

LCA – SPECIFICITES DES DIFFERENTS TYPES D'ARTICLES

EVALUATION D'UN TRAITEMENT

Comparabilité initiale : randomisation

Maintien de la comparabilité : double aveugle (clause d'ignorance, notion de « double placebo »), analyse ne intention de traiter

Type d'étude

- Référence : essai contrôlé, randomisé, double aveugle, avec analyse en intention de traiter.
- Souvent : Essai de phase 3
- 2 bras parallèles
- **Consort Statement** = recommandations de reporting pour les essais contrôlés randomisés. A fourni un modèle de flow chart permettant de suivre le flux des patients au cours de l'essai

ESSAI DE SUPERIORITE

Randomisation

Méthodes adéquates (« aléatoires »)	Méthodes inadéquates (« non aléatoires »)
– Séquence informatique – Table de nombres aléatoires – Tirage à pile ou face	– Randomisation alternée – Randomisation basée sur une caractéristique du malade – Randomisation basée sur le jour d'inclusion –

- Notion de randomisation **équilibrée** ou **déséquilibrée** => obtention de groupes de même effectif
Attention : dans certains essais, on cherche à avoir un ratio 2/1
- En cas d'effectif faible, on peut randomiser : par **blocs** (permet de s'assurer que le même nombre est alloué à chaque groupe) et/ou par **stratification** (permet de limiter les déséquilibres liés au hasard sur des facteurs pronostiques importants) ; ou randomisation par **minimisation** (quand nombre de patients limité mais nombre de facteurs pronostiques importants)
Dans les essais multicentriques, il est fréquent de stratifier sur le centre.
- Le « **tableau 1** » de l'étude permet de décrire la population pour évaluer si les groupes diffèrent beaucoup. Par ailleurs, il permet aussi de comparer la population étudiée à la population cible.

Analyse en intention de traiter :

- Permet de limiter le **biais d'attrition**
- Stratégies de gestion des données manquantes :
 - **Imputation multiple** : remplacer les valeurs manquantes en fonction des caractéristiques des patients à l'aide de modèles de régression
 - **Méthode du pire scénario** : considérer les données manquantes du bras expérimental comme des échecs et celles du bras contrôles comme des succès.
 - Méthode LOCF (non recommandée) : prendre la dernière valeur disponible pour le patient

Critère composite :

- Définition : critère composé de plusieurs événements
- Avantages : Gain de puissance, réduction de l'effectif nécessaire, évaluation de la balance bénéfice-risque
- Inconvénients : difficultés d'interprétation, vérifier que l'effet du traitement est le même pour tous les événements du critère composite

Calcul d'effectif :

- Éléments nécessaires : puissance statistique souhaitée, erreur alpha, valeur attendue du paramètre dans le groupe contrôle, différence minimale entre les groupes jugée cliniquement pertinente

Pertinence clinique :

- Pour vérifier qu'une différence statistique est **cliniquement pertinente**, il faut évaluer :
 - La **taille d'effet**
 - **Réduction absolue du risque**
 - **Le nombre de patients à traiter pour éviter un évènement**

Analyse intermédiaire :

- = **Analyse** réalisée avant l'inclusion de tous les sujets prévus
- Idéalement, les données sont gérées par un comité indépendant : le **Data Safety Monitoring Board**
- Règles :
 - Les analyses intermédiaires doivent être prévues à l'avance dans le protocole
 - Les règles d'arrêt de l'étude doivent être définies dans le protocole
 - La réalisation d'études intermédiaires nécessite un ajustement du risque alpha
 - Il est licite d'arrêter l'essai après une analyse intermédiaire ssi les règles d'arrêt prédéfinies ont été atteintes

Interprétation des analyses en sous-groupe :

- = **analyse du critère principal dans des sous-groupes de patients définis selon leurs caractéristiques**
- Règles :
 - Analyses doivent être prédéfinies dans le protocole
 - Etre présentes en quantité limitée
 - Etre considérées comme des analyses exploratoires
 - On ne devrait pas interpréter une analyse en sous-groupe si le critère de jugement principal n'est pas significatif dans l'ensemble de la population
- Présentation des résultats : **forest plot**
- Pour évaluer s'il existe une différence d'effet selon le sous-groupe, il faut faire un **test d'interaction** entre l'effet du traitement et le sous-groupe.

Résultats de tolérance

- Description de tous els évènements indésirables par groupe de traitement avec leur fréquence de survenue.
- Description séparée de tous les évènements indésirables graves

Biais présents :

Biais	Définition	Comment le limiter ?
Biais de sélection	Sélection d'un échantillon non représentatif Absence de comparabilité initiale des groupes	Sélection d'un échantillon représentatif Séquence de randomisation aléatoire et respect de la clause d'ignorance
Biais de performance	Risque d'influence sur le médecin et le patient s'ils savent quelle intervention est reçue par le patient	Double aveugle
Biais de classement	Evaluateur peut être influencé s'il sait quelle intervention le patient a reçue	Critère de jugement objectif Ou évaluation du critère de jugement en aveugle du traitement reçu si le critère de jugement est subjectif
Biais d'attrition	Exclusion de patients de l'analyse	Analyse en intention de traiter Et Stratégie de gestion des données manquantes

ESSAIS EN CROSS-OVER :

- Tous les patients **vont recevoir les 2 traitements de l'étude**
- **Randomisation** détermine l'**ordre d'attribution** des traitements
- Période de **wash-out** pour éliminer un effet **rémanent (carry-over effect)**
- Intérêts :
 - Comparabilité parfaite des groupes
 - Nombre de sujets à inclure bien moindre que dans un essai classique
- Conditions nécessaires :
 - Maladie chronique stable dans le temps (asthme, épilepsie, migraine...)
 - Traitements à évaluer sont des traitements symptomatiques
 - Critère de jugement peut être répété
 - Période de wash-out suffisante

ESSAIS D'EQUIVALENCE OU DE NON-INFERIORITE

- Quand le nouveau traitement présente certains avantages par rapport au traitement de référence : meilleur profil de tolérance, coût moindre, mode d'administration plus pratique...
- Définir une borne d'équivalence ou de non-infériorité. Conditionne le nombre de patients à inclure
- Faire à la fois une analyse en intention de traiter et une analyse per protocole + vérifier que les résultats sont cohérents avec els 2 analyses

EVALUATION ETIOLOGIQUE

- Evaluation de l'association entre exposition à un ou plusieurs facteurs de risque et la survenue d'une maladie.
- Etudes observationnelles : études de cohorte et cas-témoins
- *Cas particulier : étude de cas niché dans une cohorte : les cas et les témoins sont issus d'une cohorte existante*
- Analyse des facteurs de confusion : appariement, ajustement, stratification
- **Attention : une seule étude observationnelle ne permet pas d'établir un lien causal**
- Recommandations : Checklist STROBE

	Cohorte	Cas-témoins
Principe	○ Recrutement de sujets indemnes de la maladie qui sont exposés à des fdr ○ Prospective ou rétrospective (dans ce dernier cas, attention à la qualité des données recueillies)	○ Recrutement des malades et des témoins indemnes de la maladie et recherche dans leur passé s'il y a eu une exposition à certains fdr ○ Rétrospective
Avantages	○ Adaptée aux expositions rares ○ Etude de plusieurs maladies possible ○ Estimation possible de l'incidence de la maladie ○ Calcul du RR ○ Temporalité entre E et M peut être étudiée précisément ○ Risque de biais de sélection moindre	○ Adaptée aux maladies rares ○ Etude possible de plusieurs expositions ○ Rapidité ○ Adaptée aux maladies avec un long délai d'apparition (délai de latence important)
Inconvénients	○ Perdus de vue ○ Nécessite un échantillon de grande taille	○ Biais de classement (biais de mémoire) ○ Choix des témoins difficile ○ Peu adapté aux expositions rares

	○ Durée de l'étude longue ○ Souvent impossibilité d'étudier plusieurs expositions ○ Peu adaptée aux maladies rares	○ On ne peut estimer la prévalence de la maladie ○ Pas de calcul de RR
Mesure de l'association	○ RR ○ OR	○ OR
Particularités	○ Cohortes en population ○ Cohortes exposés-non-exposés	○ Notion de cas incidents/ cas prévalents ○ Possibilité d'avoir plusieurs témoins pour un cas => augmente la puissance
Biais possibles	○ Biais de classement : si évaluation de la maladie n'est pas faite en aveugle de l'exposition ○ Perte de puissance via les perdus de vue ○ Biais d'attrition si plus de perdus de vue dans une population qu'une autre	○ Biais de survie sélective : si sélection de malades qui ont déjà survécu jusque là (cas prévalents) ○ Biais de sélection lors du choix des témoins (ex : témoins chez des hospitalisés) ○ Biais de mémoire : car recueil des FdR est rétrospectif. C'est un biais différentiel
Modèle d'ajustement	○ Régression logistique ○ Modèle de Cox	○ Régression logistique

Biais possibles

Biais	Définition	Comment le limiter ?
Biais de sélection	<u>Etude de cohorte</u> : sélection d'une population non représentative de la population d'intérêt <u>Cas-témoins</u> : mauvaise définition des cas Sélection des témoins non indépendante de l'exposition	<u>Etude de cohorte</u> : sélection d'une population représentative <u>Cas-témoins</u> : définition standardisée des cas Sélection des témoins indépendante de l'exposition
Biais de survie sélective	<u>Etude cas-témoins</u> Sélection de cas prévalents	Sélection de cas incidents
Biais de classement	<u>Etudes de cohorte</u> : possible influence de l'évaluateur s'il connaît le statut exposé ou non du patient	Evaluation du critère de jugement en aveugle du statut exposé/ non -exposé
Biais de mémoire	<u>Etudes cas-témoins</u> Les cas majoraient leur exposition Les témoins la minimisent	Sujets en aveugle des hypothèses Evaluation d'après des données recueillies de manière objective
Biais de confusion	liés à des facteurs de confusion dans la relation facteur de risque-maladie	Analyse multivariée avec ajustement et éventuellement appariement sur les facteurs de confusion
Biais d'attrition	<u>Etudes de cohorte prospective</u> : Liés aux perdus de vue et à leur exclusion de l'analyse	Limiter au maximum les perdus de vue Imputer les données manquantes

EVALUATION DES FACTEURS PRONOSTIQUES

- Objectif : montrer **qu'un facteur est associé au devenir des patients**
- Etudes de cohorte, avec des analyses de survie
- Prendre en compte les facteurs de confusion
- Attention aux points suivants :
 - Biais de sélection
 - Evaluation du critère de jugement
 - Durée du suivi
 - Perdus de vue (biais d'attrition)
 - Prise en compte des facteurs de confusion
 - Interprétation des résultats : analyse multivariée

Biais possibles :

Biais	Définition	Comment le limiter ?
Bias de sélection	Sélection d'une population non représentative	Sélection d'une population représentative
Bias de classement	Possible influence de l'évaluateur s'il connaît le statut exposé ou non du patient	Evaluation du critère de jugement en aveugle du statut du patient
Biais de confusion	Liés à des facteurs de confusion dans la relation facteur pronostique-maladie	Analyse multivariée avec ajustement et éventuellement appariement sur les facteurs de confusion
Biais d'attrition	Liés aux perdus de vue et à leur exclusion de l'analyse	Limiter au maximum les perdus de vue Imputer les données manquantes

EVALUATION D'UN TEST DIAGNOSTIQUE

- Objectif : évaluer la **performance diagnostique et la reproductibilité d'un test**
- Etudes : **transversales ou de cohorte**
- Test de référence = **gold standard**
- Les 2 tests doivent être réalisés chez tous les patients et interprétés indépendamment l'un de l'autre
- Recommandations : **checklist STARD**

Paramètre	Définition	Calcul
Sensibilité	Probabilité d'avoir un test positif quand on est malade	$Se = VP / (VP + FN)$
Spécificité	Probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade	$Sp = VN / (VN + FP)$
VPP	Probabilité d'être malade si on a un test positif	$VPP = VP / (VP + FP)$
VPN	Probabilité de ne pas être malade quand on a un test négatif	$VPN = VN / (VN + FN)$
Rapport de vraisemblance positif	Rapport entre les probabilités d'avoir un test positif chez les malades et chez les non-malades	$RVP = Se / (1 - Sp)$
Rapport de vraisemblance négatif	Rapport entre les probabilités d'avoir un test négatif chez les malades et chez les non-malades	$RVN = (1 - Se) / Sp$

- Test très sensible => dépistage
- Test très spécifique => confirmation du diagnostic
- 1 test positif est RVP fois plus fréquent chez les malades que chez les non malades
- 1 test négatif est 1/RVN plus fréquent chez les non malades que chez les malades
- Plus RVP est élevé => confirmation diagnostic
- Plus RVN faible => éliminer diagnostic

Mesure de la fiabilité d'un test diagnostique

- Mesure de la concordance pour une variable binaire : **coefficient kappa** évalue le pourcentage de concordance entre deux évaluateurs prenant en compte la concordance due au hasard. -1 (désaccord total) -> +1 (accord total)
Si kappa entre 0,6 et 0,8 => « correct »
Si kappa > 0,8 => « bon »
- Mesure de la concordance d'une échelle quantitative continue : **coefficient de corrélation intraclasse** qui évalue la concordance entre deux variables quantitatives : accord inter-évaluateurs, accord intra-évaluateur ou concordance entre 2 examens
Possibilité également d'avoir recours à un diagramme de Blad et Altman`

Biais possibles :

Biais	Définition	Comment le limiter ?
Biais de spectre	Biais de sélection : les patients étudiés ne reflètent pas l'ensemble des patients concernés	La population de l'étude doit être proche de la population à laquelle seront appliqués les résultats de l'étude
Biais de vérification	Seuls les individus avec un test à l'étude positif ont le test de référence => surestime la performance diagnostique du test	Tous les individus doivent avoir les deux tests
Biais de classement	Evaluateur peut être influencé s'il sait quel est le résultat du premier test	les résultats du test à évaluer et du test de référence doivent être interprétés indépendamment l'un de l'autre

EVALUATION D'UNE INTERVENTION DE DEPISTAGE

Avantages du dépistage	Inconvénients du dépistage
- Diminution de la mortalité ou de la morbidité - Traitements moins lourds, plus efficaces - Réconfort des sujets négatifs	- Risque de fn (faux réconfort) - Risque de fp (stress) - Risques iatrogènes des tests diagnostiques et des traitements après dépistage - Allongement artificiel de la période de maladie

- Etudes : essai contrôlé randomisé
- Points à évaluer : qualité de la randomisation, critère de jugement principal, analyse en intention de dépister, interprétation des résultats (réduction absolue du risque, nombre de sujets à dépister pour éviter un événement)

Biais possibles :

Biais	Définition
Biais d'avance au diagnostic (lead time bias)	La découverte précoce du cancer augmente la durée de vie après diagnostic. Le dépistage est inefficace si les sujets n'ont pas une durée de survie globale augmentée mais se savent malades pendant plus longtemps.
Biais de sélection des formes lentes (length time bias)	Le dépistage trouve plus souvent les tumeurs à croissance lente que les tumeurs les plus agressives.
Surdiagnostic	Certaines tumeurs évoluent plus lentement que ne surviennent les autres maladies et ne se seraient jamais manifestées sans le dépistage.