

## LCA: Principes généraux

### Reglementation de l'épreuve

- 10% de la note totale des ECN / durée = 3h
- 80% de la note = questions:
  - Entre 6 et 10 Q / Pas de calculs / pas de question de cours
- 20% de la note = résumé
  - 250 mots maximum / structuré (cf infra)

– Principes généraux pour tout article

### Identifier:

- Etude thérapeutique
  - Objectif = Evaluer un Tt // placebo ou Tt de ref. s'il existe
  - Type d'étude = Essai Controlé Randomisé
- Etude diagnostique
  - Objectif = Evaluer un test diagnostique // Test de reference (Gold Standard)
  - Type d'étude = Essai Controlé Randomisé
- Etude pronostique
  - Objectif = Evaluer un Facteur pronostique (de C°, de decés, etc)
  - Type d'étude = Cohorte exposés/non-exposés ou Enquete cas/temoin
- Etude epidemiologique
  - Etudes epidemio descriptives
    - Objectif = Estimer l'incidence ou la prevalence d'une M
    - Type d'étude = Cohorte descriptive (incidence) / etude transversale (prevalence)
  - Etudes epidemio analytiques
    - Objectif = Evaluer un Facteur d'exposition: FdR ou F protecteur ?
    - Type d'étude = Cohorte exposés/non-exposés ou Enquete cas/temoin
- Remarque: meta-analyses pas au programme

### Critique de la méthodologie

- → S'assurer de la **validité interne** de l'étude +++
- Recrutement
  - Randomisation:
    - Methode de randomisation doit etre précisée
    - stratifiée ou non (indispensable si analyse en sous-groupe)
    - Presence d'un diagramme de flux (CONSORT): indispensable si therapeutique
  - Population:
    - Echantillon homogene / representatif de la pop. reelle de patients
    - Clairement definie: criteres d'inclusion et d'exclusion precis
    - Mode de selection (volontaires: biais!)
    - Type de structure: multicentrique / CHU ou en ville ? (cf validité externe)
    - Au mieux:
      - criteres d'inclusion larges
      - avec randomisation stratifiée
      - dans une etude multicentrique
      - sur types de structures mixte CHU/ville
  - Nombre de sujets necessaires
    - Doit etre précisé explicitement / Calculé a priori
    - Presence des elements pour le calculer: difference attendue / risques / puissance
  - Ethique
    - Information et consentement éclairé écrit indispensable
    - Accord du CPP / de l'AFSSAPS / du CNIL pour tout essai
- Evaluation et suivi
  - Groupe controle
    - Indispensable / maintien de l'homogeneite = pas de perdus de vue / suivi regulier
    - !! Le seul critere qui differe entre les 2 pop est celui étudié: sinon tout doit etre pareil
  - Criteres d'évaluation
    - Critere d'évaluation principal +++
      - Doit toujours etre: **unique, consensuel, simple, reproductible, cliniquement pertinent**

- Le top: deces toute cause (et pas « deces par IDM » car deja trop de biais...)
- **Criteres d'evaluation secondaires**
  - Peuvent etre multiples ms pas trop nombreux: !! sinon « inflation du risque  $\alpha$  »
    - = → augmentation de la proba de trouver le resultat par hasard
  - Ne peut jamais devenir le critere principal +++
  - slt exploratoire / si resultat significatif = refaire une etude en le mettant en critere principal!
- **Modalités d'evaluation**
  - Double aveugle +++: impose que les 2 Tts ne different en aucun point (ex: meme forme/couleur du Mdt...)
  - Si impossible (typiquement: chir): les evaluateurs ne doivent pas etre les performeurs
  - Details sur les evaluateurs: experience / specialité / grille d'evaluation +++
  - Comités d'adjudication: groupe d'experts evaluant le critere principal en aveugle
  - Evaluation double ? Mode de recours si pas la decision des 2 evaluateurs differe ?
- **Suivi et perdus de vue**
  - Suivi complet ? Sur periode de temps suffisante ? (typiquement l'essai de 3M sur un K = nul)
  - Nombre de PdV doit etre précisé ainsi que leurs caracteristiques
  - → quel groupe / quelles raisons / comparabilité entre les groupes ?
- **Analyse statistique**
  - **La plus importante (et la seule vraiment valable) =**
    - « Analyse en fin d'etude / sur l'ensemble de la pop randomisée / sur le critere principal »
  - **Analyse en intention de traiter**
    - Indispensable +++ / Tous les patients randomisés doivent etre inclus dans l'analyse
    - (Si Run-in initial: les patients eliminés ne comptent donc pas puisque pas randomisés)
  - **Analyse en sous-groupe**
    - Valable si et seulement si randomisation stratifiée a priori +++ (sinon ca vaut rien!)
  - **Analyse intermediaire**
    - Pas bon / le top: une evaluation unique en fin de protocole et pas au milieu
  - **Analyse per-protocole**
    - Ne prend en compte que les patients ayant effectivement suivi ts les points du protocole
    - Biais car patient pas representatifs de la pop. reelle (observance forcement imparfaite)
  - **Analyse multivariée**
    - Pour prendre en compte les variables d'heterogeneité (age/sexe/etc) = F. de confusion
    - → Cox si survie / regression logistique (v. qualitative) ou lineaire (v. quantitative)
  - **Analyse de survie**
    - Courbe de Kaplan-Meier / Patients censurés = ceux vivants a la fin de l'etude

### Critique des résultats

- **Presentation des resultats**
  - Presentation en terme d'effectifs et pas slt de pourcentages +++
  - Pour tableau ou figure: verif. legende / echelle et unité / clareté
  - Indices de dispersions = ecart-type et IC95: a rechercher systematiquement !
  - Resultats doivent etre complets: s'il en manque un c'est qu'il devait etre mauvais !
- **Types d'indicateurs // type d'etude**
  - Si etude therapeutique = RAR / RRR / NNT / Analyse de survie
  - Si etude epidemiologique ou pronostique = RR (si cohorte) ou OR (si cas/temoin)
  - Si etude diagnostique = Se/Sp - VPP/VPN - RVP/RVN (+++)

### Critique de la discussion

- **Analyse des biais**
  - **Biais de selection**
    - Des que perte de comparabilité entre les 2 populations
    - Typiquement, rechercher: perdus de vue / pop initiales non homogene / mode de selection, etc
  - **Biais de classement (= biais de mesure ou d'evaluation)**
    - Des que critere de jugement ou de suivi ne sont pas identiques entre les 2 groupes
    - Typiquement, rechercher: mode d'evaluation / double aveugle, etc
  - **Biais de confusion**
    - = tout facteur associé a la M **et** au critere de jugement mais de facon independante
    - ex: café/cigarette/cancer du P: le café est associé a la cigarette et donc au K ms ne le cause pas!
    - **Solutions pour eviter les biais de confusion**
      - **A priori** = appariement des les etudes cas/temoin - selection restrictive si cohorte
      - **A posteriori** = analyse en sous-groupe (ssi randomisation stratifiée!) / analyse multivariée
- **Validité et coherence externe**

- Validité externe = « generalisabilité » du resultat
  - Le resultat de l'étude est-il transposable a mes patients ?
  - → mode de selection / type de structure / type d'évaluateurs (chefs de service ≠ medecins de campagne)
- Cohérence externe
  - Le resultat est-il concordant avec les resultats d'autres etudes ?
  - → rechercher comparaisons avec autres etudes et connaissances etablies
- Pertinence et application clinique
  - Les resultats de l'études vont-ils m'aider a soigner mes patients ?
  - Tj se poser la question du **benefice clinique reel** pour le patient
  - → si l'étude est parfaite mais ne modifie pas la prise en charge: on s'en fout!

#### - Spécificités selon le type d'article

##### Etude thérapeutique

- cf [item 2](#)
- Les 10 commandements de Bergmann +++
  - Essai controlé
  - Etude randomisée
  - Etude en double aveugle
  - Calcul du nombre de sujet necessaire
  - Population d'inclusion claire
  - Critere principal d'évaluation unique
  - Analyse en intention de traiter
  - Analyse du critere principal en fin d'étude sur l'ensemble de la pop incluse
  - Difference statistiquement significative
  - Difference cliniquement signifiante
- Biais classiques
  - Analyse en sous-groupe sur randomisation non stratifiée
  - Faire passer le critere d'évaluation II en critere principal
  - Analyse en per-protocole ou en intermediaire
  - Perdus de vue nombreux ou non détaillés
  - Analyse en intention de traiter incomplete

##### Etude diagnostique

- cf [item 4](#)
- Methodologie
  - Principe:
    - On compare les resultats avec le test a l'épreuve contre le Test de reference
    - !! N'a d'interet que si le nouveau test est moins cher / plus facile / plus rapide, etc.
  - 1. Un seul echantillon de patients avec suspicion de la M
    - ex: patients avec DT pour test de la Troponine
  - 2. Tous les patients subissent successivement le test a l'épreuve et les test de reference
    - ex: Troponine puis angiographie
  - 3. Evaluation en aveugle de chacun des tests:
    - !! Classification en M+/M- selon le Gold Standard: on considere que c'est la verité +++
    - Et classification en T+/T- selon le test a l'épreuve
  - 4. Calcul des parametres du test diagnostique a l'épreuve
    - → tableau de contingence = calcul Se/Sp – RVP/RVN – ROC si quantitatif
    - RV: gain diagnostique = probabilité pre/post-test
  - 5. Conclusion
    - Avantage ou non du test par rapports a ceux existants
    - Discussion de la validité externe du test
- Biais classiques
  - Le Gold standard n'est pas si Gold (cad: Test a l'épreuve meilleur que Test de ref)
    - Or on considere que test de ref = diagnostic de certitude
    - → les VP (diagnostiques par le test a l'épreuve) sont considérés des FP (car pas diagnostiqués par le test de ref !)
  - Biais de verification (ou « work-up bias »)
    - Test de reference trop invasif / cher / compliqué (ex: angiographie si Troponine negatives..)
    - Certains patients ont le test a l'étude ms pas le test de ref.
  - Biais de contexte
    - L'évaluateur des tests a une connaissance du contexte clinique, d'autres resultats Cpltr..
  - Description methodologique des tests insuffisante

- cf fondamental pour la reproductibilité du test +++
- **Reproductibilité inter-evaluateur insuffisante ou non détaillée**
  - Svt taux de concordance = insuff. / rechercher coeff. Kappa

### Etude pronostique ou epidemio analytique

- cf **item 72**
- **Methodologie**
  - **Etude de cohorte (exposés/non-exposés)**
    - Selection en fonction de l'exposition au facteur
    - Analyse prospective (!! Svt: cohorte historique: recrutement ds le passé ms analyse prospective)
    - → Calcul du RR =  $i(M/F-) / i(M/F+)$
    - Un seul facteur ms pls maladies / long / couteux / peu de biais de selection ms perdus de vue +++
  - **Etude cas/temoin**
    - Selection en fonction du caractere M+/M-
    - Analyse retrospective: on recherche des Facteurs
    - → Calcul de l'OR = cote d'expo (cas) / cote d'expo (temoins)
    - Pls Facteurs ms une seule M / rapide / peu couteux / Risque de biais: selection +++
- **Biais classiques**
  - Perdus de vue dans les cohortes / biais de selection ds les cas/temoins
  - IC ou effectifs totaux non précisés: faute grave +++
    - car RR ou OR sans aucun interet si la valeur « 1" est comprise dans l'IC95 ! (p sera >0.05)
  - Temps de suivi insuffisant dans une etude de cohorte (si latence de la M ↑)
  - Pas d'analyse multivariée ou de randomisation stratifiée
    - cf pas les meme FdR si on a 20ans ou 70ans !
  - Criteres d'inclusion trop stricts: population trop specifique
    - → validité extrinseque de merde !