

Bertrand Décaudin  
Nicolas Simon  
Pascal Odou



*Université Lille 2*  
*Droit et Santé*



**Centre Hospitalier Régional**  
**Universitaire de Lille**



# Introduction

- Pascal Odou

# Pourquoi faire une lecture critique ?



- Maintenir ces connaissances à jour dans un monde en perpétuel mouvement
  - Accélération du processus
- Percevoir l'environnement médical,
  - pour prendre une position « juste » face à une information médicale
  - Pour interpréter le flux d'informations transmis par les industriels pharmaceutiques ...

# Mais...

- Ce qui est publié n'est pas évangile...
- Donc, il faut pouvoir détecter les articles non conformes



**DÉONTOLOGIE** • Une étude recense des « mauvais comportements » *le Monde 11/06/05*

## Un chercheur américain sur trois coupable d'inconduite scientifique

**LE SONDAGE** serait-il un confessionnal commode pour les scientifiques ? Sur plus de 3 000 chercheurs des National Institutes of Health américains ayant répondu anonymement à une équipe de Minneapolis (Minnesota), un tiers ont avoué avoir adopté, depuis trois ans, des comportements contrevenant à la déontologie.

Ces turpitudes, publiées dans la revue *Nature* du 9 juin, sont très diverses : elles vont de la pure falsification des données (0,3 % de l'échantillon) au véniel enregistrement inadéquat des données du projet de recherche (27,5 %). Le « Top Ten » des comportements prêtant à sanction comprend entre autre l'« utilisation non autorisée d'informations confidentielles » (1,7 %), le fait de ne pas rendre publique son implication dans des sociétés dont les produits sont fondés sur ses recherches (0,3 %), l'« utilisation d'une idée d'autrui sans en avoir obtenu la permission ou sans lui en faire crédit » (1,4 %), ou encore le défaut de présentation de données contredisant ses recherches (6 %).

« Historiquement, les professionnels comme le public se sont focalisés sur des cas médiatiques d'inconduite scientifique », écrivent Raymond Vries, du centre de bioéthique de l'université de Minneapolis, et ses collègues. Mais nous croyons que les chercheurs ne peuvent plus se permettre d'ignorer une plus grande diversité de comportements sujets à caution qui menacent l'intégrité de la science. » Leur étude, la première

du genre à tenter une analyse quantitative, jette une lumière crue sur la vie des laboratoires. D'autant que la technique du sondage, non coercitive, sous-estime le niveau des irrégularités.

**INTÉGRITÉ ET INTÉGRALITÉ**

Les efforts déployés aux Etats-Unis pour promouvoir l'intégrité en matière de recherche scientifique se sont focalisés sur le plagiat, la falsification et l'invention de données. Ils manquent partiellement leur cible, écrivent les auteurs de l'étude, qui invitent leurs collègues à réfléchir non seulement aux comportements individuels, mais à l'environnement qui peut les induire.

« La tension est considérable pour le chercheur, incité à publier les choses les plus spectaculaires et les plus simples à interpréter », confirme Jean-Claude Ameisen, président du comité d'éthique de l'Inserm. L'étude américaine fait émerger, dit-il, la situation de « conflit d'intérêt où se trouve tout chercheur, à la fois juge et partie des résultats qu'il produit et interprète ».

Pour lui, « il n'y a pas d'autorégulation possible hors d'un arbitrage collectif ». Intégrité scientifique et accès à l'intégralité des données vont de pair. En ne retenant que ce qui marche, le système de publication joue le rôle de filtre « positiviste », négligeant les enseignements à tirer des échecs. Un accès aux données primaires, même différé, permettrait un meilleur jugement par les pairs. Les nouvelles règles de publication des essais thérapeutiques, instaurant le partage des données, offrent une piste. A moins de considérer, souligne Jean-Claude Ameisen, que, « sauf en recherche médicale, où elle est parfois question de vie ou de mort », l'intégrité des résultats scientifiques n'a qu'une valeur relative...

Hervé Morin

# La règle «fondement » de la lecture critique

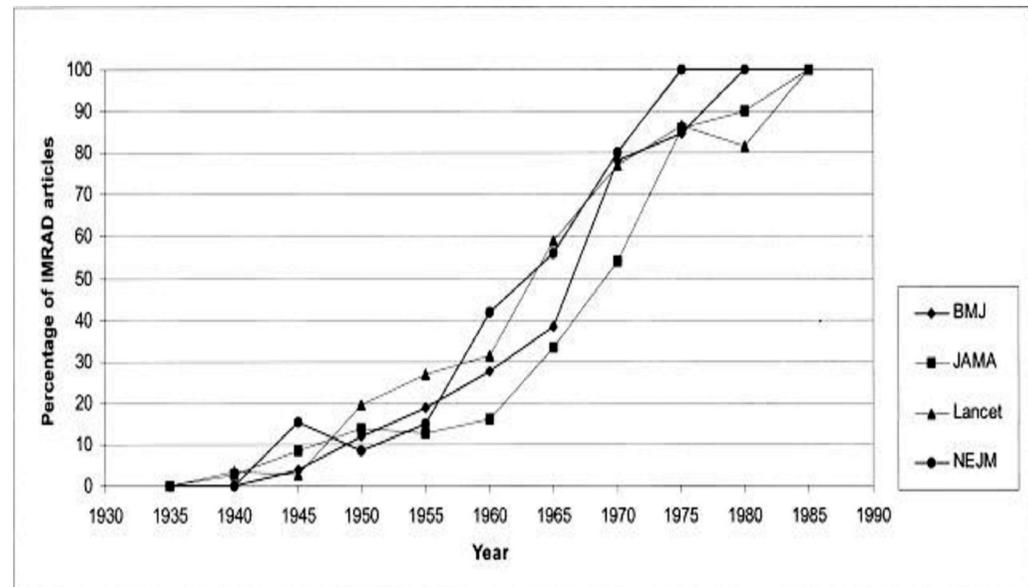


- Un article pour être compris, pour être interprété, pour être pris en compte **DOIT** être écrit correctement, à savoir :
  - dans un langage adapté ( concis, scientifique)
  - Avec une structure standard
  - En sciences médicales et pharmaceutiques , on utilise toujours la structure **IMRAD** pour la rédaction d'un article.

# Structure IMRAD



- **I**ntroduction
- **M**atériel Méthode
- **R**ésultat
- **A**nd
- **D**iscussion
- **C**onclusion
- **B**ibliographie





# Les fondamentaux de la lecture critique

- Bertrand Décaudin



# Méthodologie et niveau de preuve

- Essai contrôlé randomisé (randomized controlled trials)
  - Étude expérimentale
    - Patients répartis de manière aléatoire en 2 groupes
      - le premier groupe reçoit le traitement
      - le second reçoit le traitement de référence ou un placebo
    - Répartition au hasard
    - Importance clinique certaine ou probable de l'issue recherchée
    - Réalisation de l'étude en aveugle ou en double aveugle
    - Issues à mesurer chez au moins 80% des



# Méthodologie et niveau de preuve

- **Revue systématique de la littérature** (systematic review)
  - démarche scientifique rigoureuse de revue critique de la littérature consistant à:
    - rassembler, évaluer et synthétiser toutes les études pertinentes et parfois contradictoires qui abordent un problème donné
    - limiter l'introduction d'erreurs aléatoires et systématiques ou biais



# Méthodologie et niveau de preuve

- **Méta-analyse** (meta-analysis)
  - Technique qui consiste à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Elle regroupe les études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative



# Principe des essais

- Evaluation par la comparaison
- Réalité de la différence
  - Différence significative
- Imputabilité de la différence au traitement
  - Groupes comparables
  - Randomisation (tirage au sort)
  - Procédures aveugles (ou dansu)



# Protocole des essais

- **Définition de l'objectif de l'essai**
  - Diagnostic, thérapeutique, Recherche de mécanisme d'action
  - Efficacité, Sécurité d'emploi
  - Critères d'évaluation
    - Objectif, direct, sensible, unique
    - Mesure facile, précise, reproductible
    - Clinique, biologique, score
    - Critère principal
    - Critère secondaire



# Protocole des essais

- Attribution des traitements
  - Randomisation
- Déroulement
  - Wash-out
  - Groupes parallèles
  - Cross-over (essai croisé)
- Groupe témoin
  - Placebo ou traitement de référence
- Nombre de sujets nécessaires (essai multicentrique)
- Procédures aveugles
  - Simple aveugle (malade)
  - Double aveugle (malade et équipe soignante)
  - Lecture des résultats à l'aveugle



# Patients

- Critères d'inclusion et d'exclusion
  - Patients atteints de la maladie
    - Définition des critères diagnostiques
  - Groupe strictement défini
    - Patients les plus sains possibles en dehors de la pathologie à traiter
  - Respect de la clause d'ambivalence
    - Patients à même de recevoir indifféremment le traitement étudié ou de référence



# Analyse des résultats

- Analyse intermédiaire
- Analyse finale
- Description des caractéristiques des patients inclus
- Descriptions des écarts au protocole
- Analyse statistique des résultats (p)
  - Analyse en intention de traiter = sans biais  
Tous les patients selon la randomisation sans tenir compte du traitement effectivement reçu
  - Per protocole  
Patients ayant strictement respecté le protocole



# Biais

- **Biais de sélection**
  - Groupes initialement non comparables
    - Randomisation
- **Biais d'évaluation**
  - Connaissance par le patient et/ou le médecin du traitement pris
    - Double aveugle
    - Lecture aveugle
  - Ecart nombreux au protocole
    - Analyse en ITT
  - Multiplication des analyses statistiques (analyses en sous-groupes, analyses intermédiaires)
    - limiter les analyses



# Grille d'évaluation critique

- Les résultats sont-ils valables?
- Quels sont les résultats?
- Les résultats vont-ils m'être utiles?



**Impact sur le niveau  
de preuve**



# Les résultats sont-ils valables?

- **Méthodologie**

- Est-ce une étude comparative? Le cas échéant, le traitement de référence est-il validé?
- Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?
- Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqués?
- Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?
- Le nombre de personnes incluses est-il justifié et suffisant?



# Les résultats sont-ils valables?

- **Analyse**

- Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?
- Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de tous les patients ayant participé à l'étude?
- Les tests statistiques ont-ils été faits? Sont-ils valables?
- Les valeurs de p sont-elles explicitées?
- Les analyses en sous-groupes sont-elles licites?
- Le suivi des patients a-t-il été complété?
- Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?



# Quels sont les résultats?

- Correspondent-ils aux objectifs fixés?
- Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?
- Quelle est la précision de l'effet évalué?



# Les résultats vont-ils m'être utiles?

- Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?
  - Mêmes facteurs de risques, mêmes traitements associés
- Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?
- Les bénéfices obtenus sont-ils cliniquement significatifs?



# Méthodologie et niveau de preuve

- Niveau de preuve scientifique apporté par une étude selon la force de protocole (adapté du score utilisé par *l'American College of Chest Physicians*)
  - Niveau 1  
Essais contrôlés randomisés avec résultats indiscutables (méthodologiquement)
  - Niveau 2  
Essais contrôlés non randomisés bien conduits
  - Niveau 3  
Essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple)
  - Niveau 4  
Études cas-témoins : essais contrôlés présentant des biais
  - Niveau 5  
Études rétrospectives et cas cliniques (série de malades)  
Toute étude fortement biaisée

# Méthodologie et niveau de preuve



<b>Niveau de preuve scientifique de la littérature</b>	<b>Forces des recommandations</b>
<b>Niveau 1</b> - Essais comparatifs randomisés de grande puissance - Méta-analyses	<b>Grade A</b>
<b>Niveau 2</b> - Essais comparatifs randomisés peu puissants	<b>Grade B</b>
<b>Niveau 3</b> - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte <b>Niveau 4</b> - Essais comparatifs avec série historique <b>Niveau 5</b> - Séries de cas	<b>Grade C</b>



# Grille d'évaluation critique

- Sources

- <http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr>
- <http://www.minerva-ebm.be>
- <http://www.pharmactuel.com/>
- <http://groupe-recherche-actions-sante.com/>



# Les clés pour analyser les résultats

- Nicolas Simon



# Analyse de la méthodologie

- → La connaissance de la méthodologie de l'étude permet d'appréhender la fiabilité des résultats
- Etudes rétrospectives - études prospectives
  - Définition des objectifs de l'étude avant le démarrage du recueil de données
  - Définition des paramètres à mesurer
  - Recueil des données
    - Fiabilité des données recueillies ?
  - Analyse statistique
    - Fiabilité des résultats ?



# Analyse de la méthodologie

- → Des résultats obtenus avec une méthodologie convenablesont plus fiables
- → Les études prospectives sont plus robustes



# Analyse de la méthodologie

- Dans le cadre de l'évaluation des médicaments
  - Recueil des données : rétrospectif ou prospectif
  - Nombre de sujets expérimentaux
    - Estimation du NSN avant le démarrage de l'étude
    - Est-il représentatif de la fréquence de la pathologie ?
  - Définition des groupes évalués
    - Groupe témoin : placebo ? Référence ?
    - Si cross-over : période de wash-out suffisante ?
  - Qualité de la randomisation des traitements



# Analyse de la méthodologie

- Dans le cadre de l'évaluation des médicaments
  - Étude en aveugle
    - Simple aveugle ou double aveugle
    - Analyse des résultats en aveugle



# Analyse de la méthodologie

- Dans le cadre de l'évaluation des médicaments
  - Analyse des données recueillies
    - Méthodologie définie avant l'analyse des données
    - Analyse en intention de traiter (ITT)
      - Tous les patients inclus dans l'étude sont analysés
    - Analyse per protocole
      - Seuls les patients présentant des données évaluables sont analysés
      - Réalisation post hoc
  - Maintien de la comparabilité initiale des groupes
  - Données manquantes : connaissance du nombre et des raisons



# Analyse statistique

- Les hypothèses statistiques
  - $H_0$  : la différence des paramètres entre les groupes n'est pas statistiquement significative
  - $H_1$  : la différence des paramètres entre les groupes est statistiquement significative
- Risque de première espèce ( $\alpha$ )
  - Probabilité de conclure à tort à l'existence d'une différence significative alors qu'elle n'existe pas
    - Souvent 5% ou 1%
- Risque de deuxième espèce ( $1 - \beta$ )
  - Probabilité de conclure à tort à l'inexistence d'une différence significative alors qu'elle existe
    - Puissance statistique de l'étude (souvent 80% ou 90%)
    - Définie par le nombre de sujets nécessaires



# Analyse statistique

- Pertinence des tests utilisés
  - Test de Z
  - Test de Student
  - Analyse de variance (ANOVA)
  - Test du  $\chi^2$
  - Test de Mann-Whitney

Tests paramétriques

Test non paramétrique



# Analyse statistique

- Pertinence des tests utilisés

- Test de Z

Test utilisable pour tester une différence de moyenne entre deux échantillons dont la répartition suit une loi de Gauss (loi Normale)

→ Connaissance de la répartition du paramètre dans l'échantillon étudié (variance estimée)

Rarement utilisé en pratique car nécessité d'un grand échantillon

N'est plus utilisable si l'un des deux échantillons  $< 30$

$$Z = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$



# Analyse statistique

- Pertinence des tests utilisés
  - Test de Student
    - Test utilisable pour tester une différence de moyenne entre deux échantillons
    - Utilisé très couramment
      - ! Échantillon d'**au moins 30 individus** ou preuve que la distribution suit une loi Normale
      - ! Pas de différence statistique des variances entre les groupes évalués
    - → **Distribution identique du paramètre dans les deux groupes**

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{s^2 \times \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$



# Analyse statistique

- Pertinence des tests utilisés
  - Test de Khi2
    - Test utilisable pour tester une différence de proportions entre 2 groupes ou plus

	Survenue EI	Non survenue EI	
Traitement	A	B	A+B
Placebo	C	D	C+D
	A+C	B+D	S

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{(O_i - C_i)^2}{C_i}$$



# Analyse statistique

- Pertinence des tests utilisés
  - Analyse de la variance : ANOVA
    - Test utilisable pour tester une différence d'un paramètre continu entre plusieurs échantillons ( $n > 2$ )
    - Décomposition de la variabilité du paramètre au sein de la population étudiée
      - Variabilité totale : somme de la variabilité du paramètre dans chacun des groupes
      - Illustrée par la variance du paramètre



# Analyse statistique

- Pertinence des tests utilisés

- Test de Mann-Whitney

- Test utilisable pour tester la différence de répartition d'un paramètre
    - Utilisé très couramment

- Ne fait pas référence à la variation du paramètre pour les individus de l'échantillon

A

B

A1

B1

A2

B2

A3

B3

A4

B4

A5

B5

ez pour éditer le format  
an de texte

second niveau  
différence  
Troisième  
plan

• Quat  
de pl

- C  
n  
– S  
d  
– S  
n

A1

B1

A2

B2

A3

B3

A4

B4

A5

A1

B1

A2

A3

A4

A5

B2

B3

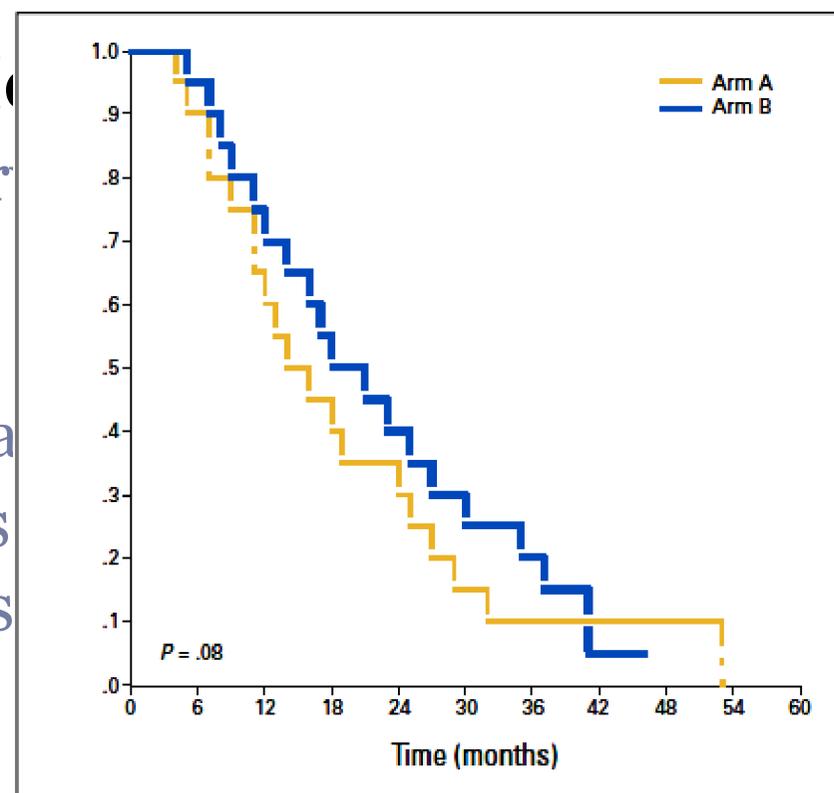
B4

B5



# Analyse des données de survie

- Méthode de Kaplan-Meier
  - Comparaison de la survie entre deux groupes
    - Décès
    - Progression de la maladie
  - Chaque cassure représente plusieurs événement(s)



**Fig 2.** Survival curve comparison: standard arm (arm A) versus pharmacokinetically guided, fluorouracil dose-adjusted arm (arm B).



# Analyse des données de survie

- Méthode de Kaplan-Meier
  - Connaissance de la médiane de survie et de la survie moyenne
  - Connaissance de la médiane de suivi
    - Idéalement supérieure à la médiane de survie
  - Test non paramétrique



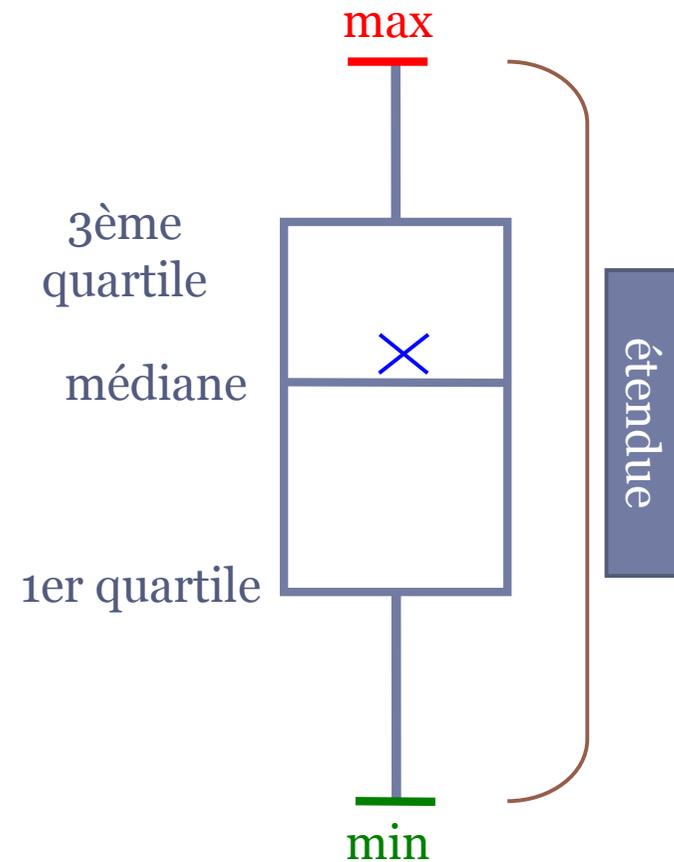
# Expression des résultats

- Variables continues
  - Paramètres pouvant prendre toutes les valeurs admissibles d'un intervalle fini ou infini
  - Ex : tension artérielle, PIO, VEMS...



# Expression des résultats

- Variables continues
  - Paramètres de position
    - Moyenne
    - Médiane
    - Mode
  - Paramètres de dispersion
    - Etendue
    - Quartiles
    - Écart type
    - Variance





# Expression des résultats

- Pour des grands échantillons
  - Moyenne  $\pm$  écart-type ( $m \pm sd$ )
  - Intervalle de confiance
    - Intervalle qui a une probabilité de contenir la valeur vraie du paramètre
  - Coefficient de variation (cv%)
- Pour des petits échantillons
  - Moyenne  $\pm$  écart-type ( $m \pm sd$ )
  - Intervalle de confiance
  - Min – Méd - Max



# Expression des résultats

- Variables discontinues
  - Valeurs isolées les unes des autres
    - Ex : nombre d'enfants par classe, nombre de personnes aux yeux bleus dans la salle...
  - Constituent des groupes/classes
  - Peuvent s'exprimer sous forme de proportions



# Expression des résultats

- Fréquence des valeurs observées
  - Taille de l'échantillon
    - → Plus la taille de l'échantillon est importante, plus la dispersion de l'échantillon est connue de façon précise
    - → Plus la taille de l'échantillon est importante, plus la probabilité de mettre en évidence une différence significative augmente => relevance statistique du résultat ?



# Expression des résultats

- Analyse des résultats par rapport au risque de première espèce ( $p = 0,05$ )
  - Calcul du paramètre statistique
    - U de Mann-Whitney
    - t de Student
    - Khi2
  - Formule de calcul spécifique

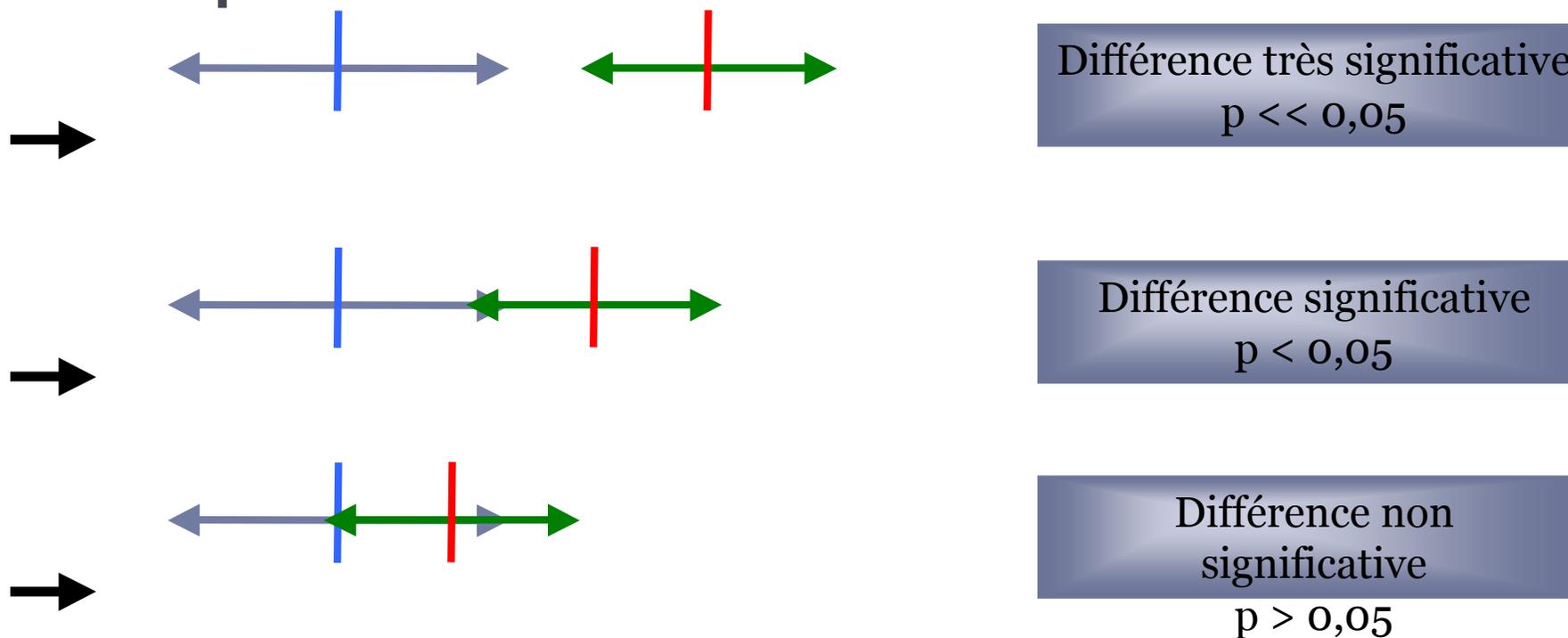


# Expression des résultats

- Analyse des résultats par rapport au risque de première espèce ( $p = 0,05$ )
  - Comparaison de la valeur calculée//valeur théorique
  - A cette valeur calculée correspond une probabilité d'erreur ( $p$ )
    - Si  $p < 0,05$  la probabilité de conclure à tort à l'existence d'une différence significative est faible
      - → Rejet de l'hypothèse nulle
    - Si  $p > 0,05$  la probabilité de conclure à tort à l'existence d'une différence significative est trop importante
      - → Non rejet de l'hypothèse nulle



# Expression des résultats



Plus “p” est petit, plus la différence entre les groupes est importante et moins l’effet du hasard dans le résultat est important



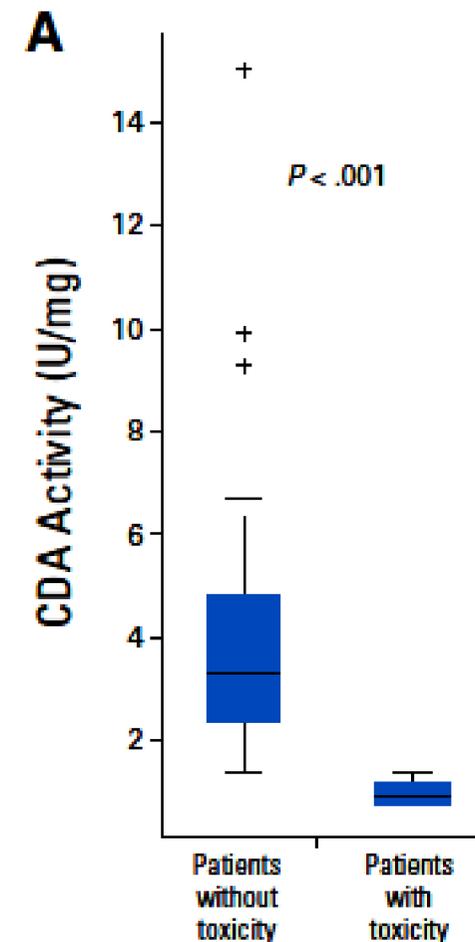
# Expression des résultats

- Quelques exemples

**Table 5. Other Safety Results**

	Ticagrelor (n=3,719), n (%)	Clopidogrel (n=3,752), n (%)	P, Fisher Exact Test
<b>Dyspnea</b>			
Any dyspnea	468 (12.6)	314 (8.4)	<0.0001
Requiring discontinuation of study drug	17 (0.5)	2 (0.1)	0.0004
<b>Bradycardia-related events</b>			
Pacemaker placement	50 (1.3)	38 (1.0)	0.20
Syncope	39 (1.0)	28 (0.7)	0.18
Bradycardia	173 (4.7)	179 (4.8)	0.83
Heart block	38 (1.0)	34 (0.9)	0.64

Steg et al 2010



Ciccolini et al 2010



# Présentation des résultats

- Risque
  - Risque statistique de survenue d'un événement chez un sujet
- Risque relatif (RR)
  - Risque corrigé par le traitement selon les résultats de l'étude
- Odds ratio
  - L'*odds* d'un patient est calculé en divisant le nombre de patients qui présentent l'événement par le nombre de patients qui ne le présentent pas.
  - L'*odds ratio* se calcule en divisant l'*odds* du groupe expérimental par l'*odds* du groupe témoin
  - Intérêt pour estimer le risque relatif quand on ne connaît pas les risques de la maladie chez les sujets exposés et non exposés.
    - Attention! Toujours supérieur au RR sauf si maladie rare.
- Nombre de sujets à traiter pour éviter un accident
  - Inverse du bénéfice absolu (réduction de la survenue d'un événement par un traitement)



# Présentation des résultats

- Lien entre maladie et exposition à un facteur

	Malades	Non Malades
Traité	A	B
Témoin	C	D

- Calcul
  - Risque
  - Différence des risques
  - Risque Relatif
  - Odds Ratio



# Présentation des résultats

- Risque
  - $R1=A/(A+B)$  et  $R0=C/(C+D)$
- Risque relatif
  - $RR=R1/R0$
- Réduction du risque relatif
  - $RRR=(R1-R0)/R0$
  - Pas d'indication de la fréquence du risque

	Malades	Non malades
Traité	A	B
Témoi	C	D
n		



# Présentation des résultats

- Réduction absolue du risque      différence des risques
  - $DR=R1-R0$
  - $RAR=(1-DR)\times 100$
  - Tient compte de la fréquence de la pathologie
- Nombre de sujet nécessaire à traiter
  - $NNT=1/DR$
  - Nombre de sujets à traiter pour éviter 1 événement



# Présentation des résultats

- Odds Ratio
  - $OR = \frac{R1}{(1-R1)} / \frac{R0}{(1-R0)}$
  - Estimation du risque relatif



# Les particularités des méta-analyses

- Bertrand Décaudin



# Notion de méta-analyse

- **Définition**
  - Technique qui consiste à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Elle regroupe les études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative



# Élaboration d'une MA

- Recherche systématique de la littérature pertinente
  - Minimiser le risque de biais
    - Biais de publication
- Validation de la méthodologie des études
  - Analyse indépendante par 2 chercheurs
  - Utilisation de score (score de Jadad)
- Analyse des résultats
  - Analyse combinée des résultats    outils statistiques
    - Absence de hétérogénéité trop importante



# Évaluation d'une MA

- Synthèse bibliographique
  - Description de la méthode
  - Plusieurs bases de données
  - Recherche des données non publiées
  - Pas de choix arbitraires des études



# Évaluation d'une MA

- Validation de la qualité méthodologique des études
  - Critères d'évaluation
    - Exemple du score de Jadad (/5)
      - Essai randomisé?
      - Essai double aveugle?
      - Description des sorties d'études?
      - Méthode de randomisation appropriée (+1 ou -1)
      - Méthode d'aveugle appropriée (+1 ou -1)
  - Motifs d'exclusion des études



# Évaluation d'une MA

- Validation de la qualité méthodologique des études
  - MA de petites études de qualité discutables ne remplacent pas une RCT correcte avec un échantillon de population adéquat
  - Études de qualité méthodologique pauvre ne doivent pas être incluses



# Évaluation d'une MA

- Extraction et analyse des résultats
  - Extraction faite par plusieurs personnes
  - Recherche de Hétérogénéité
  - Utilisation de modèle statistique adéquat
  - Analyse de sensibilité      qualité méthodologique des études



# Évaluation d'une MA

- Analyse des résultats
  - Pas de test d'hétérogénéité
  - Recherche possible d'hétérogénéité
    - i.e. patients différents, protocoles différents, résultats non concordants
    - Observation grossière possible sur le chevauchement des intervalles de confiance
    - Test adapté  $I^2$  ( $I^2 < 0,25$  hétérogénéité faible;  $I^2 > 0,5$  hétérogénéité importante)



# Évaluation des résultats

- Analyse des résultats
  - Si hétérogénéité
    - Renoncer à la MA    synthèse méthodique
    - Exclure les études concernées
    - Utilisation de modèles ad-hoc
    - Utilisation des données individuelles des patients



# Évaluation d'une MA

- Utilisation des résultats
  - Utilisation uniquement des études avec qualité suffisante
  - Pondération des résultats en fonction de la précision des études ( nombre de sujets inclus)
  - Utilisation des données individuelles si possible



# Évaluation d'une MA

- **Interprétation des résultats**
  - Valeur de p plus petite généralement  $p < 0,01$ 
    - Répétition des tests
    - Risque de conclusion globale erronée
  - Interprétation du NST avec précaution
    - Dépend des différences entre les études sur le risque de base
    - Si MA positive alors que tous les RCT négatifs résultats de la MA non suffisant



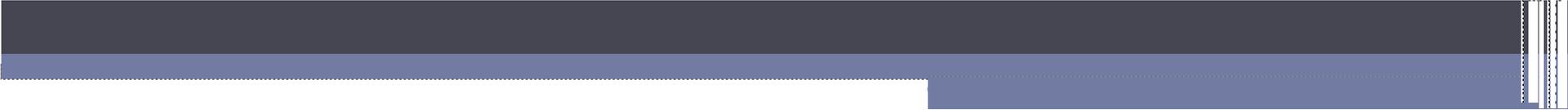
# La lecture en pratique

Définition des référentiels (équipes de la généralité) Dispositif à l'œuvre



# Informations nécessaires à l'évaluation d'une méta-analyse

1. Le problème est-il bien formulé ?
2. Quel est le critère de jugement ?
3. Comment a-t-elle été effectuée la recherche des essais ?
4. Comment ont été sélectionnés les essais pour leur inclusion dans la méta-analyse ?
5. Comment les résultats sont-ils présentés ?
6. Comment l'analyse statistique a-t-elle été réalisée ?
7. Quels sont les biais à rechercher spécifiquement ?
8. Comment discuter la mise en pratique des résultats d'une méta-analyse ?



# 1. Le problème est-il bien formulé ?

A une méta-analyse, doit correspondre un seul objectif principal, défini en fonction :

- „ de la question posée
- „ des données déjà disponibles



## 2. Quel est le critère de jugement ?

- Nécessité d'apprécier la pertinence du critère de jugement principal
- Critère intermédiaire
- D'ordre quantitatif ou qualitatif
- Doit pouvoir être estimé à partir de tous les essais inclus



### 3. Comment a été effectuée la recherche des essais ?

- Définir la méthodologie *a priori* avec critères d'inclusion et d'exclusion
- Bases documentaires employés
  - Medline, ovid, etc.
  - Préciser les mots clés
  - Noter le nombre de réponses obtenues à chaque étape
- Ne pas omettre des sources plus larges non indexées
  - Comptes rendus de conférences de consensus
  - Communications de congrès

## 4. Comment ont été sélectionnés les essais pour leur inclusion dans la méta-analyse ?



- Les critères de sélection doivent être définis *a priori*.
- Différents critères de sélection sont habituellement utilisés :
  - Les caractéristiques des essais
  - La méthodologie des essais (randomisée ? contrôlé ? Prospectif ?) évaluée idéalement par plusieurs personnes
  - La qualité des essais

## 5. Comment les données sont-elles présentées ?

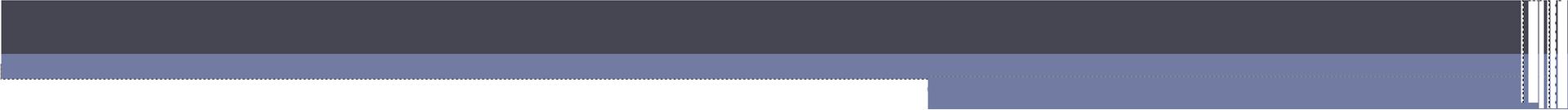


- Le chapitre « résultats » d'un rapport de méta-analyse doit comporter des tableaux résumant :
  - Les essais inclus et non inclus dans la MA, avec a minima, le nombre de patients analysés par essai
  - Les caractéristiques des essais
    - Année
    - Critère principal évalué
    - Caractéristiques de population
    - ...
- L'intervalle de confiance à X% peut permettre d'appréhender les résultats du test d'association et



## 6. comment l'analyse statistique a-t-elle été réalisée ?

- Nécessité de tester :
  - L'association
  - L'homogénéité
    - Hétérogénéité toujours présente : dans quelle mesure elle atténue les conclusions de la méta analyse doit être quantifié
- Multiplier les techniques statistiques



## 7. Quels sont les biais à rechercher spécifiquement dans une MA ?

- Biais dans la détection des essais
  - Biais de publication
  - Biais de recherche (mots-clés Mesh)
  - Problème des publications multiples
- Biais de sélection des essais
- Biais dans l'obtention des données
- Biais dans l'analyse statistique
  - Absence d'analyse de sensibilité

**Les biais peuvent fausser les conclusions d'une méta-analyse**

Cliquez sur l'icône pour  
ajouter une image



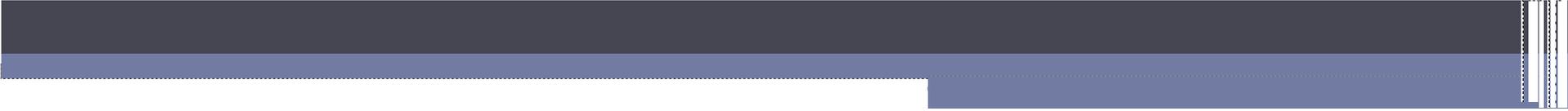
o  
t  
e  
t  
b  
i  
a  
is  
d  
e

- Relation entre l'effet et la taille de l'échantillon
- Doit avoir une forme symétrique



## 8. Comment discuter la mise en pratique des résultats d'une méta-analyse ?

- La MA est-elle fiable ?
- Conduit-elle à un résultat significatif pour le test d'association et non significatif pour le test d'homogénéité ?
- Résultat robuste ?
- Est-il cohérent avec des données antérieures ?
- Le bénéfice apporté par le traitement est-il intéressant en pratique ?
- La population cible de la thérapeutique est-elle



# Les particularités des essais d'équivalence

- Pascal Odou



# Equivalence ou équivalence ?

- **équivalence pharmacologique**
  - Différents états physiques et/ou chimiques d'une même molécule active dans 2 médicaments exemple : éthylsuccinate et propionate d'érythromycine
- **équivalence chimique**
  - Même dose d'un même principe actif dans 2 médicaments (forme galénique différente) pour la même voie d'administration exemple: comprimé et gélule à 200 mg du PA
- **équivalence pharmaceutique**
  - Même dose d'un même principe actif dans 2 formes galéniques de même espèce ( ex: comprimés)



# Equivalence ou équivalence ?

- **équivalence thérapeutique**
  - Médicaments qui sont des équivalents pharmacologiques, chimiques ou pharmaceutiques, et qui, à posologie identique, ont une même efficacité thérapeutique contrôlée et/ou conduisent aux mêmes effets toxiques.
- **équivalence biologique : « Bioéquivalence »**
  - Sont bioéquivalents des médicaments qui sont des équivalents chimiques ou pharmaceutiques et qui, pour la même posologie, chez un même sujet, montrent une biodisponibilité identique, par référence à la mesure des taux sanguins du PA. exemple les génériques



# Equivalence ou équivalence ?

- **équivalence thérapeutique**
  - Médicaments qui sont des équivalents pharmacologiques, chimiques ou pharmaceutiques, et qui, à posologie identique, ont une même efficacité thérapeutique contrôlée et/ou conduisent aux mêmes effets toxiques.
- **équivalence biologique : « Bioéquivalence »**
  - Sont bioéquivalents des médicaments qui sont des équivalents chimiques ou pharmaceutiques et qui, pour la même posologie, chez un même sujet, montrent une biodisponibilité identique, par référence à la mesure des taux sanguins du PA. exemple les génériques

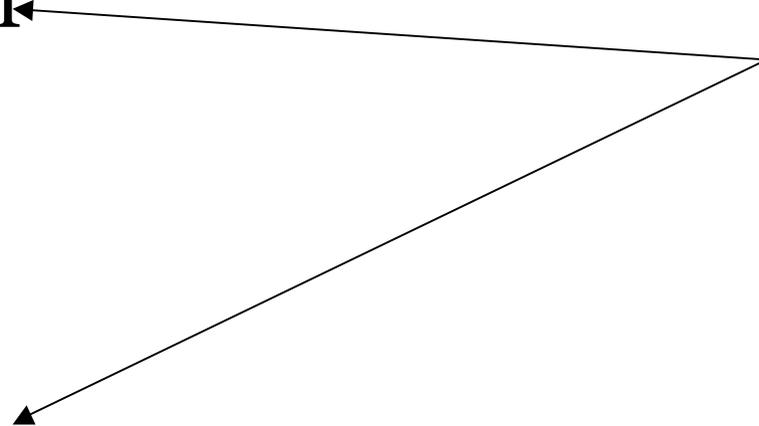
# Place dans l'histoire du Médicament

- Préclinique
- Pharmacotoxicologie
- Phases I
- Phases II
- Phases III

AMM

Essais d'équivalence

- Phase IV



# Les différents essais d'équivalence



## Les différents types d'essai

- **Les essais classiques de Supériorité** : B est plus efficace que A.
- **Les essais de Non-Infériorité** : B n'est pas plus mauvais que A
- **Les essais d'Equivalence** : B et A sont équivalents

# Le concept



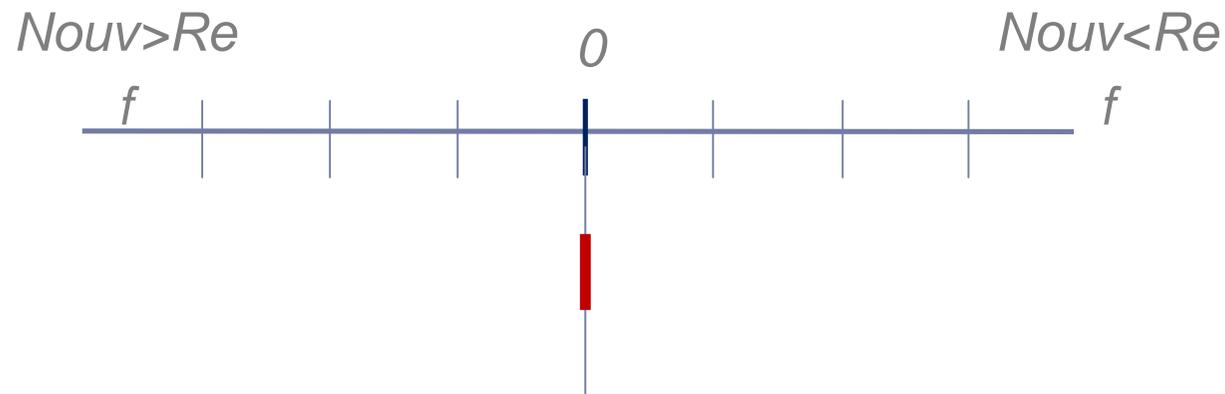
- **« Pas de différence ne veut pas dire équivalence »**
- On n'observe pas de maison en brique **ne veut pas dire** :
  - qu'il n'y en a pas
  - qu'il n'y a que des maisons en crépi
- On n'observe pas de différence entre 2 traitements **ne veut pas dire** :
  - qu'il n'y en a pas
  - qu'il y a équivalence
- **Démarche scientifique = preuve par son contraire :**  
*« prouvez-moi que j'ai tort »*
  - *Hypothèse de base (H<sub>0</sub>)*



# La preuve par les contraires...

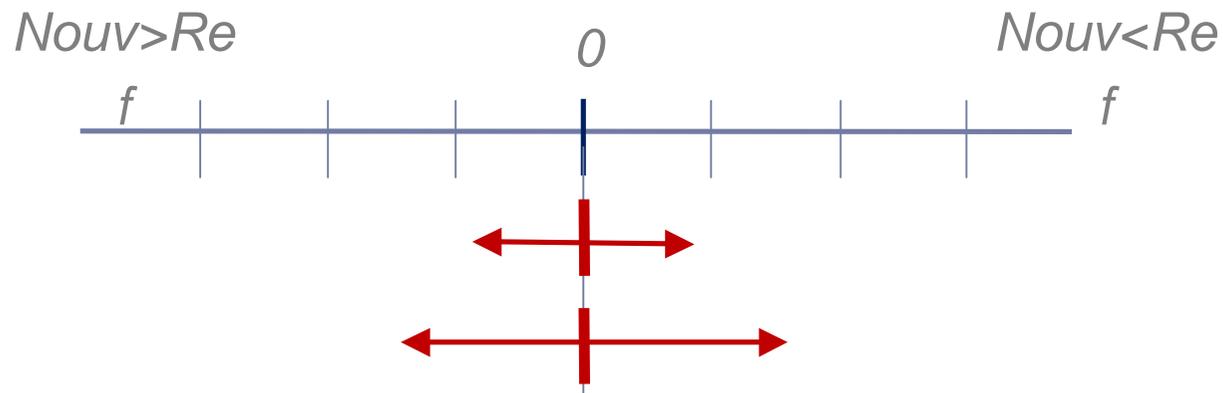
- **Essai de supériorité** : on suppose l'équivalence pour démontrer la différence
  - j'affirme que les traitements sont équivalents ( $H_0$ )
  - je trouve une différence significative donc je rejette  $H_0$
- **Essai de non-infériorité ou d'équivalence** : on suppose la différence pour démontrer l'équivalence
  - j'affirme que les traitements sont différents ( $H_0$ )
  - je trouve une équivalence donc je rejette  $H_0$

# L'équivalence



- **L'équivalence en théorie se définit comme  $\text{Nouv-ref} = 0$  avec une fluctuation  $= 0$**
- **Nombre infini de cas à tester = situation impossible**

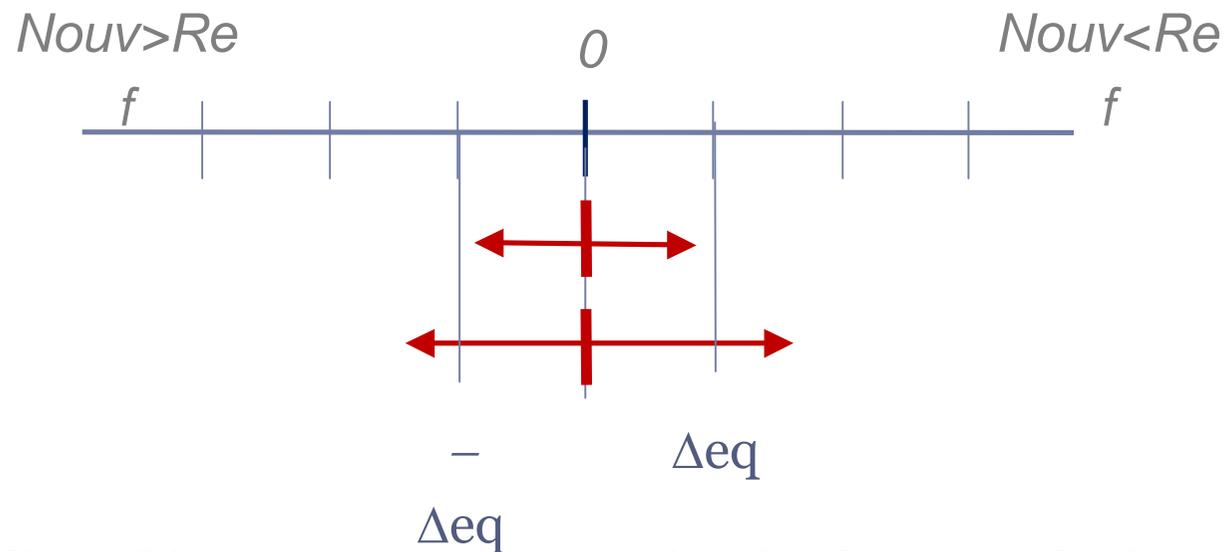
# L'équivalence



- **Souvent il existe une fluctuation autour d'une valeur, la question est :**
  - **Jusqu'à quelle valeur, pouvons nous considérer qu'il y a équivalence ?**
  - **Cette valeur limite sera déterminer par la pratique clinique, par la réglementation... Vrai problématique**



# L'équivalence



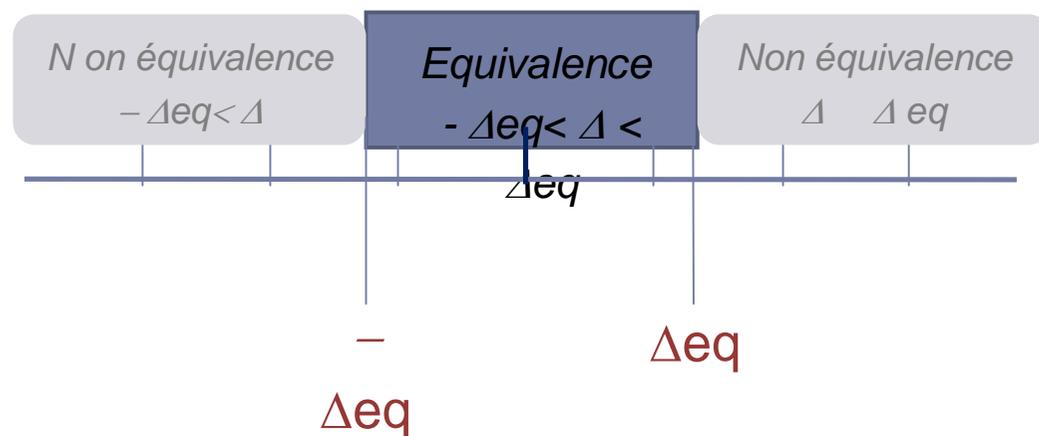
- **Ce que l'on démontre c'est une équivalence relative :**
- **On considère qu'il y a une équivalence relative si :**  
 $-\Delta_{eq} < *Nouv-Ref* < \Delta_{eq}$



# Les essais d'équivalence

## Protocoles

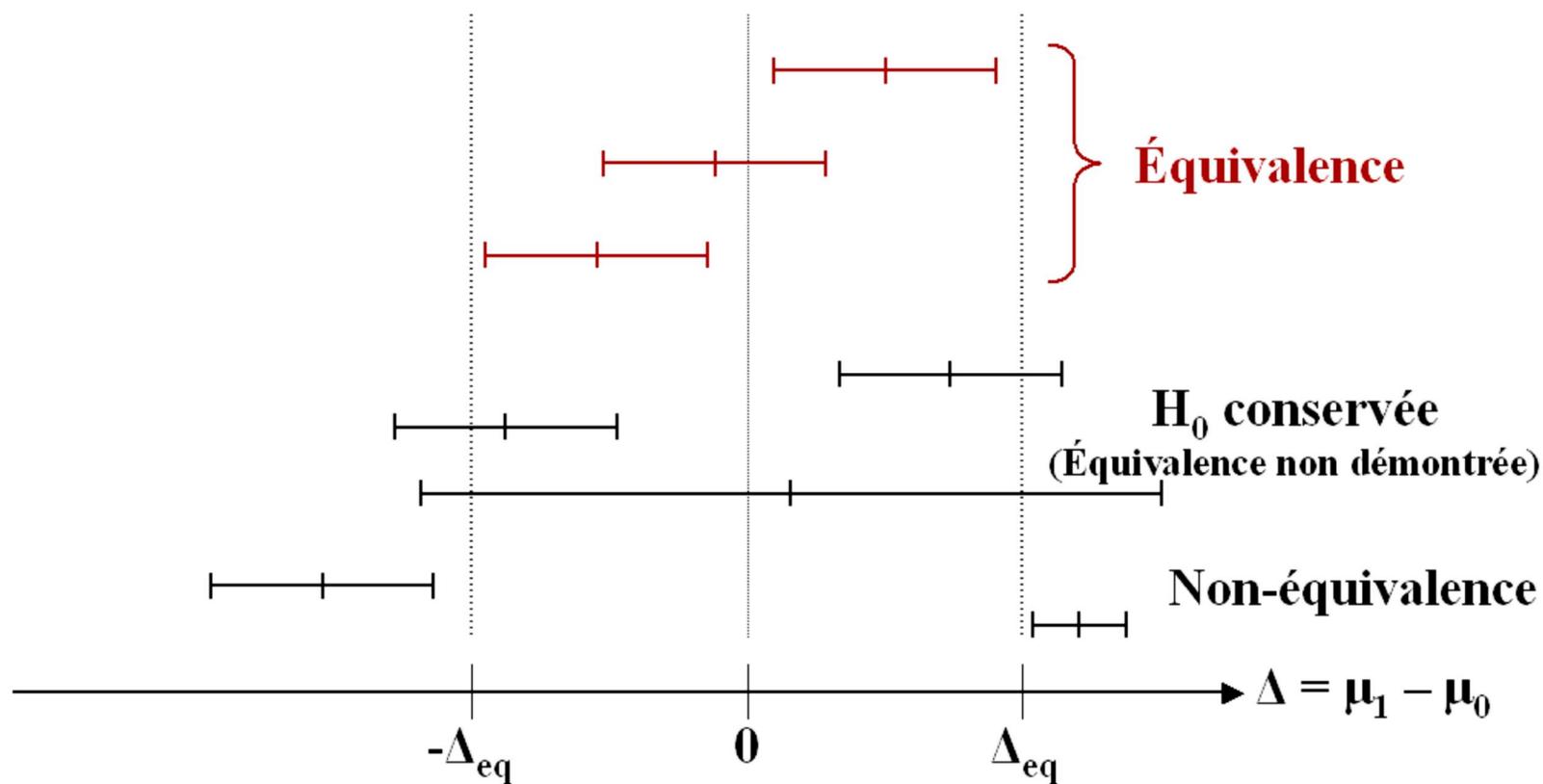
- 2 hypothèses en compétition :
  - On veut montrer que les deux traitements sont équivalents quand ils fluctuent entre les 2 bornes  $-\Delta_{eq}$  et  $\Delta_{eq}$  :
  - $|\Delta| = |Nouv - Ref| < |\Delta_{eq}|$
  - $H_0 : \Delta \leq -\Delta_{eq}$  ou  $\Delta \geq \Delta_{eq}$  (non équivalence),
  - $H_1 : -\Delta_{eq} < \Delta < \Delta_{eq}$  (équivalence).



- Décision :
  - Test bilatéral
  - type student par exemple



# Les essais d'équivalence



# Les essais d'équivalence



## Tests d'équivalence

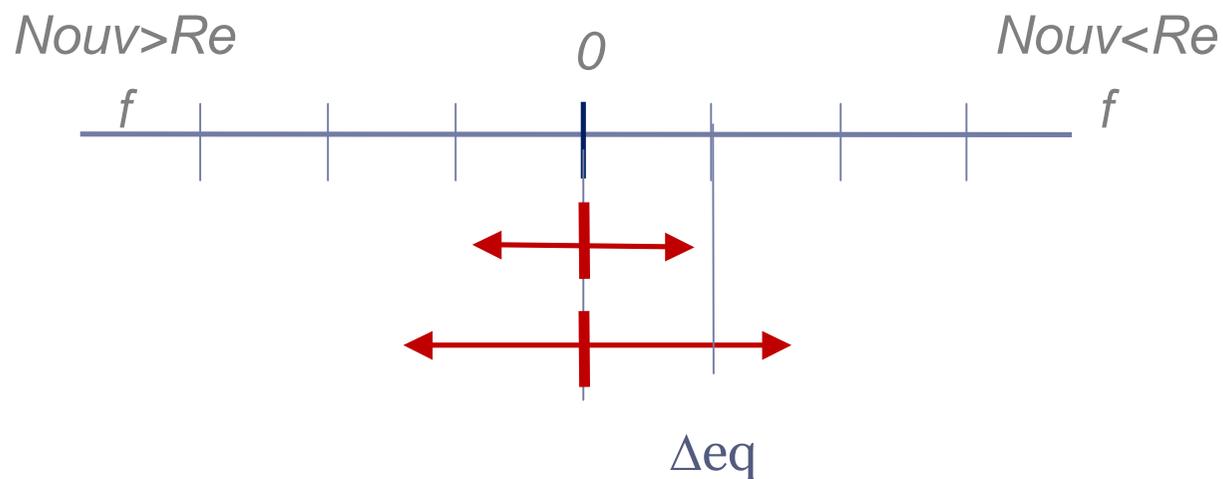
- Peu utiliser en clinique
- Application en pharmacie pour les **tests de bioéquivalences**

## Bioéquivalence

- Critères FDA
  - Vitesse de passage et quantité absorbée du principe actif compris entre des paramètres établis
  - BE acceptée lorsque l'intervalle de confiance du rapport des **ASC**, **Cmax** et **Tmax** compris entre **0,8 et 1,25** du médicament princeps
- Considérations pour le test
  - Une seule dose du médicament de référence et du produit évalué fourni à des sujets adultes volontaires sains dans une étude en cross-



# La non infériorité



- **Ce que l'on démontre c'est que les deux traitements ne sont différents que d'une différence considérée comme acceptable:**
- **On considère qu'il y a une non infériorité relative si :**  
 $0 < *Nouv-Ref* < \Delta_{eq}$



# Les essais de non infériorité

- L'effet du traitement doit être compris entre  $+\delta$  et 0
- Hypothèse unilatérale
- Détermine si le nouveau traitement ne fait pas pire que le traitement de référence au seuil déterminé
- Situation beaucoup plus fréquente que l'équivalence en situation clinique



# Les essais de non-infériorité

## Protocoles

- 2 hypothèses en compétition :

On veut montrer que les deux traitements sont comparables, mais on accepte que le traitement possède une petite infériorité par rapport à la référence :

$$\Delta = \text{Nouv-Ref} < \Delta_{eq}$$

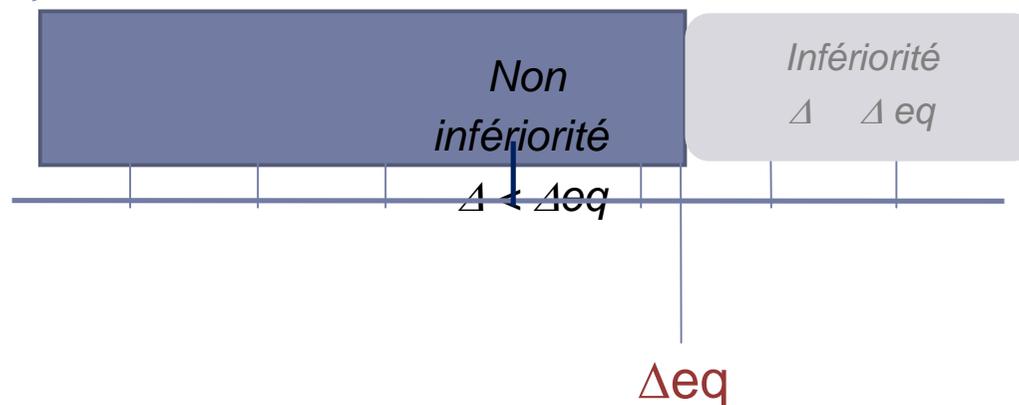
- $H_0 : \Delta \geq \Delta_{eq}$  (le nouveau traitement est inférieur à la référence),
- $H_1 : \Delta < \Delta_{eq}$  (Non infériorité).

- Décision :

- Il existe une controverse à propos du test à étudier :

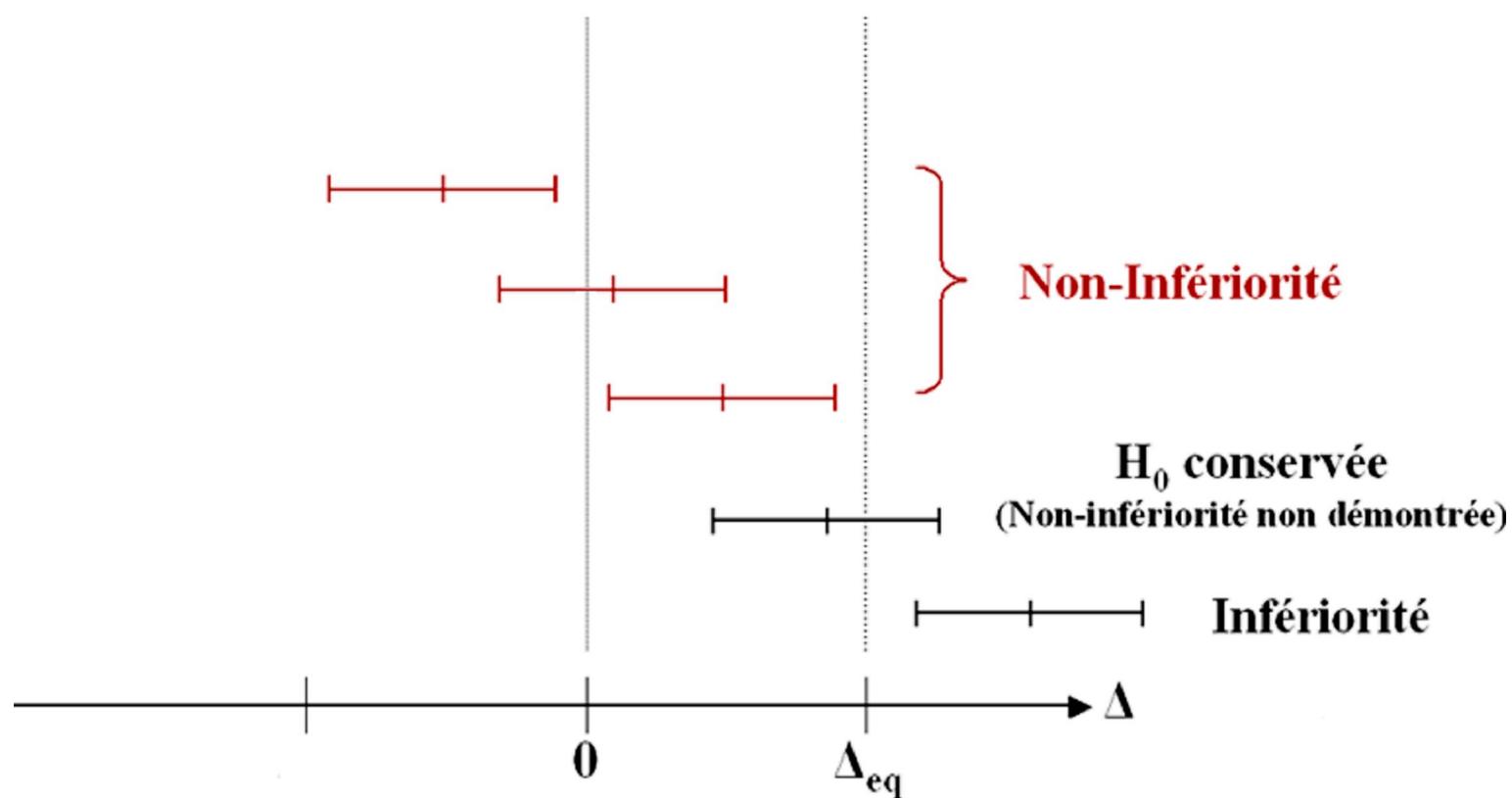
test de Student ou test basé

sur l'intervalle de confiance ( EMEA)





# Les essais de non-infériorité





# Les essais de supériorité

## Protocoles

- 2 hypothèses en compétition :

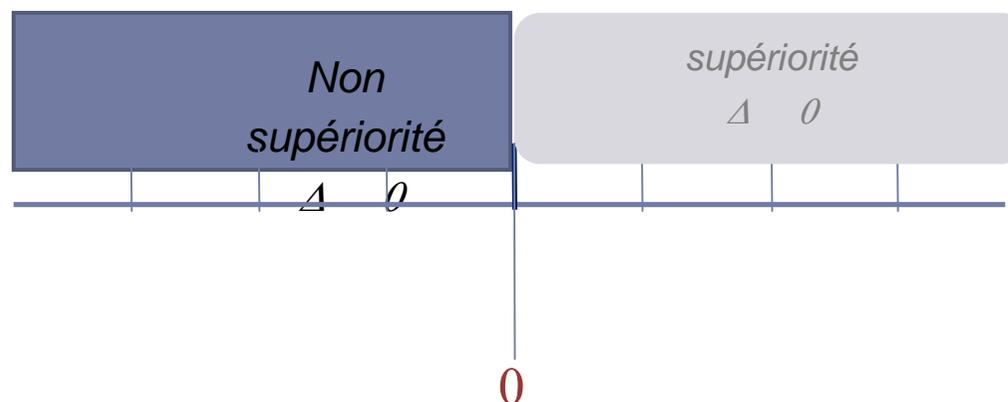
On veut montrer que les deux traitements sont comparables, mais on accepte que le traitement possède une petite infériorité par rapport à la référence :

$$\Delta = \text{Nouv-Ref} < 0$$

- $H_0 : \Delta \geq 0$  (le nouveau traitement est équivalent à la référence),
- $H_1 : \Delta < 0$  (le nouveau traitement est supérieur à la référence).

- Décision :

- Test bilatéral
- Type student par ex





# Les essais de supériorité

La majorité des essais ont pour objectif de démontrer qu'un traitement est efficace = supérieur à un placebo

Ou de démontrer qu'un traitement est supérieur à un autre traitement (=comparateur actif)

Ou de démontrer qu'un traitement entraîne moins d'événements indésirables qu'un autre traitement

- **Attention** : l'absence de différence dans un essai de supériorité ne signifie pas équivalence
  - Il peut simplement s'agir d'un manque de puissance



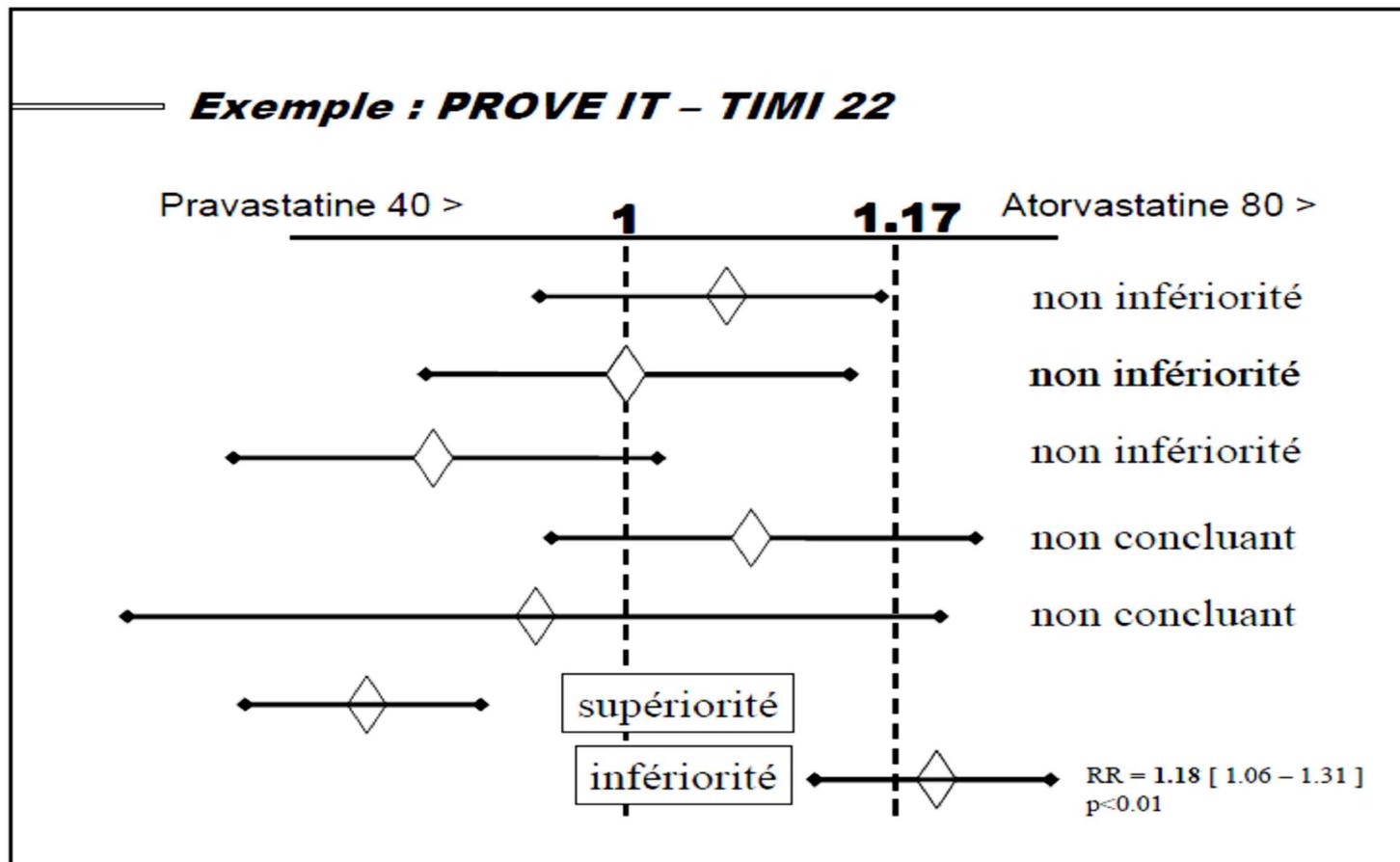
# En pratique clinique

Les essais en ITT (Intention de Traiter)  
plus favorables aux essais de supériorité

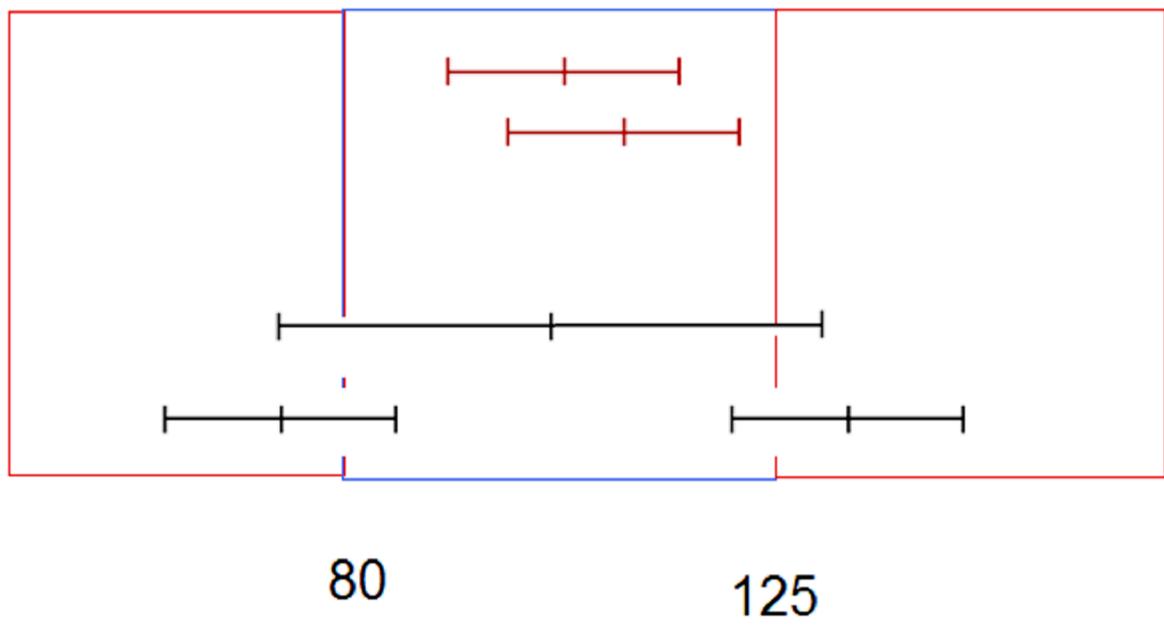
Les essais en PP ( Per Protocole)  
Plus favorables aux essais de non infériorité

- **En pratique : il y a un mélange des deux**

# En pratique clinique



# En pratique pharmaceutique



Bioéquivalence