



Questions fréquentes en LCA

Plan

- Objectif
- Type d'étude
- Population
- Nombre de sujets nécessaires
- Flow-chart / protocole
- Comparabilité / Table 1
- Randomisation
- Aveugle
- Critère de jugement principal
- Analyse
- Biais
- Validité externe

Objectifs CNCI

- cf liste des [objectifs en LCA](#) du CNCI

Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / PMZ
- Aucune		

- Organisation du temps +++

!! Noter les heures limites avant de commencer

Lecture de l'article = 30min

Rédaction des questions = 1h15-30

Rédaction du résumé = 1h (dont ≥ 20min de recopiage)

- Quel est l'objectif de cette étude ?

Regarder la dernière phrase de l'introduction → recopier mot pour mot

!! En pratique, ne pas se contenter de la phrase des auteurs +++ ; doit inclure (4)

- Le type d'étude (évaluation de la supériorité, de la performance diagnostique, etc)
- Le traitement (ou test) à l'essai
- Le traitement du bras contrôle (placebo ou référence)
- Le critère principal d'évaluation (sur la mortalité, sur tel critère..)
- La maladie et la population à l'étude (chez tels patients)

Exemple

- **Ne pas recopier:** « évaluer l'efficacité du Tt A »

- Mais compléter avec:
 - « comparer l'efficacité du Tt A
 - versus placebo ou versus Tt B
 - sur tel critère de jugement
 - chez tels patients avec telle maladie »

Si objectif pas clair (supériorité ou non-infériorité, etc)

- → regarder les hypothèses du calcul du NSN ++

- Quel est le type d'étude ? (10)

Etude [thérapeutique / diagnostique (dépistage) / épidémiologique (pronostique ou étiologique)]

Observationnelle ou interventionnelle

Prospective ou rétrospective

Analytique ou descriptive (si épidémiologique)

De supériorité ou de non-infériorité (si thérapeutique)

Randomisée ou non randomisée

En 2 groupes parallèles ou en cross-over

Contrôlée contre placebo / contre Tt / non contrôlée

En double aveugle / simple aveugle / ouvert

Monocentrique ou multicentrique / internationale ou non

De phase III (ou I ou II)

- Quelle est la population étudiée ?

- Quels sont les critères de sélection ?

En séquentiel

- Donner les critères d'inclusion: les patients doivent TOUS les présenter
- Donner les critères d'exclusion: les patients doivent en présenter AUCUN
- !! NPO les critères évidents: les dates / le lieu / la maladie / le consentement...
- **Commenter** sur l'applicabilité (validité externe)

En pratique

- Mettre les critères d'exclusion en miroir pour avoir une population positive
- Exemple: exclusion si atcd de TVP = inclusion si 1er épisode de TVP, etc.

Remarque: si cas-témoins: séparer les critères des cas de ceux des témoins

- Comment calcule-t-on le nombre de sujets nécessaires ?

Doit toujours être justifié à priori dans l'article +++

Données nécessaires au calcul du nombre de sujets nécessaire (5)

- α : risque de 1ère espèce (0.05 en général / !! ajustement nécessaire si plusieurs CJP)
- β et donc la puissance souhaitée ($1 - \beta = 0.80$ en général)
- δ : différence escomptée entre les deux groupes (cliniquement significative)
- ? : écart-type (/DS) ou variabilité inter-individuelle du critère de jugement principal
- P: probabilité de survenue du critère principal dans le groupe contrôle

!! Remarque: le nombre de sujet final tient aussi compte de (5)

- **Limite de non-infériorité** sur le critère principal si essai de non-infériorité
- Type d'étude: essai de supériorité ou essai de non-infériorité
- Type de test statistique: caractère unilatéral ou bilatéral du test

- Nombre de perdus de vue attendu (donc nombre inclus > NSN calculé)
- Durée de l'étude: elle est fonction de P (car 1% à 1an mais 100% à 10ans..)

- Les règles d'éthique sont-elles respectées ?
- Quelles autorisations doit-on obtenir avant de mener l'étude ?

Obtention d'un **consentement** éclairé **écrit** après information du patient

Obtention de l'avis favorable du comité de protection des personnes (**CPP**)

Obtention de l'accord de **l'AFSSAPS** en cas d'étude thérapeutique

Obtention de l'accord de la **CNIL** en cas de données nominatives

Obtention de l'avis favorable du **comité d'éthique** de l'hôpital

Protocole en accord avec la déclaration d'Helsinki / loi de bioéthique (Août 2004)

- Pourquoi n'a-t-on pas utilisé un placebo ?
- Quel est l'intérêt d'un groupe contrôle ?

Conditions pour utiliser un placebo

- Il n'y a pas de traitement de référence
- Il n'y a pas de perte de chance: les symptômes sont réversibles
- !! Dans tous les autres cas un placebo n'est pas éthique: contrôler contre Tt de référence

Objectif du groupe contrôle

- Minimiser les biais de confusion +++
- Les deux groupes doivent être exactement identiques sauf pour le traitement
- Donc randomisation initiale et double aveugle maintenu tout au long de l'étude

- Analyser le Flow chart (Figure 1)
- Décrire le protocole de l'étude

Flow chart

- cases: 1 (screenés) / 2 (éligibles) / 3 (inclus) / 4 (groupes) / 5 (analysés)
- décrire les cases (1-2-3-4-5) / nombres de patients dans chacune ++
- comparer la population screenée et celle randomisée (et raisons)
- vérifier l'ITT : il faut avoir population incluse = population analysée
- vérifier le nombre de perdus de vue/d'arrêt = applicabilité de l'étude
- vérifier les retraits de patients: doivent être analysés en biais maximum

Protocole

- type d'étude / randomisation / intervention / mesure des critères

- Analyser les caractéristiques initiales des groupes (Tableau 1)
- Discuter la comparabilité des groupes / les groupes sont-ils comparables ?

Vérifier la comparabilité initiale des groupes = regarder le tableau 1

- !! le petit p n'a **pas** d'intérêt hors facteurs de confusion majeurs
- cf biais des comparaisons multiples: forcément ≥ 1 de positif sur le tas
- → vérifier la comparabilité des effectifs pour les critères cliniquement pertinents +++
 - Et détailler +++ : citer les **effectifs** dans la réponse pour chacun de ces critères

Vérifier le maintien de la comparabilité = regarder le Flow-chart (figure 1)

- Vérifier que le nombre de **perdus de vue** est comparable
- Vérifier que le nombre de patients **exclus** est comparable

Remarques

- Si pas de p dans tableau 1, rechercher dans le texte la phrase sur la comparabilité

- !! Une bonne randomisation assure des groupes comparables initialement

- Quels critères permettent le maintien de la comparabilité ?
- Comment assure-t-on le maintien du double aveugle ?

Pour assurer la comparabilité initiale = randomisation

- Il faut vérifier qu'elle est bien faite (cf tableau 1: tous comparables)
- En cas de facteurs de confusion: faire une randomisation stratifiée

Pour assurer le maintien de la comparabilité = double aveugle

- Technique d'allocation du traitement appropriée
- Séquences et présentation (galénique) des traitements identiques
- Validation des critères de jugement en aveugle par un **comité d'adjudication**
- Analyse statistiques par statisticiens en aveugle des groupes
- **Technique du double placebo**
 - indispensable si impossible de faire des médicaments identiques
 - chaque patient reçoit deux « seringues/pilule » d'aspects identiques 2 à 2

Pour assurer la comparabilité finale = intention de traiter

- ITT assure que les groupes analysés sont bien les mêmes que ceux randomisés

- Décrire la méthode de randomisation

Qualifier une randomisation

- **centralisée**: indispensable si essai multicentrique (par serveur vocal, internet..)
- **par bloc**: sur n patients, autant dans chaque groupe → effet-temps / levée d'aveugle
- **stratifiée**: rend les groupes comparables vis-à-vis du facteur → effet-centre ++
- **équilibrée**: autant de patient dans chaque groupe (≠ déséquilibrée: ex 1 pour 2..)
- **en cluster**: randomisation sur une autre entité (centre) et non sur les individus
- **par minimisation**: à chaque patient on minimise les biais (en cancéro ++)
- **!! NPO le schéma global**: en 2 groupes parallèles / en cross-over / en 3 groupes, etc.

Vérifier l'assignation

- **secrète**: en pratique, implicitement compris si randomisation centralisée

Evaluer la qualité de la randomisation = vérifier

- **la méthode**: centralisée / en bloc / stratifiée / secrète, etc.
- **les résultats**: tableau 1 = nombre de patients et critères démographiques comparables

- Quels sont les avantages d'une étude multicentrique ?

Recrutement plus important = plus de patients: puissance ↑

Recrutement plus large = applicabilité (cf effet centre): validité externe ↑

Recrutement plus rapide = évite un biais « effet temps » : validité interne ↑

- Quel est le critère de jugement principal ?

- Justifier un critère « mortalité totale » ou un critère composite

Critère de jugement principal: doit toujours être: (6)

- !! unique / simple / consensuel / standardisé / reproductible / cliniquement pertinent
- « consensuel » = critère **validé** par des publications (définitions internationales)

Critères de jugement secondaires

- !! Comprend toujours la **tolérance**: effets indésirables (même si implicite !) (**PMZ**)
- Ne pourront en aucun cas être mis au 1er plan de l'analyse +++

- → une autre étude en mettant le critère II en critère principal sera nécessaire

Critère « décès toute cause » toujours préférable à décès « spécifique » car

- Evite le biais de classement dû à la difficulté à déterminer la cause spécifique du décès
- Prend en compte les décès non spécifiques mais liés au Tt (ex: AVP sur somnolence)
- Ne diminue pas la probabilité de montrer une différence car randomisation +++

Critère composite souvent préférable à un critère unique

- **Avantages**
 - Augmente le nombre d'évènements et donc la puissance statistique
 - Correspond à la situation clinique réelle (ex: IDM, revascularisation..)
 - Permet de regrouper des facteurs d'efficacité et de tolérance
- **Inconvénients**
 - Regroupe des évènements de gravité différente (ex: TVP et EP)
 - Sous-estime la gravité d'une suite d'évènement (ex: TVP puis EP)
- **Pertinence clinique d'un critère composite**
 - Vérifier que les sous-critères sont de gravité comparable +++
 - (mais si décès inclus, des complications graves sont ok)

Remarque: critères d'évaluation dans les études diagnostiques

- LE critère principal = paramètres opérationnels du test (Se-Sp / VPP-VPN / RVP-RVN)
- Les critères secondaires = détermination du seuil optimal / du biais / de la corrélation..

- L'étude permet-elle de répondre à la question posée ?

Vérifier que le critère de jugement principal (**CJP**) est pertinent par rapport à l'objectif

Vérifier que les conditions de calcul du **NSN** sont respectées (incidence et Δ observées)

Puis répondre à la question: interpréter le résultat sur le critère principal +++

- Quel type d'analyse a-t-on réalisé ?

- Commenter une analyse en ITT / en sous-groupe / multi-variée / de survie

Analyse en intention de traiter

- L'analyse statistique doit prendre en compte la **totalité** des patients randomisés au départ
- même si: interruption du Tt / Tt non pris / modification du rythme ou de la posologie
- **Mode d'analyse le plus rigoureux car (3) +++**
 - Evite le **biais d'attrition**: conserve la comparabilité initiale issue de la randomisation
 - **Option pragmatique**: se rapproche des conditions de la vie réelle (arrêt sur ES..)
 - **Hypothèse du biais maximum**: renforce le niveau de preuve d'une différence
- **!! Seulement 2 situations où l'absence d'ITT est justifiée**
 - Essais de non-infériorité: l'hypothèse du biais maximum est celle du per-protocole
 - Evaluation de la **tolérance**: l'hypothèse du biais maximum est celle du **per-protocole**

Analyse en sous groupe

- Consiste à comparer le Tt dans une partie seulement de l'effectif total (ex: patients >65ans)
- **!! NPC**: n'est **pas** une analyse multivariée mais univariée dans chacun des sous-groupes
- **Limites de l'analyse en sous-groupe (3)**
 - Perte de la **comparabilité** (biais de sélection) en l'absence de stratification préalable
 - Petits effectifs donc IC très larges et **puissance insuffisante**
 - **Comparaisons multiples** donc il faudrait ajuster (diminuer) le risque α

- Conclusion sur une analyse en sous-groupe
 - Résultats descriptifs et **exploratoires**: « il semble que... »
 - Mieux si **stratification**: répartition équilibrée donc sous-groupes comparables
 - Mais dans tous les cas ne permet **jamais** de trancher de façon définitive
 - → il faudra refaire une étude spécifique dans le sous-groupe considéré +++

Analyse de survie

- = analyse **temporelle** du délai de survenue d'un critère principal binaire (décès, récurrence..)
- !! suppose que le risque de décès soit **constant** tout au long de l'étude ++
- Courbe de Kaplan-Meier: analyse descriptive / !! peut être « inversée » : 1-S(t)
 - !! à t0, on doit retrouver la population en intention de traiter +++
- Test du Log-rank: analyse univariée: comparaison des surfaces sous les courbes
- Modèle de Cox: analyse multivariée: ajustement sur les facteurs de confusion

- Quel est le NNT ? Comment le calcule-t-on ?

NNT = number needed to treat

- C'est le nombre de sujet à traiter pour éviter la survenue d'un événement
- **NNT = 1 / RAR = 1 / (A-B)** (!! **A et B en pourcentages** et non pas en effectifs)
- Exemple: décès (A) = 20% et décès (B) = 10% → NNT = 1/10% = 10 patients
- Traduction clinique: « Il faut traiter 10 patients pendant 1an pour éviter 1 décès »

!! Remarque

- NNT se calcule sur une **durée donnée** et pour un événement (critère d'évaluation) donné
- → Il faut prendre la RAR correspondant à ce critère d'évaluation pour ce délai +++
- exemple: NNT par an sur la mortalité, il faut prendre le résultat mortalité totale à 1an

- Analyser la structure de la discussion ?

- Discuter la qualité de la discussion ?

Toute discussion doit comprendre

- Le rappel des résultats principaux de l'étude
- La discussion de la cohérence externe avec la littérature
- La discussion des biais et des limites: validité interne / externe
- La discussion des hypothèses physiopathologiques

- Quels sont les biais présents dans l'étude ?

- Comment aurait-on pu les éviter ?

A chaque biais se demander si il est différentiel ou non (= que dans un groupe)

Biais des essais thérapeutiques

- Biais de sélection
 - **classiques**: recrutement / effet-centre / effet-temps / biais d'attrition / perdus de vue
 - **contrôle**: **randomisation** / essai multicentrique / analyse en intention de traiter
- Biais de classement
 - **classiques**: biais de performance / biais d'évaluation / biais de réalisation
 - **contrôle**: **double aveugle** / critère d'évaluation validé / comité d'adjudication
- Biais de confusion
 - **classiques**: effet placebo / caractéristiques des patients / évolution naturelle
 - **contrôle**: bras **contrôle** / stratification / ajustement (analyse multi-variée)

Biais des essais diagnostiques

- Biais de sélection
 - Comme pour tout essai: étude monocentrique / patients volontaires / restriction..
 - Sélection des patients sur le résultat du test à l'essai et non sur la pathologie +++
- Biais de classement
 - Biais d'interprétation: peu d'évaluateurs / biais d'apprentissage (machine neuve..)
 - Biais d'information: pas d'aveugle: on connaît le résultat de l'un pour interpréter l'autre
 - Biais de vérification: tous les patients ne subissent pas les 2 tests (GS invasif, cher..)
- Biais de confusion
 - Le gold standard est déterminé par le résultat du test à l'essai +++
 - ex: histologie que si suspicion de tumeur à la TEP et surveillance sinon

Biais des études épidémiologiques

- Biais de sélection
 - **classiques**: biais d'auto-sélection / biais de survie sélective / perdus de vue
 - **contrôle**: **appariement** des cas et des contrôles
- Biais de classement
 - **classiques**: biais de mémorisation / biais de jugement / biais d'évaluation
 - **contrôle**: enquêteurs en aveugle / questionnaire **validé** / variabilité inter-enquêteur
- Biais de confusion
 - **classiques**: tout facteur indépendamment associé au facteur étudié et à l'évènement
 - **contrôle**: appariement initial / stratification / restriction / **ajustement**: multi-variée ++

- Commenter la validité externe/l'applicabilité de l'étude ?
- Ces résultats sont-ils applicables à une population plus générale ?

Validité externe; comprend

- la cohérence externe
 - **définition**: concordance des résultats avec les connaissances préalables
 - **évaluation**: résultat confirmé par d'autres essais / données physiopathologiques
- l'applicabilité (ou généralisabilité) = pertinence clinique
 - **définition**: généralisabilité des résultats à la population « réelle »
 - **évaluation(6)**
 - **critères d'inclusion**: patients **représentatifs** / pas trop restrictifs
 - **taux de refus / exclus**: limité / !! doit figurer dans le diagramme de flux
 - **centres**: multicentrique / mixtes / similaires à la pratique courante
 - **critère d'évaluation**: pertinence clinique (objectif thérapeutique)
 - **groupe contrôle**: existence d'autres Tt que celui choisi / placebo justifié ?
 - **résultats**: taille du bénéfice pertinente / rapport bénéfice-coût-tolérance

- Proposer un autre titre pour l'article

Toujours mettre **5 éléments** dans un titre:

- Le critère de jugement principal (+ durée)
- Le traitement (ou le test) à l'essai
- Le traitement (ou le test) de référence
- La maladie en question / la population

- Le type et design de l'étude (ETR, ENI..)

Exemple

- « [Taux de rémission à 12 semaines] [entre budésonide 9mg et prednisolone 40mg] [dans la maladie de Crohn iléo-caecale active:] [un essai thérapeutique contrôlé randomisé]«

!! Remarque

- Ne jamais faire figurer le résultat principal dans le titre +++
- Ex: ne **pas** mettre « le budésonide est plus actif que la prednisolone... »

