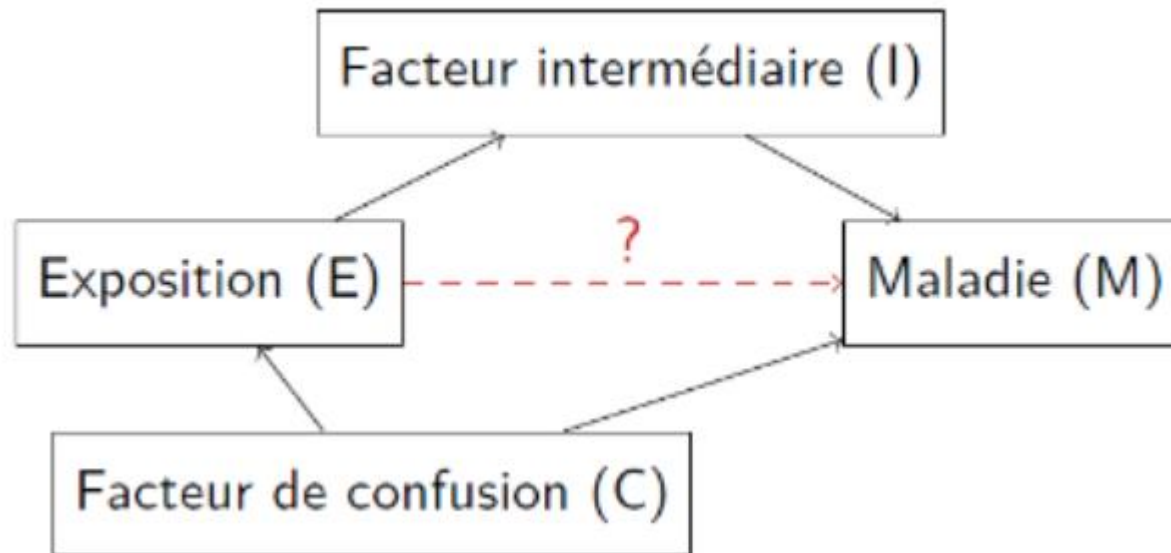
► Quels biais ? La mesure

■ Biais de mesure (erreurs de classement)

- ❑ **biais d'investigation** (mauvaise reproductibilité du questionnaire, qualité questionnaire)
- ❑ **biais de mémorisation** (oubli de la part de l'intéressé d'évènements passés)
- ❑ **biais de déclaration** (réponses fausses, mauvaise compréhension du questionnaire)
- ❑ **biais de classement** (malades classés chez les non malades M+ noté M-)
- ❑ **biais de comportement** (changement de comportement des individus lorsqu'ils sont observés : enquête de cohorte, sous-déclaration alcoolisme, drogues: craintes, peur)

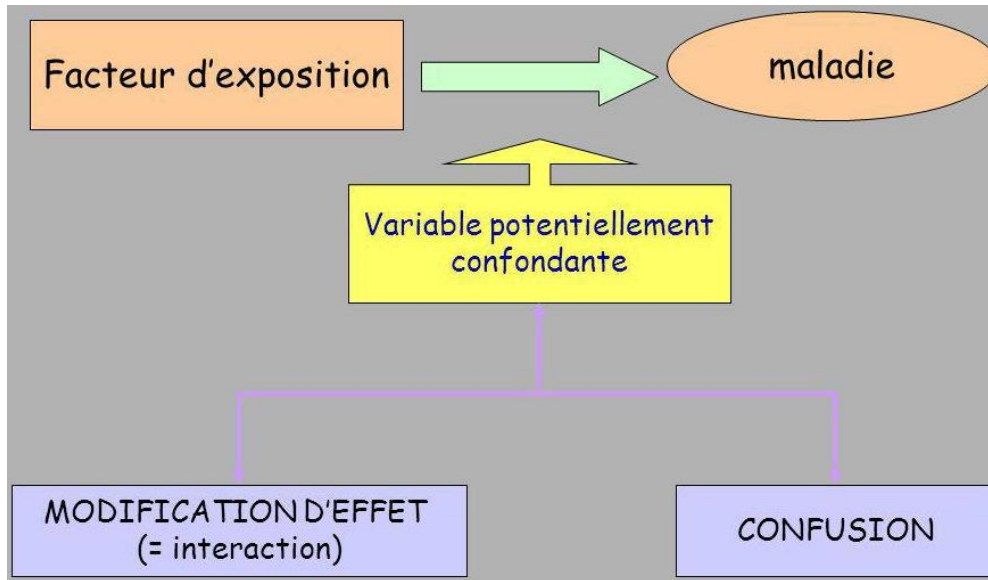
4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La médiation



4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? L'interaction



Antagonisme

Synergie

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Quels biais ? La confusion



PubMed



Comment prendre en compte les facteurs de confusion ?

- ▶ A- Il vaut toujours mieux en prendre compte a posteriori
- ▶ B- Plus il y a de variables d'ajustement, mieux c'est
- ▶ C- On préfère stratifier lors de la randomisation plutôt que lors de l'analyse
- ▶ D- Le meilleur a posteriori sera une analyse en sous-groupe

Comment prendre en compte les facteurs de confusion ?

- ▶ A- Il vaut toujours mieux en prendre compte a posteriori
- ▶ B- Plus il y a de variables d'ajustement, mieux c'est
- ▶ C- On préfère stratifier lors de la randomisation plutôt que lors de l'analyse
- ▶ D- Le meilleur a posteriori sera une analyse en sous-groupe

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Comment les gérer ?

1 Les recenser (biblio) et les recueillir

2 *A priori* dans le plan expérimental

- interdire une modalité du FdC
- stratifier l'échantillonnage selon modalités du FdC
- appairer selon valeur du FdC
- conséquence : neutralisé mais plus analysable (si égalité)

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Comment les gérer ?

3 *A posteriori* dans l'analyse

⇒ Contrôler un facteur de confusion :

- par des **ajustements** statistiques
 - Standardisation (épidémiologie descriptive) :
 - Méthodes de la population type (standardisation directe) ou
 - Méthodes des taux-types (standardisation indirecte-SMR)
 - Estimations des RRajustés (RRa) et des ORajustés (ORa)
 - Méthodes de Mantel-Haenszel ou
 - Analyses multivariées (régression logistique)
- par des **stratifications** (analyses en sous groupes)

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Causalité ou arnaque ?

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Causalité ou arnaque ?

Critères de Causalité (1) *d'après Sir Bradford Hill*

Critères internes à l'étude:

1. Existence d'une association statistique entre l'exposition et la maladie.
 - Condition nécessaire
2. Forte intensité de l'association (RR ou OR élevé x3-4)
 - Argument de poids quand il existe, son absence n'est pas un argument contre
3. Existence d'une relation de type "dose-effet" entre l'exposition et la maladie
 - Les sujets les plus exposés ont un risque plus élevé.
4. Éventuellement, spécificité de relation exposition \leftrightarrow maladie
 - Un seul facteur en cause dans une maladie. L'exposition est présente chez tous les malades ou presque
 - Ce critère est rarement présent. Ex: Le tabac qui est un facteur de risque pour de nombreuses maladies.
5. Prise en compte correcte de l'ensemble des facteurs de confusion connus de manière à innocenter d'autres facteurs. Minimisation des biais de sélection et de classement
6. Absence d'ambiguïté temporelle: Démonstration que l'exposition a bien précédé la maladie

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Causalité ou arnaque ?

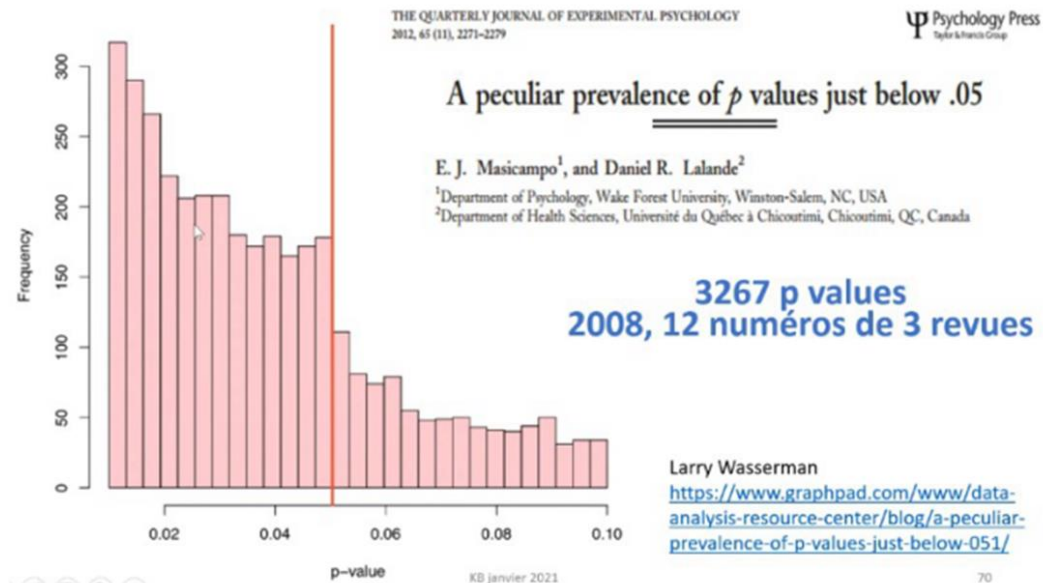
Critères externes à l'étude (issus de la bibliographie)

Une étude d'observation ne permet jamais à elle seule de démontrer la causalité d'une relation entre un facteur de risque et une maladie

1. **Concordance entre les résultats d'études** menées avec des plans d'études différents, dans des régions ou des populations différentes, à des périodes différentes (**Consistency**)
2. **Plausibilité biologique**: Existence d'un **mécanisme** physiopathologique connu
3. Concordance avec les expérimentations menées *in vitro* ou chez l'animal
4. **Gradients géographiques parallèles** de l'exposition et de la maladie
5. Diminution de l'incidence de la maladie lorsque l'exposition est supprimée ou réduite

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Causalité ou arnaque ?



p

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Que faire de “la discussion” ?

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Que faire de “la discussion” ?



Combien d'essais suivent-ils finalement le protocole ?

- ▶ A- 2%
- ▶ B- 13%
- ▶ C- 47%
- ▶ D- 68%

Combien d'essais suivent-ils finalement le protocole ?

- ▶ A- 2%
- ▶ B- 13%
- ▶ C- 47%
- ▶ D- 68%

Les essais suivent-ils le protocole ?

Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Clinical Trials of Surgical Interventions

Gerjon Hannink, PhD,* Hein G. Gooszen, MD, PhD,* and Maroeska M. Rovers, PhD*†

- 10 revues de médecine
- 10 revues de chirurgie

ANNALS OF
SURGERY

Janvier 2013,
pages 1-6

- 327 essais randomisés de chirurgie ont été publiés (2007 / 2012)
- 152 des essais avaient un protocole enregistré avant la fin de l'essai
- 48 protocoles ont été exclus de l'analyse car écrits après la publication

Présence du critère sur 152 protocoles vs articles	%	N
Critère principal de jugement du protocole a été omis dans l'article	21,1	32
Critère principal de jugement dans l'article n'était pas dans le protocole	15,8	24
Variations du critère principal pour favoriser un résultat statistiquement significatif	13,8	21
Critère principal de jugement dans l'article était un critère secondaire du protocole	9,2	14
Mesure du critère de jugement principal dans l'article n'a pas été faite au moment décrit dans le protocole	5,9	9
Critère principal de jugement du protocole était un critère secondaire dans l'article	5,3	8

Goldacre et al. *Trials* (2019) 20:118
<https://doi.org/10.1186/s13063-019-3173-2>

RESEARCH

COMPare: a prospective cohort study
correcting and monitoring
trials in real time

Ben Goldacre^{1*}, Henry Drysdale¹, Aaron Dale¹, Ioan Milius¹,
Anna Powell-Smith¹, Carl Heneghan¹ and Kamal R. Mahajan¹

Essais randomisés publiés de octobre 20

Trials checked	Perfect trials	Outcomes not reported	New outcomes silently added
67	9	354	357
Mean/paper:		6,1	6,2

Annals of Internal Medicine

thebmj

THE LANCET

JAMA The Journal of the
American Medical Association



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

COMPare: Qualitative analysis of researchers' responses to critical correspondence on a cohort of 58 misreported trials

Ben Goldacre^{1*}, Henry Drysdale¹, Carly Mancini¹, Kamal R. Mahajan¹, Aaron Dale¹, Ioan Milius¹, Eileen Slade¹, Philip Huxley¹ and Carl Heneghan¹

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

- ▶ Quelle hypothèse ?
- ▶ Quel test ?
- ▶ Le Multivarié c'est quoi ?

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ?

R.A. Fisher (1922) On the Mathematical Foundations of Theoretical Statistics.
Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Vol. 222, pp. 309-368

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ?

R.A. Fisher (1922) On the Mathematical Foundations of Theoretical Statistics.
Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Vol. 222, pp. 309-368

Neyman & Pearson (1933)

On the Problem of the Most Efficient Tests of Statistical Hypotheses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Vol. 231. (1933), pp. 289-337.*

$$\begin{cases} H_0 : \theta = \theta_0 \longrightarrow \alpha \\ H_1 : \theta = \theta_1 \longrightarrow \beta \end{cases}$$

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ?

R.A. Fisher (1922) On the Mathematical Foundations of Theoretical Statistics.
Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Vol. 222, pp. 309-368

Neyman & Pearson (1933)

On the Problem of the Most Efficient Tests of Statistical Hypotheses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A*, Vol. 231. (1933), pp. 289-337.

$$\begin{cases} H_0 : \theta = \theta_0 \longrightarrow \alpha \\ H_1 : \theta = \theta_1 \longrightarrow \beta \end{cases}$$

$$\begin{aligned} H_0 : \theta &= \theta_0 \\ H_1 : \theta &= \theta_1 \end{aligned}$$

Ex : z test, $\theta_0 = 0, \theta_1 > 0$

$$\bar{x} > Z_{\alpha} \sigma$$

ou

« P »

<https://www.youtube.com/watch?v=d5acyteUa7Y&feature=youtu.be>

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

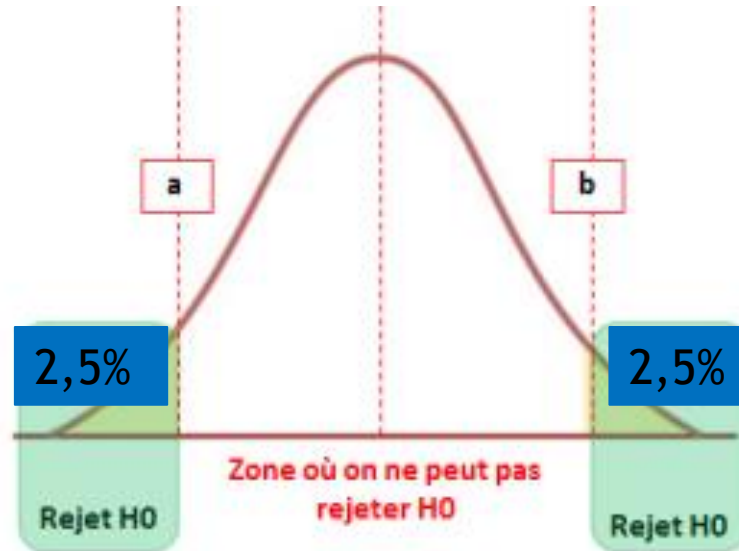
► Quelle hypothèse ? Test bilatéral

Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE) →

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ? **Test bilatéral**

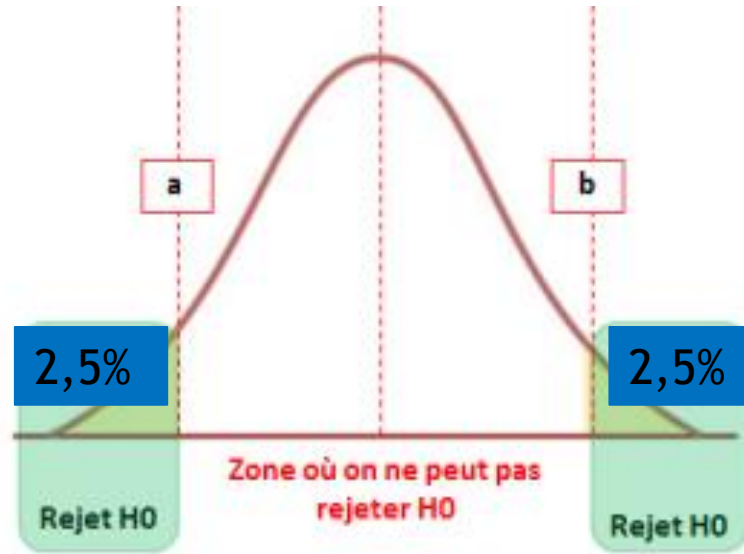
Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE)



5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ? **Test bilatéral**

Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE)



IC à 95%

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

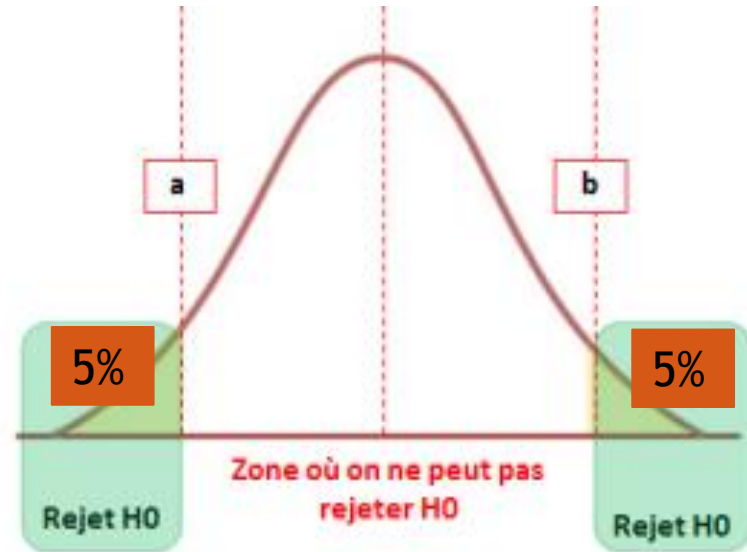
► Quelle hypothèse ? Test unilatéral

Risque $\alpha = 5\%$ →
(FIXE)

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ? Test unilatéral

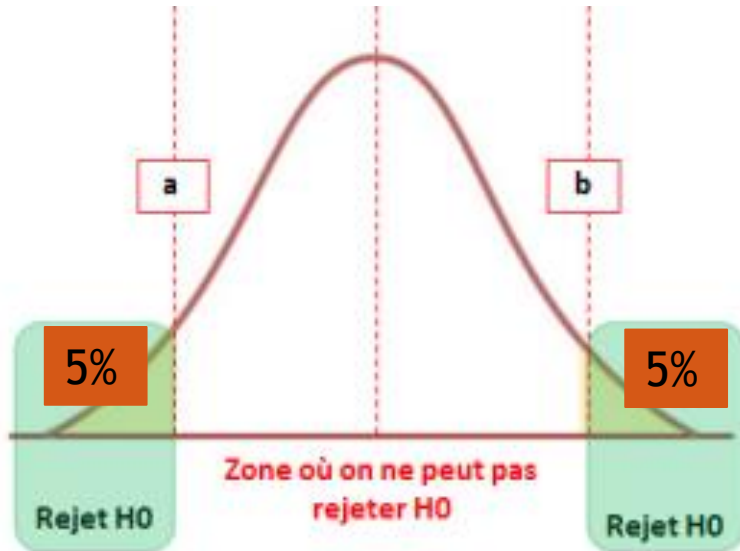
Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE) →



5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ? Test unilatéral

Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE)



IC à 90%

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quelle hypothèse ?

En réalité $H_1 : T_1 - T_2 > \Delta$
 \Rightarrow NSN

R.A. Fisher (1922) On the Mathematical Foundations of Theoretical Statistics.
Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Vol. 222, pp. 309-368

Neyman & Pearson (1933)

On the Problem of the Most Efficient Tests of Statistical Hypotheses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A*, Vol. 231. (1933), pp. 289-337.

$$\begin{cases} H_0 : \theta = \theta_0 \rightarrow \alpha \\ H_1 : \theta = \theta_1 \rightarrow \beta \end{cases}$$

$$\begin{aligned} H_0 : \theta &= \theta_0 \\ H_1 : \theta &= \theta_1 \end{aligned}$$

Ex : z test, $\theta_0 = 0, \theta_1 > 0$

$$\bar{x} > Z_{\alpha} \sigma$$

ou

« P »

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

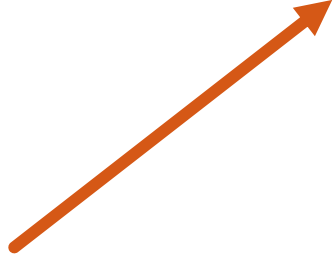
?



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

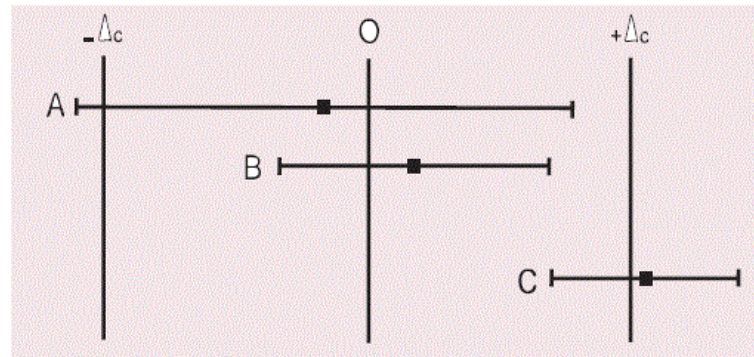
Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? **La Non-Inferiorité**

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref

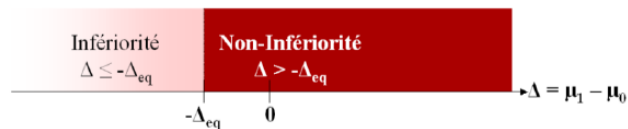


3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

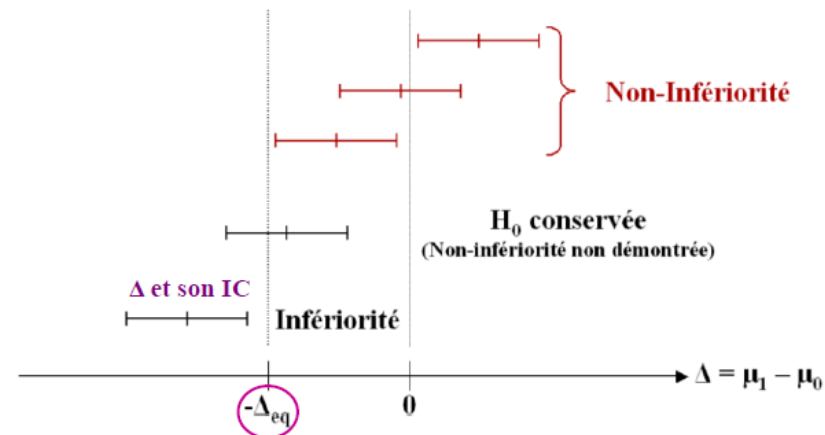
Essai de non infériorité (1) : hypothèses

- On veut montrer que deux traitements sont comparables, mais on accepte que le nouveau ttt fasse un peu moins bien que celui de référence :
 $\Delta = \mu_1 - \mu_0 > -\Delta_{eq}$.
- $H_0 : \Delta \leq -\Delta_{eq}$ (ttt innovant inférieur à la référence).
- $H_1 : \Delta > -\Delta_{eq}$ (non-infériorité du ttt innovant).



14

Essai de non infériorité (2) : démonstration



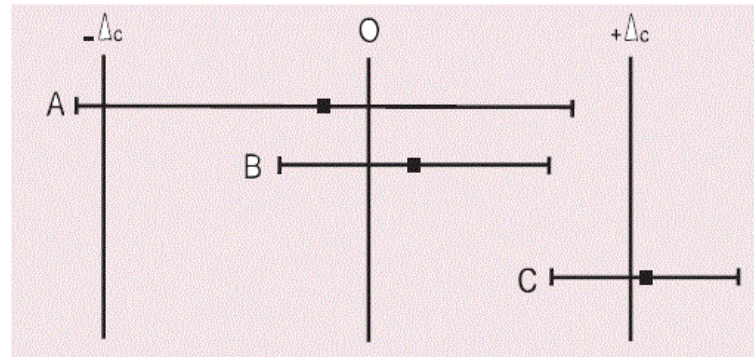
- On « déplace » la valeur de référence de notre échelle :
⇒ ce n'est plus « 0 », c'est « $-\Delta_{eq}$ »

15

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? **La Non-Inferiorité**

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref

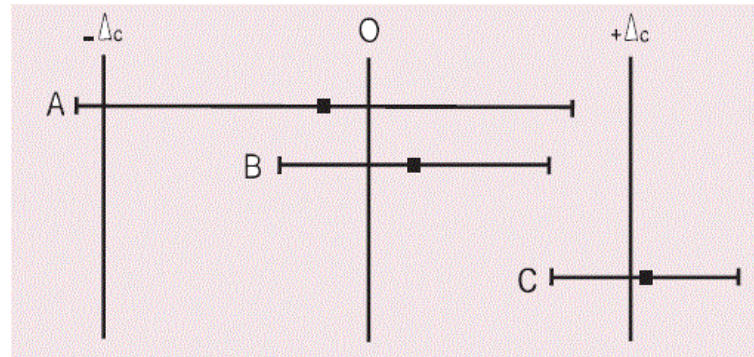


Plutôt : « Pas trop
infériorité »

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? **La Non-Inferiorité**

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



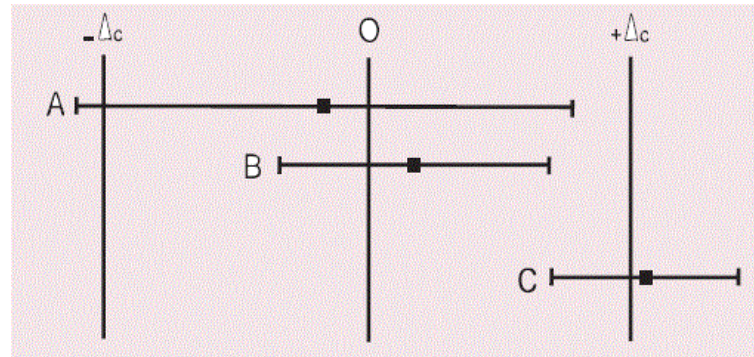
Plutôt : « Pas trop
infériorité »

NSN + grand

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



Plutôt : « Pas trop
infériorité »

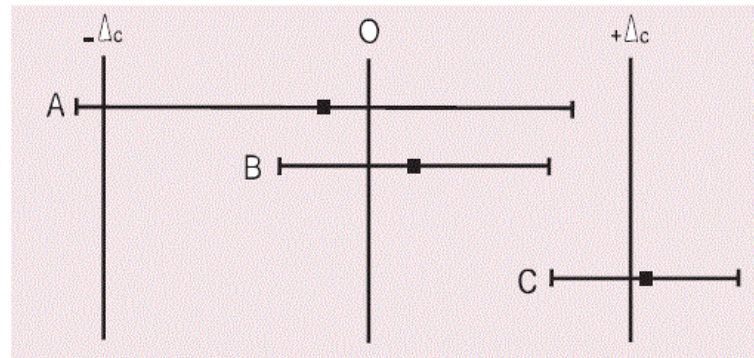
NSN + grand

PK et PD

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? **La Non-Inferiorité**

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



Plutôt : « Pas trop
infériorité »

NSN + grand

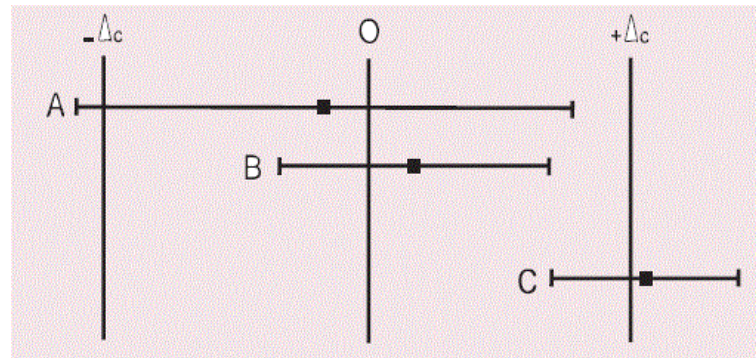
PK et PD

PP puis ITT

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



Switch
possible

Plutôt : « Pas trop
infériorité »

PK et PD

PP puis ITT

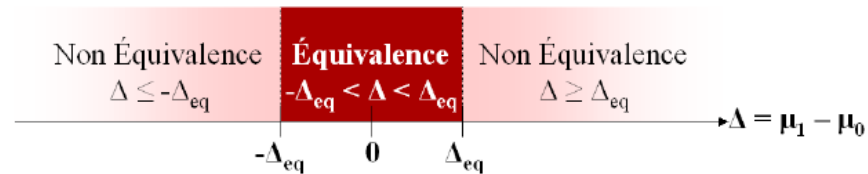
NSN + grand

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? L'Equivalence

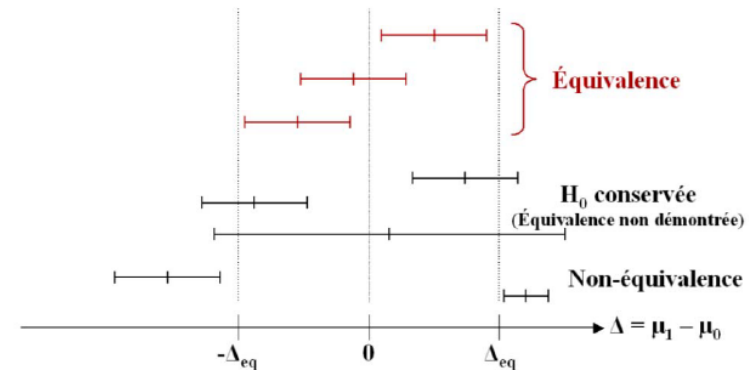
Essai d'équivalence (3) : hypothèses

- On veut montrer que $|\Delta| = |\mu_1 - \mu_0| < \Delta_{eq}$
 - $H_0 : \Delta \leq -\Delta_{eq}$ ou $\Delta \geq \Delta_{eq}$ (non équivalence de l'innovation).
 - $H_1 : -\Delta_{eq} < \Delta < \Delta_{eq}$ (équivalence).
- ↳ Essai de non infériorité « **bilatéral** »



16

Essai d'équivalence (4) : démonstration



17

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? **Bilan**

NSN (delta) : Non infériorité & Equivalence > Supériorité

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? Bilan

NSN (delta) : Non infériorité & Equivalence > Supériorité

Intérêts : Discutable mais le + fort, le + honnête, le + robuste ...

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? **Bilan**

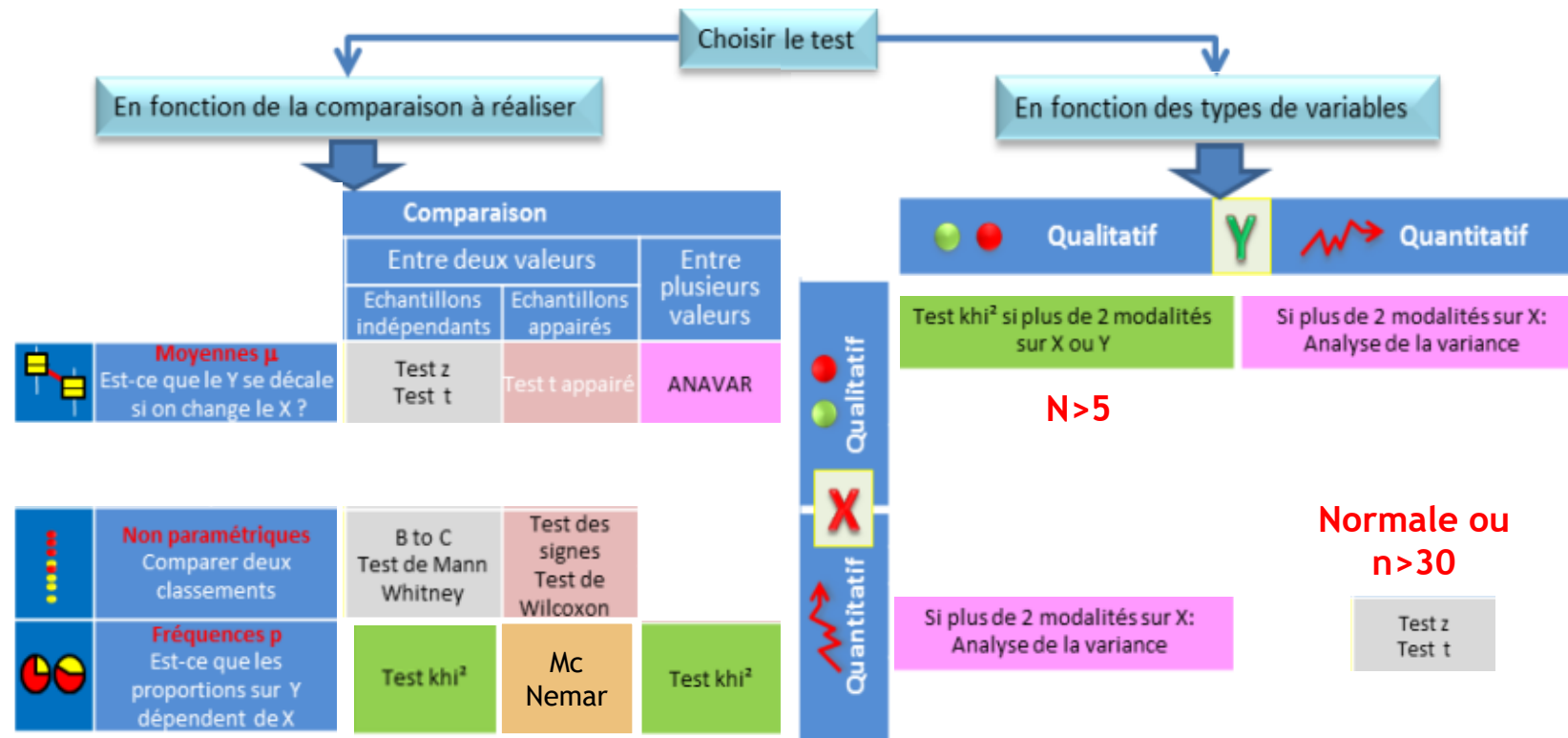
NSN (delta) : Non infériorité & Equivalence > Supériorité

Intérêts : Discutable mais le + fort, le + honnête, le + robuste ...

L'ESSAI DE SUPERIORITE

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quel test ?



5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Quel test ?

	Avantages	Inconvénients
Test paramétrique	Plus puissants	Conditions d'applications contraignant
Test non paramétrique	Champs d'application plus vastes : <ul style="list-style-type: none">• Echantillons de faibles tailles• Données qualitatives	Souvent moins documentés

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

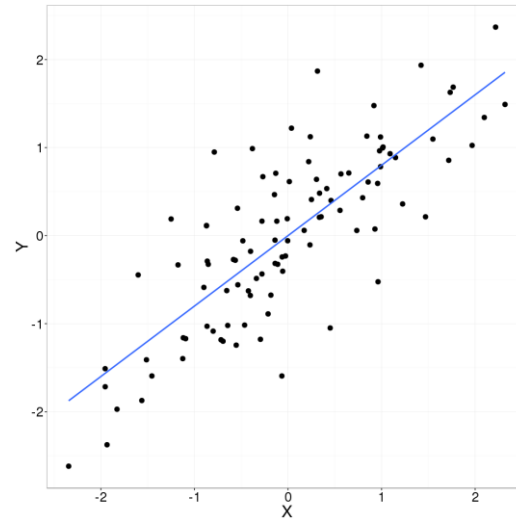
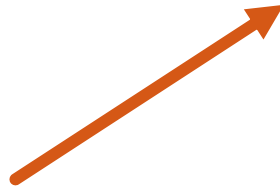
► Le Multivarié c'est quoi ?

$$Y = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$$

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

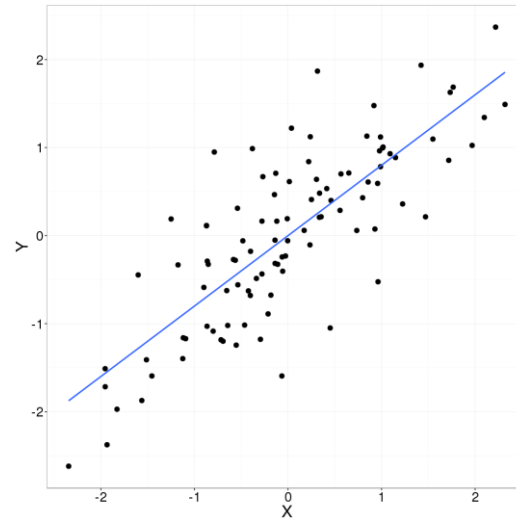
$$Y = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$$



5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

$$Y = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$$

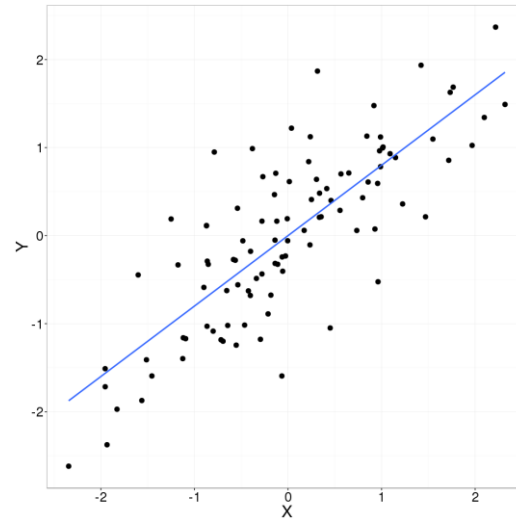


Coefficients

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

$$Y = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$$



« Si x_1 vaut 1 ou 1 unité, alors Y augmente de b »

Coefficients

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

$$\text{Log}(Y/1-Y) = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$$

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

$\text{Log}(Y/1-Y) = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots \longrightarrow \text{OR ajustés}$

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ?

$\text{Log}(Y/1-Y) = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$ —————→ OR ajustés

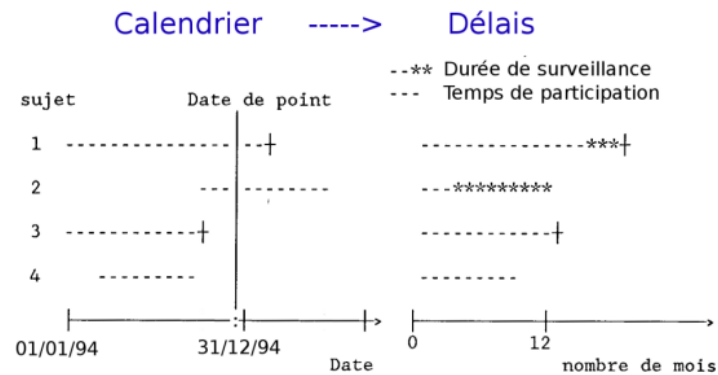
« Si x_1 vaut 1 ou 1 unité, alors
Y sera multiplié par $\exp(b)$ »

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie

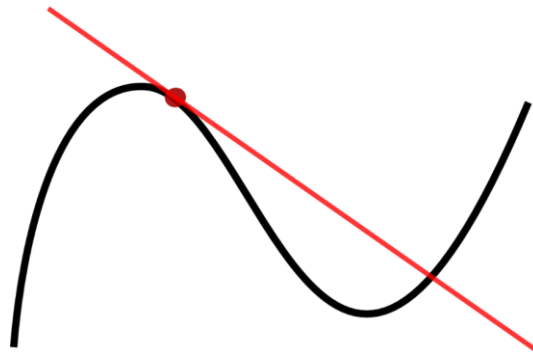
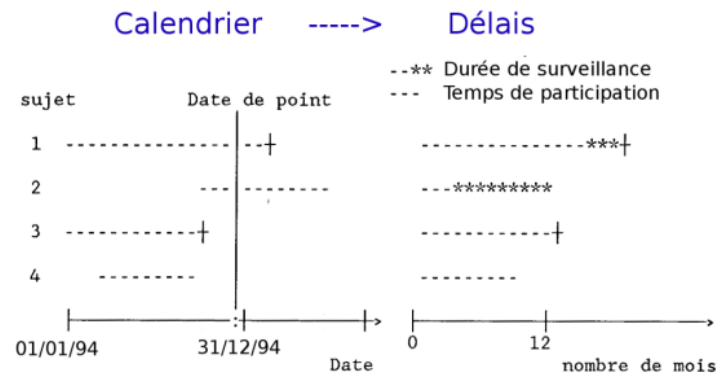
5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie



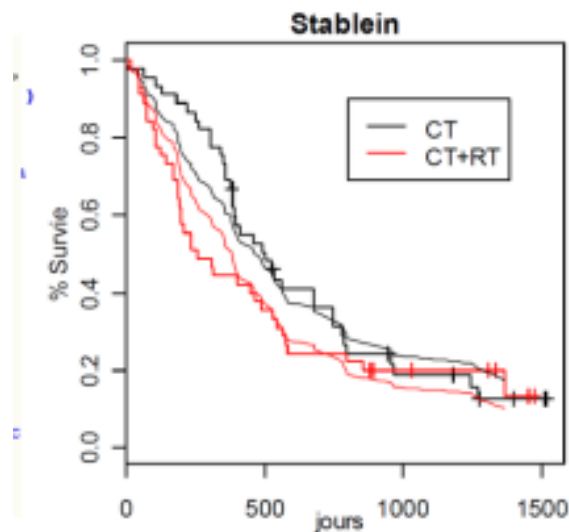
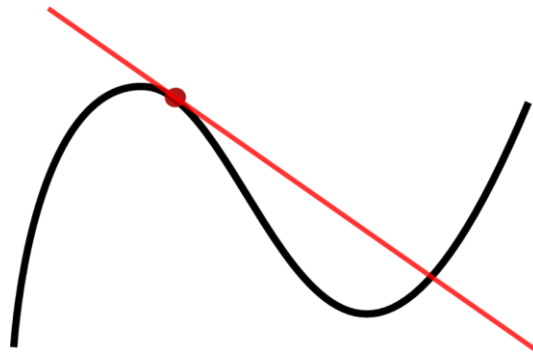
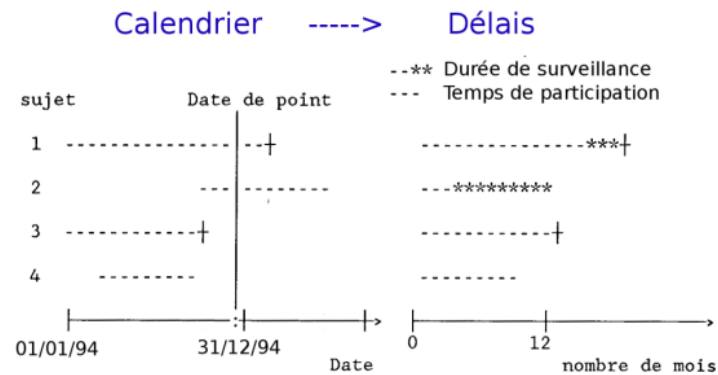
5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie



5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie



5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie

$$Y(t, Z) = h_0(t) * \text{Somme}(\exp(B * Z)) \longrightarrow$$

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie

$Y(t, Z) = h_0(t) * \text{Somme}(\exp(B * Z)) \longrightarrow \text{HR ajustés}$

5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie

$Y(t, Z) = h_0(t) * \text{Somme}(\exp(b * Z)) \longrightarrow \text{HR ajustés}$

« Si Z vaut 1 ou 1 unité, alors Y sera multiplié par $\exp(b)$ »

6. Vos questions





MERCI !



Pour aller plus loin ...

PLUS JAMAIS PEUR DE LA LCA !

En 5 questions clés

Relu par le Pr Bruno Falissard

Pédopsychiatre à la maison de Solenn

Directeur du M2 « Méthodologie et Statistiques en Recherche Biomédicale » de Paris-Saclay

Directeur des unités INSERM 1178 et 1018

Directeur du CESP – Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations

PubMed



Dr Bastien GENET

Médecin Gériatre (DES Gériatrie Paris)

Master 1 de Santé Publique, Paris-Saclay

Master 2 de Méthodologie et Statistiques en Recherche Biomédicale,
Faculté de Paris-Saclay

Recherchez dans OneDrive

Dossier Charger Partager Télécharger Trier

Nous ne prenons maintenant plus en charge cette application, donc certaines fonctionnalités ne fonctionneront pas. [Téléchargez la version la plus récente de l'application OneDrive](#) à l'aide de Edge ou de Chrome pour une expérience optimale.

Mes fichiers > Session LCA Training

Article 1
25 mars

Article 2
25 mars

Article 3
25 mars

Article 4
25 mars

Article 5
25 mars

Conf de Cours
25 mars

<https://fr.tipeee.com/critiquetonarticle>



questions.tacfa@gmail.com



critique_ton_article