

“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 ?

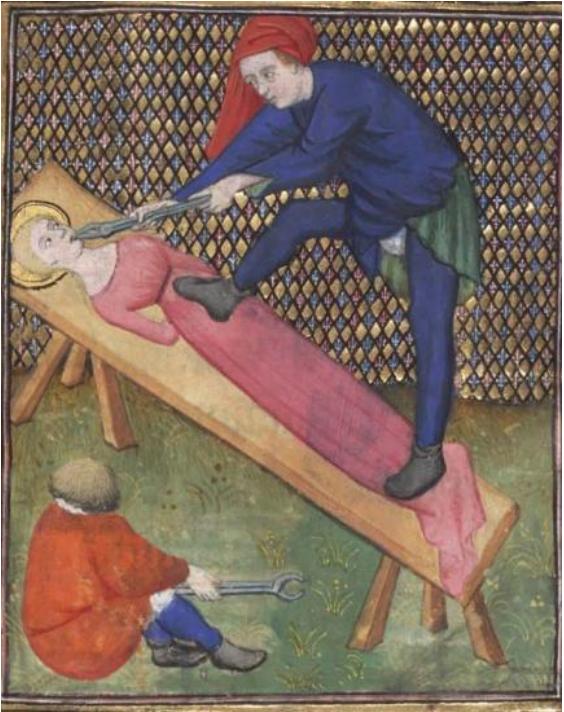
► Comment ?

1. L'EBM

► Pourquoi ?

1. L'EBM

► Pourquoi ?



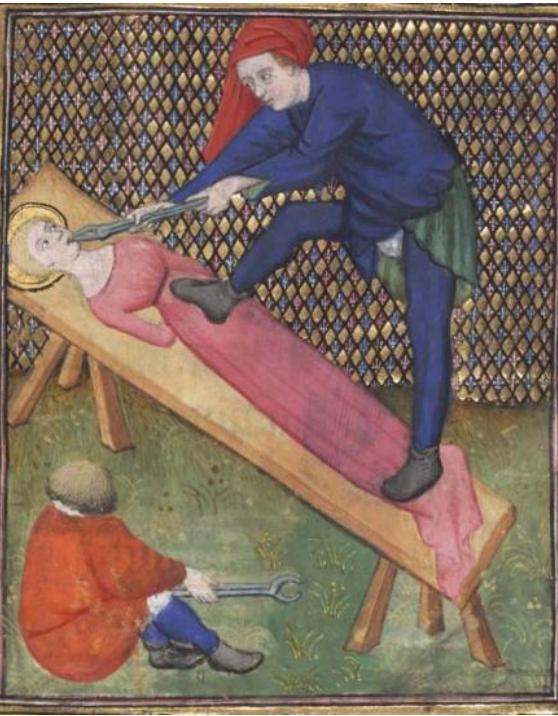
1. L'EBM

► 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 ?

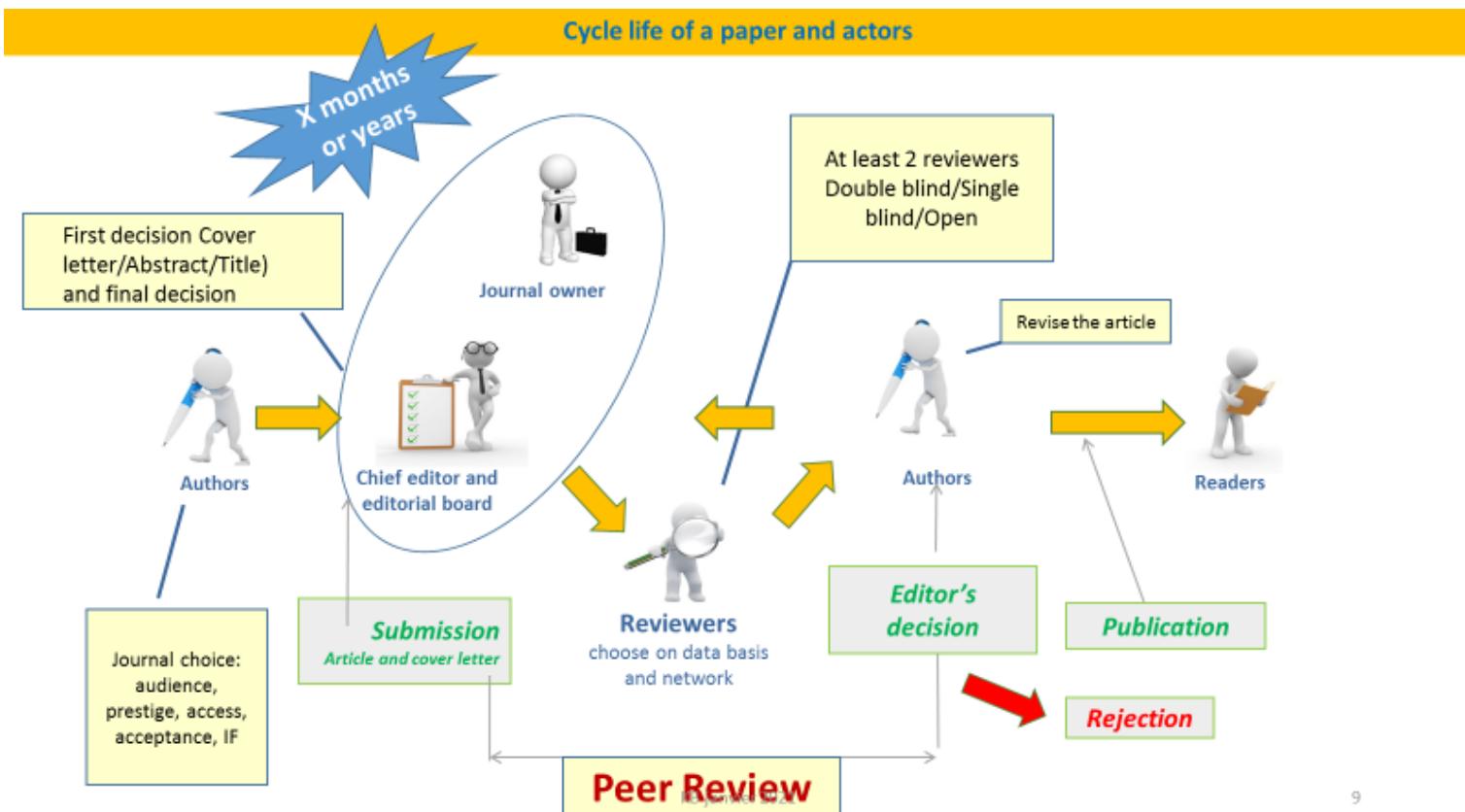
1. L'EBM

► 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 minimes	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* *définies dans une liste fixée par arrêté	Recherches observationnelles* *définies dans une liste fixée par arrêté	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		Comité éthique recommandé (GNEDS ou autre)
Avis du CPP					
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 Dérrogation 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	Pas d'enregistrement clinical trial
Enregistrement clinical trial avant 1 ^{re} inclusion					

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 ?



2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



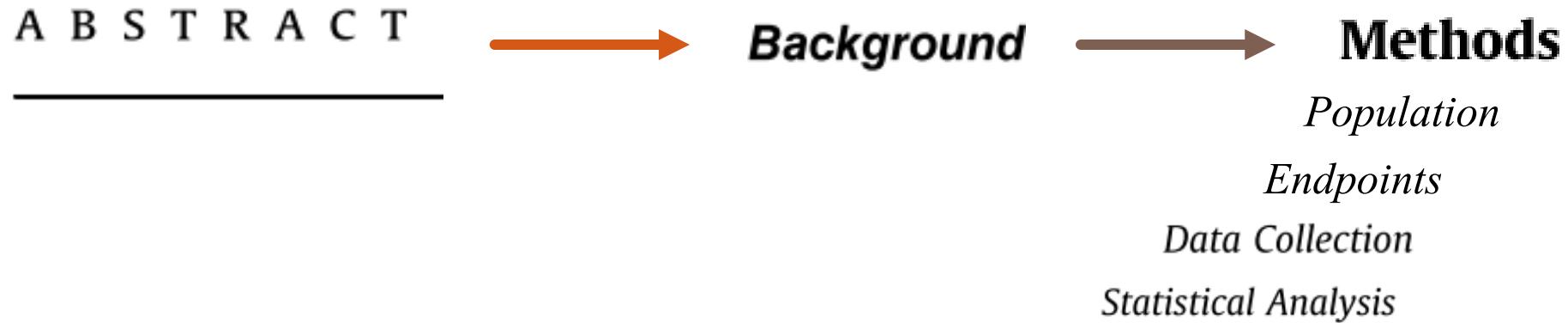
2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



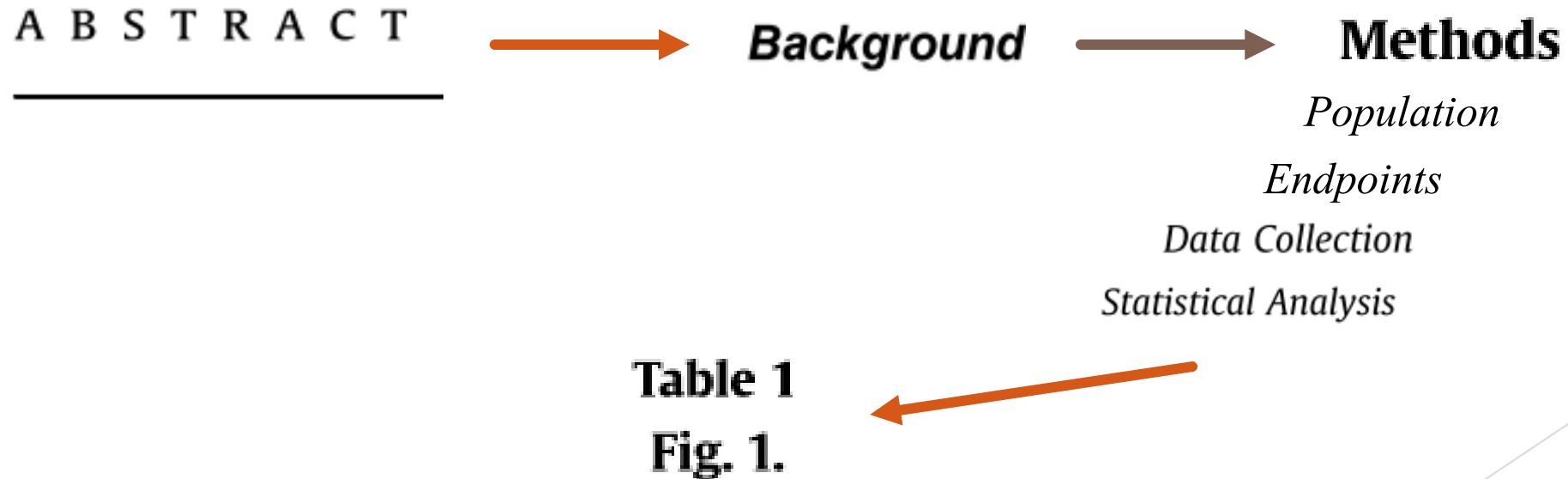
2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



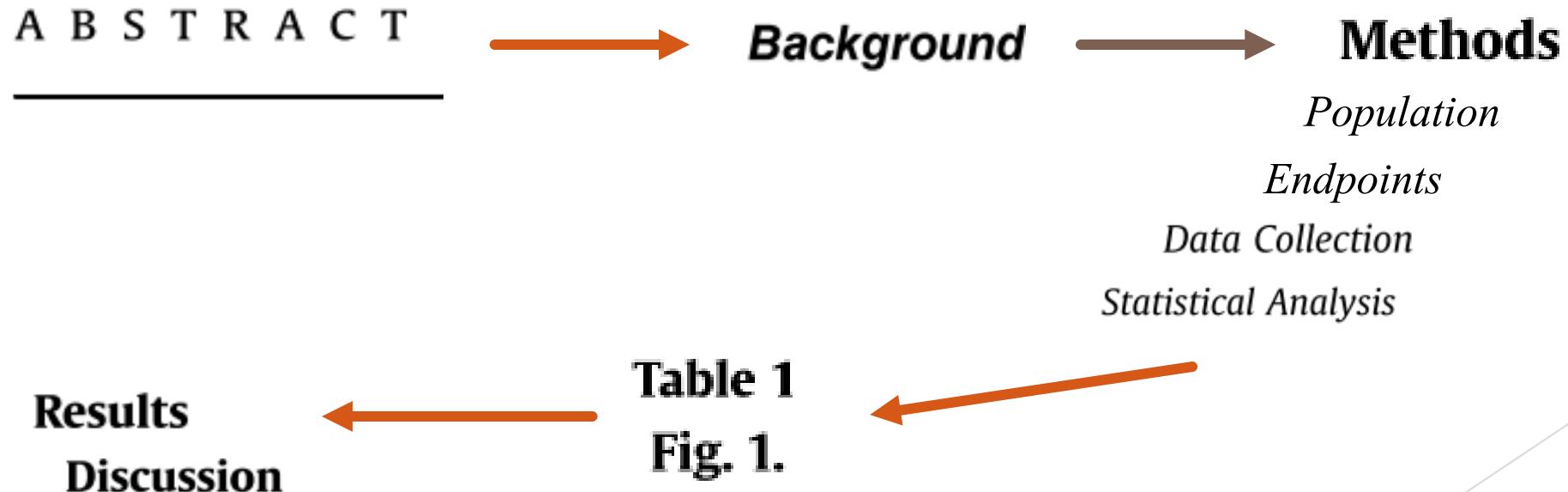
2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



2. Comment lire un article ?

► Quel ordre ?



2. Comment lire un article ?

► Quelles annotations ?

2. Comment lire un article ?

► Quelles annotations ?

Méthodologie

Population

Limites

Statistiques

Pas compris

Forces

Biais

2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?

2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?



2. Comment lire un article ?

► Pourquoi ?



2. Comment lire un article ?



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"><input type="checkbox"/> Essais comparatifs randomisés de forte puissance<input type="checkbox"/> Méta analyse d'essais comparatifs randomisés<input type="checkbox"/> Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Essais comparatifs randomisés de faible puissance<input type="checkbox"/> Études comparatives non randomisées bien menées<input type="checkbox"/> Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Études de cas témoin C	
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Études comparatives comportant des biais importants<input type="checkbox"/> Études rétrospectives<input type="checkbox"/> Séries de cas<input type="checkbox"/> 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)

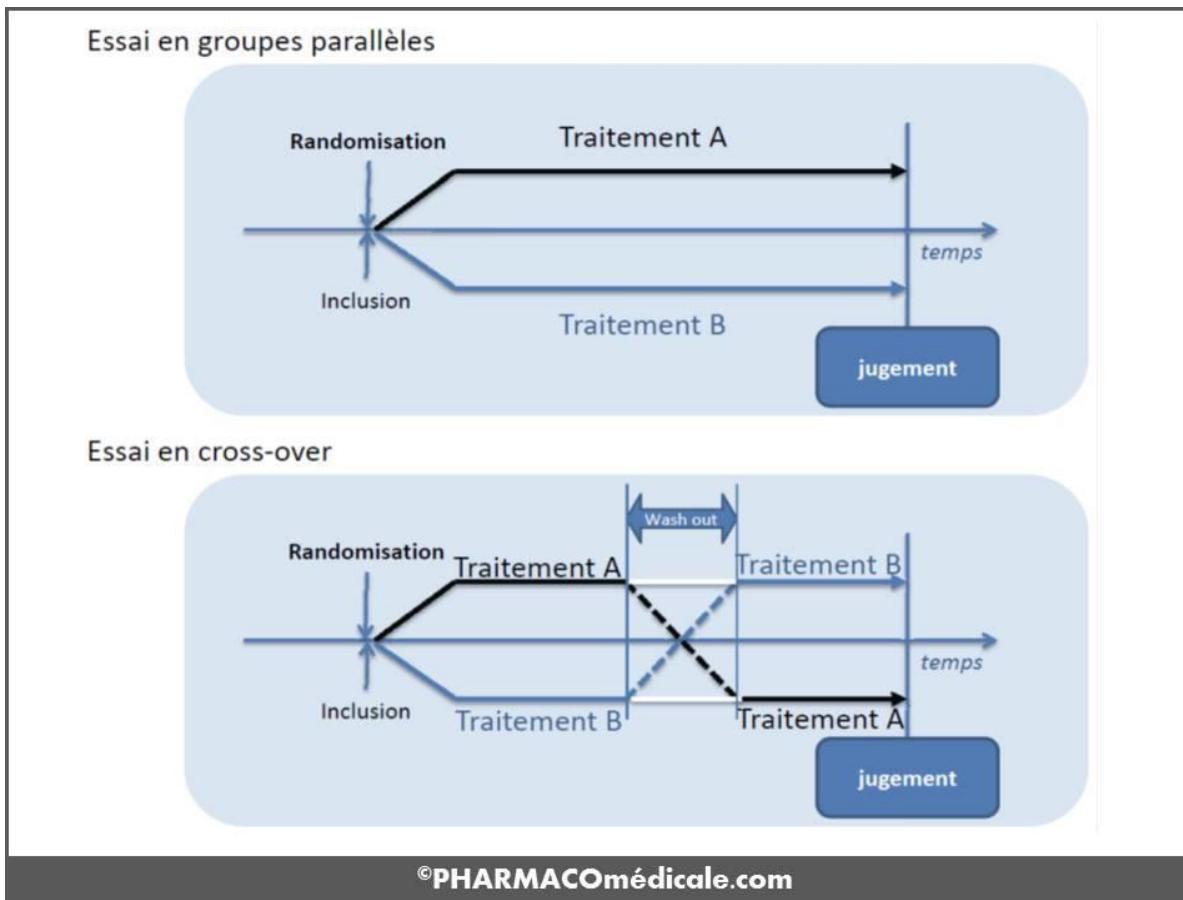
- **Les critères de jugement secondaires** = ce sont des hypothèses à explorer, on cherche grâce à ces critères des nouvelles pistes à explorer. Ils ne doivent pas être trop nombreux

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel schema ?

3. Une étude, mais laquelle ?

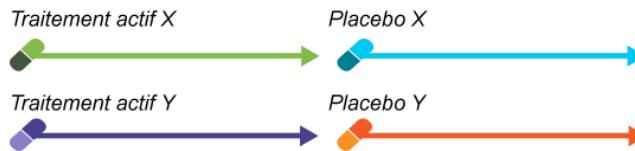
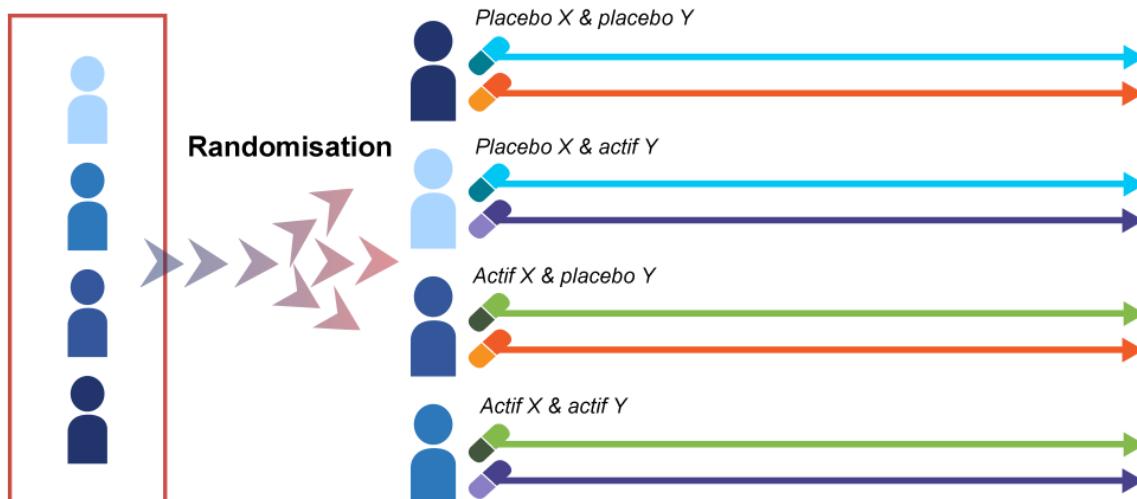
► Quel schema ?



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel schéma ?

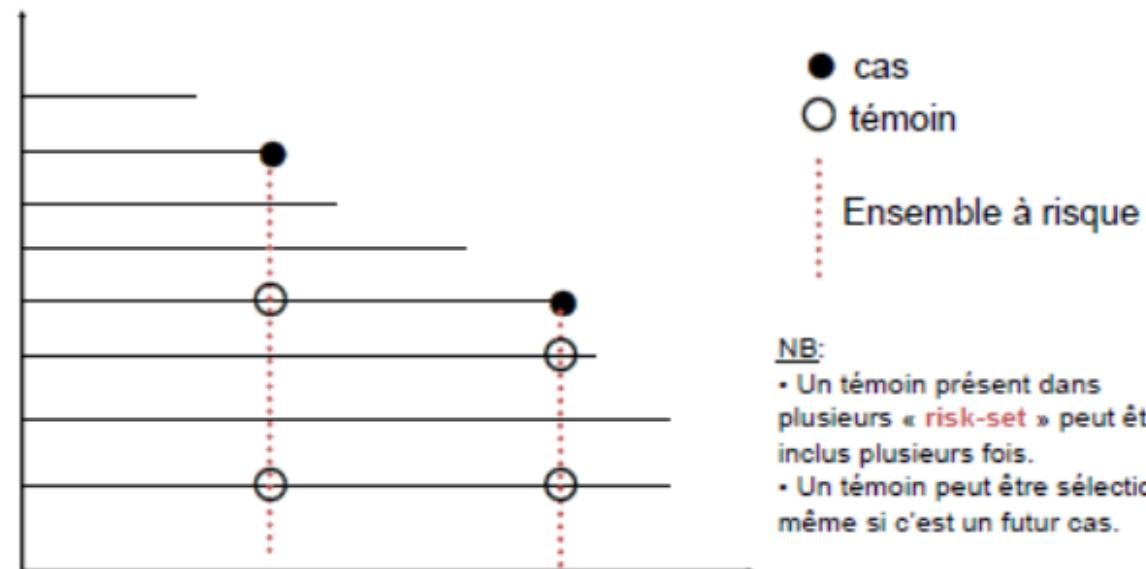
Conception factorielle 2X2



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.

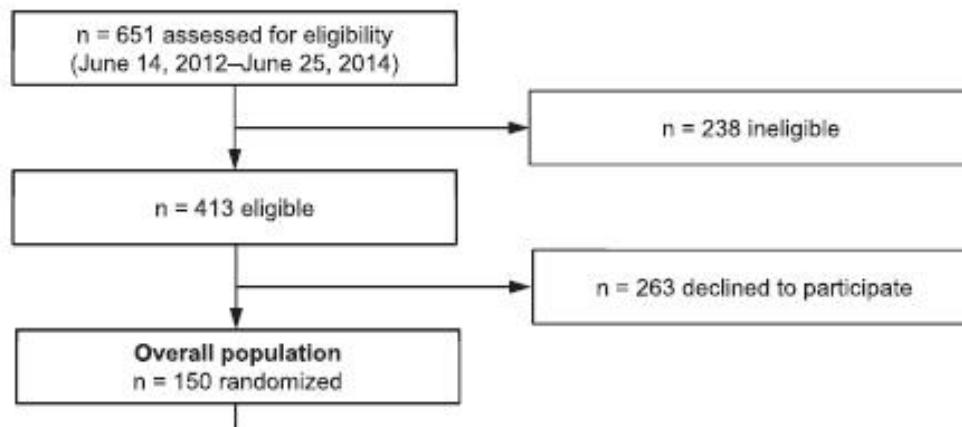


3. Une étude, mais laquelle ?

► Quelle population ?

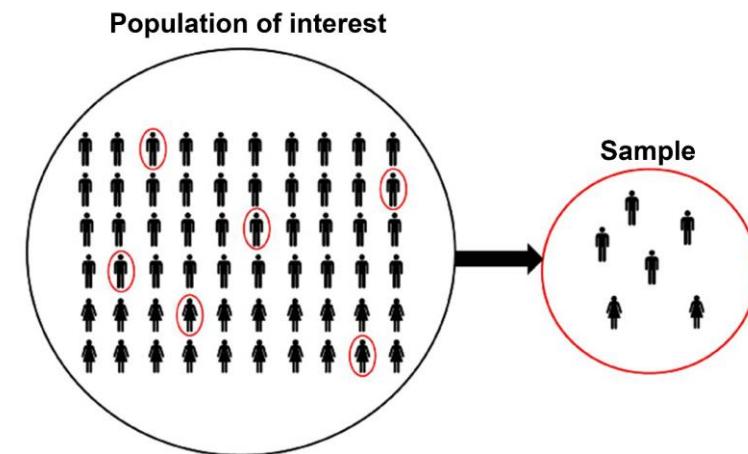
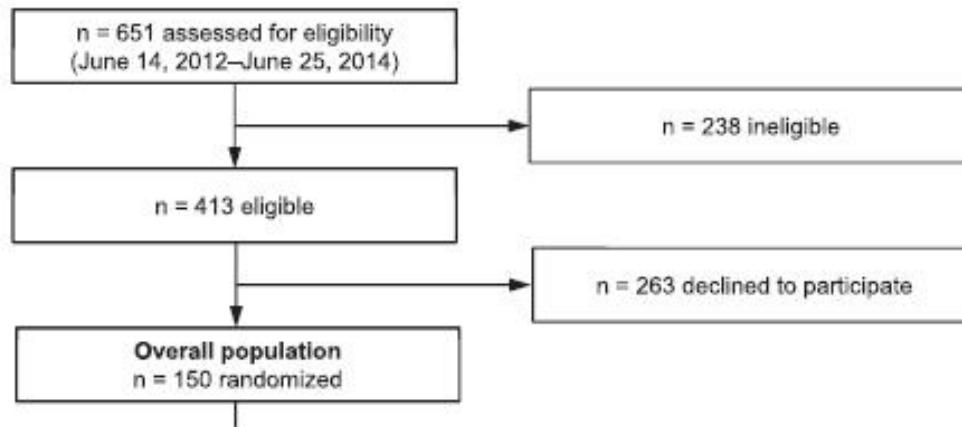
3. Une étude, mais laquelle ?

► 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.	Décrit	Mesure dans laquelle la conclusion est justifiée.
Préoccupé par	Contrôle	Naturel	Habitué	Mesure dans laquelle l'étude est justifiée pour généraliser le résultat à un autre contexte. Généraliser le résultat.
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??		

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.
Habitué	Adresse ou éliminer une explication alternative pour le résultat.

Mesure dans laquelle l'étude est justifiée pour généraliser le résultat à un autre contexte.

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 nuançant les résultats
- ▶ C- Une erreur systématique faussant les résultats
- ▶ D- Une erreur non systématique nuançant les résultats

Un biais c'est quoi ?

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

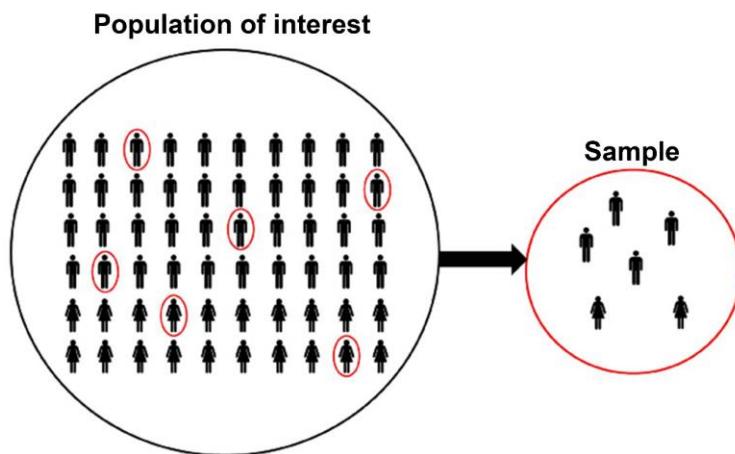
- Peuvent être liées :
 - Au fait que l'échantillon diffère de la population cible : **biais de sélection**
 - A une erreur de mesure de l'exposition et/ou de la maladie : **biais d'information** également appelé **biais de classement** ou de **mesure** (différentiels et non différentiels)
 - A l'influence 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 ?

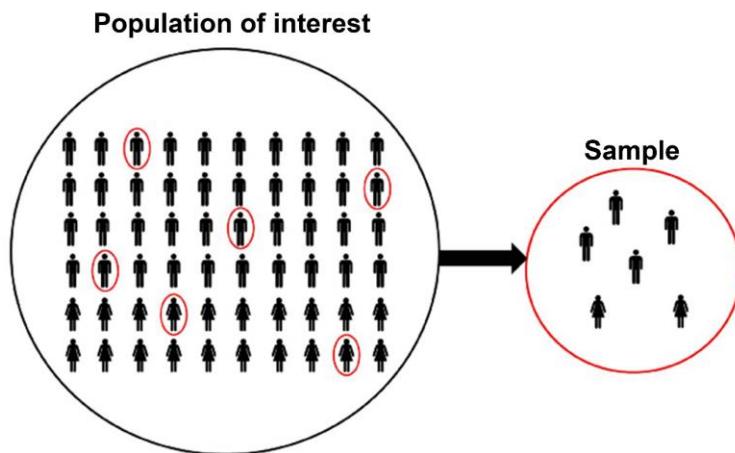
4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► 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: Etude association entre cancer de la vessie et tabac avec des témoins ayant des FdR cardiovasculaires => sous estime la force de l'association
⇒ 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 : œstrogène ⇒ Saignements ⇒ CS ⇒ Dg
œstrogène ⇒ surveillance rapprochée ⇒ 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

1. The store is accessible 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.

	Strongly Agree	Agree	Neutral	Disagree	Strongly Disagree
1. The store is accessible 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 classifier 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 \Leftrightarrow 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)

=> Liées au *manque de validité de la mesure*

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

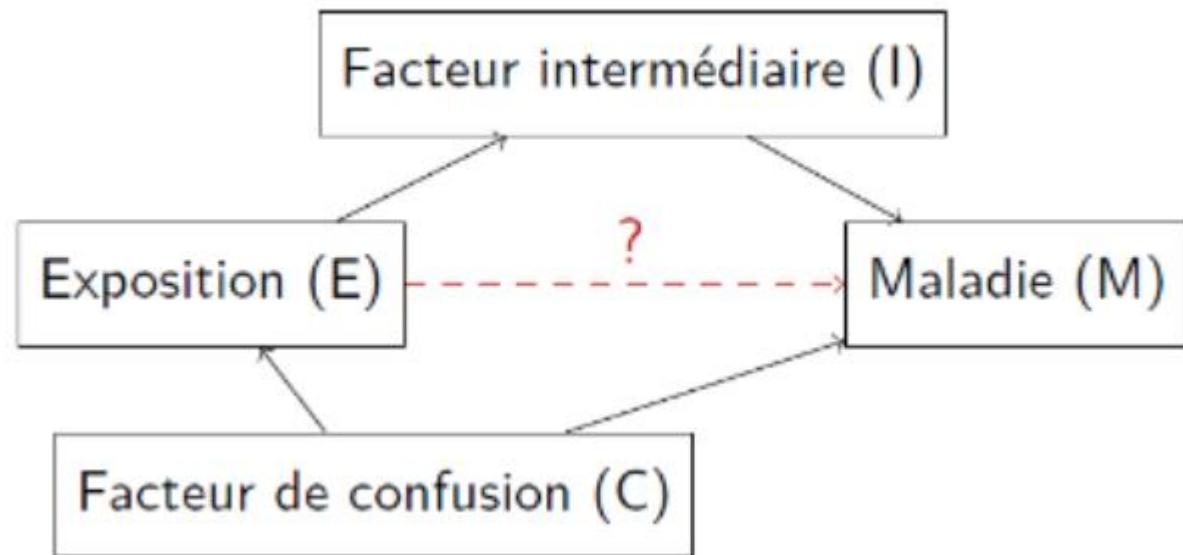
► Quels biais ? La mesure

■ 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)

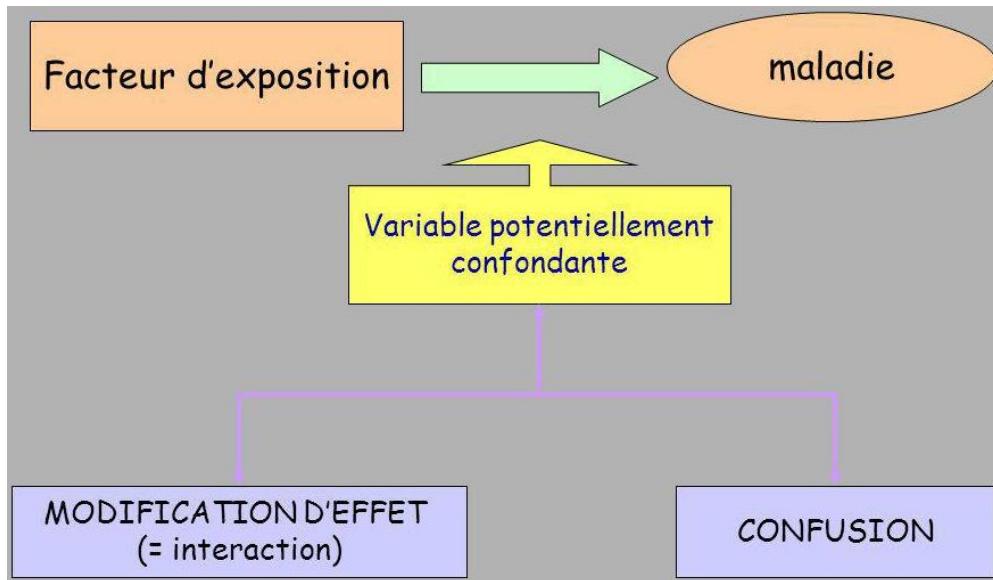
4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► 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



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
- apparié 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 <> 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 précédée la maladie

4. Le biais et la causalité, une obsession ?

► Causalité ou arnaque ?

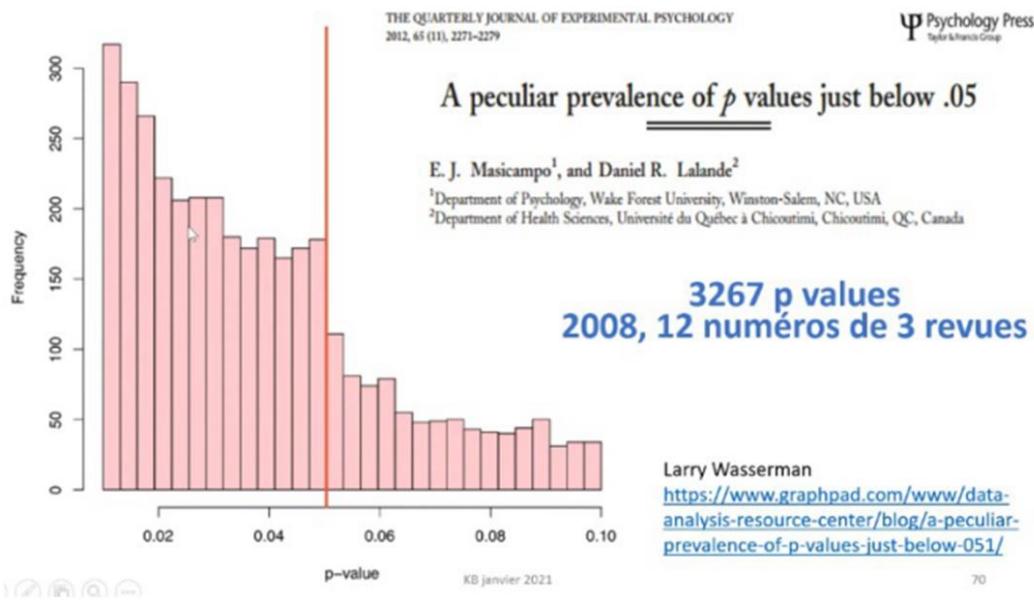
Critères externes à l'étude (issus de la bibliographie)

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



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

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

RESEARCH

COMCompare: a prospective correcting and monitoring trials in real time

Ben Goldacre¹*, Henry Drysdale¹, Aaron Dale¹, Ioan Milos², Anna Powell-Smith¹, Carl Heneghan¹ and Kamal R. Mahtani¹

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

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

Ben Goldacre¹*, Henry Drysdale¹, Cosy Marston², Kamal R. Mahtani¹, Aaron Dale¹, Ioan Milos², Enion Slade¹, Philip Hartley¹ and Carl Heneghan¹

Annals of Internal Medicine

thebmj

THE LANCET

JAMA
The Journal of the American Medical Association



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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.

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

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.

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

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

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 !

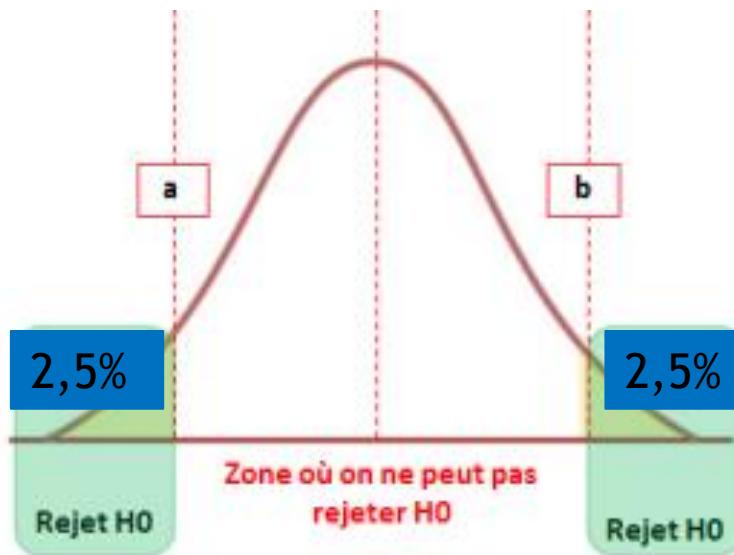
► Quelle hypothèse ? **Test bilatéral**

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

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

► Quelle hypothèse ? Test bilatéral

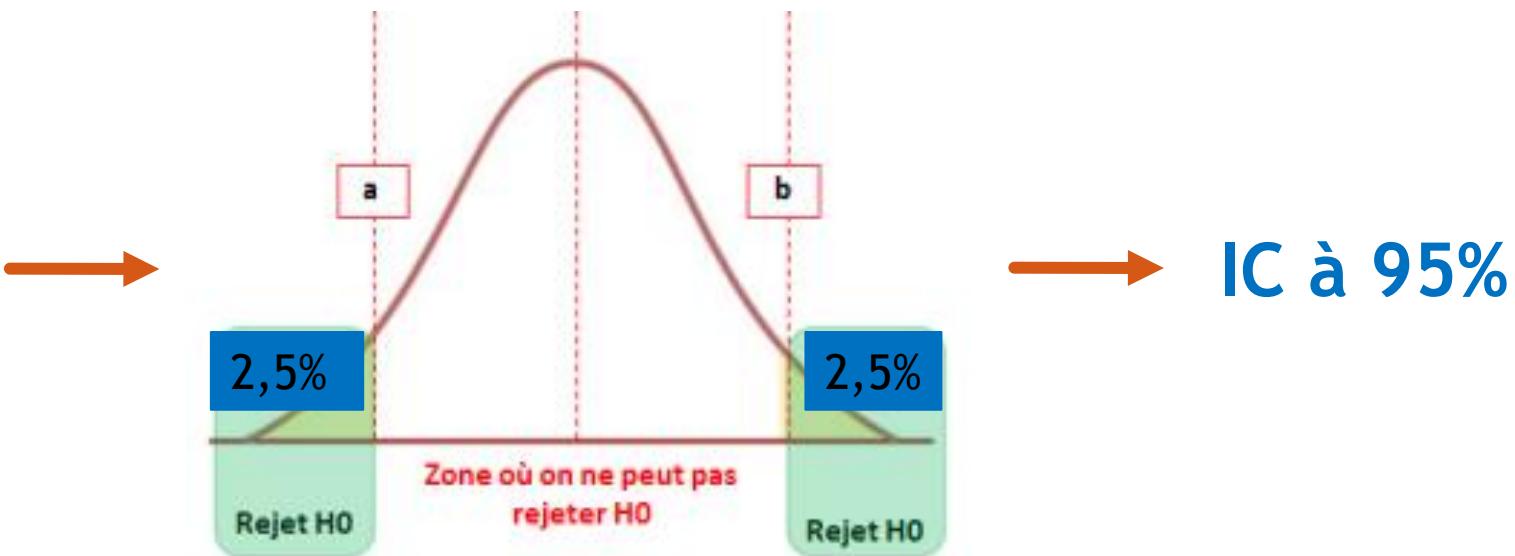
Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE)



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

► Quelle hypothèse ? **Test bilatéral**

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



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

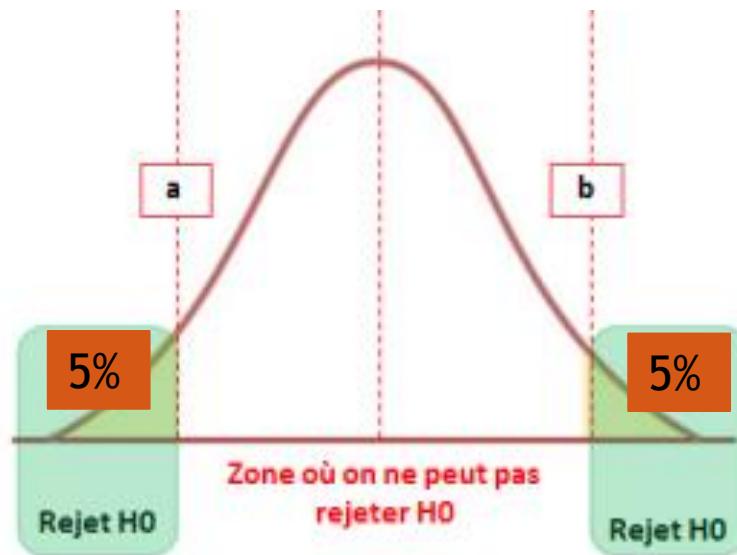
► Quelle hypothèse ? **Test unilatéral**

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

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

► Quelle hypothèse ? Test unilatéral

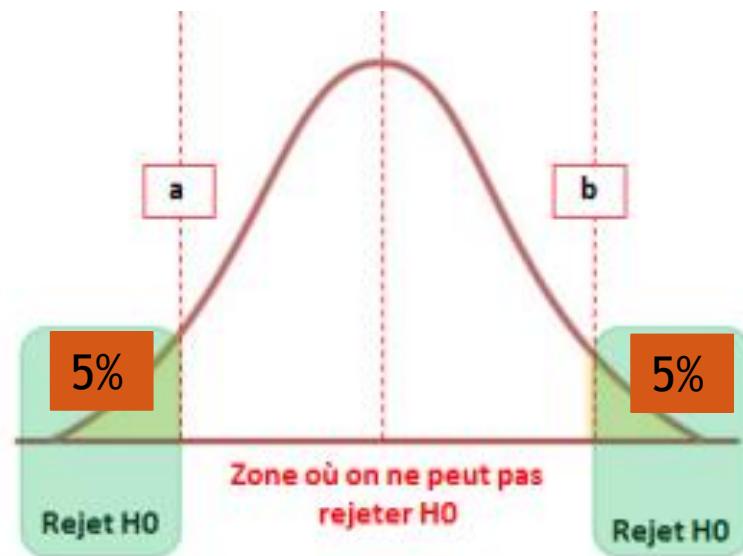
Risque $\alpha = 5\%$
(FIXE)



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 ?

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.

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

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

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

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

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

ou

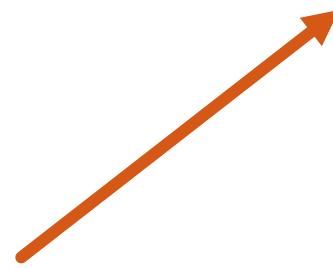
« P »

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

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

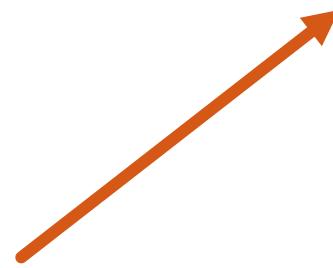
?



3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

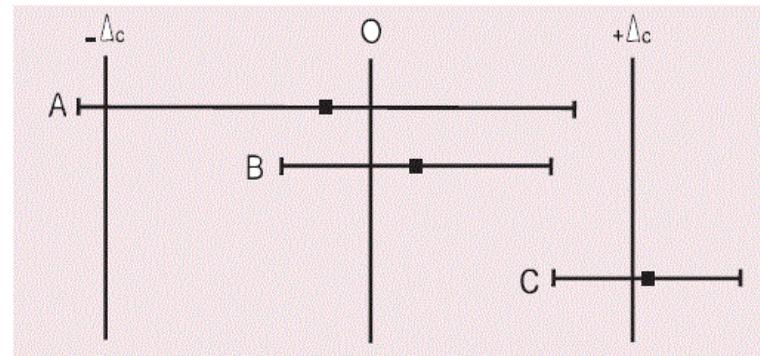
Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



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).

A horizontal number line with a vertical dashed line at 0. To the left of the dashed line, there is a red bracket labeled "Inferiorité" above it and " $\Delta \leq -\Delta_{eq}$ " below it. To the right of the dashed line, there is a green bracket labeled "Non-Inferiorité" above it and " $\Delta > -\Delta_{eq}$ " below it. An arrow points from the right towards the center of the line, labeled " $\Delta = \mu_1 - \mu_0$ ".

14

■ *Essai de non infériorité (2) : démonstration*

A horizontal number line with a vertical dashed line at 0. A point $-\Delta_{eq}$ is marked to the left of the origin. A green bracket above the line is labeled "Non-Infériorité". A red bracket below the line is labeled "Infériorité". A purple bracket between $-\Delta_{eq}$ and the origin is labeled " Δ et son IC". A bracket above the origin is labeled " H_0 conservée (Non-infériorité non démontrée)". An arrow points from the right towards the center of the line, labeled " $\Delta = \mu_1 - \mu_0$ ".

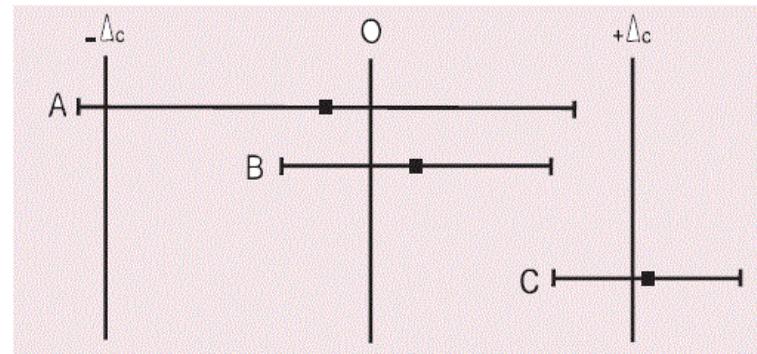
■ On « déplace » la valeur de référence de notre échelle :
⇒ ce n'est plus « 0 », c'est « $-\Delta_{eq}$ »

15

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref

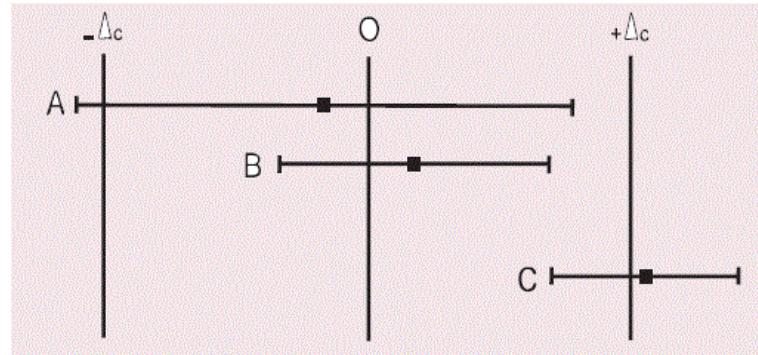


Plutôt : « Pas trop infériorité »

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



Plutôt : « Pas trop infériorité »

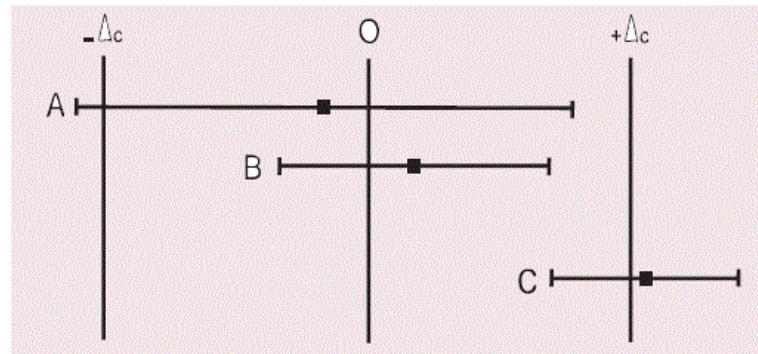


NSN + grand

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



Plutôt : « Pas trop infériorité »



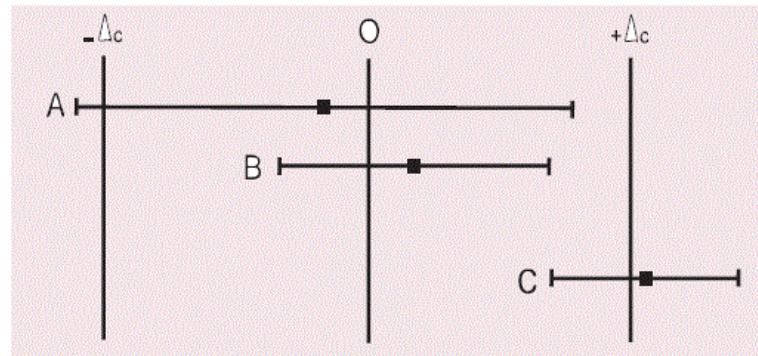
PK et PD

NSN + grand

3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? La Non-Inferiorité

Effet =
Mais galénique
Ou Prise > Ref



Plutôt : « Pas trop infériorité »

NSN + grand

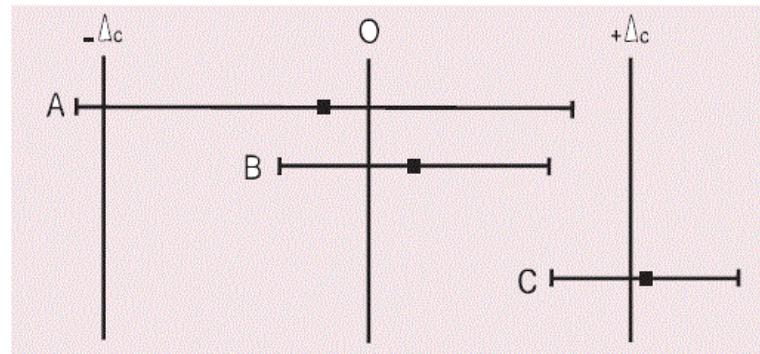
PK et PD

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

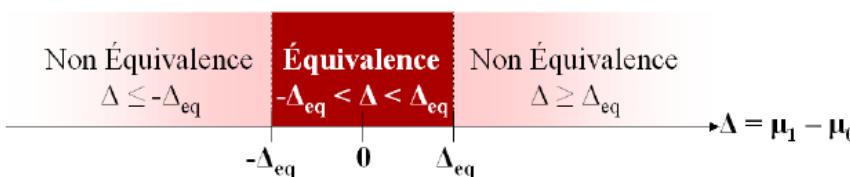
3. Une étude, mais laquelle ?

► Quel type ? L'Equivalence

Essai d'équivalence (3) : hypothèses

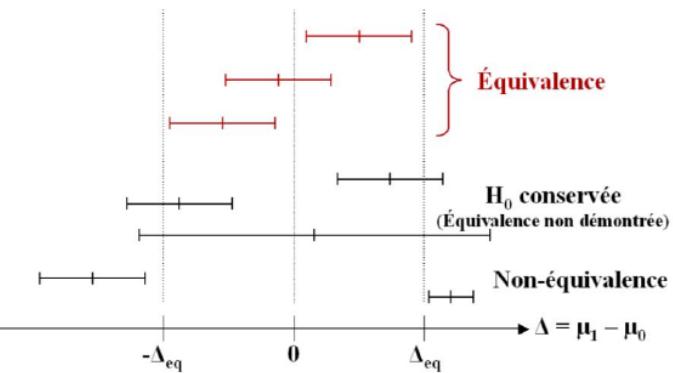
- On veut montrer que $|\Delta| = |\mu_1 - \mu_0| < \Delta_{eq}$
 - $H_0 : \Delta \leq -\Delta_{eq}$ ou $\Delta \geq \Delta_{eq}$ (non équivalence de l'innovation).
 - $H_1 : -\Delta_{eq} < \Delta < \Delta_{eq}$ (équivalence).

↳ 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

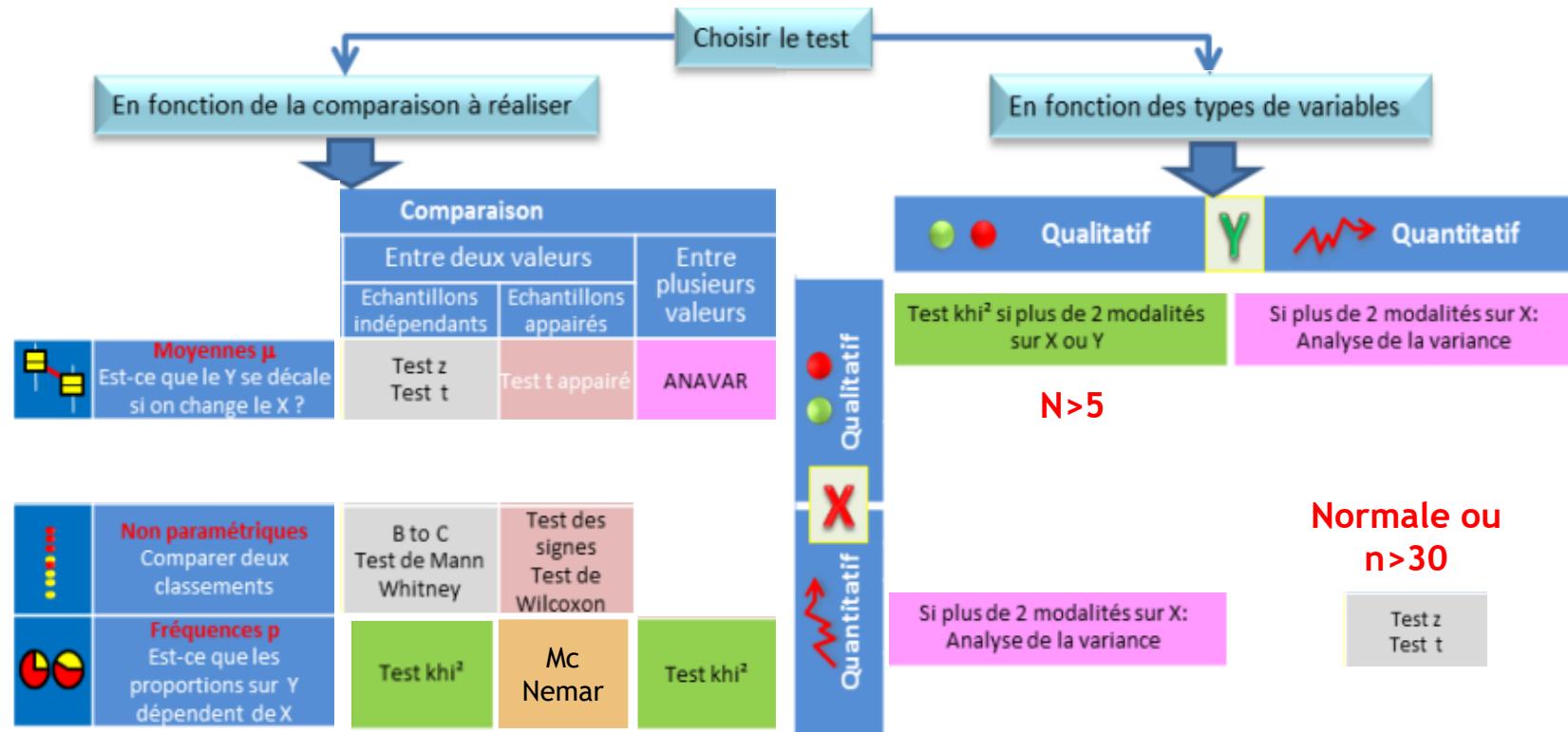
NSN (delta) : Non infériorité & Equivalence > Supériorité

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 : • 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 !

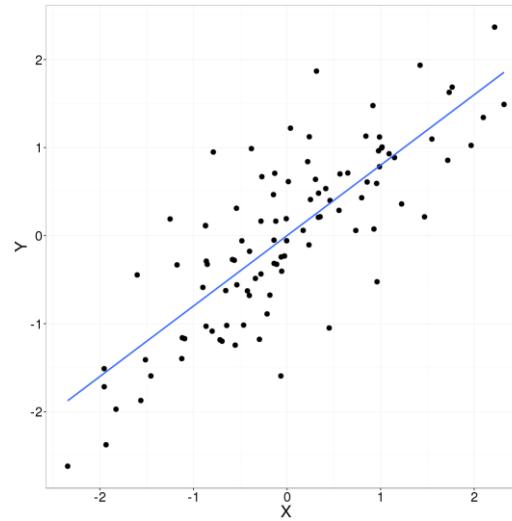
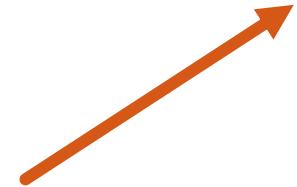
► Le Multivarié c'est quoi ?

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

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

► Le Multivarié c'est quoi ?

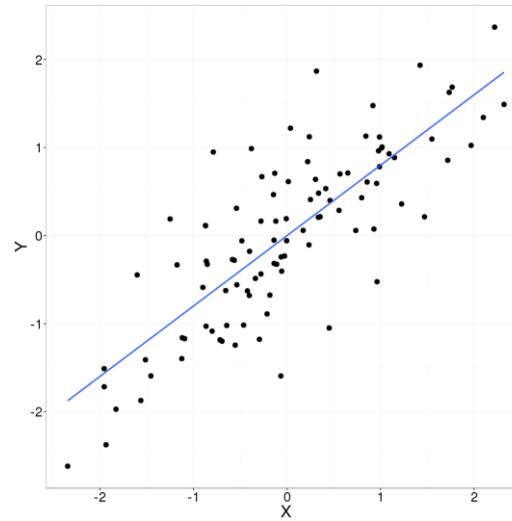
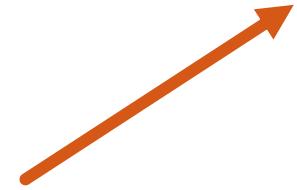
$Y = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 \dots$



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

► Le Multivarié c'est quoi ?

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

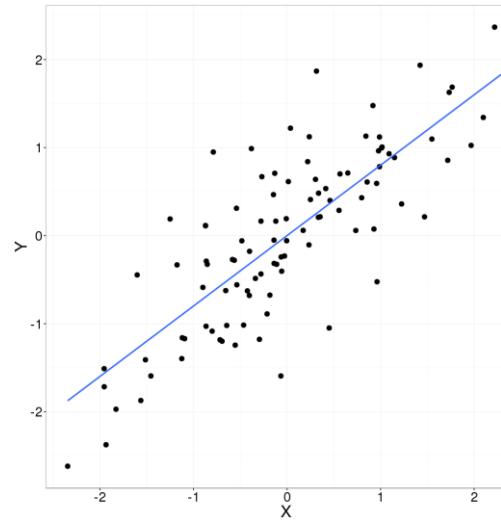
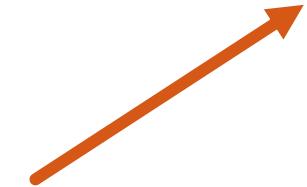


↓
Coefficients

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 ?

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

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

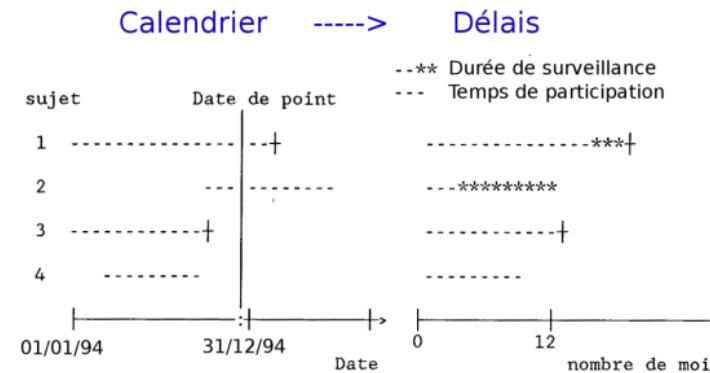


5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie

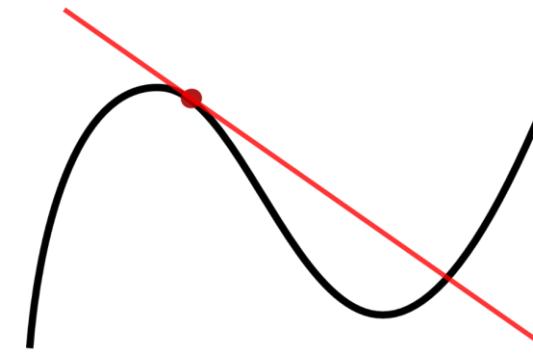
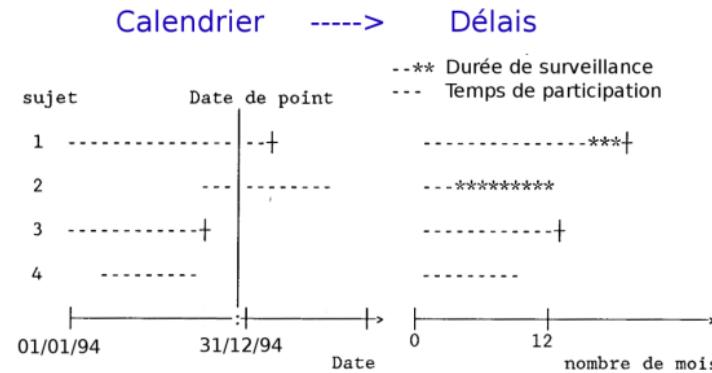
5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► Le Multivarié c'est quoi ? La Survie



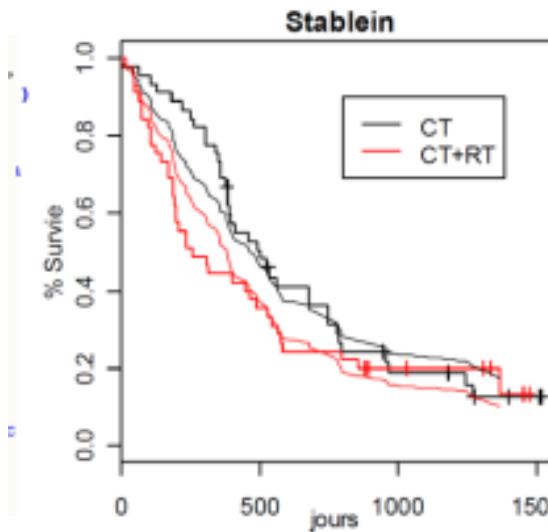
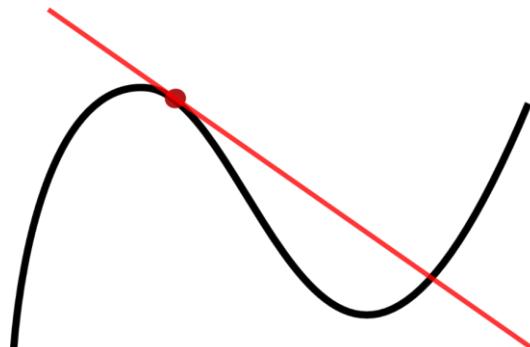
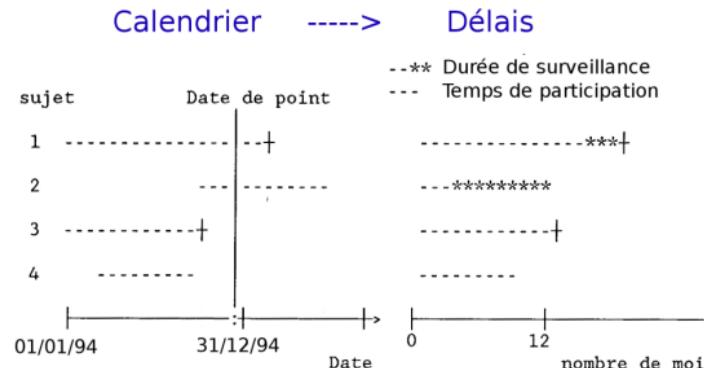
5. «Méthodo et Stats» : plus jamais peur !

► 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 Épidémiologie et Santé des Populations



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

A screenshot of a OneDrive interface showing a folder named 'Session LCA Training'. The folder contains six items: 'Article 1' (25 mars), 'Article 2' (25 mars), 'Article 3' (25 mars), 'Article 4' (25 mars), 'Article 5' (25 mars), and 'Conf de Cours' (25 mars). Each item has a small thumbnail preview. A warning message at the top of the folder page states: 'Nous ne prenons maintenant plus en charge cette application, donc certaines fonctionnalités ne sont plus disponibles. Téléchargez la version la plus récente de l'application OneDrive à l'aide de Edge ou de Chrome pour une expérience optimale..'

Nom	Date
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



questions.tacfa@gmail.com



critique_ton_article