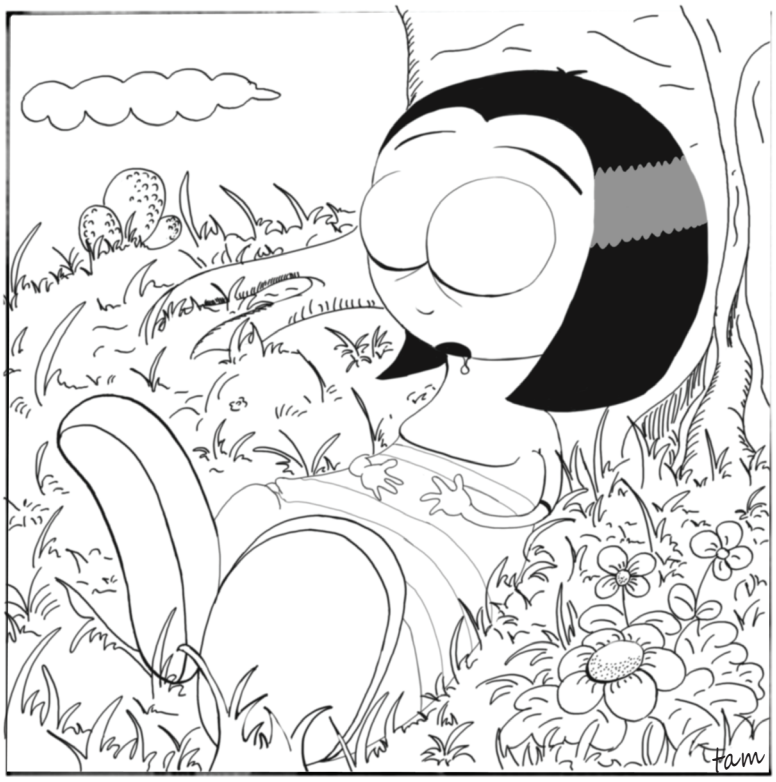
SECONDE ÉDITION

Reussir la LCA aux ECN

SALIM KANOUN



Illustré par Tam



post-ecn

Polycopié disponible en ligne : http://www.lca-ecn.info

Open Conf

Conférences solidaires

Les Conférences en ligne

Gratuites

Open Conf propose des conférences en ligne multimédia (explications audio ou vidéo) réalisées par des internes bénévoles et motivés par l'entraide intergénérationnelle

Vous trouverez –entre autres- des conférences de Lecture Critique d'Article

Et beaucoup d'autres choses…

http://www.open-conf.info

Préface

Quatre ans depuis la réalisation de mes premiers polycopiés pour le Tutorat Associatif Toulousain à destination des PCEM1, l'envie était trop forte pour la réalisation d'un dernier support d'entraide concernant la Lecture Critique d'Article.

Après avoir suscité l'inquiétude lors de son instauration, cette matière reste mal perçue auprès des étudiants. Elle est vue comme une matière où les connaissances à avoir sont trop floues et où la cotation à l'examen est trop ambiguë.

Il manque à cette discipline un ouvrage qui soit considéré comme une base de connaissance fiable en vue de l'examen.
Evidemment je n'ai nullement la prétention d'avoir réalisé un document qui ferait consensus, mais je voulais tenter, pour une dernière fois, l'expérience d'un polycopié fait par un étudiant et pour les étudiants qui vise à transmettre une vue synthétique et réfléchie de l'épreuve de LCA.

La seule particularité de la LCA réside dans le fait que les réponses attendues ne se trouveront pas dans les recommandations publiées par l'HAS. Il vous faudra bien comprendre un texte, en repérer les défauts et surtout faire travailler votre esprit critique.

L'esprit critique que vous devrez avoir n'a rien d'inné ou de divin. Dans l'esprit des étudiants souvent on retrouve l'idée que certains sont naturellement doués en LCA comme touchés par la grâce et qu'eux n'y arriveront jamais.

L'esprit critique dont vous devrez faire preuve n'est que l'aboutissement logique des connaissances et de la compréhension des méthodologies utilisées en recherche médicale. C'est l'objet de ce premier polycopié.

Un deuxième polycopié d'entrainement sera réalisé le plus vite possible.

Comme dans toute préparation à un examen, le meilleur moyen de réussir est de se tromper et de comprendre ses erreurs.

Ce polycopié est volontairement accessible gratuitement en ligne. C'est une question de solidarité et de conception de l'égalité des chances.

Ce polycopié est aussi pour moi une sorte d'hommage à cette matière sans laquelle je n'aurais jamais pu accéder à la spécialité que je souhaitais.

Lors de la réalisation de ce polycopié, ma grande difficulté aura été de trouver un plan cohérent. Chaque type d'étude a ses spécificités mais la diversité des articles de recherche est telle qu'une connaissance globale est indispensable.

Ainsi le plan que j'ai choisi fait qu'il y a inévitablement des redites, cela m'a permis d'insister sur les points qui posent habituellement problème. Ayez une lecture globale n'abandonnez pas à la première incompréhension le point sera probablement précisé plus loin.

Je conçois ce polycopié comme une première version qui devra s'enrichir d'autres étudiants qui voudront apporter leurs commentaires, leurs explications, leurs illustrations.

J'invite tous ceux et celles qui voudront améliorer cette réalisation à me contacter, ils auront toute mon aide et mes conseils (la seule condition étant que cette base de travail reste gratuite et accessible à tous).

Bon courage à tous les externes pour leur préparation à l'ECN

Salim Kanoun
TCEM3 Médecine Nucléaire -– Dijon
Master 1 Santé Publique
http://www.lca-ecn.info

Réussir la LCA aux ECN
seconde édition.

Un an et demi plus tard, une mise à jour de ce polycopié m'apparait opportune.
La réalisation de conférences de LCA à Dijon m'a permis de mieux cerner les difficultés des étudiants sur cette matière, la réalisation du Master 1 de Santé publique m'a aidé à préciser des éléments de ce polycopié pour ajouter clarté et précision à ce travail.

L'intérêt pour ce polycopié, téléchargé à plusieurs dizaines de milliers d'exemplaires, a rendu possible la réalisation d'un travail collaboratif où plusieurs étudiants ont exprimés leurs remarques et leurs attentes pour aboutir à cette nouvelle version.
Je tiens particulièrement à les remercier :

- Tamara Bednarek
- Lauriane Cipolat
- Sylvain Favelier

Avertissement copyright

Propriété intellectuelle
Le Contenu de ce document est protégé par les lois sur les droits d'auteur et/ou la propriété intellectuelle.
Toute utilisation non-autorisée du Contenu de Réussir la LCA à l'ECN peut constituer une violation de ces lois.
Sauf disposition explicite dans le présent document, aucune partie des informations et images du documents ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit et par quelque moyen que ce soit sans l'autorisation écrite préalable de son propriétaire.

adressez votre demande à: Salim.kanoun@gmail.com

Tous les droits de reproduction et de représentation des illustrations sont réservés et la propriété exclusive de Tamara Bednarek

Septembre 2012

A Sophie

dont les conseils et la mise en page auront été déterminants

A Cécile et Florent

pour m'avoir motivé à faire ce poly

A Djaouad

pour avoir corrigé l'orthographe de ce polycopié

A Tamara,

qui a mis son talent à disposition de tous
en réalisant cette présentation originale.

A ma famille

en France et en Tunisie

A la Tunisie et a son peuple

devenu révolutionnaire pendant la réalisation de ce polycopié

Partie 1 : Partie Connaissance

I – DIFFERENTS TYPES D'ARTICLES ET METHODOLOGIE

a) Schémas d'étude 10

Etude Observationnelle :

Epidémiologie Descriptive :

- Etude transversale
- Etude d'incidence

Epidémiologie Analytique

Prospective
Etude de Cohorte
Etude Exposé / non exposés
Etude rétrospective :

- Etude Cas témoin
- Cas des cohortes rétrospectives

Etude Interventionnelle
Evaluation d'une méthode diagnostique
Les méta analyses
Essai clinique

Les phases des essais cliniques

b) Méthodologie générale des articles 14

1. objectif
2. Critères d'inclusion et provenance des patients
3. La randomisation et comparabilité des groupes
4. Le calcul de sujet nécessaire et la puissance
5. Schéma expérimental
6. le suivi, le recueil des données, l'insu
7. Les critères évaluation primaires et secondaires
8. L'analyse statistique (p…)

B) L'ASPECT MEDICOLEGAL, ASPECTS ETHIQUES, RESPONSABILITE 18

Aspect médicolégal

Problèmes éthiques

Rôle Promoteur / investigateur

Problème de conflit d'intérêt.

C) LES STATISTIQUES 21

a) expression des résultats d'une étude

1. études épidémiologiques descriptives
2. études analytiques et essais cliniques
3. évaluation d'une méthode diagnostique

b) significativité statistique
c) Analyse unie variée ? multi variée ?
d) unilatéral? bilatéral ?
e) Différence entre association statistique et causalité

D) CRITÈRES D'ÉVALUATIONS 29

E) BIAIS ET COMMENT LES ÉVITER 30

Biais de confusion
Biais de sélection
Biais de Classement
Biais de mémorisation
De déclaration (ou d'information)
Biais de Mesure
Perdus de vue
Biais de publication

F) Critères de causalité (critère de Bradford HILL) 35

G) Le niveau de preuve 36

Partie 2 : Répondre à un sujet de LCA à l'ECN

A) Les éléments à repérer dès la 1ère lecture 38

B) Réaliser un résumé = une méthode fiable à tous les coups 41

C) Répondre aux questions : 43

Les questions de recopiage
Critiquer un article
Discuter de la validité
Population étudiée
Puissance statistique
Efficacité mis en évidence
Critère de jugement
Recherche des biais
Piège des critères secondaires
Piège de la stratification à posteriori
Validité externe
La nécessité de trancher

Cas des évaluations des procédures diagnostiques 47
Choix du gold standard
Interprétation des examens
Modification de la prise en charge
Impact sur la prise en charge

Partie Fiche : 50

A) Type d'article
B) Niveau de preuve (source HAS)
C) Critère causalité
D) Résumé type
E) Règle rédaction résumé CNCI
(source CNCI)

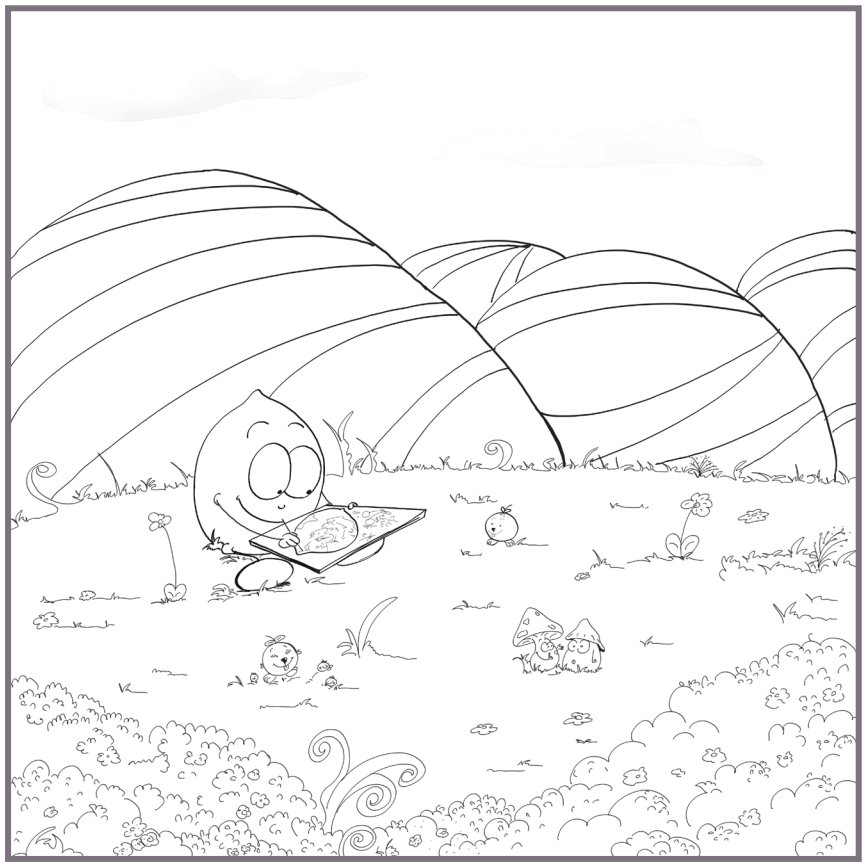
Liste des objectifs en LCA défini par le CNCI (source CNCI) 54

Aparté :

Médecine Nucléaire, tour d'horizon d'une spécialité trop peu connue. 62

Partie 1

Connaissances à avoir



Introduction

Un article



pour quoi faire ?

Les articles scientifiques sont réalisés pour informer la communauté scientifique (et en médecine les praticiens) des travaux effectués par différentes équipes.

Leurs objectifs peuvent être variés, à l'épreuve de LCA vous aurez à commenter un article original dont les buts principaux seront :

Décrire l'état de santé d'une population =
étude épidémiologique observationnelle descriptive

Identifier un facteur de risque d'une pathologie =
étude épidémiologique observationnelle analytique

Evaluer l'intérêt d'une prise en charge préventive ou curative sur une population =
étude interventionnelle

Evaluer l'efficacité d'un traitement =
les essais cliniques

Evaluer une méthode diagnostique

Il existe d'autres types d'articles que les articles originaux comme la publication d'un cas clinique, les revues générales (qui sont une synthèse des travaux réalisés autour d'un thème)…

1 - Différents types d'article et méthotologie

ARTICLE ORIGINAL

Etude épidémiologie

- Interventionnelle
- Observationnelle
  - Analytique
    - Pronotistique
    - Exposé / non exposés
    - Cohorte
    - Cas témoin
  - Descriptive
    - transversale
    - d'incidence
    - Enquête de pratique

Essai clinique

- phase 2/3/4
- analyse itt/ per protocol
- controlée/non controlée
- groupe parallèle / croisé (cross over)

Evaluation d'une méthode diagnostique

PRÉCISEZ

Uni ou multicentrique ?
Prospective ou rétrospective ?
Randomisé ou non ?
Aveugle ou non ?
simple / double / triple aveugle.

POUR LES ESSAIS CLINIQUES N'OUBLIEZ PAS :

La phase de l'essai :
2 ? 3 ? 4 ?

L'analyse réalisée :
en Intention de traiter ? Per Protocole ?

Le schéma expérimental :
Etude en groupes parallèles ? en cross over ?

Le qualificatif « contrôlé » :
« contre placebo » ou « contre traitement X »

Le type d'étude :
supériorité ou non inferiorité

Contrôlé
signifie qu'il existe un groupe « contrôle » qui vous sert de comparatif. Ça sera toujours le cas. Un essai clinique non contrôlé ne vaut rien… (étude avant/après… aucune validité scientifique).

IMRaD...

A) Schémas d'étude :

a/ Etude Observationnelle :

- Epidémiologie Descriptive :
  - Etude transversale

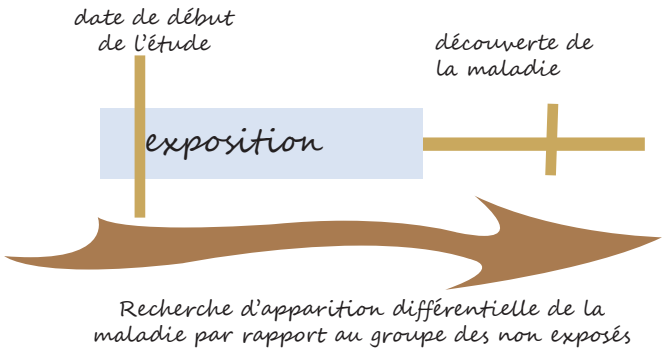
Le but étant de réaliser une description de l'état de santé d'une population, il y a un seul groupe étudié.
Le plus important étant que la population incluse soit représentative de la population étudiée.
Le recueil est ponctuel à un temps T (un jour, une semaine) il n'y a pas vraiment de suivi.

  - Etude d'incidence

Le but de cette étude est d'enregistrer les déclarations de maladie pendant une période.
Il n'y a qu'un groupe inclus.
La population étudiée doit être représentative de la maladie étudiée.
Si on veut calculer l'incidence de la grippe on choisira de réaliser l'étude dans des cabinets de médecine générale représentatifs de la population générale pendant la période hivernale.

- Epidémiologie Analytique :

Elles sont définies par des éléments évalués qui surviennent après l'inclusion.



Etude de Cohorte :

Un seul groupe est défini au début de l'étude et initialement sain.
Le suivi prospectif va enregistrer les pratiques des patients (exposition aux différents facteurs de risques) et l'apparition de maladies.

Etude Exposé / non exposés :

Deux groupes sont définis au début de l'étude :
- Un groupe qui est exposé à un facteur de risque.
- L'autre groupe ne l'étant pas.

- Rétrospective :

Elles sont définies par le fait que les éléments évalués sont survenus avant l'inclusion.

Etude Cas témoin :

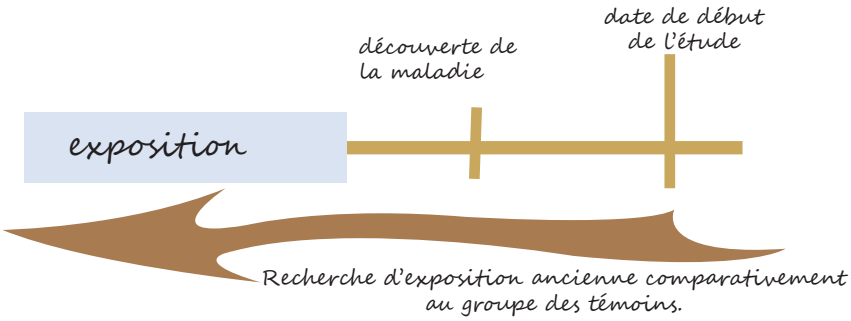
Deux groupes sont définis à partir de leur état de santé :
o Un groupe sera constitué des personnes atteintes de la maladie étudiée
o L'autre groupe sera constitué de personnes non atteintes de cette maladie

Cas des cohortes rétrospectives :

On inclut un type de patient (dans un seul groupe d'où la notion de cohorte) et on recherche des éléments dans le dossier ou dans l'historique du patient qui répondent à la question posée.
o Par exemple inclure tous les patient qui sont passés dans l'année 2009 en service de réa et chercher un lien entre une valeur biologique et mortalité….

Ce qui est surtout important de comprendre c'est qu'une cohorte signifie constituer un groupe.

Une cohorte peut être soit prospective soit rétrospective



Avantages VS inconvénients

	* Etudes prospectives type cohorte :	Etudes rétrospectives type cas témoins :
Avantages	respect de la temporalité (exposition avant déclaration de la maladie) permet le calcul du risque relatif meilleur niveau de preuve.	peu coûteuses plus courte à réaliser permet d'étudier de nombreux facteur de risques pas de perdus de vue seules réalisables pour les maladies rares (sinon il faudrait inclure bien trop de personnes pour voir apparaître des maladies rares dans une étude prospective)
Inconvénients	ne permet d'étudier qu'un nombre réduit de facteur de risque nécessité d'un suivi long et coûteux.	Niveau de preuve plus faible calcul d'un odds ratio et non d'un risque relatif- qui est une approximation du risque relatif..

b/ Etude interventionnelle :

Ce sont des études où on va appliquer un programme à une population.

Par exemple introduire une campagne anti-tabac sur une population et mesurer son impact en termes de consommation et de mortalité…

c/ Evaluation d'une méthode diagnostique : (cf. se/spe)

Ce sont des études qui visent à déterminer les caractéristiques d'un examen complémentaire : calcul de la :

- sensibilité
- spécificité
- valeur prédictive positive
- valeur prédictive négative

On va sélectionner une population chez qui on va effectuer le test à l'étude et le test de référence (le gold standard).

Par exemple si on veut évaluer l'efficacité de la troponine pour le diagnostic d'IDM on pourra comparer le taux de troponine au résultat d'une coronographie qui sera réalisée à tous les patients inclus ; la coronographie étant considérée comme le gold standard.

Pour bien évaluer votre examen il faut bien veiller à avoir un bon gold standard de référence.

d/ Méta analyses :

Ce sont des études qui reprennent les résultats d'autres études déjà réalisées qui avaient le même objectif. Ainsi on constitue une population plus grande en regroupant les différentes études faites dans le monde.

Il y a évidemment des biais possibles, le suivi n'est pas toujours le même et il existe un biais dit de publication (les études qui ont montré une différence significative ont plus de chance d'être publiées dans une revue que celles qui n'ont rien montré…

Néanmoins une méta analyse bien faîte a un bon niveau de preuve (considéré comme niveau 1 ; cf. niveau de preuve) car les effectifs rassemblés peuvent devenir très importants et inatteignables sur une seule étude.

Les méta analyses ne figurent pas dans les types d'études au programme de l'ECN mais il faut en connaître les principes car ces études peuvent être citées dans la partie discussion.

e/ Essai clinique:

C'est une étude qui vise à comparer l'efficacité de 2 molécules ou deux stratégies thérapeutiques (un nouveau traitement qui peut être comparé soit au placebo soit au traitement considéré comme référence jusqu'alors).

La méthodologie des essais clinique est décrite ci-dessous.

B) Méthodologie générale des articles originaux

Introduction

Dans cette partie l'auteur pose l'ojectif de son article

Matériel et méthode

a / Critères d'inclusion :

C'est la définition de la population que l'on étudie. Ces critères doivent être précis et cohérents.
Les conclusions tirées de l'étude ne pourront s'appliquer qu'à la population étudiée :

- Si vous voulez étudier la prévalence d'une maladie dans la population générale, il faut que votre population soit représentative de la population générale.

- Si vous voulez étudier l'efficacité d'un traitement sur l'asthme que vous pensez utile pour toutes les sévérités d'asthme, il vous faut une population où toutes les sévérités sont représentées.

- Si en revanche vous voulez évaluer un traitement de 2ème intention chez des asthmes résistants, il vous faut sélectionner une population en échec thérapeutique des traitements usuellement administrés dans l'asthme en 1ere intention.

Les critères d'inclusions sont fondamentaux, n'oubliez jamais que votre étude n'est valable que pour la population que vous avez étudiée !

b/ La randomisation:

Randomiser = faire intervenir le hasard dans la constitution des groupes.

Elle est surtout utile pour les essais cliniques, moins utilisée dans les études épidémiologiques.

Elle doit être réalisée dès le début de l'étude, dès l'inclusion des patients et doit être réalisée par une personne externe (et centralisée si étude multicentrique) afin de préserver l'insu.

Elle doit être faite par un logiciel informatique ou via les des tables de hasard (les autres randomisations ne sont pas correctes).

Pour vérifier la qualité de la randomisation :

Les groupes constitués doivent être de même taille. Il n'y a pas de raison d'avoir 2 groupes de taille différente si on tire au sort chaque patient entre 2 groupes. Sauf si on choisit dès le début de constituer deux groupes de taille différente (par exemple 2 fois plus de patient dans le groupe traitement que dans le groupe placébo), dans ce cas cela est prévu avant la randomisation et les groupe constitués doivent respecter ce ratio.

Une analyse des caractéristiques des patients de chaque groupe est souvent réalisée pour chaque caractéristique (par exemple l'âge, le poids, les co-morbidités…)

Ici par contre ce qu'on recherche c'est un résultat non significatif ($p>0.05$) :

Si il existe une différence significative pour une caractéristique entre les deux groupes, gardez la à l'esprit et jugez ses conséquences :
Si vous étudiez la mortalité par infarctus et que vos deux groupes sont significativement différents sur l'âge (50 ans vs 60 ans de moyenne) c'est un potentiel biais important.

Si dans cette même étude les groupes ne varient que sur les antécédents de chirurgie dans l'enfance, ce n'est pas majeur, cette différence n'apparait pas comme susceptible d'introduire un biais.…

c/ Calcul des sujets nécessaires :

Etape fondamentale, c'est ce qui détermine la puissance de votre étude.
La puissance est la probabilité de conclure à une différence qui existe réellement.
Plus il y a de personnes inclues dans une étude, plus l'étude sera dite de forte puissance.

Dans une étude il y a deux risques :

Le risque de 1ère espèce ou risque alpha =

c'est le risque de mettre en évidence une différence qui n'existe pas.
Autrement dit vous allez déclarer le médicament A plus efficace que le traitement B alors que ce n'est pas le cas.

Le risque de 2ème espèce ou le risque bêta =

c'est le risque de ne pas mettre en évidence une différence qui existe.
Autrement dit dire que A n'est pas supérieur à B alors que c'est le cas.

La Puissance correspond à 1-béta :

Imaginons que le traitement A est plus efficace que le traitement B. Si vous réalisez une étude avec un risque béta de 10%, vous avez 10% de « risque » de ne pas voir cette supériorité.
Votre puissance est de 1-0.1 = 0.9 soit 90% de chance de mettre en évidence cette efficacité.

Comment fixer ces risques ?

- Pour le risque Alfa :
Il existe un consensus fixé à 5 %, qui constitue un risque qui est toléré de manière usuelle.

- Pour le risque Béta :
il n'y a pas de seuil consensuel, dans l'idéal il devrait être fixé à 5% mais c'est souvent 10% (voire plus) car vouloir un risque béta trop faible conduit à devoir inclure un nombre très importants de patients.

En pratique ?
Avant de réaliser une étude on fixe les risques que l'on prend (par exemple alfa = 5 et béta = 10%) et on choisit une hypothèse d'efficacité.

A partir de ces données le statisticien calcule le Nombre de Sujet Nécessaire pour cette étude.

Hypothèse d'efficacité ?
Le nombre de sujets nécessaires dépend de l'effet que vous voulez mettre en évidence :

Si votre traitement A et vraiment plus efficace que le traitement B vous allez pouvoir mettre en évidence cette différence avec de petits effectifs.

Par exemple :
si vous comparez l'efficacité de la chirurgie par rapport à un traitement homéopathique dans l'appendicite il ne vous faudra pas énormément de personnes pour montrer que dans un cas les patients survivent tous et dans l'autre non.

Si votre traitement A est à peine plus efficace que le traitement B alors il vous faudra beaucoup plus de personnes incluses pour mettre en évidence cette différence.

C'est assez simple à comprendre plus la différence est faible plus le hasard viendra interférer dans vos résultats … le seuls moyen de réduire le facteur hasard c'est d'augmenter la puissance…

Le calcul des sujets nécessaires est donc effectué sur la base d'une hypothèse (cf. partie statistique).

Cette réflexion est également valable pour les études épidémiologiques analytiques :

plus le facteur de risque que vous voulez mettre en évidence est faible, plus il vous faudra de personnes incluses pour le mettre en évidence. En théorie il est donc en impossible d'affirmer qu'une association n'existe pas.
Imaginons que vous réalisiez une cohorte de 100 000 personnes dans laquelle vous ne retrouvez pas d'association entre téléphone portable et cancer cérébraux.
On pourra toujours vous répondre que l'association existe, qu'elle n'a pas été mise en évidence mais qu'avec 500 000 personnes cette association serait apparue.

Il faut savoir raison garder, les associations qui n'apparaissent pas sur de grands effectifs, si elles existent, sont des associations faibles et donc peu significative en terme de bénéfice clinique, de santé publique…

d / Schéma expérimental :

Il en existe 2 principaux :
En groupes parallèles :

Le groupe 1 prend le traitement A et le groupe 2 prend le traitement B pendant toute la durée de l'étude.

En groupes croisés (ou cross over) :

Le groupe 1 prend le traitement A pendant 1 mois puis le traitement B pendant 1 mois (et le groupe 2 fait l'inverse il commence par le traitement B puis prend le traitement A).

il y a souvent une période sans prise de traitement entre les 2 (le temps que le traitement administré ne soit plus efficace pour éviter une superposition des effets).

Avantages :
- Nécessite moins de personnes à inclure
- La comparabilité est renforcée vu que chaque patient va à un moment faire partie du groupe contrôle.

Inconvénients :
- N'est valable que si la maladie est stable dans le temps (asthme, migraine…).
Si votre maladie est évolutive (infection, cancer) l'histoire de la maladie va être modifiée : ceux qui commenceront par le traitement le plus efficace vont probablement avoir une maladie moins grave au moment du passage au groupe contrôle….

e/ Le suivi, le recueil des données, l'insu :

Le recueil des données doit porter sur des données pertinentes et conformes à l'objectif annoncé.
Si l'étude est multicentrique ou réalisée par différents investigateurs, le recueil doit être standardisé, par exemple par un questionnaire identique (cf. biais d'information)

Il pose le problème de l'insu :

Dans l'idéal le recueil doit s'effectuer sans qu'on sache quel traitement reçoit le patient (si on sait que le patient bénéficie du nouveau traitement on va avoir plutôt tendance à chercher une amélioration lors de l'interrogatoire ou d'un examen clinique … ce qui faussera les résultats).

L'insu doit être double voire triple :

Double insu signifie que ni le patient ni le praticien ne sait dans quel groupe de l'étude il est affecté.
Le triple insu signifie que ni le patient, ni le praticien, ni le statisticien ne connaissent le groupe d'affectation.

L'insu est parfois difficile à obtenir :

Quand les traitements à l'étude sont d'administration différente (par ex. injectable et per os) il faut utiliser la méthode du double placebo :
chaque patient recevra un traitement per os ET une injection.

Par exemple si le traitement A est injectable et B est per os :

- Un groupe aura une injection du produit A et un placebo per os.
- L'autre groupe aura une injection d'un placebo et le traitement B per os.

Parfois les médicaments administrés ont des effets indésirables fréquents et facilement repérables.
Si vous voulez faire une étude avec de la rifampicine, si le suivi est clinique, un praticien va vite remarquer que certains patients ont les larmes colorées et d'autres non …

L'insu est parfois impossible à obtenir :

Dans les techniques chirurgicales le patient va porter des cicatrices et des drains…

L'insu est un élément important pour le niveau de preuve d'un article, quand il est possible évidemment…

Petit point de vocabulaire quand il n'y a pas d'insu on parle d'étude «ouverte».

f/ Les critères de jugement :

C'est le critère qui est étudié lors d'une étude sur lequel on va calculer un résultat.
Ils doivent être bien définis et adaptés à l'objectif énoncé.

Il y en a habituellement 2 types :

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.

Si on trouve une différence significative sur un critère secondaire, on ne pourra pas tirer de conclusion mais ça sera à étudier ultérieure avec une méthodologie adaptée.

On ne peut pas conclure sur des critères secondaires.

Attention aux études qui auront de trop nombreux critères secondaires (plus de dix) et qui voudront vous faire croire à une différence d'efficacité à partir de l'un d'entre eux.

Critère secondaire significatif = Hypothèse à explorer : Aucune conclusion définitive possible !

Souvent ces critères secondaires sont des éléments qui viennent conforter votre réflexion.

par exemple :
un traitement contre le cancer de la prostate métastatique avec une réduction de la mortalité sur un critère principal et une réduction du PSA sur un critère secondaire suggère une efficacité via une réduction de la masse/activité tumorale (ce qui parait assez concordant).

Résultats :

C'est la partie ou les résultats sont communiqués.

Les résultats doivent avoir subi un test statistique avec un calcul du «p» et/ou de l'intervalle de confiance.

Attention aux résultats qui n'ont pas eu de test statistique du genre :
« Dans le groupe A 60 % des patient ont perdu 3Kg contre 20 % pour le groupe B »
=> Sans test statistiques vous ne pouvez pas savoir si cette différence est significative ou non.

Si il y avait très peu de patients dans le groupe A cette différence peut être due au hasard.

Pour pouvoir comparer des résultats il faut systématiquement réaliser un test statistique qui vous dira si l'association est une véritable association statistique ou non (Valeur du p et Intervalle de Confiance).

Les phases des essais cliniques

A la question quel est le type d'article, si vous être sur un essai clinique précisez toujours la phase !

Essai clinique de phase 0 = étude pré clinique

C'est l'étude d'un médicament sur l'animal.
Le but est de rechercher des éléments de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, de toxicité…
Peu probable qu'on vous demande de commenter ce type d'article…

Essai clinique de phase 1

C'est l'étude du médicament sur l'homme volontaire sain.

Le but est de rechercher des éléments de pharmacocinétique (absorption, diffusion…),
de noter des problèmes de toxicité /d'effet indésirable.
(notamment comparer les résultats avec ce qui a été fait chez l'animal en phase 0)

Le nombre de sujets inclus est souvent faible (quelques dizaines).

Les traitements agressifs comme les chimiothérapies n'ont pas de phase 1.
(ce n'est pas éthique d'administrer une chimiothérapie chez une personne saine !)

Essai clinique de phase 2

C'est la première administration chez la personne malade.
Le but est de déterminer la dose efficace qui sera étudiée en phase 3.
Il y a quelques centaines d'inclus.

Essai clinique de phase 3

C'est l'étude du médicament sur l'homme malade.

Ces études doivent être sur de larges échantillons de personnes (jusqu'à plusieurs milliers),
souvent en multicentrique

Le but est de déterminer l'efficacité
(souvent comparativement à un placebo ou un traitement de référence)
et de surveiller les effets indésirables.

C'est le type d'article qui sera le plus souvent à commenter,
ce type d'article débouche sur l'utilisation pratique clinique du médicament si les études sont favorables.

Essai clinique de phase 4 = Pharmacovigilance

A ce stade le médicament a déjà reçu l'AMM et est donc commercialisé.

Ces études concernent souvent la iatrogénie
(et peuvent s'appuyer sur les notifications spontanées des praticiens)

C'est au moins aussi important que la phase 3 (cf. affaire du MEDIATOR en 2010…)

Petit aparté :
ce n'est pas parce qu'un médicament a une AMM qu'il est plus efficace que les molécules qui existaient avant. Si vous cherchez un élément institutionnel qui reflète le progrès thérapeutique il vous faut vous intéresser à l'**ASMR** (Amélioration du Service Médical Rendu) qui est évaluée par la commission de transparence qui va du niveau 1 : progrès thérapeutique majeur, à 5 : absence d'amélioration.

II — Aspect médicolégal, Problèmes éthiques, Responsabilité

A) Aspect médicolégal

Avant toute étude des autorisations sont nécessaires, elles sont obligatoires et prévues par la loi :

L'avis du **comité de protection des personnes** :
il juge du caractère éthique de la recherche.

Autorisation de l'**Afssaps**
si utilisation d'un médicament.

Autorisation de la **CNIL**
si utilisation de données informatisées.

La CNIL prend avis du CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé) qui gère les problématiques des données dans le secteur de la santé. (mais au final c'est la même autorisation).

Accord éclairé de chaque personne incluse :

- Les personnes doivent être informées du but et des risques encourus même minimes.
- Le consentement est écrit.
- Le consentement est révocable à tout moment.

(le patient doit savoir qu'il peut partir dès qu'il le souhaite, il n'a aucun engagement de durée).

L'absence d'un de ces éléments est une faute grave avec des sanctions qui peuvent être pénales.

Pour les études épidémiologiques non interventionnelles (où il s'agit souvent d'aller fouiller dans les dossiers médicaux l'histoire de la prise en charge) le principe est celui de la non opposition. Il n'est pas nécessaire d'avoir le consentement écrit des patients mais il faut vérifier que le patient n'a pas exprimé son opposition à ce type de recherche (vérifier dans le dossier médical…).

B) Aspect éthique

Sans rentrer dans un exposé philosophique, les règles éthiques ne sont pas clairement définies et font appel à l'appréciation de chacun d'où l'utilité des Comités de Protection des Personnes (CPP) qui jugent, au cas par cas, la validité éthique d'un protocole de recherche.

Lors de l'examen on pourra vous demander de discuter du caractère éthique d'un article.

Il n'y a pas de définition consensuelle de l'éthique souvent décrite comme ayant rapport à la morale. Une citation d'un poète égyptien me parait intéressante pour la LCA « l'argument de la raison ne suffit pas pour adopter une éthique. Il faut aussi l'adhésion du coeur ».

Concrètement il faut comprendre que certaines choses ne sont pas possibles :

- Tester des chimiothérapies anticancéreuses chez des sujets sains (la toxicité est bien trop grande) ; de fait il n'existe pas de phase 1 pour ces molécules.
(en fait y a des phase 1 en cancéro mais c'est fait sur des patient malade ou en rémission (c'est un peu compliqué je vais pas rentrer dans le détail).

- Ne pas proposer un traitement efficace sur une maladie grave même pour un groupe contrôle.

Par exemple, si vous voulez tester un antidiabétique vous ne pouvez le faire contre placebo seul.
Ce n'est pas éthique d'imposer à des diabétique de ne pas se traiter et donc de laisser déséquilibrer leur diabète jusqu'à finir en acidocétose ou en coma hyperosmolaire…Le groupe contrôle devra être le traitement habituellement donné aux diabétiques.

- Faire subir des examens trop risqués aux patients (contrôles scannographiques multiples chez des patients jeunes avec tous les soucis de radioprotection qui se posent…).

A l'ECN 2010 la question 5 rejoignait un problème éthique :
On demandait de discuter de l'arrêt prématuré d'un essai clinique d'un anti hypertenseur contre placebo.

Les analyses intermédiaires sont effectivement utiles. Si la différence apparaît nettement significative avant la date prévu de fin d'étude, il n'y a pas lieu de continuer à laisser un groupe sous placebo alors qu'on a déjà prouvé la supériorité du traitement à l'essai et ce d'autant que la maladie est potentiellement mortelle !
Il fallait évidemment approuver cette démarche et ce d'autant que cette éventualité était prévue par les auteurs dès le début de l'article.

(Vous noterez que d'après les grilles sur BECOOL c'était la question qui valait le plus de point ; je ne serais pas surpris de voir d'autres questions de ce type dans les prochains ECN…)

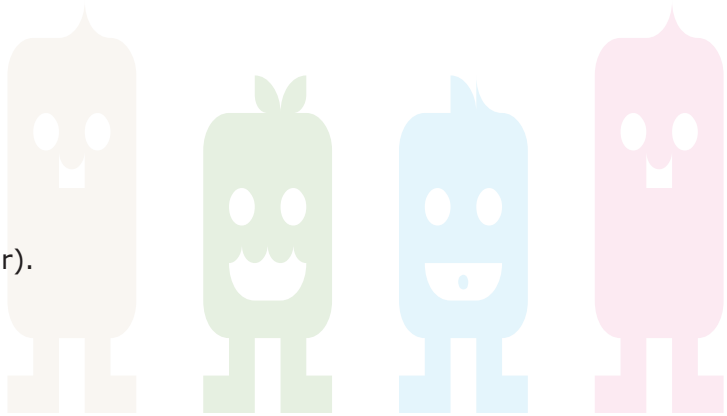
C) Responsabilité :

Rôle Promoteur / investigateur

C'est une question de cours qu'il faut savoir (a priori peu probable de sortir mais ne prenez pas de risque inutile)

Promoteur :

- Prend l'initiative de la recherche.
- Définit le protocole.
- Finance le projet de recherche.
- Recueille les autorisations obligatoires.
- Contracte une assurance (obligatoire).
- Nomme l'investigateur (ou les investigateur).



L'investigateur (ou les investigateurs) :

- Définit le protocole
- Inclus les patients après avoir recueilli les consentements.
- Réalise le suivi.
- Produit les résultats de l'étude.

D) Notion de conflit d'intéret

La personne qui réalise ou finance l'étude ne doit pas avoir d'intérêt personnel (notamment financier) sur le sujet qu'il étudie.

Parfois vous verrez une phrase dans les articles où les auteurs « déclarent l'absence de conflit d'intérêt ».

Le problème se pose souvent pour les labos qui financent les recherches qui sont faîtes autour de leurs médicaments :
Si vous voyez que le promoteur d'un essai clinique est un labo pharmaceutique ne soyez pas extrémiste ; ça ne fait pas de l'article un mauvais article en soi.
En revanche cela doit vous mettre « la puce à l'oreille » et vous inciter à bien vérifier la méthodologie de l'article et la significativité des résultats.

L'artifice le plus fréquent est souvent linguistique du genre « la baisse tensionelle avec le traitement A est 200% celle du traitement B ».

La réalité c'est que si votre traitement B fait baisser la tension de 0.5mmHg contre placebo, votre traitement A fait donc baisser de 1mmHg contre placebo… autant dire inefficace.

Toujours garder à l'esprit à quoi on compare un nouveau traitement et si la comparaison est pertinente.

Si l'article est bien mené n'en faites pas un blocage, même si le promoteur est un labo, le (les) investigateur(s) ont pour rôle de rester indépendants (et parfois l'honnêteté existe…).

III — Les Statistique en LCA

La maîtrise des outils statistiques
est souvent perçue comme floue d'après des étudiants.

Pourtant les connaissances requises sont rudimentaires et assez simples à maîtriser.

Il ne faut jamais se perdre
dans des considérations mathématiques pour la lecture critique d'articles.

L'objectif de ce chapitre
est d'avoir les connaissances nécessaires et suffisantes à la critique d'article.

A) L'expression des résultats des études :

a / Pour les études épidémiologiques descriptives:

L'incidence :
nombre d'évènements survenus en une unité de temps pour une population donnée.

Par exemple :
100 morts/an sur une étude portant sur des tabagiques ou 10 contaminations / an par le VIH sur une population étudiée etc..

Nb : Pour être plus précis l'incidence est exprimée en personne-années.
Par exemple si vous avez 10 cas en 10 ans chez 100 personnes, l'incidence est de 10 pour 10*100 = 1000 personnes.années (ne soyez pas étonnés de voir cette expression)

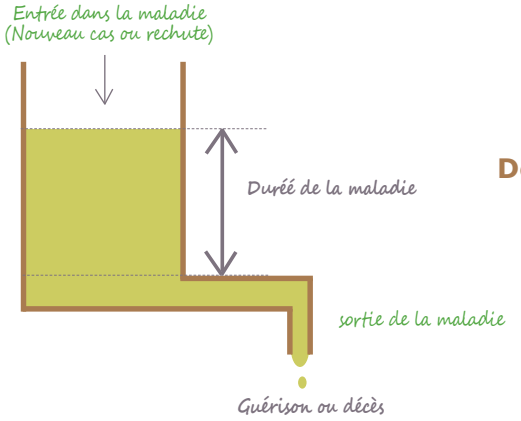
La prévalence :
nombre de personnes concernées par un pathogène à un instant T sur une population cible.

Par exemple :
50% des 15-25ans sont fumeurs ;
20 % des français sont porteurs du virus HSV…

A noter :
la prévalence dépend donc de l'incidence :
plus il y aura de nouveaux cas, plus il y aura de personnes malades,

mais aussi de la durée de la maladie :
par exemple, la prévalence de la pyélonéphrite sera faible car c'est une maladie systématiquement traitée et guérie.
A l'inverse l'infection à VIH n'étant pas curable, la prévalence de l'infection ne diminuera jamais à moins que le nombre de nouvelles infections devienne inférieur au nombre de personnes porteuses du virus qui décèdent.

La prévalence peut se représenter comme un bidon percé :
Ce bidon est rempli par le nombre de patients qui tombent malade (l'incidence) et est vidé par les sorties de la maladie (décès ou guérison)…



Débit d'entrée = incidence

volume = prévalence

D'autres paramètres sont étudiés en épidémiologie descriptive et sont à mon sens moins importants (mais à avoir appris au moins une fois tout de même) :

Taux d'attaque :
c'est une incidence cumulée sur une période courte
(X contaminations / semaine lors d'une épidémie de grippe)

Taux de mortalité :
nombre de décès par période (X morts par an)

Létalité :
probabilité de décéder d'une maladie.
par exemple : 40% mortalité pour l'IDM.

Espérance de vie :
c'est le nombre d'années en moyenne restant à vivre
(elle peut être calculée à la naissance : 84 ans pour les femmes en 2007 où pour un autre âge).

Les indices :
rapport de 2 ensembles différents.
Par exemple : indice de fécondité : 2 enfants /femme en France.

b/ Pour les études analytiques et les essais cliniques:

Les études analytiques et les essais cliniques expriment bien souvent les résultats en Risque Relatif (RR) ou en Odds Ratio (OR qui peut être également appelé « rapport de côte »).

Le risque relatif :

C'est le rapport de deux incidences.
Le risque relatif est donc **un nombre sans dimension.**
Il est **toujours compris entre 0 et l'infini.** (ne peut pas être négatif)

Pour calculer un risque relatif pour un facteur «A» :

$$RR = \frac{\text{Incidence du groupe exposé au facteur a}}{\text{Incidence du groupe non exposé au facteur a}}$$

Si l'on cherche l'influence d'un facteur A sur la mortalité :
Si RR < 1 : c'est un facteur protecteur
(exemple: un régime riche en fibre sur le cancer du côlon)

Si RR = 1 : c'est un facteur n'ayant aucun lien
(exemple: le lait n'augmente ni ne diminue le risque de cancer)

Si RR> 1 : c'est un facteur de risque
(Tabac et cancer du poumon)

Attention !
Le risque relatif est une donnée idéale mais elle ne peut être calculée que dans le cadre d'une étude de cohorte.
(les études cas témoin ne vous permettent en aucun cas de calculer un risque relatif, ça sera un odds ratio qui est une aproximation deu risque relatif).

L'odds ratio (ou rapport de cote) :

C'est une approximation du risque relatif :

Facteur protecteur si < 1
Facteur de risque si >1

C'est l'expression par excellence du résultat d'une étude cas/témoins.

Son calcul est un peu barbare :

$$OR = \frac{\dfrac{\text{Incidence si exposé au facteur a}}{\text{Incidence si non exposé au facteur a}} \text{ chez les cas}}{\dfrac{\text{Incidence si exposé au facteur a}}{\text{Incidence si non exposé au facteur a}} \text{ chez les témoins}}$$

Ce qu'il faut savoir en revanche :

C'est l'expression du résultat dans une étude cas témoin.

L'odds ratio est une bonne approximation du risque relatif si l'évènement étudié en cas-temoin est rare.

Si une analyse statistique multifactorielle est réalisée elle ne peut donner qu'un résultat en OR.

Attention des OR peuvent donc se retrouver dans une étude de cohorte.
Dans ce cas, ne soyez pas perdu pour ça.

Cas des valeurs quantitatives :

Parfois une étude aura pour objectif de calculer la variation d'une valeur numérique.
Pour comparer ces valeurs numériques, les résultats sont exprimés sous forme d'une différence (différence de poids, différence d'une valeur biologique).

La seule nuance est que la valeur neutre est le zéro et donc qu'il peut y avoir des valeurs négatives.

exemple :
variation de l'HBA1C = - 2
avec un intervalle de confiance [-3 ;-0.5]
Si l'intervalle de confiance comprend la valeur zéro alors le résultat n'est pas significatif.

Notez que souvent les études qui se baseront sur des résultats quantitatifs concerneront peut être des critères intermédiaires (biologiques, imagerie…) et donc d'un intérêt à bien critiquer (cf. critère de jugement).

c / Pour les études d'évaluation d'une méthode diagnostique:

Ce sont des **termes à connaître parfaitement** et à savoir manier.
Ces notions pourront vous être demandées dans un article d'évaluation d'une procédure diagnostique.

En pré requis il faut bien comprendre qu'aucun test n'est fiable à 100% il y a toujours des faux positifs et des faux négatifs…

La sensibilité (Se)
C'est la probabilité d'avoir un test positif quand on est malade.

La spécificité (Spe)
C'est la probabilité d'avoir un test négatif quand on est sain.

La Valeur prédictive positive (VPP)
C'est la probabilité d'être malade quand le test est positif.

La Valeur prédictive négative (VPN)
C'est la probabilité d'être sain quand le test est négatif.

La réalisation d'un tableau de contingence:

C'est majeur il y a deux présentations possibles, choisissez celle qui vous convient le mieux et apprenez à la réaliser.

Présentation 1 :

	Test positif	Test négatif	
Maladie +	A (VP)	B (FN)	
Maladie -	C (FP)	D (VN)	
Total			T

Présentation 2

	Maladie +	Maladie -	
Test positif	A' (VP)	B' (FP)	
Test négatif	C'(FN)	D'(VN)	
Total			T'

(VP = vrais positifs ; VN = vrais négatifs ; FP = faux positifs ; FN = faux négatifs)

NB : les valeurs doivent être des nombres entiers d'individus (pas de pourcentage…)

$$Se = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{A}{A+B} = \frac{A'}{A'+C'}$$

$$Spé = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{D}{C+D} = \frac{D'}{B'+D'}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP+FP} = \frac{A}{A+C} = \frac{A'}{A'+B'}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN+FN} = \frac{D}{B+D} = \frac{D'}{C'+D'}$$

$$\text{Efficacité diagnostique} = \frac{VP+VN}{\text{total}} = \frac{A+D}{T} = \frac{A'+D'}{T'}$$

Comment calculer ?
Attention !!!
Il est très facile de s'embrouiller les idées (et ça vient de m'arriver en écrivant ce poly). Les définitions doivent être comprises et connues par coeur (ça sera votre base solide si, pris par le stress, vous vous mélangez tout).
Il vous faut choisir votre méthode pour le tableau de contingence et vos calculs (certain préfèrent raisonner en faux positifs etc. ; d'autre sont plus graphiques…)
Peu importe la manière que vous préférez mais choisissez une seule méthode et entraînez-vous toujours avec cette méthode. C'est fondamental sinon bonjour les confusions !

Que faut-il savoir de ces valeurs ?

Seules la Sensibilité et la Spécificité sont des valeurs intrinsèques d'un test diagnostique pour un même seuil de positivité (cf. infra).

La Se et la Spe seront toujours la même quelque soit la population étudiée.

La VPP et la VPN varient en fonction de la prévalence de la maladie

Si la maladie est très fréquente la VPP augmente (et la VPN diminue)
Si la maladie est très rare la VPN augmente (et la VPP diminue)

Ex.: C'est assez facile à comprendre si vous choisissez de doser la glycémie à jeun chez une population composée uniquement de diabétiques :
- Que votre test soit positif ou non la probabilité d'être malade est de 100 % (VPP=100%)
- La probabilité d'être sain sera de 0% dans tous les cas (VPN=0%)

A Quoi ça sert ?

Si le test est à visée de dépistage, il faut qu'il ait une bonne sensibilité.
Le but est de ne pas omettre des patients qui sont malades, on acceptera des faux positifs qui seront corrigés lors du test diagnostique (par exemple les D dimères dans le diagnostic d'embolie pulmonaire)

Ceci dit, dans certaines situations les faux positifs peuvent entrainer des conséquences lourdes (psychologiques, indication d'examens complémentaires invasifs, coût) rendant la spécificité du test également importante.

Si le test est très spécifique il a l'avantage de poser le diagnostic en cas de positivité.
En revanche si sa sensibilité est faible, un test négatif n'exclut pas le diagnostic (par exemple signe de Kernig dans la méningite).

Si pour une population cible on retrouve une très forte VPP, alors ce test peut présenter un intérêt de dépistage dans cette population (souvenez-vous la VPP varie en fonction de la prévalence !)

Les autres indicateurs de l'efficacité d'un test diagnostic :

Le rapport de vraisemblance positif = Se/(1-spe)
Il varie entre 0 et l'infini, il mesure l'augmentation de la probabilité d'être malade quand le test est positif

* Il est intéressant pour des valeurs élevées (>5)

* Un RVP à 10, indique qu'un test positif rend le diagnostic 10 fois plus probable qu'initialement

Le rapport de vraisemblance négatif = (1-se)/spé
Il mesure la diminution de la probabilité d'être malade quand le test est négatif.
Il est intéressant pour les valeurs faibles (<0.2)
Un RVN à 0.1 indique qu'un test négatif rend le diagnostic 10 fois moins probable qu'initialement.

L'indice de Youden = Se + (spé-1)
Il varie entre -1 (Se et spé = 0, pas d'intérêt diagnostic) à +1 (Se et spé = 100%)

Nb : Vous serez moins souvent confronté aux RVP, RVN et Youden (les plus importants à connaitre sont : Se, Spé, VPP, VPN) mais ils sont quand même à connaitre (ils peuvent toujours faire l'objet d'une question…)

Importance du seuil dans un test diagnostique :

Certaines études auront pour objectif de déterminer le seuil idéal pour une procédure diagnostique.

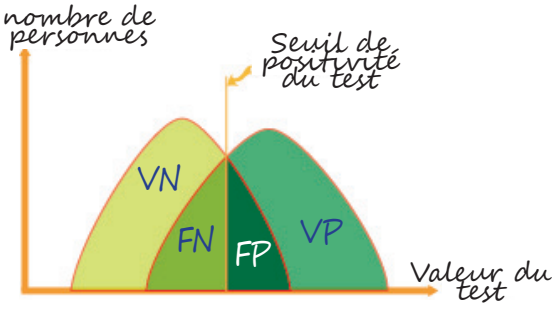
Par exemple : le seuil de positivité des D-Dimères faut-il mieux le fixer à 500 ? 400 ? 900 ?
La sensibilité et la spécificité varient si on change le seuil d'un examen de dépistage (mais pour un seuil défini Se et Spe seront les mêmes pour tous les patients que vous soumettrez à ce test diagnostique)
'est assez facile à comprendre prenons l'exemple de la glycémie :

Si on choisit le seuil de détection du diabète à 5g/litre : on peut facilement comprendre que tous ceux qui auront un test positif donc >5g/l seront tous des vrais diabétiques
La spécificité sera donc énorme.
La sensibilité sera en revanche faible car des patients qui auront 2g de glycémie seront dit négatifs alors qu'ils seront tout de même diabétiques…

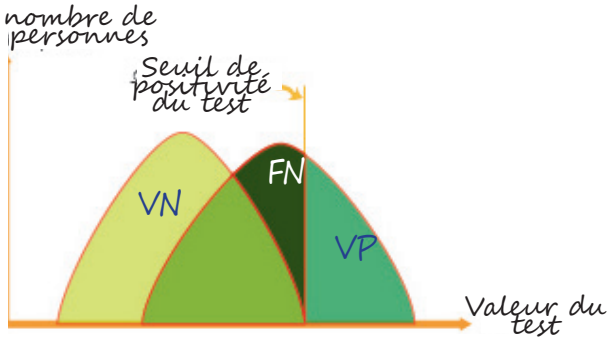
Inversement si on choisit le seuil à 1.00g/L :
La sensibilité sera énorme car, à moins de faire une hypoglycémie le jour du dosage, tout le monde sera considéré comme positif (donc tous les vrais diabétiques auront un test positif)
La spécificité sera médiocre car la grande majorité des personnes ayant des glycémies entre 1.0 et 1.2g auront un test positif mais ne seront pas diabétiques pour autant …

Toute la difficulté d'un test est de trouver le seuil où la sensibilité et la spécificité seront les plus fortes possibles.

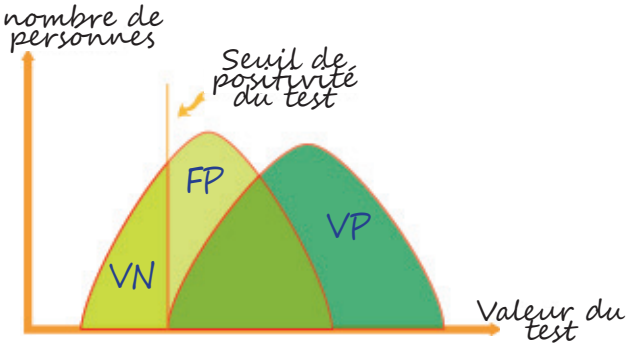
Comprendre l'implication du seuil en 3 images :



Seuil en valeur intermédiaire



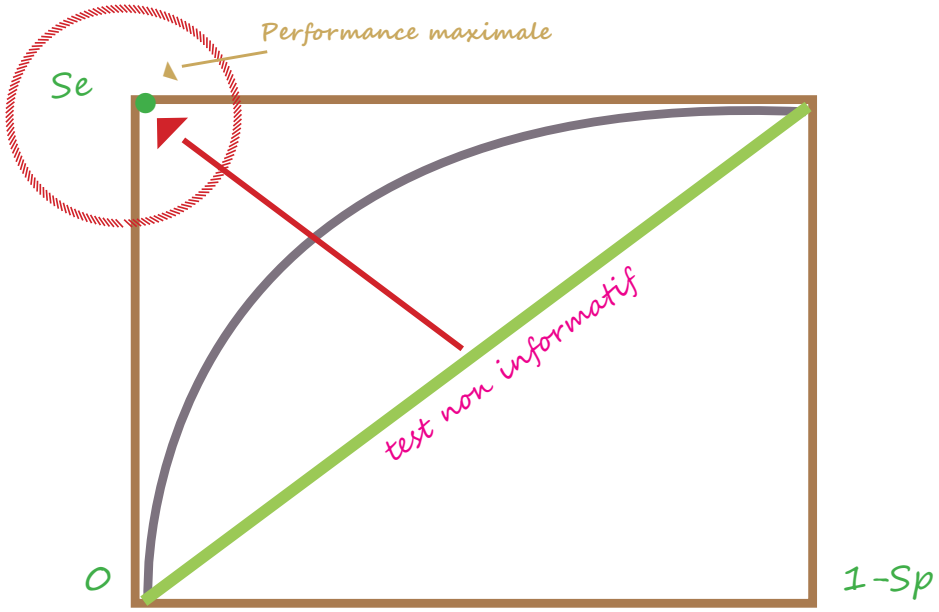
Seuil élevé,
sensibilité faible, spécificité élevée



Seuil faible,
sensibilité élevée, spécificité faible

Comment déterminer le bon seuil ?

Pour déterminer le meilleur seuil, les statisticiens font une **courbe ROC.**
Il n'est pas nécessaire à mon sens d'en connaître les détails. En voici une pour que vous sachiez comment ça se présente et comment le lire …



B) Significativité statistique des résultats :

Pour tout résultat statistique, **2 paramètres sont majeurs :**

Le « p » ou encore la significativité

L'intervalle de confiance à 95 %

En réalité ces deux paramètres expriment la même chose de façon différente
(si le p est significatif, l'intervalle de confiance le sera aussi !!!)

En pratique pour la LCA :
il faut systématiquement considérer comme non significatif tout résultat où l'on retrouve :

Soit p>0.05

**Soit un intervalle de confiance à 95%
qui comprend la valeur 1**

Un résultat non significatif ne permet de donner aucune conclusion.

Si un médicament A n'est pas significativement plus efficace qu'un médicament B cela ne veut pas dire qu'il est équivalent !

Peut-être qu'une étude de plus forte puissance pourra mettre en évidence sa supériorité ?

Peut-être est-il moins efficace ?

Pour tout résultat, toujours penser à apprécier la significativité clinique.

Une baisse tensionelle de 1mmHg avec un p=0.001 est statistiquement significative mais cliniquement la baisse est probablement trop faible pour apporter un bénéfice au patient (cf. partie 2).

C) Analyse univariée / multivariée ?

L'analyse univariée

consiste à comparer l'influence d'un facteur sur un évènement (par exemple tabac et cancer du poumon).

Cela s'obtient facilement en faisant le rapport de deux incidences (incidence chez les tabagiques / incidence sur les non tabagiques).

Une analyse univariée ne permet pas de tenir compte des facteurs de confusion.

L'analyse multivariée

est un processus mathématique qui permet de tenir compte des facteurs de confusion.

Par exemple, outre le tabac, l'exposition au radon est reconnue comme facteur de risque de cancer du poumon.

Si le statisticien connaît le niveau d'exposition au radon des patients suivis, il attribuera une correction pour atténuer la confusion induite par une exposition différente des patients au radon.

Cela suppose d'avoir identifié les bons facteurs susceptibles d'interférer, de connaître leur taux de présence …

Une analyse multivariée s'exprime en odds ratio.

Pour mémoire, pour tenir compte des facteurs de confusion, il existe 4 moyens (cf. les biais) :

Lors de la conception de l'étude :
La randomisation
L'appariement

Lors de l'analyse des résultats :
La stratification
L'analyse multivariée

D) test unilatéral ou multi latéral ?

Le test unilatéral : vise à montrer une supériorité par rapport à un seuil.

Par exemple si l'efficacité du traitement A est supérieure au seuil fixé à 20 % alors le résultat sera significatif.

Sinon il ne le sera pas (p>0.05) et on ne pourra pas dire si le traitement est inférieur, équivalent ou d'une supériorité inférieure à 20%

Le test bilatéral est un test qui permet d'explorer deux seuils et est très utile si vous ignorez si le traitement A est supérieur ou inférieur à B.

Par exemple ce test peut étudier si un traitement est soit 20% moins efficace OU 20 % plus efficace.
Le test sera significatif si l'efficacité est inférieure de 20 % ou supérieure de 20 %.
Si l'efficacité est entre -20 et +20 alors il ne sera pas significatif.

Intérêt :

vous testez deux hypothèses.
vous mettrez en evidence soit une supériorité soit une infériorité

inconvénients :

la puissance du test est inférieure qu'en unilatéral
Autrement dit pour avoir une puissance similaire il vous faudra plus de personnes incluses dans une analyse bilatérale que dans une analyse unilatérale.
D'où l'importance de choisir à l'avance le test utilisé pour déterminer convenablement le nombre de sujets nécessaires.

Attention !

Un test bilatéral non significatif peut donner un test significatif en unilatéral.

Refusez tout argument de ce type si l'étude est prévue en bilatéral, des analyses a posteriori réalisées en unilatéral ne sont pas acceptables (même si elles sont significatives).

E) Différence entre association statistique et causalité

Petit point de compréhension :

Ce n'est pas parce que
vous mettez en évidence une association statistique qu'elle est causale.

L'association entre port d'un briquet et cancer du poumon existe de manière statistique (ceux qui ont sur eux un briquet font plus de cancer du poumon que ceux qui n'en n'ont pas…) mais cette association n'est pas causale (l'association causale est celle entre tabagisme et cancer du poumon).

Tout cela pour dire :

Il y a toute une série de paramètres qui peuvent aboutir à voir statistiquement une association qui n'existe pas en réalité (les 5% du risque alfa, un facteur de confusion, un biais de sélection…).

Mettre en évidence une association statistique est un bon début mais il faudra garder à l'esprit de critiquer cette association pour déterminer si elle est vraiment pertinente (critères de causalité +++).

IV – Critères d'évaluation

C'est un élément absolument majeur dans un article de recherche

A) Le critère d'évaluation principal (ou primaire)

Il doit idéalement être **unique**

Il doit être **en accord avec l'objectif** annoncé de l'article

Il doit être **bien défini** et **bien quantifiable**

Il doit idéalement être **clinique** (morbimortalité +++) ;

attention aux critères dits intermédiaires (données biologiques, d'imageries) et aux critères dits combinés (qui allient une variable clinique à une donnée biologique)
=>cf. partie critique d'article

B) Les critères d'évaluation secondaires

Ils peuvent être **multiples** (et ils le sont quasiment toujours)

Ils **explorent des pistes** pour d'autres éléments de recherche.

Leurs résultats ne peuvent donner lieu qu'à des **hypothèses** pour réaliser d'autres articles de recherche.

On ne conclut jamais à partir de critères secondaires !

La définition des critères primaires et secondaires doit apparaître clairement dans l'article dès la partie « matériel et méthode »

(de même que le Nombre de sujets nécessaires,
les critères d'inclusion, la méthode de randomisation,
la durée et modalité de suivi)

I - Biais comment les éviter

Un biais est un facteur qui pourrait potentiellement fausser les résultats décrits dans une étude. Il en existe plusieurs types :

A) Biais de confusion

a / Définition :

C'est le biais introduit par la présence d'un facteur de confusion et c'est certainement le biais le plus compliqué à éviter.

Un facteur de confusion est un facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie

L'exemple le plus célèbre est celui des allumettes et du cancer du poumon, si vous faites une étude vous trouverez que les personnes qui ont sur elles des allumettes ou un briquet, ont plus de chance que les autres de faire un cancer du poumon…

Pourtant le véritable facteur de risque n'est pas de porter sur soi des allumettes mais plutôt le fait de s'en servir pour s'allumer une cigarette…

Un autre exemple :
vous pourrez trouver que les personnes qui ont dans leur portefeuille une carte d'accès à un équipement sportif, ont moins de pathologie cardio-vasculaires que les autres. Vous aurez beau offrir une carte à tout le monde, la mortalité cardiovasculaire ne baissera pas car ce n'est pas le fait de porter sur soi une carte de sport qui est un facteur protecteur mais plutôt la pratique d'une activité sportive…

3ème exemple :
si on étudie le facteur de risque tabac sur le cancer du poumon il faut vérifier que les groupe fumeur et non fumeur sont également comparables sur d'autre facteurs de risque potentiels notamment l'exposition à des vapeurs chimiques cancérigènes, au radon … si l'exposition au radon est différente entre les deux groupes alors que vous l'ignorez, vous allez attribuer une différence au tabac alors qu'elle est peut être lié au radon …

b / Comment s'affranchir de ce biais ?

Il y a 4 méthodes avec 2 catégories à différencier d'emblée :

Deux interviennent lors du choix de l'étude : **Randomisation et appariement**
Deux interviennent lors de l'analyse des résultats : **Stratification et Analyse multi variée**

Lors du choix de l'étude : Randomisation et Appariement

1- La Randomisation :

Si vous comparez 2 groupes qui ont été randomisés (tirés au sort) il n'y a pas de raisons pour qu'on retrouve une différence d'exposition sur un facteur de confusion.

Par exemple :
Dans un essai clinique vous randomisez 2 groupes pour étudier l'efficacité de 2 anti hypertenseurs sur la mortalité. Un biais de confusion important est l'âge.
Si votre randomisation est correcte vous aurez 2 groupes qui auront en moyenne le même âge ce qui vous permet d'éviter ce biais.

NB : cette méthode est d'autant plus séduisante qu'elle fonctionne sur des facteurs de confusions même inconnus, alors que dans les autres méthodes il faudra choisir un facteur de confusion pour pouvoir l'éliminer.

2- L'appariement :

Il intervient au moment de la constitution des groupes d'étude :

A chaque personne incluse dans un groupe (par exemple groupe fumeur) vous allez chercher une autre personne comparable à inclure dans l'autre groupe (groupe non fumeur)

Par exemple, si vous avez un fumeur dans votre étude qui vit dans une région où l'exposition au radon est forte, vous allez chercher une autre personne non fumeuse qui vit dans la même région ou dans une région d'exposition similaire.

C'est aussi le rôle des groupes contrôle dans les essais cliniques.

Vous obtenez ainsi 2 groupes qui ont la même exposition à votre facteur de confusion, son effet est donc annulé (si vous observez une différence de risque entre les 2 groupes elle ne peut pas être due à ce facteur de confusion car l'exposition à ce facteur est la même entre les 2 groupes).

Lors du traitement des résultats : Stratification, Ajustement et analyse multi variée

3- La stratification :

Elle intervient pendant l'analyse statistique.

On segmente les deux groupes (fumeur et non fumeurs) en sous groupes (peu exposés au radon, moyennement exposés, fortement exposés) puis on fera l'analyse statistique indépendamment dans chacun de ses sous-groupes (on comparera donc le taux de cancer du poumon chez les fumeurs et non-fumeurs chez les fumeurs et non-fumeurs pour chaque niveau d'exposition au radons. Ainsi on obtiendra 3 estimations du RR pour des patients exposés de manière faible/modérée/forte au Radon)

En général les résultats sont souvent présentés dans un tableau où l'on trouve les résultats de RR ou OR pour chaque strate (chaque niveau d'exposition au facteur de confusion)

4- L'ajustement et l'analyse multivariée :

Elle intervient lors du traitement statistique.

On prend en compte dans quelle mesure le facteur radon influe sur le résultat des patient et on applique un facteur correctif.
C'est un casse-tête de statisticien dont il ne faut connaître que le principe.

L'ajustement va permettre de tenir compte d'un facteur de confusion et donnera des résultats en RRajusté ou ORajusté (suivant que l'on est dans un étude de cohorte ou cas témoin)

L'analyse multivariée va permettre de tenir compte de plusieurs facteurs de confusion et son résultat sera en OR (même si études de cohorte)

Il faut bien comprendre la différence avec la stratification, ici on obtiendra une seule valeur de RR ou OR, cette valeur correspond au risque observé en annulant l'effet du (ou des) facteurs de confusions. (Il n'y a plus de strates).

Petit aparté :
il est souvent considéré que le haut niveau socio culturel est un facteur de risque de cancer du sein. On voit mal la plausibilité biologique de ce facteur de risque (cf. critère de causalité) alors facteur de confusion (par exemple population plus motivés par le dépistage) ou facteur de risque en soi ?

B) Biais de sélection

A / Définition :

C'est tout simplement une **erreur dans la sélection des patients.** C'est-à-dire que l'échantillon de population que vous étudiez n'est pas représentatif de la maladie étudiée ou non conforme à votre objectif.

Non conforme à la maladie étudiée :
par exemple inclure des femmes pour une étude sur le cancer de la prostate…

Non conforme à l'objectif :
étudier l'efficacité d'un traitement sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients avec une maladie très avancée qui ont déjà détruit toutes leurs articulations …

B / Comment s'affranchir de ce biais ?

Pas de moyen miracle pour éviter ce biais …
il faut **bien définir sa population à étudier…**

C) Biais de classement :

- Biais de mémorisation / De déclaration (ou d'information).

A / Définition :

C'est une **erreur dans le recueil des informations.**

Soit par problèmes de mémorisation qui sont souvent présents dans les études cas témoins (où l'on recherche des facteurs de risque qui ont pu être présents longtemps avant le début de la maladie).
Soit une déclaration partiellement faussée par les patients qu'on retrouvera fréquemment autour des sujets de société tabous (consommation de drogue, pratiques sexuelles).

B / Comment s'affranchir de ce biais ?

Il n'y a pas véritablement de solution pour pallier à ce type de biais…
(À la rigueur bien rendre confidentiel voire anonyme le recueil des données pour limiter les biais de déclaration).

- Biais de Mesure

A / Définition

C'est une **erreur dans les mesures des caractéristiques des patients** étudiés.

Par exemple des **erreurs diagnostiques** qui peuvent faire considérer un patient malade alors qu'il est sain (ou vice versa).

Des **erreurs de mesure d'un paramètre** : par exemple surveiller le poids avec des balances différentes mal étalonnées, faire mener les interrogatoires par des praticiens différents sans trame commune…

B / Comment s'affranchir de ce biais ?

Ce biais est évitable si on utilise des **définitions précises de pathologies** et des **questionnaires standardisés** pour tous les investigateurs.

D) Perdus de vue

Biais fréquent mais **quasi inévitable.** Sur de longues périodes de suivi, certains patient changent de ville, se lassent, changent de médecin, de numéro de téléphone…
C'est le talon d'Achille des études prospectives

Il n'y a pas de moyen de l'éviter en revanche on peut **tenir compte des perdus de vue dans l'analyse statistique :**

l'analyse en Intention de Traiter (ITT)

Tous les patients qui ont été inclus sont analysés dans les résultats et les patients pour lesquels des données ne sont plus disponibles, seront traité de manière arbitraire.

Il existe plusieurs modes de traitement des données manquantes, parmi elles il existe l'hypothèse de biais maximum.

Dans cette hypothèse on considère que les patients perdus ont évolué le plus défavorablement (on considèrera qu'ils sont mort si on étudie la mortalité) ainsi si vous observez un bénéfice sur la mortalité de votre traitement à l'étude vous êtes sûr qu'elle existe (car vous traitez vos données dans l'hypothèse la plus pessimiste).

Cette méthode d'analyse est la méthode de référence pour un **essai de supériorité.**

De L'ITT retenez le principe (analyser tous les patients inclus même les perdus de vue) et son intérêt par rapport à l'analyse Per Protocol.

En réalité il existe parfois des dérogations.
Il arrive parfois qu'un patient soit inclus mais qu'il se retire (ou qu'il décède) avant même qu'il ait commencé le traitement à l'étude.

Il existe des **critères dits d'ITT modifié (mITT)** qui excluent ces cas où le retrait ne peut pas être dû au traitement mais qui comptent toujours les autres perdus de vue.
(ce raisonnement est acceptable, il évite de pénaliser un groupe pour des pertes de vue dont on sait qu'elles ne peuvent pas être liées aux traitements).

Analyse « Per Protocole »

C'est une analyse qui consiste à faire l'étude statistique seulement sur les patients qui sont arrivés au bout de l'étude.

Cette analyse sur estime souvent l'efficacité d'un traitement car ceux qui poursuivent l'étude jusqu'au bout seront plus fréquemment les patients qui ont tiré le plus de bénéfice du traitement et/ou subi le moins d'effets indésirables.

Cette analyse est mauvaise dans un essai de supériorité mais est plus intéressante dans les études de non infériorité.

Cette mesure permet une étude plus proche de l'efficacité « intrinsèque » du traitement.

En essai de non infériorité c'est très souvent les 2 analyses qui sont effectuées (ITT et Per Protocol), si les deux analyses vont dans le même sens l'interprétation se fait naturellement.
Dans le cas contraire la situation est compliquée, il est peu probable que des questions soient posés sur un tel cas (elles seraient forcément guidées par la discussion des auteurs)

A partir de quand considère-t-on qu'il y a trop de perdus de vue ?

Question fréquemment posée par les étudiants mais **pas de véritable réponse précise** possible.

Tout dépend de la taille de l'échantillon étudié.
Sur les petites populations, chaque perdu de vue « coûte » très cher … Si vous incluez 50 personnes, en perdre 5 en route c'est déjà pas mal, 10 c'est trop …

Cela dépend aussi de la durée de votre suivi:
Perdre seulement 5% au bout de 1 an de suivi c'est plutôt bien…

Ca dépend aussi du reste de la qualité de l'article:
Si l'article est déjà de base douteux avec des critères d'inclusion pas adaptés, un critère d'évaluation douteux et qu'en plus on se retrouve avec 10% de perdus de vue … dans ce cas c'est déjà bien trop…

Ne pas s'inquiéter avec de la pratique la qualité d'un article se sent dès la 1ère lecture…
nous y reviendrons plus loin dans ce polycopié.

E) Biais de publication

A / Définition

C'est un biais spécifique des méta analyses.

Les méta analyses, comme nous l'avons vu, reposent sur le regroupement de données publiées dans des articles originaux déjà réalisés.

Le problème est que la recherche de ces articles se fait essentiellement au travers de revues scientifiques spécialisées.
Aussi ces revues ont souvent un comité de lecture qui juge la validité et l'intérêt du travail avant d'accepter de publier un article.

Le problème est :
les articles qui montrent une différence significative ont plus de chance d'être publiés que les études qui n'en montrent pas.

Conséquence assez simple :
les méta analyses auront tendance à omettre les articles n'ayant pas abouti à démontrer un bénéfice d'une molécule, d'une stratégie diagnostique ….

B / Comment s'affranchir de ce biais ?

Une méthode simple :

rechercher sur des registres d'essais cliniques toutes les études réalisées sur un thème qu'elles aient été publiées ou non (dans les faits c'est pas si simple car tous les travaux ne sont pas forcément inscrits sur ces registres et les auteurs qu'il faut joindre pour récupérer les résultats ne sont pas toujours accessibles).

Une méthode plus élaborée :

consiste à faire un graphique où on figure en abscisse la valeur du critère étudié retrouvé et en ordonnée la validité de l'article.

Le principe étant que si un traitement à une efficacité de +20% la plupart des études vont se retrouver autour de la valeur +20 de manière homogène entre ces valeurs.

Si il y a un biais de publication vous allez avoir des valeurs anormalement distribuées
(par exemple absence d'étude montrant un effet inférieur à 20% si biais de publication).



Bonne distribution de la valeur des articles (pas de biais de publication).



**Biais de publication :
les résultats peu significatifs n'ont pas été pris en compte, cela se manifeste par un « trou » dans le graphique.**

II- Critères de causalité ; Critères de Bradford Hill



C'est une des rares questions de cours qui peut être posée comme telle mais c'est aussi très utile à savoir pour interpréter un résultat.

Les **critères de causalité** sont des critères qui, s'ils sont présents, prédisent une association probable ; ce sont des critères d'assez bon sens au final…

La force de l'association

(un RR à 200 est probablement moins lié au hasard qu'un RR à 1.2…)

La cohérence

et notamment la stabilité de l'association au travers des études
(une étude seule ne suffit quasiment jamais)

La temporalité

L'exposition doit précéder l'apparition de la maladie.
C'est élémentaire ! c'est aussi pour ça que les études prospectives ont un meilleur niveau de preuve que les études cas témoin (dont la temporalité est moins certaine).

La relation dose-effet

plus on est exposé à un facteur de risque et plus on a de chance de développer une maladie.
Sur les fameuses études sur l'utilisation des portable et les cancers de l'encéphale des auteurs ont comparé le coté d'utilisation du téléphone et le coté d'apparition des tumeurs. Si les tumeurs n'apparaissent pas du même côté de l'utilisation où la dose reçue est la plus forte on peut se demander si au final tout cela est véritablement lié…

La plausibilité biologique

Par exemple le niveau socio culturel qui est facteur de cancer du sein … on voit mal comment l'organisme à l'échelle cellulaire puisse se rendre compte du niveau socio culturel dans lequel il vit …

En revanche on comprend bien plus facilement les facteurs de risques liés à l'hyperoestrogénie vraie ou relative (les cellules mammaires étant pourvues de récepteur à l'oestrogène)

La spécificité de l'association

La présence de preuves expérimentales

L'analogie avec d'autres facteurs de risque démontrés

Il faut bien apprendre ces critères.
Inventez-vous un moyen mnémotechnique car
chacun de ces critères est un mot clés qui pourra vous être demandé.

VII – Niveau de preuve

Voici une question qui peut véritablement être discriminante et qui peut vous être posée : « quel est le niveau de preuve de cette article ? »

Au-delà de savoir la classification, la difficulté sera de reconnaître les biais et de trancher. Ça sera l'objet de la partie 2 du poly.

Voici la source HAS qui est toujours la plus fiable pour l'ECN :

Niveau 1

Essais comparatifs randomisés de forte puissance

Méta analyse d'essais comparatifs randomisés

Analyse de décision basée sur des études bien menées

Niveau 2

Essais comparatifs randomisés de faible puissance

Études comparatives non randomisées bien menées

Études de cohorte

Niveau 3

Études cas-temoin

Niveau 4

Études comparatives comportant des biais importants

Études rétrospectives

Séries de cas

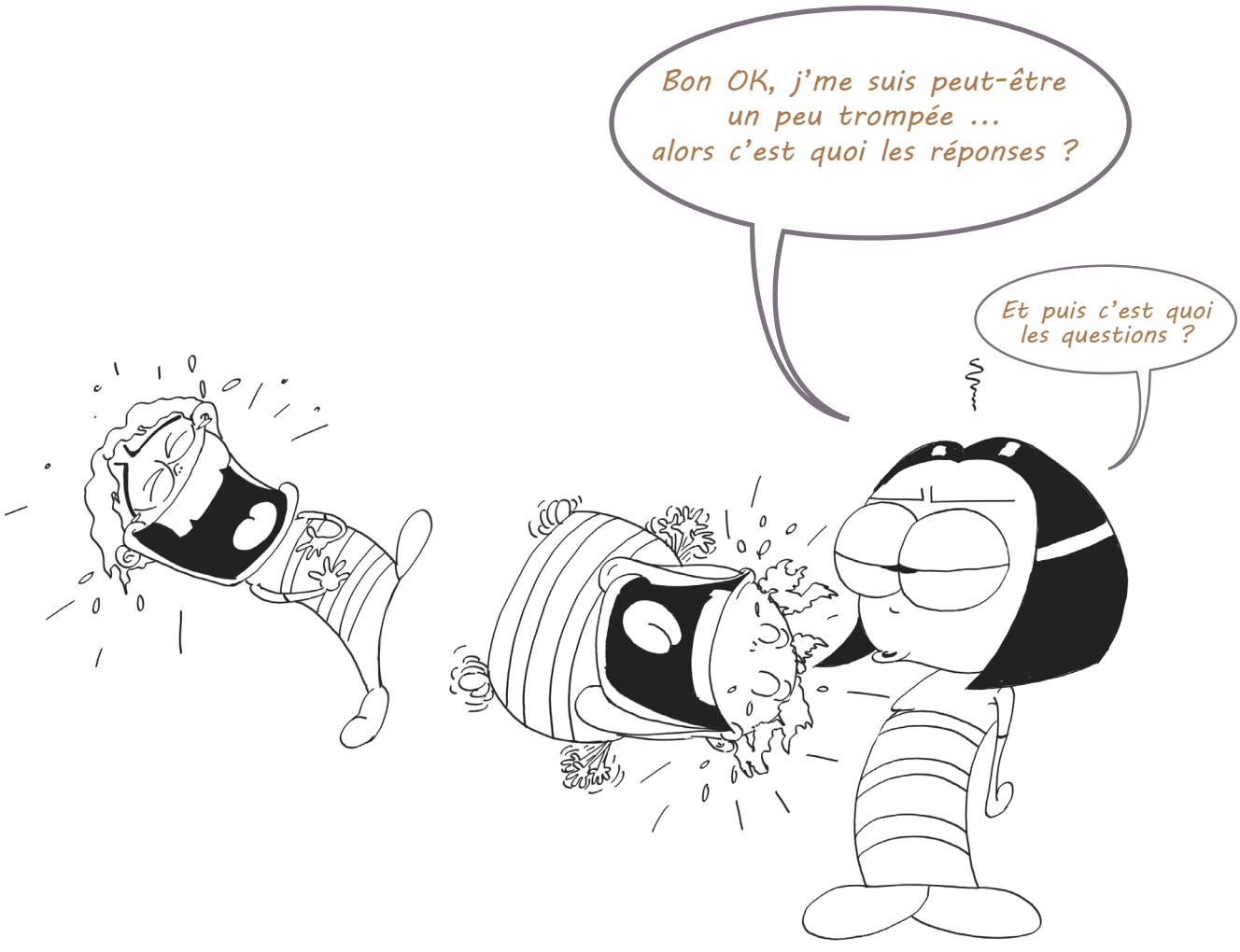
Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Cette classification est à savoir absolument !

Vous retrouverez cette fiche en annexe

Partie II

Répondre à un sujet de LCA à l'ECN



1 – Les éléments à repérer à la premières lecture

De la même façon qu'il faut repérer « les réflexes » à la lecture d'un cas clinique à l'ECN,
en LCA il faut repérer dès la 1er lecture des éléments clés dans un article
(ces éléments seront à recopier dans une large partie dans votre résumé)

Prenez l'habitude de mettre en valeur ces éléments (souligner, surligner etc. etc.…)

Un article est toujours écrit suivant le même plan et les éléments à repérer sont les suivants:

Introduction

Repérer l'**objectif** : celui-ci est souvent en fin de partie introduction.
C'est un paramètre essentiel ou l'auteur dit ce qu'il a voulu chercher.

Matériel et Méthodes

Repérer l'**approbation des comités d'éthique.**

C'est juste obligatoire pour faire une étude interventionnelle.

Repérer les **critères d'inclusion et d'exclusion.**

C'est fondamental pour savoir à quelle population vous vous intéressez et gardez toujours à l'esprit que **les résultats que vous obtiendrez ne seront applicables qu'à ce type de population.**
(par exemple si on fait une étude sur des patients hypertendus grade 3 les résultats ne seront pas applicables aux hypertendus grades 1
… il faudra étudier cette population sur une autre étude.).

Ces critères doivent être **cohérents, clairs** et sur des critères diagnostiques **fiables.**

Parfois des scores cliniques validés sont utilisés, c'est plutôt un avantage dans une étude.

Repérer le **calcul du nombre nécessaire de sujet.**

Ce calcul est un pari basé sur une **hypothèse d'efficacité.**

Par exemple : si on test un antihypertenseur A par rapport à un antihypertenseur B, on va faire une hypothèse que l'on va tester qui peut être « le traitement A est 20% plus efficace que le traitement B ».
Les statisticiens calculeront que pour mettre en évidence une efficacité de l'ordre de 20% il faut inclure X sujets.
C'est un calcul fondamental qui conditionnera l'interprétation de vos résultats.
Si vous obtenez un résultat significatif ça voudra dire que l'efficacité est effectivement d'au moins 20% (mais sans qu'on puisse dire précisément de combien).
Si vous obtenez un résultat non significatif, c'est que votre différence d'efficacité est inférieure à 20%.
Votre traitement A peut être plus efficace entre 0 et 20% ou aussi efficace ou moins efficace.

Bien comprendre que l'absence de significativité se fait sur le pari qui a été décidé. Ce n'est pas parce que il n'y a pas de différence significative que les traitements sont équivalents !
(si on veut prouver une équivalence il faut faire le calcul des sujets à inclure sur une hypothèse de différence nulle).

Repérer **les lieux d'inclusion, les modalités et la durée du suivi.**

Le **suivi** doit se faire sur une **durée** cohérente pour la maladie et doit être le plus standardisé possible (questionnaire type validé, investigateur formé) sinon **attention au biais d'information !!**

Repérer **le schéma expérimental et le type d'étude.**
Quels sont les groupes constitués ?
Quels sont leurs devenirs : Groupes parallèles ? Cross over ?
Quelle est l'étude (cf. partie répondre aux questions)

Repérer **la randomisation** s'il y en a une.
La seule randomisation à accepter est la méthode de **:**
randomisation informatique ou par table de hasard
Le reste (randomisation en fonction de l'année de naissance…) n'est pas idéal.

Vérifiez l'absence de différence significative sur les caractéristiques des patients entre les 2 groupes constitués.

Si un test est réalisé pour chaque caractéristique vérifiez que le p est non significatif.
(par exemple p>0.05 sur l'age vous indique qu'il n'existe pas de différences significative sur l'âge, les deux groupes sont donc comparables en terme d'âge).

Sinon faites-vous votre propre opinion en comparant les chiffres.
(nombre de femmes dans chaque groupes ect…)

Repérer le **critère principal et le type d'analyse promis.**
Intention de traiter ou per protocole?
Analyse uni ou multivariée ?
Y a-t-il une analyse en sous groupe prévue avec des groupes définis dès la partie matériel et méthode ?

Repérer les **critères secondaires.**

Résultats

Repérer le **nombre de sujets réellement inclus.**
Attention au manque de puissance. (vérifier que le nombre de sujet nécessaire a été atteint)

Repérer le **nombre de perdus de vue.**
Attention au biais des perdus de vue.

Repérer la **durée effective du suivi.**
Attention si non conforme à ce qui était prévu.

Repérer le **résultat du critère principal, son intervalle de confiance et son petit «p».**

Vérifiez que l'analyse statistique promise est bien effectuée.
Parfois une analyse, promise en intention de traiter, est finalement faite après avoir exclu à posteriori quelques cas douteux et donc n'est plus une véritable analyse en intention de traiter !
A vous d'évaluer la légitimité et le poids de ces exclusions !

Repérer le paragraphe où se situent les **résultats des critères secondaires.**
Gardez de la distance par rapport à ces résultats il faudra que vous vous posiez la question « **qu'y a-t-il d'intéressant dans les critères secondaires ?** » mais posez-vous cette question à la deuxième lecture après avoir lu l'ensemble de l'article une première fois.

Lisez les **tableaux ett iconographie** et **barrez d'emblée tout ce qui n'est pas significatif**
(p>0.05 ou intervalle de confiance comprenant la valeur 1).

Discussion

Attention certains vous diront qu'il n'est pas toujours nécessaire de lire cette partie. Ça serait à mon avis une grave erreur car dans la discussion l'auteur fais parfois l'auto critique de son travail et vous montrera quels sont les points les plus douteux.

De plus cette partie peut faire l'objet de questions également.

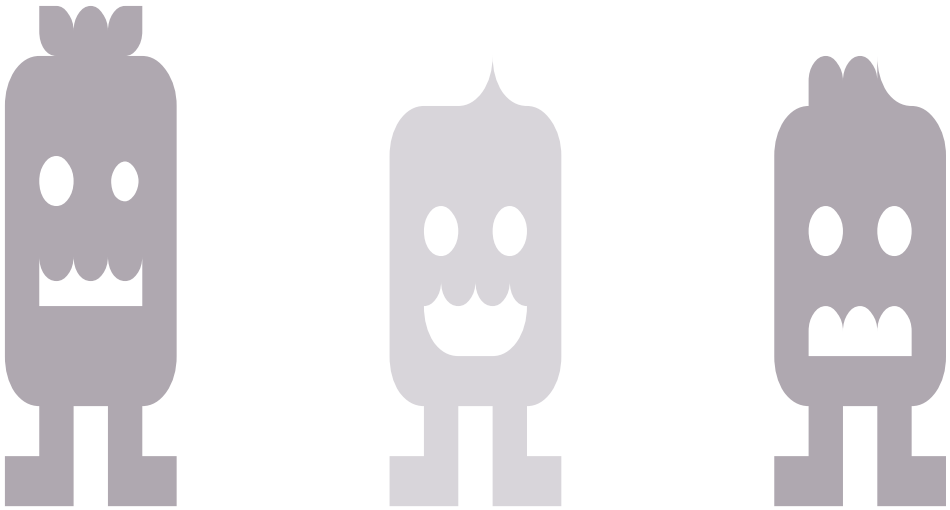
Il n'y a pas d'élément qu'il faut repérer systématiquement mais à la première lecture il faut repérer les 2-3 éléments sur lesquels l'auteur détaille, compare ou critique son travail.

Prenez l'habitude de reconnaître ces phrases clés dès la 1ère lecture, en cas d'urgence si le temps vous manque en recopiant simplement ces phrases vous assurerez les trois quarts des points du résumé.

Quand vous aurez un peu d'entraînement en LCA

Prenez l'habitude d'inscrire dans la marge des symboles quand vous lisez des **éléments** qui vous paraissent **douteux** (par exemple un nombre discutable de perdus de vue ou la présence de quelques patients qui ont eu une erreur de protocole…).

Mettez en évidence par un symbole particulier les erreurs qui sont inacceptables (une rupture d'insu, une erreur de randomisation, une analyse en per protocole, un mauvais critère de jugement, des conclusions tirées à partir de critères secondaires…).



II – Réaliser un résumé

Une méthode fiable à tous les coups

Le résumé fait l'objet de nombreux débats qui me semblent non justifiés.
Il faut savoir que :

le résumé est noté sur 20 et les questions sur 80.

Certains soutiendront que le résumé est une étape à soigner car les notes sont très hautes et donc chaque point perdu coûte cher…

C'est un raisonnement faux car pour avoir observé mes camarades les notes mauvaises au résumé n'existent pas, il est extrêmement facile d'avoir 15/20 à 18/20…
Passer une demi-heure de plus pour essayer d'avoir 2 points de plus au résumé alors que les questions sont notées sur 80 et offrent bien plus l'occasion de faire la différence, me semble une mauvaise idée.

Quand vous serez à l'examen, **commencez par les questions** car elles vous guideront dans la rédaction de votre résumé.

Ensuite 2 possibilités :

Il vous reste du temps :

faites un premier résumé sur brouillon, retouchez le et écrivez le.
Attention ne jamais passer plus de 45 minutes sur le résumé, ça ne vaut pas le coup !

Vous n'avez plus le temps :

vous devez savoir faire un résumé en moins de 20 minutes qui ne sera pas absolument parfait mais qui vous rapportera 15/20 voire plus et c'est l'objet de ma méthode.

Il vous faut impérativement respecter la limite des 250 mots (de toute façon vous n'avez pas plus de case sur votre feuille réponse).

Mais attention à bien connaître les règles de comptage des mots qui sont présent sur le site du CNCI (et en annexe dans ce poly).

L'article associé à un mot se met dans la même case par exemple « le résultat » compte pour un mot.
L'ensemble d'un résultat statistique « RR=0.2 p=0.02 IC=0.1-0.3 » compte pour un seul mot.

Attention à ne pas se tirer une balle dans le pied
en comptant 2 mots ce qui est autorisé à mettre dans une case !!

Méthode proposée :

suivre un plan de résumé qui sera toujours le même quelque soit l'article, tout ce que vous aurez à faire sera de recopier les bonnes phrases de l'article au bon endroit.

Objectif :
<recopiez ici l'objectif que vous avez surligné sur l'article à la 1ere lecture avec le verbe à l'infinitif (exemple : étudier l'association entre consommation tabagique et cancer du poumon) >

Matériel et méthode :
nous avons réalisé un essai <recopiez ici votre réponse à la question quel est le type d'essai ? (cf. partie répondre aux questions)> à <précisez le(s) lieu(x) de l'étude> durant la période <préciser la date de réalisation>.
Les patients inclus étaient <recopiez ici les critères d'inclusions s'ils sont trop nombreux résumez les > à l'exclusion des patients <recopiez ici les critères d'exclusions ; si la place vous manque vous pouvez passer sous silence>
;
<si un bilan est systématiquement réalisé aux patients inclus, précisez le en une phrase>
Les doses administrées étaient de <préciser les doses de chaque groupe> le suivi était réalisé par <précisez les modalités de suivi>.
Le critère d'évaluation principal était <recopier le critère d'évaluation principal> et l'analyse était réalisée en <ITT/Per protocole/Multivariée / sous groupes/kaplan>.
Si il vous reste de la place : les critères d'évaluation secondaires étaient <résumez les critères d'évaluation secondaires>.

Résultats :
<XXX> patients ont été <randomisés/inclus> : <XXX> dans le groupe <préciser le groupe étudié> et <XXX> pour le groupe <préciser le groupe contrôle ou témoin>.
La population était <si épidémio recopiez les caractéristiques principales de la population (âge, sexe…) si essai clinique précisez si les caractéristiques des groupes sont comparables, sinon dire quelles sont les différences>
Le suivi moyen était de <XXX>; il y a eu <XXX> perdus de vue.
Le résultat sur le critère principal montrait un <Recopiez ici le résultat du critère principal en mentionnant le RR, le p et l'intervalle de confiance> en faveur du groupe <X>.
L'analyse en sous groupe <révélait / ne révélait pas> de différence significative <préciser en faveur de quel groupe s'il y a des différences significatives>.

Les résultats sur les critères secondaires montrent notamment <recopiez les résultats significatifs des critères secondaires avec le RR le p et l'intervalle de confiance ; s'il y en a trop ne recopiez que ceux qui sont les plus significatifs et/ou ceux qui sont discutés dans la discussion de l'article>
<si une comparaison d'effet indésirable est réalisée la résumer en une phrase>
Les autres critères secondaires sont non significatifs.
< Parlez de tout évènement inhabituel dans un article comme un arrêt prématuré, une modification dans l'organisation du suivi etc…. mais ne dépassez pas une phrase>.

Conclusion :
Cette étude montre <un bénéfice / l'absence du bénéfice // la présence/absence d'une association> du <Nom du traitement ou nom du facteur de risque> chez les patients < rappelez ici les caractéristiques principales de votre population d'étude>.

Ces résultats <reprendre en quelques mots les éléments de la partie discussion qui peuvent concerner les applications des résultats ou les leurs limites>.

Nb : vous remarquerez que l'introduction et la conclusion s'écrivent au présent alors que matériel et méthode et résultat s'écrivent au passé.

III – Répondre aux questions

A) Les questions de recopiage

Ne vous perdez pas sur les questions de recopiages du genre « quel est l'objectif de l'étude » ou « quels sont les critères de jugement ».

Il y a toujours quelques question de recopiage (et pas seulement en LCA) … Recopiez !

Après avoir recopié, discutez brièvement (il faut plus rédiger qu'en cas clinique).

Si on vous demande des critères de jugement caractérisez les :
- critère clinique ?
- intermédiaires ?
- combinés ?

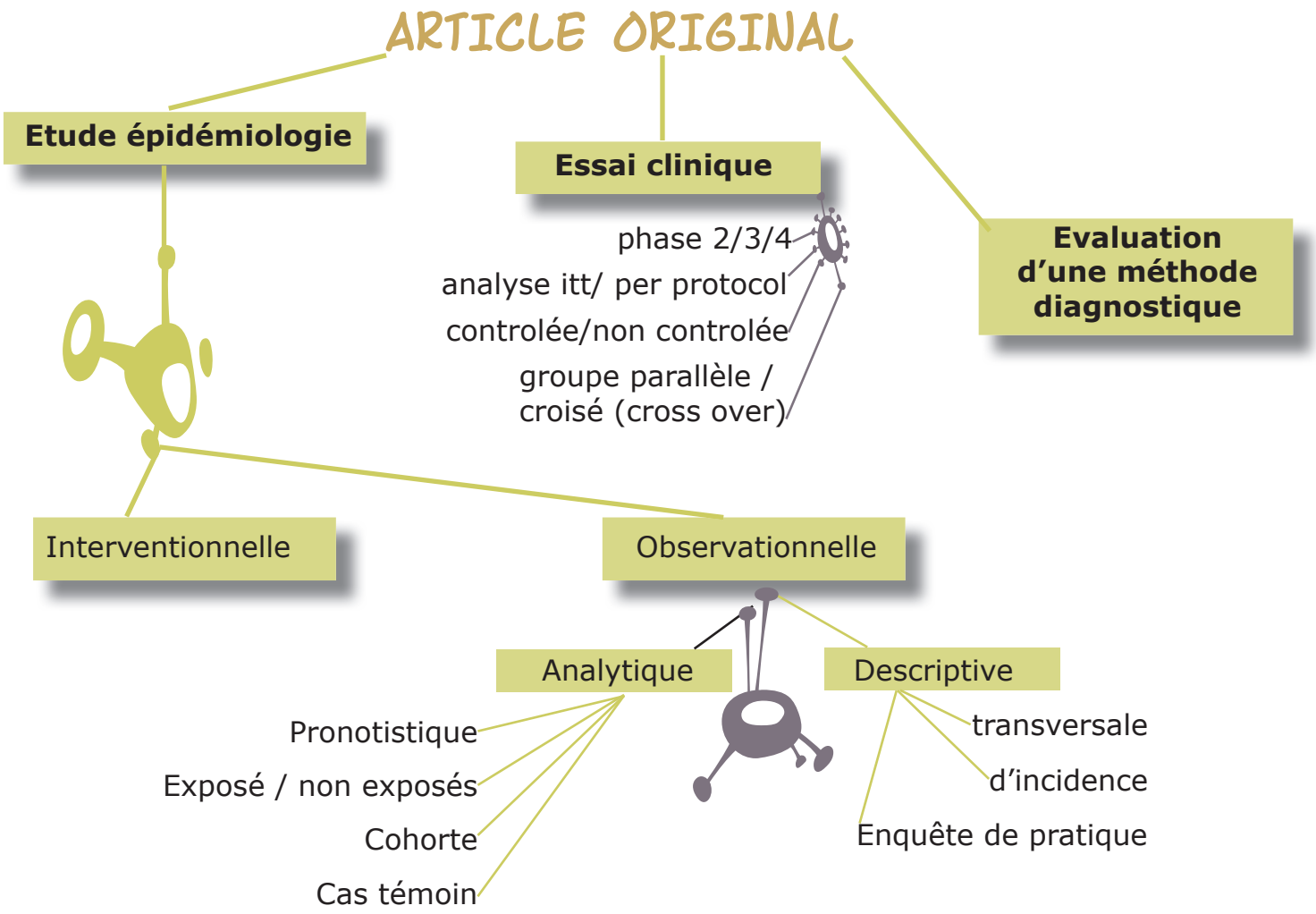
dites ce que vous en pensez.

Si on vous demande d'identifier des biais précisez dans quels sens ils influent (majoration ou diminution des résultats ?).

B) Quel est le type d'étude ?

Cette question est un incontournable, elle est bien partie pour être présente à chaque sujet de LCA. Vous ne pouvez pas vous permettre de perdre un mot clé.

Voici l'**organigramme à suivre :**



Il faut préciser un certain nombre d'élément systématiquement :

Uni ou multicentrique ?

Prospective ou rétrospective ?

Randomisé ou non ?

Aveugle ou non ?
préciser simple / double / triple aveugle.

Pour les essais cliniques n'oubliez pas :

La phase de l'essai : 2 ? 3 ? 4 ?

L'analyse réalisée :
en Intention de traiter ? Per Protocole ?

Le schéma expérimental :
Etude en groupes parallèles ? en cross over?

type d'étude :
supériorité ? non infériorité?

le qualificatif « contrôlé » :

Contrôlé signifie qu'il existe un groupe « contrôle » qui vous sert de comparatif.
Ça sera toujours le cas.
Un essai clinique non contrôlé n'a que peu de valeur… (étude avant/après…).

Précisez :
« contre placebo » ou « contre traitement X ».

C) Discuter de la validité

Ce sont ces questions qui vont vous permettre de faire la différence en termes de points…

La maîtrise et surtout la compréhension de ce que nous avons expliqué tout au long de ce poly devraient vous mener assez naturellement aux bonnes réponses.

Il n'y a pas de recette miracle, les questions qu'on pourra vous poser sont très variées …

C'est peut-être le seul moment des épreuves de ECN où vous ne trouverez pas votre réponse dans la dernière conférence de consensus mais en faisant fonctionner votre esprit critique avec une éternelle question « les résultats obtenus sont-ils le reflet de la réalité ? »

a/ Population étudiée :

Toujours garder à l'esprit la population que vous étudiez, **les résultats obtenus ne sont valables que pour la population étudiée** :

A chaque fois qu'on vous demande de critiquer un résultat précisez :
« ces résultats sont applicables pour une population <résumez ici les critères d'inclusion> ».

Par définition les résultats ne sont pas applicables aux patients répondant aux critères d'exclusion.
Précisez toujours « à l'exclusion de <résumez les critères d'exclusion> ».

b/ Puissance statistique:

Vérifiez que le nombre de personnes incluses est bien celui qui a été promis lors du calcul du nombre de sujets nécessaires.
Si la puissance est insuffisante on obtiendra des résultats non significatifs alors que l'association est peut être réelle.

c/ Efficacité mise en évidence :

Le premièr point est toujours de **VÉRIFIER QUE LE RÉSULTAT EST SIGNIFICATIF** ($p<0.05$ et/ou Intervalle de confiance à 95% ne comprenant pas la valeur 1).

A chaque fois qu'on vous demande de critiquer un résultat, recopiez le (avec le p et l'IC) et dite s'il est significatif.

S'il n'est pas statistiquement significatif vous ne pouvez pas conclure !

La deuxième question à se poser est celui de **LA SIGNIFICATIVITÉ CLINIQUE**

Une baisse très faible de la mortalité du type RR = 0.98 même avec un $p<0.001$ (donc très significatif) n'apparait pas très intéressante.

Il faut aussi intégrer la dimension iatrogénique… une baisse de la mortalité de 10 % (qui commence à être intéressante) n'a pas de sens si par ailleurs il y a beaucoup d'effets indésirables graves (par exemple des hémorragies fréquentes nécessitant des hospitalisations, l'apparition d'AVC …).

Il vous faut peser le bénéfice / risque (c'est en fait souvent facile).

Sachez qu'on ne peut vous poser un sujet de LCA que si le thème étudié est au programme des 345 items de l'ECN ; vous aurez donc toujours des notions pour juger, utilisez-les !

d/ Critère de jugement :

Un critère idéal de jugement est la mortalité.

C'est un critère clinique majeur
Il est objectif et facilement mesurable (il n'existe pas d'état intermédiaire soit on est mort soit on est vivant).
Mais la mortalité ne peut être le critère de jugement de toutes les études.
Tout d'abord toutes les maladies ne sont pas mortelles (si vous cherchez une différence de mortalité sur un antalgique antimigraineux vous risquez de ne pas trouver de différence).
Les critères de jugement que l'on veut étudier peuvent être des signes fonctionnels (douleur notamment).
Parfois il existe des moyens reconnus de tous comme l'EVA qui sont de bons critères d'évaluation.

Parfois il n'en existe pas, par exemple pour évaluer un traitement antimigraineux vous n'avez pas beaucoup d'autre choix que de faire tenir un carnet à vos patients où ils notent la date et l'intensité de leurs crises. C'est évidemment subjectif mais si votre étude est bien randomisée il n'y a aucune raison que dans un groupe vous ayez des patients « plus sensibles » que dans l'autre groupe.

La question que vous devez vous poser quand un critère de jugement vous parait douteux est «puis-je imaginer un meilleur critère que celui-ci ?» .
Si la réponse est non, acceptez le critère.

Il faut toujours extrêmement se méfier des critères intermédiaires (autrement dit non cliniques)
Par exemple l'évolution d'image radiologique, l'HBA1C…

On voudra vous faire croire que parce que'un traitement X diminue le taux de LDL par rapport au traitement Y alors il améliorera la survie des patients.
C'est un raisonnement à ne jamais faire car votre médicament peut avoir des effets délétères sur d'autres organes ou via d'autres mécanismes physiopathologiques qui peuvent êtres inconnus.

Gardez à l'esprit que votre but est in fine de rechercher un médicament qui permet à vos patients de vivre soit plus longtemps soit mieux.

Si vous avez une étude qui est bien menée sur tous les points mais qui se base sur des critères intermédiaires, vous pouvez reconnaître que l'étude est bien menée mais si on vous pose la question « seriez-vous prêt à prescrire ce traitement » il faudra répondre NON, pas tant qu'on n'a pas d'étude qui montre une efficacité en terme de morbi/mortalité.

Les **critères composites** sont des critères qui allient 2 critères.
Par exemple : mortalité coronarienne et nombre d'AVC…

Ce type de critère est à risque, les résultats que vous obtenez sont la combinaison de deux paramètres mais vous n'aurez aucun moyen de savoir si les deux paramètres sont améliorés ou seulement un. (ou même un largement amélioré et l'autre un peu aggravé).

Ils peuvent être valable mais ils doivent être parfaitement cohérents (mortalité et morbidité pour un traitement antidiabétique par exemple).

Attention ne tombez pas dans le piège !
Vous ne pouvez jamais dissocier les deux, ce n'est pas parce que le couple morbimortalité est amélioré que la mortalité est améliorée !

La mortalité peut être légèrement augmentée mais compensée par une morbidité largement améliorée. C'est donc des critères à risques.
Ce type de critères peuvent être valables si ils associent des paramètres pertinents (morbidité et mortalité par exemple) mais sont des critères pièges en cas d'association douteuse (mortalité et diminution du poids pour un traitement antidiabétique…)

Refusez systématiquement un critère qui allie un critère clinique (mortalité) et un critère intermédiaire(Taille des tumeurs, taux d'un marqueur biologique …).
La raison est la même, la baisse sensationnelle d'un marqueur PSA peut vous donner un résultat positif sur le critère combiné alors que la mortalité augmente !

e/ Rechercher des biais :

Il faut bien connaître les différents type de biais (cf. partie biais), pensez à vérifier la qualité du suivi et notamment le nombre de perdus de vue.

AIDEZ-VOUS DE LA PARTIE DISCUSSION, souvent les auteurs discutent des différents biais qui ont pu survenir, vous trouverez des renseignements précieux dans cette partie.

f/ Pièges des critères secondaires :

Ce sont des explorations d'hypothèse, il ne faut **JAMAIS CONCLURE SUR DES CRITÈRES SECONDAIRES.**

g/ Pièges de la stratification à posteriori:

C'est un piège dans lequel il ne faut pas tomber.

Les seules stratifications acceptables sont celles prévues dès le début de l'étude, lors de l'inclusion.
Les stratifications réalisées après le calcul de résultat sont inacceptables.

C'est un artifice qui vise à faire sortir un résultat significatif dans une étude où il n'y en a pas.

En gros à partir des résultats, sont sélectionnés les patients qui ont eu le plus grand bénéfice et on essaie de retrouver des points communs (par exemple on va trouver que la plupart de ces patients ont entre 25 et 28 ans).
La validité de ces résultats est très discutable. (Quand on y réfléchit faire une stratification a posteriori revient à faire une étude rétrospective des facteurs ayant contribué à avoir une efficacité. Vous risquez de mettre en evidence des associations retrouvée par le fait du hasard qui n'ont pas de cohérence).

h/ La validité externe d'un article :

Juger de la validité externe d'un article consiste à comparer les résultats d'une étude aux études similaires déjà réalisées.

C'est fondamental. Sur une étude unique même très bien réalisée, il faut toujours être prudent (rappelez-vous que, par définition, on fixe une incertitude acceptée de 5% pour la significativité des résultats ; autrement dit, sur une étude unique, il y a 5% de chance que les résultats obtenus soient erronés).

Si les résultats sont concordants avec d'autres études, c'est un argument de poids (critère de stabilité de l'association dans les critères de causalité).

Si les résultats sont discordants, il faut se méfier: y a-t-il eu un biais ? ou alors est-ce une façon plus judicieuse d'aborder le problème par rapport aux autres études ?

Inversement la validité interne d'un article c'est sa méthodologie (bonne puissance, absence de biais…)

D) Trancher aux ECN :

Il y a une tendance lourde aux questions précises et fermées à l'ECN (et pas seulement en LCA).

Faîtes attention aux questions du type « pensez-vous que les critères d'inclusion soient judicieux?»
Il faut répondre par OUI ou par NON puis justifier.

Méfiez-vous dans les grilles de correction où on voit apparaître des consignes de correction du type « si émission de doute ou position modérée => zéro à la question ».

Mon conseil si la réponse demandée est du type « oui » « non » :
- répondez en commençant par « oui absolument » ou « non absolument pas » puis justifiez avec tous les arguments possibles.

Si vraiment quelque chose vous dérange et que vous avez une nuance à faire, faîtes la apparaître en faisant précéder par « et ce malgré que ».

Attention c'est une méthode à risque dont le résultat dépendra de l'appréciation du correcteur… A n'utiliser que si vous n'arrivez pas à répondre à la question…

La règle de base est :

tranchez si on vous demande de trancher !

E) Cas des évaluations des procédures diagnostiques

Si les éléments vus ci-dessus restent valables, l'évaluation d'une procédure diagnostique tient quelques différences qui méritent d'être détaillées.
Ces articles visent à évaluer la pertinence d'un examen (essentiellement paraclinique) dans la prise en charge d'une maladie (diagnostic, évaluation de la réponse thérapeutique, suivi…)

1. Choix du gold standard

Le gold standard est le comparateur de référence.
C'est la technique de référence dont on va supposer qu'elle est infaillible.

Par exemple :

On réalise un scanner et on va vérifier les anomalies qui paraissent tumorales en prélevant et en analysant le tissus à l'examen anatomo-pathologique.
Si le tissu suspect est véritablement cancéreux on considèrera qu'il s'agit d'un Vrai Positif. Si l'anapath ne retrouve pas de tissus cancéreux on considèrera l'anomalie au scanner comme un Faux Positif.

Le gold standard doit être donc la technique :

- qui offrent les meilleures performances diagnostique,
- en restant raisonnablement accessible
(notamment en terme de sécurité pour le patient).

Par exemple :

certains gold standard sont assez naturels pour valider une hémorragie méningée on pourra choisir la réalisation d'une ponction lombaire, pour valider une cirrhose la ponction biopsie hépatique…

Parfois il existe des gold standard qui sont difficilement acceptables :

pour le diagnostic d'embolie pulmonaire la technique de référence est la réalisation d'une artériographie cependant il s'agit d'un geste invasif qui comporte des risques pour le patient et qui devient difficilement justifiable (d'autant qu'angioTDM et scintigraphie pulmonaires sont maintenant largement validés pour leurs performances diagnostiques).

Il existe un gold standard très utile, très acceptable et souvent très performant :

le suivi.

Exemple :

Quel gold standard utiliser pour comparer les performances diagnostique de la scintigraphie et de l'IRM pour l'algodystrophie ?
il va falloir s'aider de l'évolution clinique du patient pour retenir le diagnostic d'algodystrophie.
En se donnant du temps, il est possible d'obtenir un faisceau d'argument cliniques ou para cliniques qui permettront de constituer un gold standard.
La comparaison du gold standard doit se faire de manière systématique et aveugle.
(sans connaitre le résultat de l'examen à l'étude).

Par exemple :

si vous décider d'étudier la valeur diagnostique de la scintigraphie myocardique dans le dépistage des sténoses coronariennes, vous pouvez choisir la coronographie comme gold standard. Cependant il faudra que chaque patient inclus bénéficie des 2 examens.

Par exemple :

si vous décider d'étudier la valeur diagnostique de la scintigraphie myocardique dans le dépistage des sténoses coronariennes, vous pouvez choisir la coronographie comme gold standard.
Cependant il faudra que chaque patient inclus bénéficie des 2 examens.
Si vous ne réalisez la coronarographie que pour les patients ayant une scintigraphie pathologique vous ne trouverez jamais aucun faux négatif (patient ayant une scintigraphie normale alors qu'il existe une sténose).

2. Interprétation des examens et reproductibilité

Malgré le coté scientifique rassurant des examens para cliniques il existe toujours une part d'interprétation (aussi bien en imagerie, anapath ou biologie).

L'interprétation des examens doit être standardisée, il faut définir à partir de quels critères on considère qu'un examen est pathologiques (quels critères d'imagerie, quels seuils de biologie, quelles anomalies cellulaires…).

Il est très appréciable de disposer de doubles interprétations, par 2 praticiens différent qui analysent l'imagerie (ou autre examen) de façon aveugle (sans connaitre l'avis de l'autre).

Pour la biologie il est appréciable de centraliser les analyses pour disposer de la même méthode d'analyse.
De la même façon en imagerie il faut détailler les protocoles d'acquisitions pour que tous les examens soient comparables.

On pourra évaluer 2 paramètres importants :

- La reproductibilité inter observateur :
savoir pour un même examen le taux de concordance entre 2 opérateurs.

- La reproductibilité Intra observateur :
Savoir la concordance pour l'examen d'un patient présenté 2 fois (de manière espacée dans le temps) à un opérateur.

Ces reproductibilités sont des paramètres importants, si la reproductibilité est faible l'utilisation en routine de l'examen en question risque d'être hasardeuse.

Vous allez donc baser votre prise en charge sur des résultats dont les performances diagnostiques vont être variables suivant les opérateurs.

La **reproductibilité** est souvent exprimé par **calcul du Kappa**
qui varie entre -1 (discordance totale) à +1 (concordance totale)

Certains examens sont moins reproductibles que d'autres il faudra en tenir compte et tenter de trouver des moyens de standardiser les interprétations ou d'assurer une double lecture ou de laisser la technique à des praticiens spécialisés ou des centres référents.

3. Modification de la prise en charge

Les procédures diagnostiques vont être comparées en terme de Se, Spé, VPP, VPN…(voir partie statistiques).
Un autre paramètre est très important à prendre en considération :

le taux de modification de la prise en charge.

C'est un paramètre capital par exemple dans la réalisation d'un bilan d'extension.

Par exemple :

un examen peut montrer de nouvelle lésions qui sont des vrais positifs mais qui ne changent rien à la prise en charge. Si dans un bilan initial de cancer prostatique un examen montre 8 métastases osseuses au lieu de 6 pour un autre examen, l'intérêt est limité le patient étant de toute façon métastatique il sera récusé pour la chirurgie et traité médicalement (hormonthrérapie).

Les lésions intéressantes à trouver sont celles « qui changent la donne ».

Par exemple :

trouver une métastase à distance alors qu'un autre examen rendait la tumeur opérable, trouver une seconde localisation ou une extension du primitif rendant une chirurgie impossible ect ect …

Ce paramètre s'évalue assez facilement, il suffit de comparer la prise en charge à la lumière de l'examen X et de l'examen Y et de compter dans quel pourcentage de cas la prise en charge a été modifiée.

S'il y a très peu de modification de prise en charge, même si votre examen a une meilleure sensibilité ou spécificité vos patient ne tireront pas ou peu de bénéfice (votre examen n'a, au final, rien changé).

Si les modifications de prise en charge sont nombreuses votre examen introduit un élément nouveau potentiellement intéressant (cf point suivant).

4. Impact sur la prise en charge

Si un examen introduit de nouvelles performances diagnostiques avec des modifications de la prise en charge, reste à savoir si ces modifications de prise en charge bénéficient à vos patients (en termes de survie, qualité de vie….).

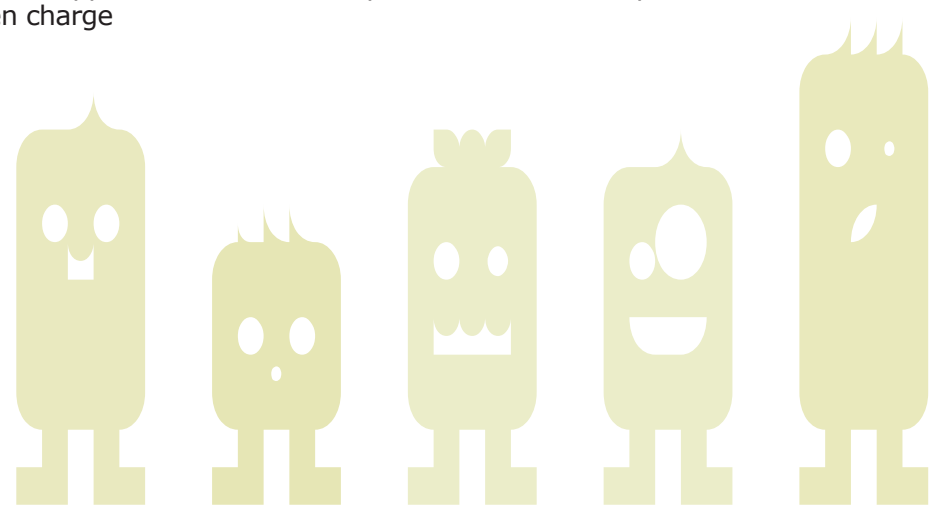
Parfois un examen peut faire apparaitre des anomalies minimes dont le traitement est plus iatrogène que bénéfique…

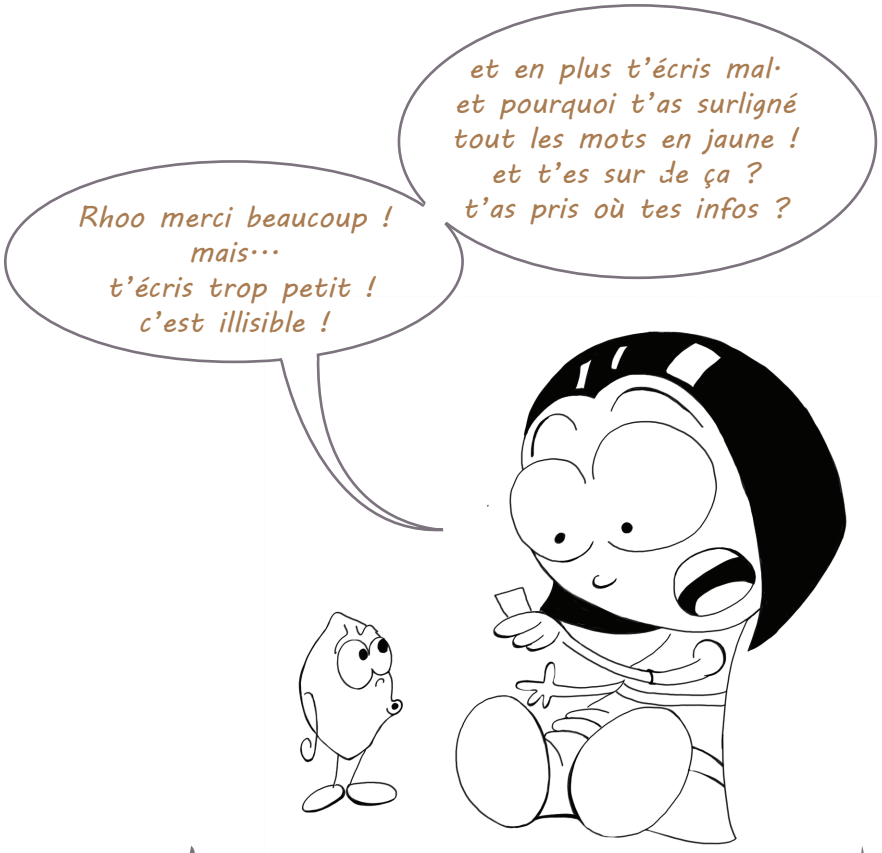
Quand un examen introduit de nouveaux paramètres il faut savoir comment en tenir compte et vérifier que la prise en charge est au final bénéfique pour le patient.

Ainsi pour valider l'intérêt clinique d'un nouvel examen, il est possible de réaliser un essai clinique où l'on comparera deux groupes :

- un traité à la lumière de l'examen usuel,
- l'autre traité à la lumière du nouvel examen.

On évaluera l'intérêt sur des éléments cliniques majeurs (mortalité, morbidité, qualité de vie, tolérance…).
De tels articles apportent un niveau de preuve maximum et peuvent rendre un examen incontournable dans une prise en charge





Fiches récapitulatives



ARTICLE ORIGINAL

Etude épidémiologie

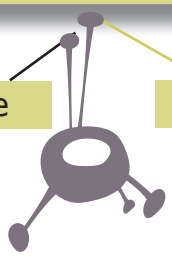
Essai clinique

- phase 2/3/4
- analyse itt/ per protocol
- controlée/non controlée
- groupe parallèle / croisé (cross over)

Evaluation d'une méthode diagnostique



- Interventionnelle
- Observationnelle



- Analytique
  - Pronotistique
  - Exposé / non exposés
  - Cohorte
  - Cas témoin
- Descriptive
  - transversale
  - d'incidence
  - Enquête de pratique

PRÉCISEZ

Uni ou multicentrique ?
Prospective ou rétrospective ?
Randomisé ou non ?
Aveugle ou non ?
simple / double / triple aveugle.

POUR LES ESSAIS CLINIQUES N'OUBLIEZ PAS :

La phase de l'essai :
2 ? 3 ? 4 ?

L'analyse réalisée :
en Intention de traiter ? Per Protocole ?

Le schéma expérimental :
Etude en groupes parallèles ? en cross over ?

Le qualificatif « contrôlé » :
« contre placebo » ou « contre traitement X »

type d'étude :
supériorité ou non inferiorité

Contrôlé
signifie qu'il existe un groupe « contrôle » qui vous sert de comparatif. Ça sera toujours le cas. Un essai clinique non contrôlé ne vaut rien… (étude avant/après… aucune validité scientifique).

Les phases des essais cliniques

A la question quel est le type d'article, si vous être sur un essai clinique précisez toujours la phase !

Essai clinique de phase 0 = étude pré clinique

C'est l'étude d'un médicament sur l'animal.
Le but est de rechercher des éléments de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, de toxicité…
Peu probable qu'on vous demande de commenter ce type d'article…

Essai clinique de phase 1

C'est l'étude du médicament sur l'homme volontaire sain.

Le but est de rechercher des éléments de pharmacocinétique (absorption, diffusion…),
de noter des problèmes de toxicité /d'effet indésirable.
(notamment comparer les résultats avec ce qui a été fait chez l'animal en phase 0)

Le nombre de sujets inclus est souvent faible (quelques dizaines).

Les traitements agressifs comme les chimiothérapies n'ont pas de phase 1.
(ce n'est pas éthique d'administrer une chimiothérapie chez une personne saine !)

Essai clinique de phase 2

C'est la première administration chez la personne malade.
Le but est de déterminer la dose efficace qui sera étudiée en phase 3.
Il y a quelques centaines d'inclus.

Essai clinique de phase 3

C'est l'étude du médicament sur l'homme malade.

Ces études doivent être sur de larges échantillons de personnes (jusqu'à plusieurs milliers),
souvent en multicentrique

Le but est de déterminer l'efficacité
(souvent comparativement à un placebo ou un traitement de référence)
et de surveiller les effets indésirables.

C'est le type d'article qui sera le plus souvent à commenter.

Essai clinique de phase 4 = Pharmacovigilance

A ce stade le médicament a déjà reçu l'AMM et est donc commercialisé.

Ces études concernent souvent la iatrogénie
(et peuvent s'appuyer sur les notifications spontanées des praticiens)

C'est au moins aussi important que la phase 3 (cf. affaire du MEDIATOR en 2010…)

Critères de causalité : Critères de Bradford

La force de l'association

La cohérence

La temporalité

La relation dose — effet

La plausibilité biologique

La spécificité de l'association

La présence de preuves expérimentales

L'analogie avec d'autres facteurs de risque démontrés



niveau de preuve

Niveau de preuves scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 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 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	**B** Présemption scientifique
Niveau 3 Études cas-temoin	**C** Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Comment seront comptés les mots lors de l'épreuve de lecture critique d'article

1. Comptent comme un mot (une case) :

un mot
simple ou composé avec ou sans tiret (exemple: globulines, gamma globulines, α trypsine...)
l'article (le,la, un, l'…) associé au mot doit être dans la même case

une conjonction (et…)

un nombre ou une expression chiffrée (m±SD, p< 0,05,IC95(a-b)

un sigle (sauf s'il est attaché à un mot : Médicament® compte une seule case), (exemple : OBNI)

un acronyme accepté par le CNCI(quel que soit le nombre de lettres) (exemple :Sida)

les abréviations acceptées par le CNCI (une case par abréviation exemple Se= sensibilité= une case)

les lettres utilisées isolément (α, ß…).

2. Ne comptent pas séparément (doivent donc être associés dans une case) :

la ponctuation (. , ; ? !)

les signes conventionnels (>, <, ≥…)

les guillemets

les parenthèses ou crochets

l'article (le, la, un, l'…) **associé au mot**

les numéros ou lettres d'une énumération
(accompagnés ou non d'une ponctuation ou d'un tiret (ex : a, a), 1-, 1)…) ;

les unités associées à un nombre (ex : 18 mg, 172 ml/min.m2, 26 m/s).

3. Comptent séparément (doivent être inscrits dans des cases séparées)

tous les autres cas

Résumé type :

Objectif :
<recopiez ici l'objectif que vous avez surligné sur l'article à la 1ere lecture avec le verbe à l'infinitif (exemple : étudier l'association entre consommation tabagique et cancer du poumon) >

Matériel et méthode :
nous avons réalisé un essai <recopiez ici votre réponse à la question quel est le type d'essai ? (cf. partie répondre aux questions)> à <précisez le(s) lieu(x) de l'étude> durant la période <préciser la date de réalisation>.
Les patients inclus étaient <recopiez ici les critères d'inclusions s'ils sont trop nombreux résumez les >
à l'exclusion des patients <recopiez ici les critères d'exclusions ; si la place vous manque vous pouvez passer sous silence> ;
<si un bilan est systématiquement réalisé aux patients inclus, précisez le en une phrase>
Les doses administrées étaient de <préciser les doses de chaque groupe> le suivi était réalisé par <précisez les modalités de suivi>.
Le critère d'évaluation principal était <recopier le critère d'évaluation principal> et l'analyse était réalisée en <ITT/Per protocole/Multivariée / sous groupes/kaplan>.
Si il vous reste de la place : les critères d'évaluation secondaires étaient <résumez les critères d'évaluation secondaires>.

Résultats :
<XXX> patients ont été <randomisés/inclus> : <XXX> dans le groupe <préciser le groupe étudié> et <XXX> pour le groupe <préciser le groupe contrôle ou témoin>.
La population était <si épidémio recopiez les caractéristiques principales de la population (âge, sexe…) si essai clinique précisez si les caractéristiques des groupes sont comparables, sinon dire quelles sont les différences>
Le suivi moyen était de <XXX>; il y a eu <XXX> perdus de vue.
Le résultat sur le critère principal montrait un <Recopiez ici le résultat du critère principal en mentionnant le RR, le p et l'intervalle de confiance> en faveur du groupe <X>.
L'analyse en sous groupe <révélait / ne révélait pas> de différence significative <préciser en faveur de quel groupe s'il y a des différences significatives>.

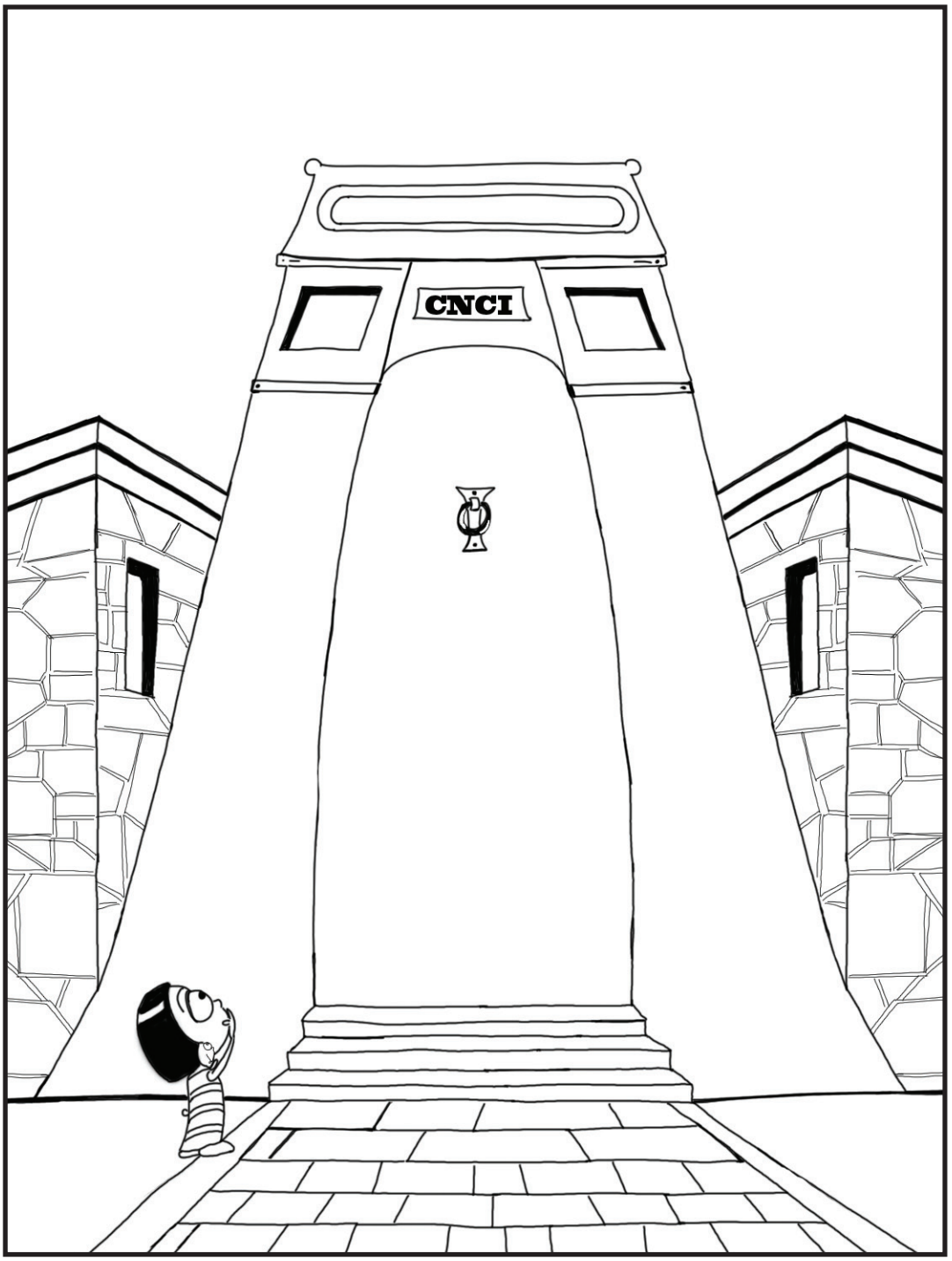
Les résultats sur les critères secondaires montrent notamment <recopiez les résultats significatifs des critères secondaires avec le RR le p et l'intervalle de confiance ; s'il y en a trop ne recopiez que ceux qui sont les plus significatifs et/ou ceux qui sont discutés dans la discussion de l'article>
<si une comparaison d'effet indésirable est réalisée la résumer en une phrase>
Les autres critères secondaires sont non significatifs.
< Parlez de tout évènement inhabituel dans un article comme un arrêt prématuré, une modification dans l'organisation du suivi etc.… mais ne dépassez pas une phrase>.

Conclusion :
Cette étude montre <un bénéfice / l'absence du bénéfice // la présence/absence d'une association> du <Nom du traitement ou nom du facteur de risque> chez les patients < rappelez ici les caractéristiques principales de votre population d'étude>.

Ces résultats <reprendre en quelques mots les éléments de la partie discussion qui peuvent concerner les applications des résultats ou les leurs limites>.

Nb : vous remarquerez que l'introduction et la conclusion s'écrivent au présent alors que matériel et méthode et résultat s'écrivent au passé.

Objectifs du CNCI concernant la LCA



ÉPREUVE DE LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MÉDICAL

L'objectif de l'épreuve est d'amener l'étudiant à lire de façon critique et à analyser le contenu d'un article en vue de son autoformation actuelle et future. Le mot critique ne doit pas être entendu dans le sens où l'on demanderait aux étudiants de chercher systématiquement tous les défauts d'un article.

Cette épreuve part du principe que toute information médicale doit être analysée avec du recul, en cherchant les défauts éventuels mais aussi les limites, les implications, l'utilité pour la pratique.

L'article choisi doit être considéré comme de bonne qualité (le but de l'enseignement de la lecture critique est de donner à la fois le sens critique et le goût de la lecture).

I – PRINCIPES DE L'EPREUVE

L'épreuve porte sur des articles :

- Médicaux scientifiques originaux,
c'est à dire rapportant une étude d'observation ou expérimentale, traitant d'un sujet mentionné dans le programme de la deuxième partie du 2 ème cycle (bulletin officiel du Ministère de l'Education Nationale n° 31 du 30 août 2001 à l'adresse www.education.gouv.fr/bo/2001/31/sup.htm)

- Issus d'une revue médicale avec comité de lecture,
- En français (articles primitivement en français ou traduits d'une autre langue).
- Utilisés en entier (ce qui est souhaitable) ou partiellement s'ils sont trop longs.

Seront supprimés :

• Le résumé de l'article puisqu' élaborer un résumé est constitutif de l'épreuve ;

• Le noms des auteurs et la référence de la revue dans la mesure où l'article peut être traduit ou constituer un extrait du texte original.

II – DEROULEMENT DE L'EPREUVE

Rédactionnelle, elle dure 3 heures et compte pour 10% de la note totale des épreuves classantes nationales (5% en 2009 puis 10% dès 2010).

Les réponses se font avec des phrases construites ; le style télégraphique n'est pas accepté.

Les abréviations ne sont pas admises sauf celles qui figurent sur le site du CNCI.

L'étudiant est libre d'organiser et de répartir son temps comme il le souhaite entre lecture et rédaction.

L'épreuve comporte deux parties :
un résumé (20% de la note) et des questions (80 % de la note).

1°) Le résumé
doit être structuré en fonction du contenu de l'article.
Il comporte généralement :
objectifs de l'étude, matériel et méthodes, résultats et conclusion.
Il ne doit pas dépasser 250 mots.

2°) Les questions
sont au nombre de 6 à 10 et portent sur les objectifs pédagogiques ci-dessous.

La longueur des réponses peut varier selon le type de question et n'est pas limitée par un cadre : en moyenne, la question doit amener l'étudiant à répondre sous forme de phrases.

III – CONSEILS POUR L'ELABORATION DE L'EPREUVE

A – OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

IDENTIFIER

1°) L'objet d'un article médical scientifique, parmi les suivants :
- évaluation d'une procédure diagnostique, d'un traitement, d'un programme de dépistage,
- estimation d'un pronostic,
- enquête épidémiologique à l'exclusion des meta-analyses.

2°) La « question » posée par les auteurs (hypothèse)

ANALYSER LA METHODOLOGIE

Population étudiée :

3°) Identifier les caractéristiques (données démographiques) de la population étudiée, à laquelle, les conclusions pourront être appliquées.

4°) Analyser les modalités de sélection des sujets, critères d'inclusion et de non inclusion et d'exclusion.

5°) Identifier la technique de randomisation et vérifier sa cohérence, le cas échéant.

6°) Discuter la comparabilité des groupes soumis à la comparaison.

7°) Discuter l'évolution des effectifs étudiés et leur cohérence dans la totalité de l'article ;
savoir si le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué à priori

Méthodes

8°) S'assurer que la méthode employée est cohérente avec le projet du travail et qu'elle est effectivement susceptible d'apporter « une » réponse à la question posée dans l'introduction.

9°) Vérifier que les analyses statistiques (en fonction de notions élémentaires) sont cohérentes avec le projet du travail ; connaître les limites de l'analyse par sous groupe ; connaître la notion de perdus de vue.

10°) Vérifier le respect des règles d'éthique.

ANALYSER LA PRESENTATION DES RESULTATS

11°) Analyser la présentation, la précision et la lisibilité des tableaux et des figures, leur cohérence avec le texte et leur utilité.

12°) Vérifier la présence des indices de dispersion permettant d'évaluer la variabilité des mesures et de leurs estimateurs.

CRITIQUER L'ANALYSE DES RESULTATS ET DE LA DISCUSSION

13°) Discuter la nature et la précision des critères de jugement des résultats.

14°) Relever les biais qui ont été discutés. Rechercher d'autres biais d'information et de sélection éventuels non pris en compte dans la discussion et relever leurs conséquences dans l'analyse des résultats.

15°) Vérifier la logique de la discussion et sa structure. Reconnaître ce qui relève des données de la littérature et ce qui est opinion personnelle de l'auteur.

16°) Discuter la signification statistique des résultats.

17°) Discuter la pertinence clinique des résultats.

18°) Vérifier que les résultats offrent une réponse à la question annoncée.

19°) Vérifier que les conclusions sont justifiées par les résultats.

20°) Indiquer le niveau de preuve de l'étude (grille de l'HAS).

EVALUER LES APPLICATIONS CLINIQUES

21°) Discuter la ou les applications potentielles proposées par l'étude

ANALYSER LA FORME DE L'ARTICLE

22°) Identifier la structure IMRAD (Introduction, Matériel et méthode, Résultats, Discussion) et s'assurer que les divers chapitres de la structure répondent à leurs objectifs respectifs.

23°) Faire une analyse critique de la présentation des références.

24°) Faire une analyse critique du titre.

B – REDACTION DES QUESTIONS

Aucun calcul nouveau ne doit être demandé.

Un commentaire de tableaux, figures ou calculs statistiques peut être demandé,

La forme de l'article peut être discutée ;

une nouvelle rédaction du titre ou d'un paragraphe peut être demandée.

Il ne peut être posé de questions de mémorisation sur le sujet étudié ni de questions s'écartant de l'article.

Les questions ne sont pas posées dans un langage de spécialistes.
Elles doivent être comprises simplement par tout étudiant de deuxième cycle.
Elles sont indépendantes les unes des autres.

Il faut éviter les sous questions.

Si une définition pose problème, c'est à dire si elle peut faire l'objet de discussions, la définition retenue pour cette épreuve doit être précisée dans l'intitulé.

IV – MODALITES DE CORRECTION

Le résumé ne doit pas dépasser 250 mots et doit être fidèle à l'article.

Il sera proposé un,cadre matérialisé.

Une pénalité sera décidée, le cas échéant, par le jury en cas de dépassement, proportionnelle au degré de dépassement.

Une grille de réponses est proposée par le conseil scientifique du CNCI pour le résumé et les questions portant sur l'article.

Des points négatifs peuvent être décidés par le jury.

L'épreuve fait l'objet d'une double correction comme pour les dossiers.

Open Conf

Conférences solidaires

Les Conférences en ligne

Gratuites

Open Conf propose des conférences en ligne multimédia (explications audio ou vidéo) réalisées par des internes bénévoles et motivés par l'entraide intergénérationnelle

Vous trouverez –entre autres- des conférences de Lecture Critique d'Article

Et beaucoup d'autres choses…

http://www.open-conf.info

Médecine Nucléaire

Tour d'horizon d'une spécialité trop peu connue

La médecine nucléaire ?

La médecine nucléaire est une spécialité principalement d'imagerie mais avec également un versant thérapeutique avec la radiothérapie métabolique.

C'est un **DES de spécialité médicale** (au même titre que la dermato, rhumato…).

La médecine nucléaire n'est pas la radiologie, c'est une imagerie d'émission (le rayonnement qui provient du patient) alors que la radiologie est une imagerie d'absorption. Sa spécificité est l'utilisation de traceurs qui sont spécifique d'organe pour produire les images.

Il ne faut pas confondre également la médecine nucléaire et la radiothérapie.
La Radiothérapie est un DESC de Cancérologie (qui comprend oncologie médicale, radiothérapie, oncologie hématologique). Les radiothérapeutes réalisent les radiothérapies externes et les curiethérapies. La radiothérapie métabolique quant à elle est une des techniques des médecins nucléaires car les sources sont non scellées.

Enfin la médecine nucléaire est souvent associée à tort à une exploration essentiellement cancérologique, un grand nombre d'examens sont réalisés pour des pathologies non malignes (cardiopathie ischémique, hyperthyroïdie, complication de prothèse, algodystrophie….).

Les techniques en médecine nucléaire :

La scintigraphie :

On utilise un traceur qui porte un atome radioactif (très souvent le technétium) et le patient est passé sous une gamma caméra qui détecte les zones d'émissions du rayonnement.

Il y a de *nombreux types de scintigraphie* :
certaines sont célèbres (cardiaque, osseuse, thyroïdienne, ganglion sentinelle, cérébrale) d'autres un peu moins fréquente mais non moins intéressantes (leucocytes marqués pour la recherche d'infection, scintigraphie à l'octréotide pour la recherche de tumeur neuroendocrine, recherche d'adénome parathyroïdien, de diverticule de meckel ….).

La tendance actuelle est l'utilisation d'appareils hybrides capable de réaliser une image scintigraphique et d'effectuer une tomodensitométrie lors d'un même examen. Ainsi on obtient une image hybride qui conjugue le coté fonctionnel de la scintigraphie à l'anatomie du TDM.

La Tomographie par émission de postions :

C'est une technique récente qui a un potentiel de développement énorme.
Le principe est le même il y a un traceur mais qui est ici marqué par le Fluore radioactif.
Actuellement cette technique est quasiment réservée à la cancérologie (diagnostique, bilan d'extension, réponse thérapeutique) et est devenu en quelques années un examen majeur.

La TEP-Scan :

(le couplage est maintenant systématique avec un TDM) grâce au FDG (glucose marqué au fluore) permet de repérer des zones en hyper métabolisme (ce qui est souvent le cas pour les tumeurs malignes) et ainsi d'avoir un bilan d'extension précis sur des lésions qui ne seraient pas visible ou douteuse sur un TDM seul.

Il existe déjà 4 traceurs sur le marché en France (FDG, FNa, F-Choline, F-Dopa) et ce n'est probablement qu'un début (il y aura sûrement de nombreuses applications hors cancérologie : maladies inflammatoires, cardiologie…).

Les prochaines générations de TEP pourraient être couplés à l'IRM, il y a déjà quelques machines dans le monde TEP-IRM et cela suscite déjà beaucoup d'intérêt.

La radiothérapie métabolique :

c'est le traitement de pathologie grâce à des molécules radioactive, le plus célèbre étant le traitement à l'iode 131 dans le cancer de la thyroïde ou les nodules toxiques. Mais il en existe d'autres notamment pour le traitement antalgique des métastases osseuses dans le cancer de la prostate, dans le traitement des lymphomes…

Médecine nucléaire, spécialité de geek ?
De passionné de physique nucléaire ?
Absence de clinique ?
Problème d'irradiation ?

La part de physique nucléaire n'est pas énorme en médecine nucléaire. Il y a des connaissances à avoir (des cours sont dispensés à Saclay et obligatoire pendant DES) mais dans la vie de tous les jours le travail de médecin nucléaire est celui d'interprétation d'imagerie.
Les passionnés de physique pourront également se consacrer au côté biophysique de la discipline.

Le coté clinique n'est pas non plus absent, chaque patient est vu par le médecin nucléaire qui fait une synthèse clinique du problème posé et qui confronte ces données à l'imagerie.
Les médecins peuvent être plus ou moins cliniciens chacun ayant sa façon de procéder.

L'outil informatique est évidemment très présent en médecine nucléaire (traitement d'image…), les geeks s'y sentiront très bien mais à moins d'être franchement allergique à l'informatique au point de ne pas vouloir toucher une souris, la spécialité n'est pas réservée aux technophiles.

Il n'est pas non plus nécessaire de congeler ses gamètes en entrant dans le DES, les doses reçues par les médecins nucléaires sont très faible et la surveillance constante (dosimétrie passive et opérationnelle).
WLes problèmes de radioprotection concernent avant tout les manipulateurs en médecine nucléaire (qui préparent, transportent et injectent les traceurs aux patients).

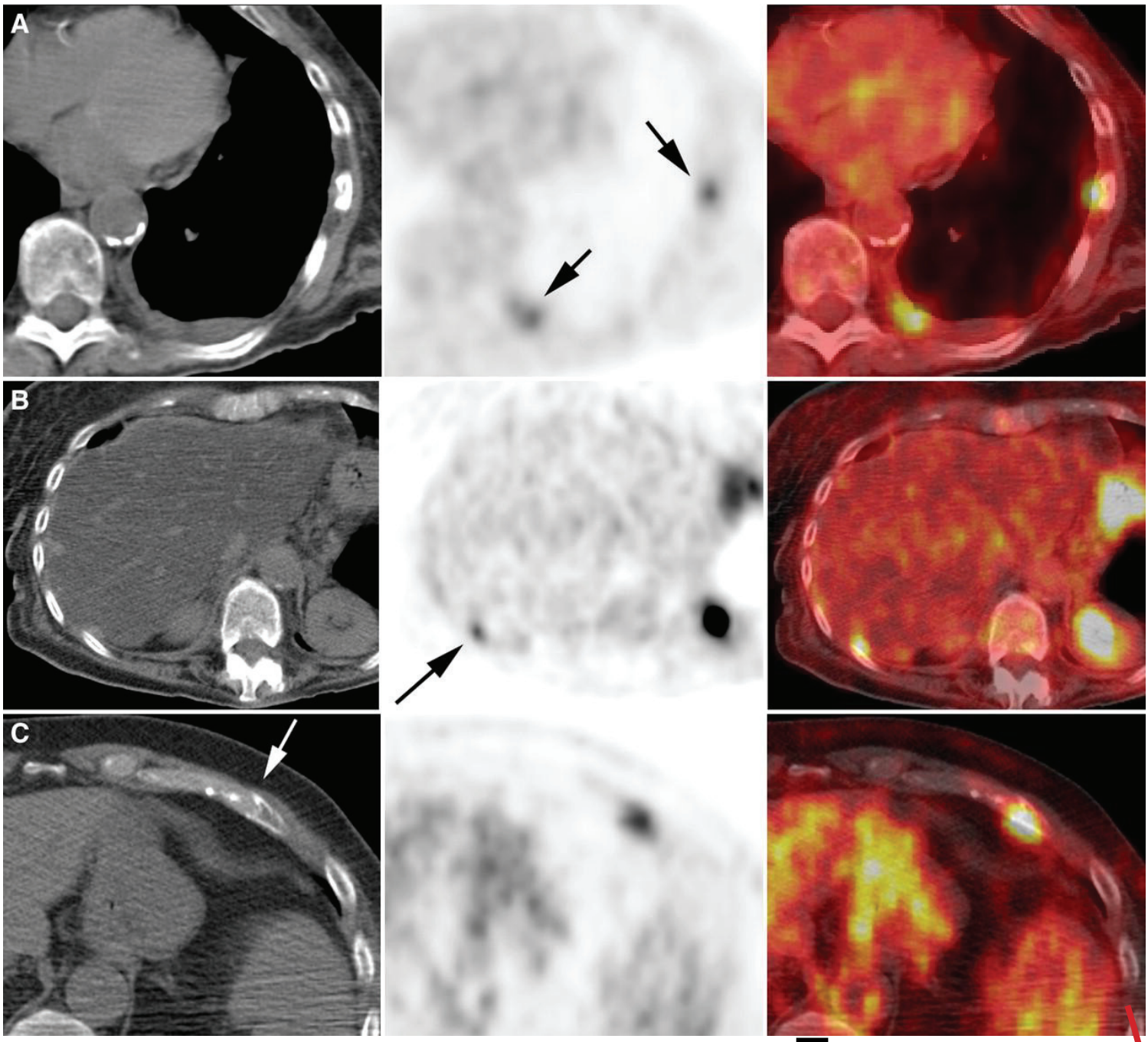


IMAGE-RIE | **IMAGE-RIE** | **FUSION DES DEUX IMAGES**

Grâce à la TEP les anomalies qui étaient pas ou peu visible sur le scanner deviennent évidente du fait de leur hyper métabolisme et indiquent une probable origine néoplasique.