

CONFÉRENCE DE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Tour de synthèse 2016

Matthieu FARON - Mohamed El-Sanharawi



**ENOXAPARINE SUIVIE D'IDRABIOTAPARINUX UNE FOIS PAR
SEMAINE VERSUS ENOXAPARINE SUIVIE DE WARFARINE DANS LE
TRAITEMENT DE L'EMBOLIE PULMONAIRE SYMPTOMATIQUE : UN
ESSAI RANDOMISÉ EN DOUBLE AVEUGLE DOUBLE PLACEBO DE
NON INFÉRIORITÉ**

The Lancet
Janvier 2012

QRM 1 :

- Les auteurs de l'étude ont choisis de réaliser une étude randomisée, pourquoi ?
 - A. ceci limite les biais de sélection
 - B. ceci limite les biais de confusion
 - C. elle permet la comparabilité des groupes
 - D. elle permet de faire l'étude en aveugle
 - E. elle limite le biais d'attrition

QRM 1 : Correction : B, C

- A. ceci limite les biais de sélection
- B. ceci limite les biais de confusion
- C. elle permet la comparabilité des groupes
- D. elle permet de faire l'étude en aveugle
- E. elle limite le biais d'attrition

Randomiser

- Biais d'indication :
 - Si le choix du traitement est libre
 - Selon leurs caractéristiques les patients n'ont potentiellement pas la même probabilité de recevoir chaque traitement
 - → Risque de non comparabilité des groupes entre eux
- Si on observe une différence en fin d'étude :
 - Est-elle liée à l'effet du traitement ?
 - Est-elle liée à un autre facteur intercurrent (de confusion) ?
- En répartissant aléatoirement et donc de façon équilibrée les facteurs la randomisation permet la comparabilité des groupes
 - En tout cas de façon asymptotique
 - Même sur les facteurs que l'on ne connaît pas ou que l'on ne sait pas mesurer

Biais de sélection

- Selon la définition du CNCI :
- « *Biais dans la constitution de l'échantillon, qui va se retrouver non représentatif de la population générale pour des facteurs liés au problème étudié (d'où le biais).* »
- Celui-ci ne concerne donc pas les groupes de l'étude entre-eux
- On peut avoir un biais de sélection avec un seul groupe !

QRM 2

- Quels sont les avantages liés au caractère multicentrique international de l'étude ?
 - A. faciliter le recrutement des patients
 - B. diminuer l'hétérogénéité
 - C. améliorer la validité interne
 - D. améliorer l'applicabilité des résultats
 - E. coûter moins cher

QRM 2 : Correction : A, D

- A. faciliter le recrutement des patients
- B. diminuer l'hétérogénéité
- C. améliorer la validité interne
- D. améliorer l'applicabilité des résultats
- E. coûter moins cher

L'Etude multicentrique

- **Avantages :**
- Faciliter / Accélérer le recrutement des patients
- Limiter l'effet centre (et donc biais de sélection)
- Les résultats d'une étude ne sont applicable qu'à la population de cette étude :
 - Augmenter la validité externe
 - Augmenter l'applicabilité des résultats
- **Inconvénients :**
- Hétérogénéité potentiellement induite
- Complexifie la réalisation de l'étude

QRM 3

- Pourquoi avoir réalisé un essai de non infériorité ?
 - A. il existe déjà un traitement
 - B. le traitement de référence est trop cher
 - C. c'est plus simple qu'un essai de supériorité
 - D. le nouveau traitement est plus efficace que l'ancien
 - E. le principal avantage du nouveau traitement n'est pas son efficacité

QRM 3 : Correction : E

- A. il existe déjà un traitement
- B. le traitement de référence est trop cher
- C. c'est plus simple qu'un essai de supériorité
- D. le nouveau traitement est plus efficace que l'ancien
- E. le principal avantage du nouveau traitement n'est pas son efficacité

QRM 3 : commentaires

- On réalise un essai de non-infériorité quand le principal avantage du nouveau traitement n'est pas son efficacité mais autre chose
 - Voie d'administration
 - Effets indésirables
 - Prix
 - Conservation ...
- On vérifie donc qu'on ne perd pas trop en efficacité en échange de cette autre chose
- C'est beaucoup plus complexe qu'un essai de supériorité

EQUIVALENCE VS NON INFÉRIORITÉ

Equivalence / non infériorité

- Même principe que les tests uni ou bilatéraux dans l'essai de supériorité
- Veut-on conclure dans les 2 sens :
 - $A > B$
 - $B > A$
- Ou un seul sens est-il pertinent ?
- S'il n'y a aucune chance que l'idrabiota parinux soit supérieure à la warfarine on choisit un test de non-infériorité
- On ne pourra alors conclure qu'à deux choses :
 - Non infériorité non démontré
 - Non infériorité prouvé (même s'il est largement supérieur !)

Equivalence / non infériorité

- En fait on répartie l'erreur en 2
- Essai d'équivalence / bilatéral :
 - On prend un risque $\alpha/2$ pour chacune des 2 comparaisons
 - La moitié pour $A > B$
 - L'autre pour $B > A$
- Non-infériorité / unilatéral :
 - On prend tout le risque α d'un seul côté
 - En échange on ne peut conclure que d'un seul côté
- Le choix fait souvent plus appel à la tradition qu'à une réalité scientifique (exemple : épidémiologie)

QRM 4

- Concernant la validité des critères de jugement ?
 - A. le critère de jugement principal est bien détaillé
 - B. les critères de jugement secondaire sont bien détaillés
 - C. il y a un fort risque de biais de classement car les examens radiologiques sont opérateurs dépendants
 - D. le critère de jugement principal est pertinent
 - E. le critère principal de jugement est reproductible

QRM 4 : Correction : A, B, D, E

- A. le critère de jugement principal est bien détaillé
- B. les critères de jugement secondaire sont bien détaillés
- C. il y a un fort risque de biais de classement car les examens radiologiques sont opérateurs dépendants
- D. le critère de jugement principal est pertinent
- E. le critère principal de jugement est reproductible

QRM 4 : Commentaires

- **Critère principal : récurrence de TVP / EP à 3 mois**
 - Pertinent = apte à mesurer ce que l'on souhaite.
 - Test systématique devant symptômes objectifs
 - → **Evite les faux positifs**
 - Critères rendus **reproductibles** par la **définition précise des critères d'imagerie**
 - **Facile à mesurer** = examens courants
- **Critères secondaires : récurrence à 6 mois, saignements à 3 mois et 6 mois**
 - Explorent aussi les **effets indésirables** du traitement (apprécier la balance bénéfique / risque)
 - Définition clinique précise des événements pour standardiser
- Tous les événements sont revus par un seul comité indépendant
 - augmente la validité interne en limitant la variabilité

Principe de la non infériorité

- Une fois que l'on a son critère principal :
 - Il n'est pas statistiquement possible de prouver que deux traitements sont égaux
 - L'astuce consiste à définir une borne est de dire que si la différence est plus petite que cette borne alors les deux traitements sont très proche l'un de l'autre

COMMENT CHOISIR LA BORNE ?

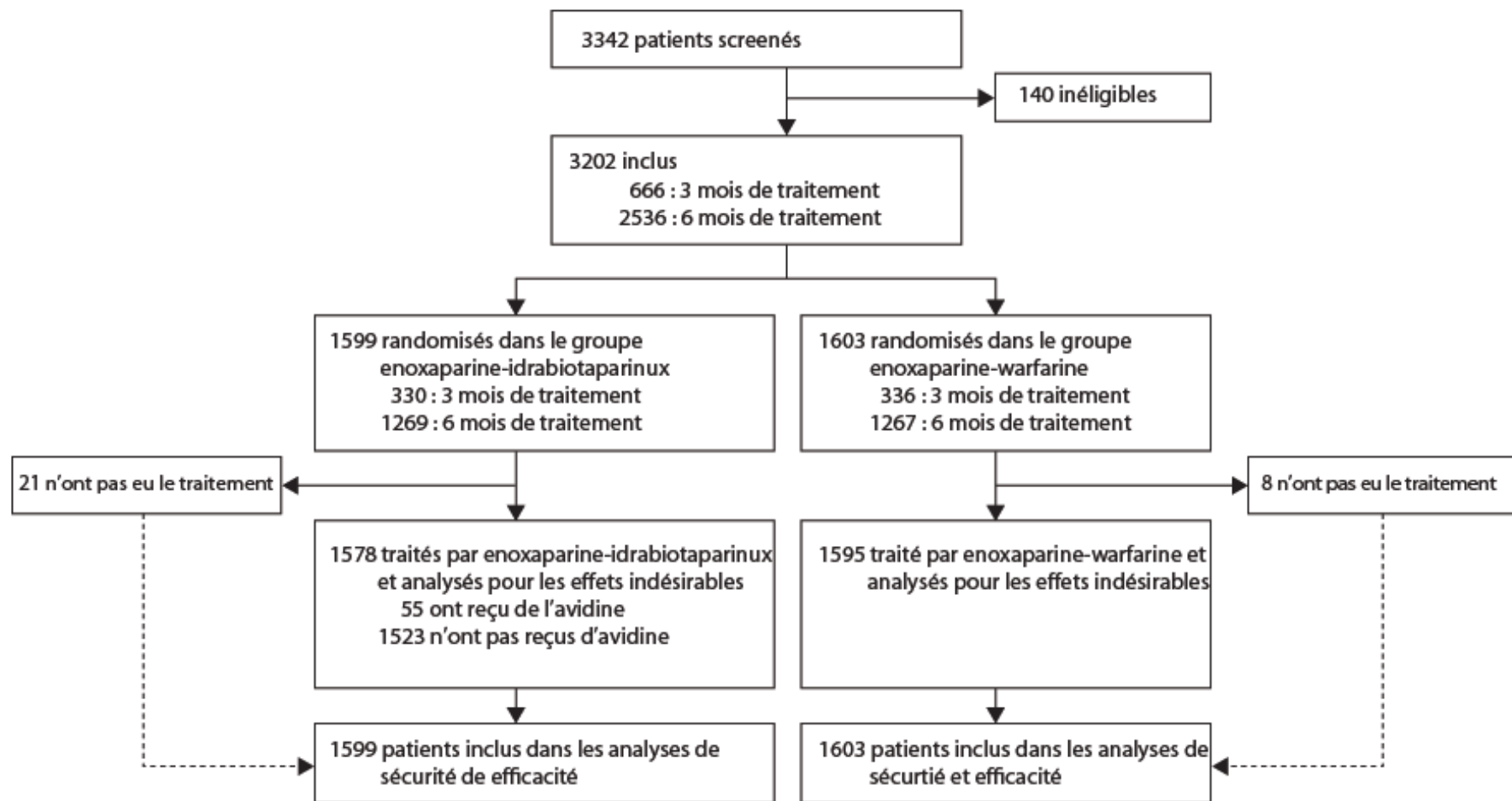
Choisir la borne de non infériorité

- Il s'agit d'un choix clinique avant tout (pas statistique)
- = Différence maximale entre les deux traitements que l'on juge
CLINIQUEMENT négligeable
- Plus la borne est petite, plus il est difficile de conclure mais plus les deux traitements sont effectivement proche
- Plus la borne est grande plus il est facile de conclure mais plus les traitements sont potentiellement éloigné

QRM 5

- Concernant l'analyse de la figure 1 ?
 - A. il y a des perdus de vue
 - B. il y a des violations du protocole
 - C. parmi les screenés beaucoup sont inéligibles
 - D. la randomisation est déséquilibrée
 - E. l'analyse est en intention de traiter

Figure 1



QRM 5 : Correction : B, E

- A. il y a des perdus de vue
- B. il y a des violations du protocole
- C. parmi les screenés beaucoup sont inéligibles
- D. la randomisation est déséquilibrée
- E. l'analyse est en intention de traiter

QRM 5 : Commentaires

- **Diagramme des flux** ou profil de l'étude.
- On peut remarquer :
 - Taux faible de non-inclusion (4%) = applicabilité
 - 21 (1,3%) du groupe 1 vs 8 (0,5%) du groupe 2 n'ont pas eu le traitement à l'étude
 - Peut exposer à un **biais d'attrition**
 - Taux différent entre les 2 groupes (pour info $p=0.01$) : sous-estimation de l'effet de l'idrabiota-parinux.
- **Aucun perdu de vu** (ce qui est remarquable)

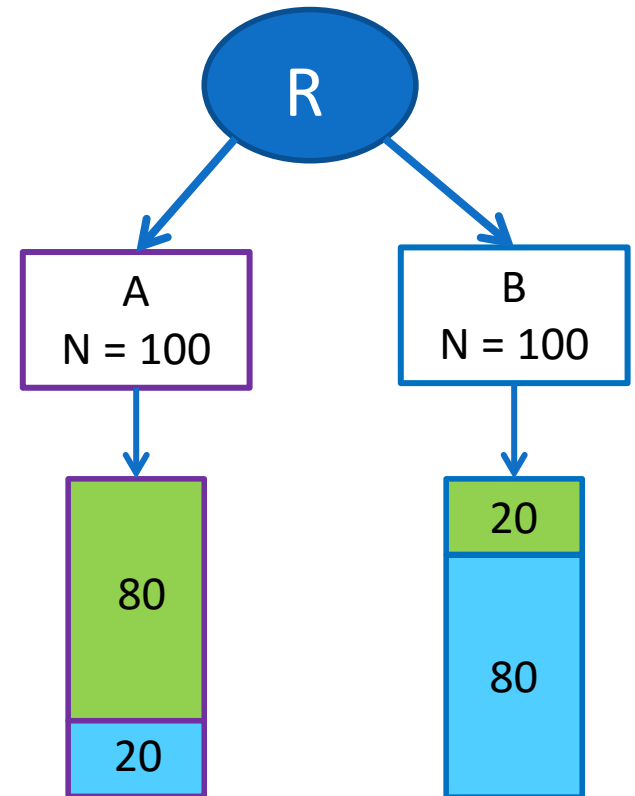
FAUT-IL FAIRE UNE ANALYSE PP OU
ITT DANS UN ESSAI
D'ÉQUIVALENCE ?

Per-protocol ou ITT ?

- Une règle :
 - La méthode d'analyse ne doit pas favoriser la conclusion que l'on cherche à obtenir
 - La méthode pénalise donc la facilité de conclure
- Un but, pouvoir dire :
 - Si même sous des conditions défavorables on peut conclure alors la conclusion est probablement vraie
- ITT : tous les sujets sont analysés dans leur groupe de randomisation quel que soit le traitement effectivement reçu
 - Aussi plus proche de la réalité : dans la vraie vie tous les patients n'ont pas le traitement qu'on a prévu pour eux....
- Per-protocol : les sujets sont analysés dans le groupe correspondant au traitement qu'ils ont effectivement reçu

Un exemple extrême

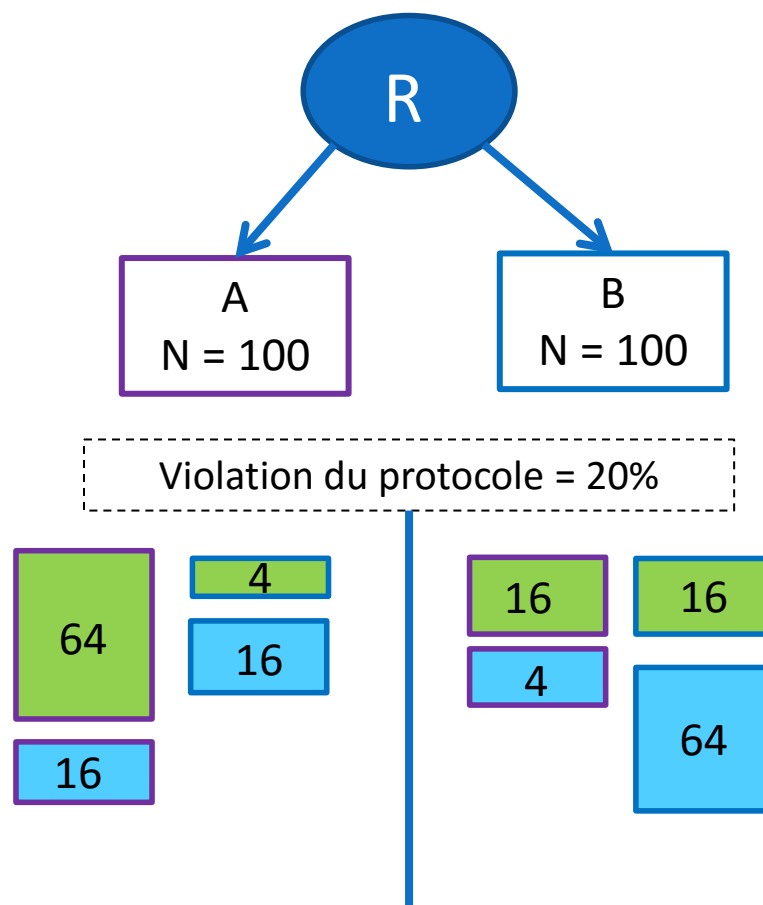
- 2 traitements :
 - A : 80% de réussite
 - B : 20% de réussite
- Randomisation en 2 groupes de 100 sujets
- Que se passe-t-il s'il y a des violations du protocole ?



Différence d'efficacité : 60%

Cas de l'essai de supériorité

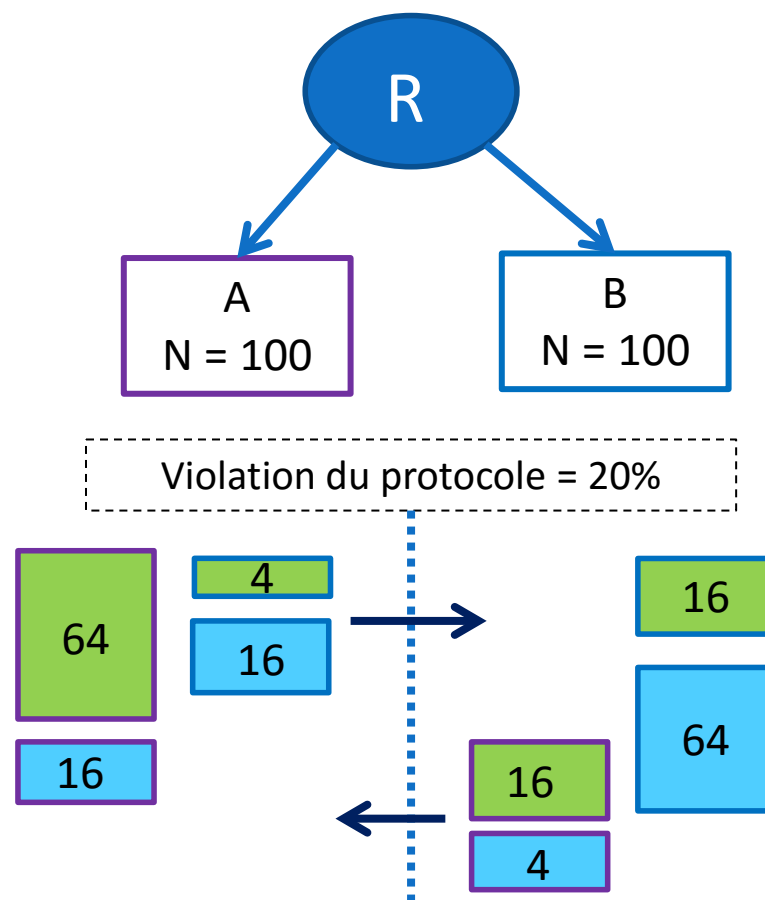
- On cherche à montrer qu'un traitement est meilleur que l'autre
- Tout ce qui diminue la différence entre les deux traitements, pénalise la facilité à conclure
- On fait une analyse en ITT
- La différence entre les deux traitements a diminué
 - Si on peut encore conclure alors que l'analyse est défavorable la différence est prouvée



Différence d'efficacité : ~~60%~~ 36%

Essai d'équivalence

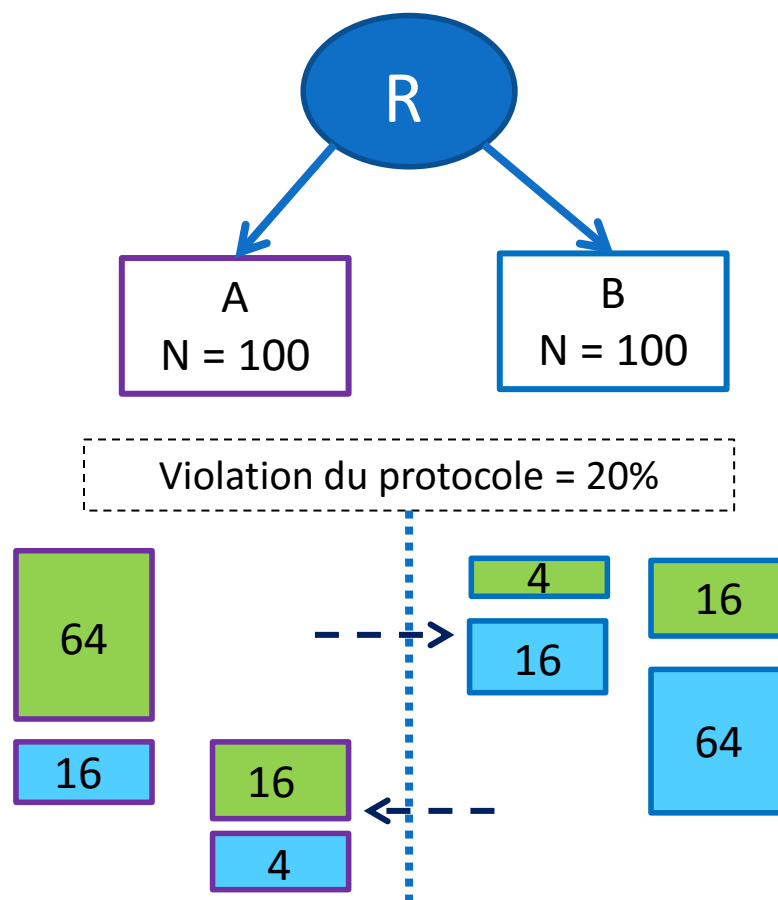
- On cherche à montrer que les deux traitements sont équivalents
- Si l'analyse diminue la différence elle favorise la facilité à conclure !
- On analyse chaque patient dans le groupe correspondant au traitement effectivement reçu
- On fait ré-apparaître la différence entre les traitements !



Différence d'efficacité : ~~60%~~ 38%

Essai d'équivalence

- On cherche à montrer que les deux traitements sont équivalents
- Si l'analyse diminue la différence elle favorise la facilité à conclure !
- On analyse donc chaque patient dans le groupe correspondant au traitement effectivement reçu
- On fait ré-apparaître la différence entre les traitements !



Différence d'efficacité : ~~38%~~ 60%

Et les perdus de vue ?

- Que faire des patients non évaluable ou des perdus de vue?
- On ne peut les analyser ni dans un groupe ni dans l'autre car on ne sait pas s'ils correspondent à un succès ou un échec...
- 2 possibilités :
 - Les exclure : mais risque de biais d'attrition
 - Imputer la valeur
 - Biais maximum : très (trop?) pénalisant
 - Chaque PDV du groupe ancien traitement est considéré un succès
 - Chaque PDV du groupe nouveau traitement est considéré un échec

QRM 6

- Il s'agit d'une randomisation centralisée, par bloc de taille 4:
 - A. il aurait été préférable de de-centraliser la randomisation
 - B. les patients sont donc randomisé 4 dans un groupe puis 4 dans l'autre
 - C. ceci permet de s'assurer de la bonne répartition dans les groupes au cours du temps
 - D. en fin d'étude le déséquilibre maximal sur une liste de randomisation est donc de 2 patients
 - E. ceci limite les biais de classement

QRM 6 : Correction : C, D

- A. il aurait été préférable de de-centraliser la randomisation
- B. les patients sont donc randomisé 4 dans un groupe puis 4 dans l'autre
- C. ceci permet de s'assurer de la bonne répartition dans les groupes au cours du temps
- D. en fin d'étude le déséquilibre maximal sur une liste de randomisation est donc de 2 patients
- E. ceci limite les biais de classement

La randomisation par bloc

- But équilibrer les effectifs dans les 2 groupes
- Blocs de taille 4 correspondent aux différentes permutations des 2 groupes (A et B) pour 4 sujets :

AABB
BBAA

ABAB
BABA

ABBA
BAAB

- Tous les 4 sujets ont est donc à l'équilibre parfait
- Quel que soit le moment d'arrêt on a au pire un déséquilibre de : taille du bloc / 2
- La taille du bloc est secrète en cours d'étude

QRM 7

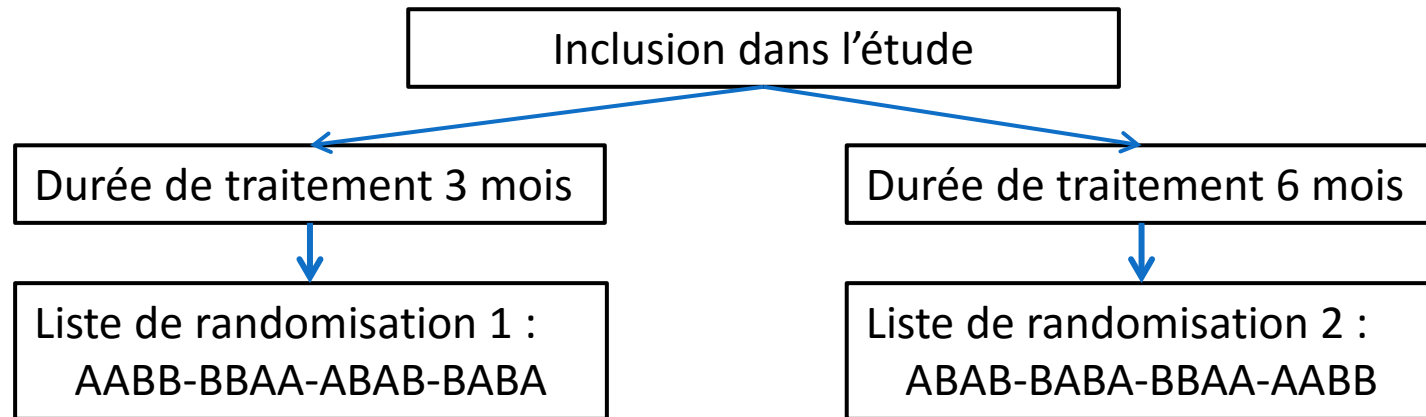
- La randomisation est également stratifiée sur le centre et la durée de traitement ?
 - A. stratifier sur le centre est habituel dans les essais randomisés
 - B. stratifier limite les biais de sélection
 - C. il y aura donc autant de patient traité 3 mois que traiter 6 mois dans les groupes de traitement
 - D. c'est intéressant en raison de l'analyse sur le sous-groupe traité 6 mois
 - E. il y a autant de liste de randomisation que de strates

QRM 7 : Correction : A, D, E

- A. stratifier sur le centre est habituel dans les essais randomisés
- B. stratifier limite les biais de sélection
- C. il y aura donc autant de patient traité 3 mois que traiter 6 mois dans les groupes de traitement
- D. c'est intéressant en raison de l'analyse sur le sous-groupe traité 6 mois
- E. il y a autant de liste de randomisation que de strates

La stratification

- On stratifie généralement :
 - Sur le centre (quasiment toujours)
 - Sur tous facteurs susceptible de faire l'objet d'une analyse en sous-groupes



Les patients à l'intérieur de chaque sous-groupe sont parfaitement comparable puisqu'ils ont été randomisé séparément

QRM 8

- Concernant l'application de l'aveugle au cours de l'étude ?
 - A. celui-ci limite les biais de confusion
 - B. celui-ci limite les biais de classement
 - C. il évite l'effet placebo
 - D. on peut ici parler de triple aveugle
 - E. l'aveugle était facile à obtenir dans cette étude

QRM 8 : Correction : B, C, D

- A. celui-ci limite les biais de confusion
- B. celui-ci limite les biais de classement
- C. il évite l'effet placebo
- D. on peut ici parler de triple aveugle
- E. l'aveugle était facile à obtenir dans cette étude

L'aveugle

- Simple aveugle : le patient ne sait pas
- Double aveugle : Le patient et le médecin ne savent pas
- « Triple aveugle » : le statisticien est également en aveugle
- But : **limiter les biais de classement** :
 - Investigateur influencé par la connaissance du groupe de traitement
 - Effet placebo/nocebo
- D'autant plus important que le critère de jugement est subjectif
- Parfois impossible (ex traitement médical vs chirurgical)

QRM 9

- Concernant l'utilisation d'un placebo dans cette étude?
 - A. il est indispensable car l'étude est randomisée
 - B. il est indispensable car les voies d'administration sont différentes
 - C. tous les patients recevaient un placebo
 - D. le coagulomètre portable factice était nécessaire pour pouvoir utiliser un placebo
 - E. il n'était peut-être pas éthique d'utiliser un placebo en raison de la gravité de la pathologie

QRM 9 : Correction : B, C, D

- A. il est indispensable car l'étude est randomisée
- B. il est indispensable car les voies d'administration sont différentes
- C. tous les patients recevaient un placebo
- D. le coagulomètre portable factice était nécessaire pour pouvoir utiliser un placebo
- E. il n'était peut-être pas éthique d'utiliser un placebo en raison de la gravité de la pathologie

QRM 9 : Commentaires

- **Double placebo** car:
 - Pas la même galénique
 - Pas la même fréquence de prise.
- Tous les malades ont au moins 5 jours d'HBPM
- Un **coagulomètre spécial** a été utilisée pour que les dosages ne rompent pas l'aveugle

COMMENT DOIT-ON ÉVALUER LE BÉNÉFICE DU TRAITEMENT ?

Absolu : +2,4 %

Ou

Relatif : OR = 2

Evaluer le bénéfice

- Bénéfice absolu :
 - Soustraction du taux de succès entre les deux groupes
- Bénéfice relatif :
 - Division des taux de succès entre les deux groupes
- L'impression clinique peut être différente entre les deux quantités....dans l'idéal il faut donner les deux (recommandations CONSORT)
- Ici : 2 fois plus d'évènement dans un groupe (ça parait beaucoup !!) ne correspondent en fait qu'à une augmentation de 2% du taux d'embolie pulmonaire (ça parait beaucoup moins...)

QRM 10

- Concernant le résultat du critère de jugement principal de l'étude (et donc le tableau 3) ?
 - A. il n'est pas significatif car l'IC de l'odds ratio comprend 1
 - B. la non-infériorité est atteinte car la p-value est inférieur au risque de première espèce
 - C. l'idrabioparinux est inférieure à la warfarine car la p-value est inférieur au risque de première espèce
 - D. il est significatif car l'IC de l'odds ratio ne comprend pas 2
 - E. l'étude a montré l'équivalence des deux traitements

QRM 10 : Correction : B, D

- A. il n'est pas significatif car l'IC de l'odds ratio comprend 1
- B. la non-infériorité est atteinte car la p-value est inférieur au risque de première espèce
- C. l'idrabioparinux est inférieure à la warfarine car la p-value est inférieur au risque de première espèce
- D. il est significatif car l'IC de l'odds ratio ne comprend pas 2
- E. l'étude a montré l'équivalence des deux traitements

QRM 10 : Commentaires

- L'idrabioparinix est dans cette étude **non-inférieure** à la warfarine car (au choix) :
 - la **borne supérieure de l'IC de l'OR** tombe **sous la borne pré-spécifiée** de non infériorité.
 - ou de façon équivalente on peut dire que le test de non infériorité est **significatif**

Attention les tests classiques (Chi2 standard de supériorité) ne permettent JAMAIS de conclure dans les essais de non-infériorité

Dans un test classique ...

- Si le test est significatif :
 - Les deux traitements sont différents
- Si le test est NS :
 - On ne peut rien dire
 - Soit les deux traitements ne sont pas différents
 - Soit on avait pas la puissance suffisante

	Groupe A	Groupe B
EP	1	2
Pas d'EP	10	10

Test du Chi2 classique :

- $P = 0,59$
- Non significatif
- Non infériorité démontrée ?

Le doute quant à l'existence d'une différence n'est pas acceptable
Pour contourner le problème on fixe la borne de non infériorité
On utilise alors des tests « spéciaux prenant en compte cette borne »

L'approche par test

- Il s'agit d'un test adapté à la non infériorité prenant en compte la valeur de la borne
- On interprète directement la p-value
- Il doit être bien décrit dans les méthodes
- Et individualisé dans les résultats
- C'est le cas dans cette article

	Idrabilo...	AVK
EP	34	43
Pas d'EP	1565	1560

Test du Chi2 classique :

- $P = 0,3$

Test de non infériorité :

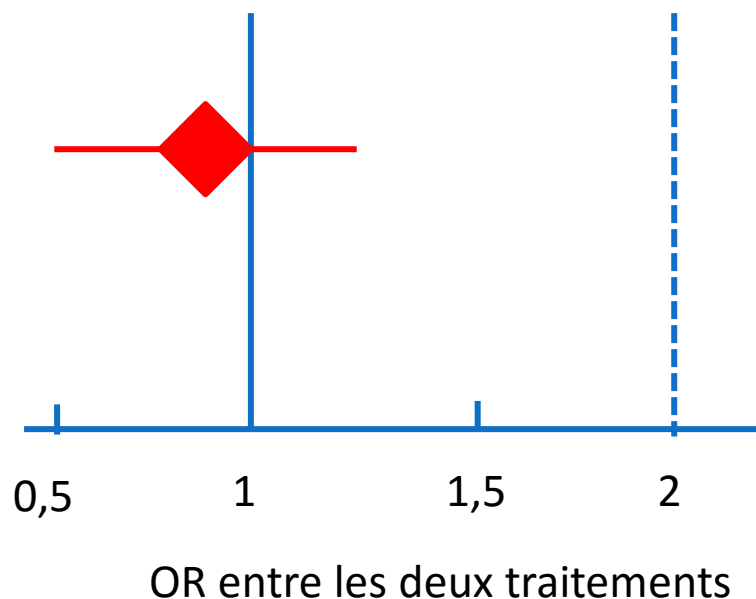
- $P = 0,0001$

- La valeur du p correspond à probabilité de conclure à l'absence de différence entre les deux traitements alors qu'il y en a une

- C'est logiquement l'inverse d'un test classique

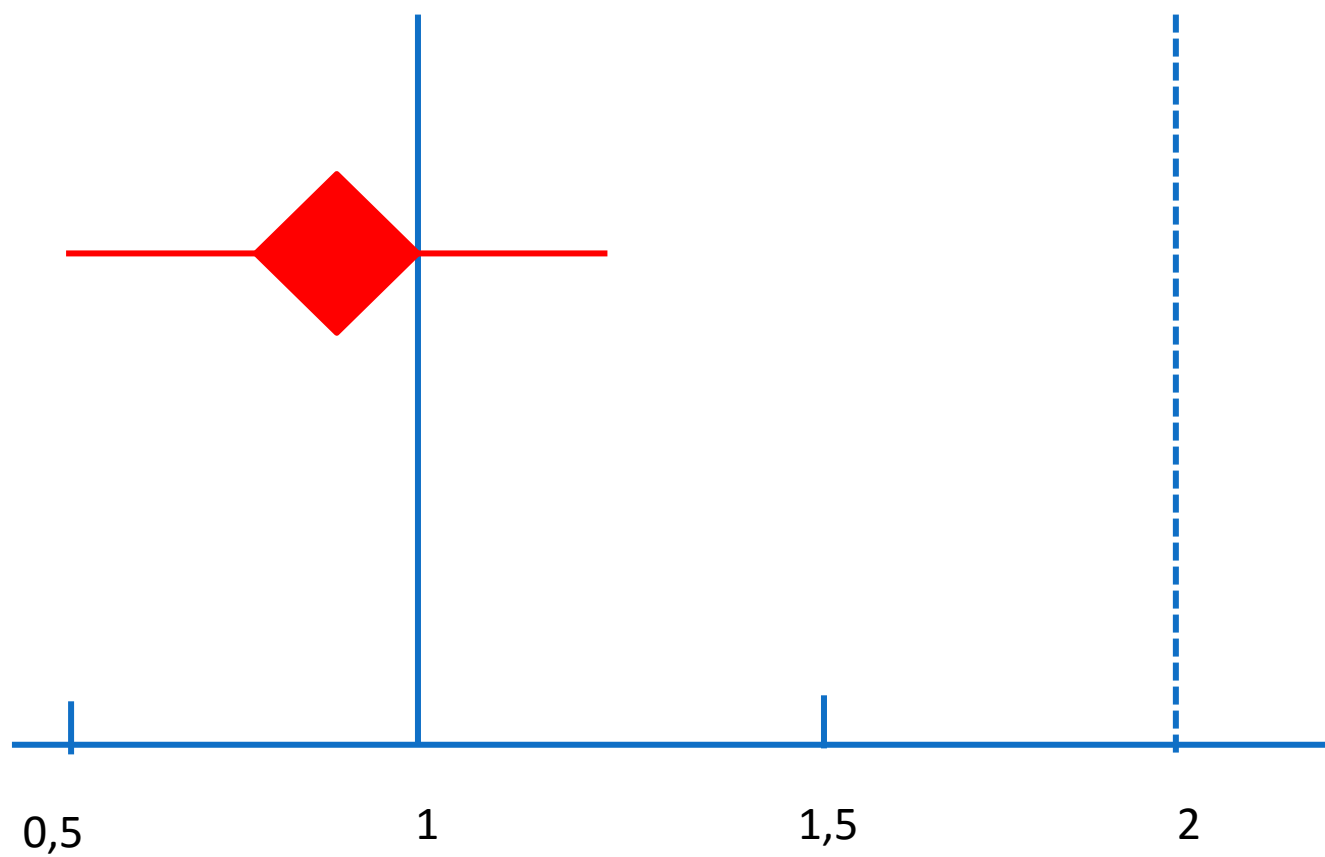
L'approche par intervalle de confiance

- On calcul l'intervalle de confiance
- On vérifie que sa borne supérieur est bien inférieure à la borne pré-spécifié
- Le plus souvent on le représente aussi graphiquement
- Ceci est strictement équivalent à l'approche par test

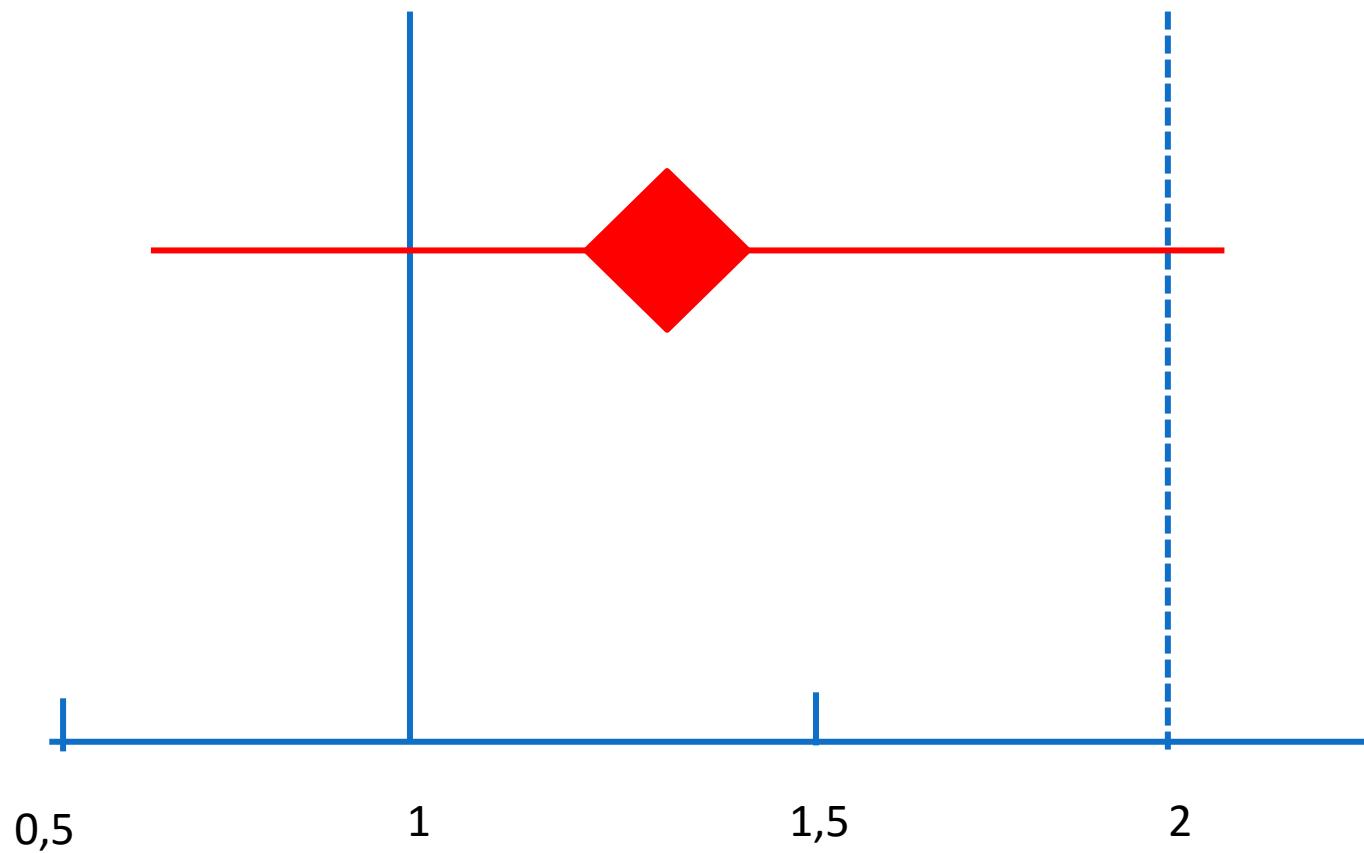


- La borne supérieure de l'IC ne touche pas la borne de non infériorité le traitement est non inférieur
- Plus elle est loin plus la p-value est petite

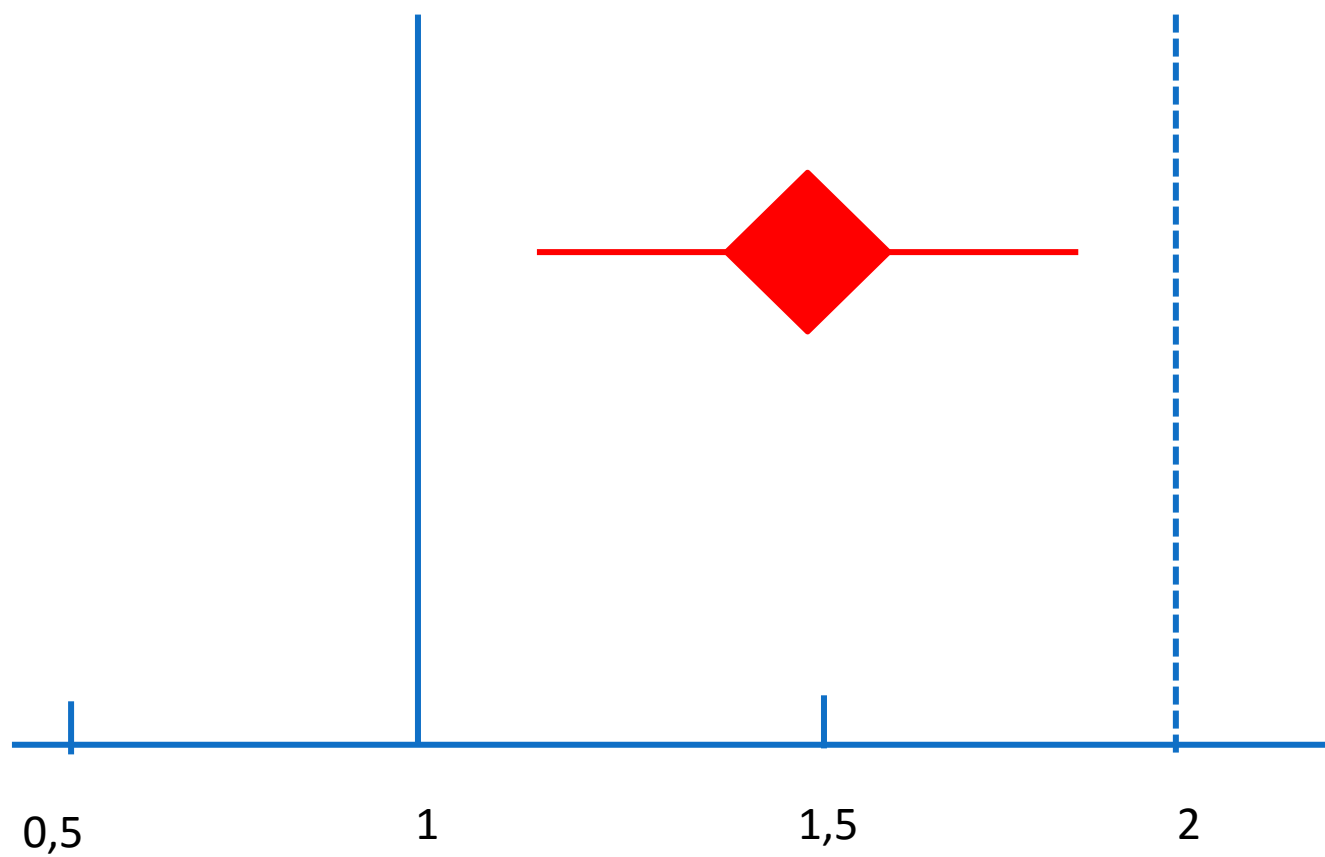
QUELQUES CAS PRATIQUES



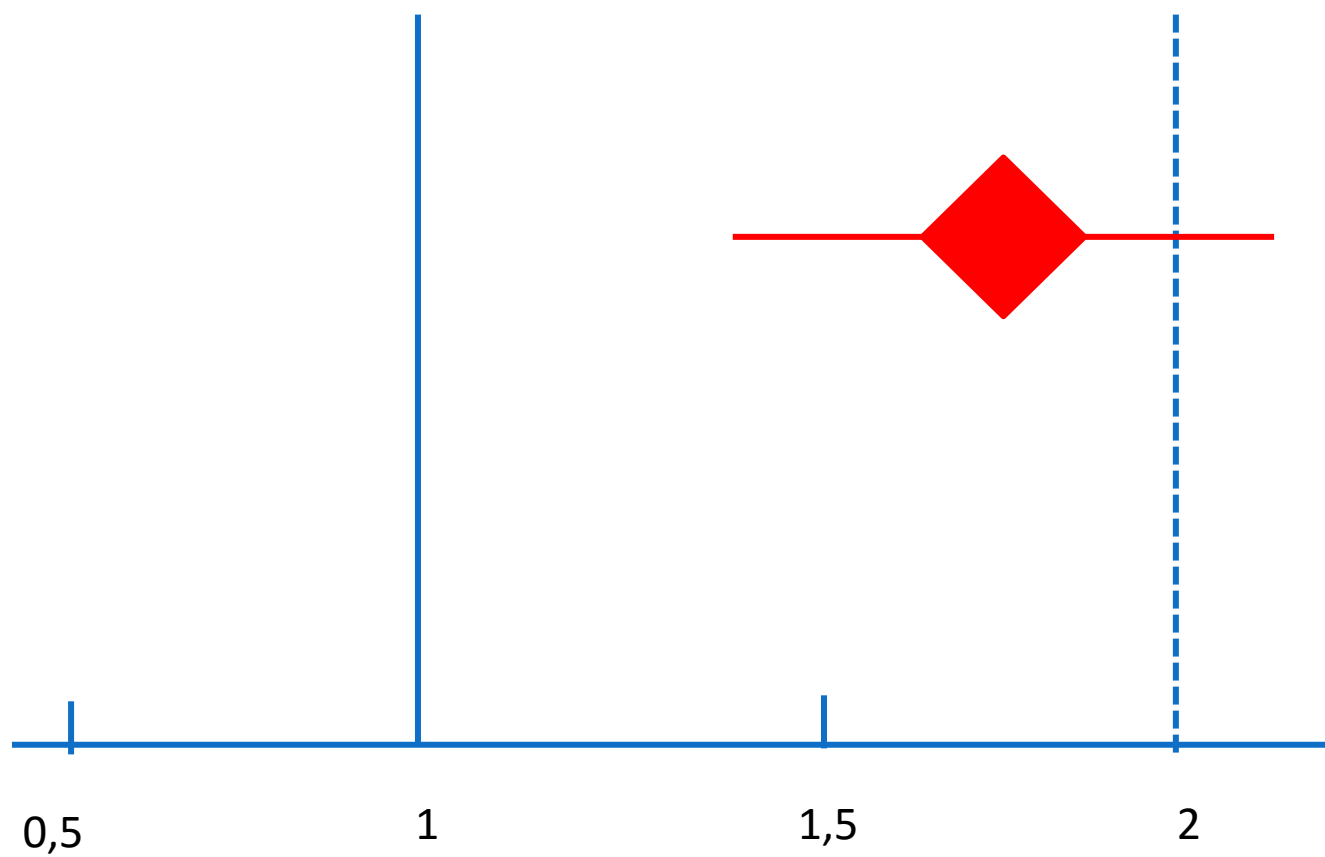
OR entre les deux traitements



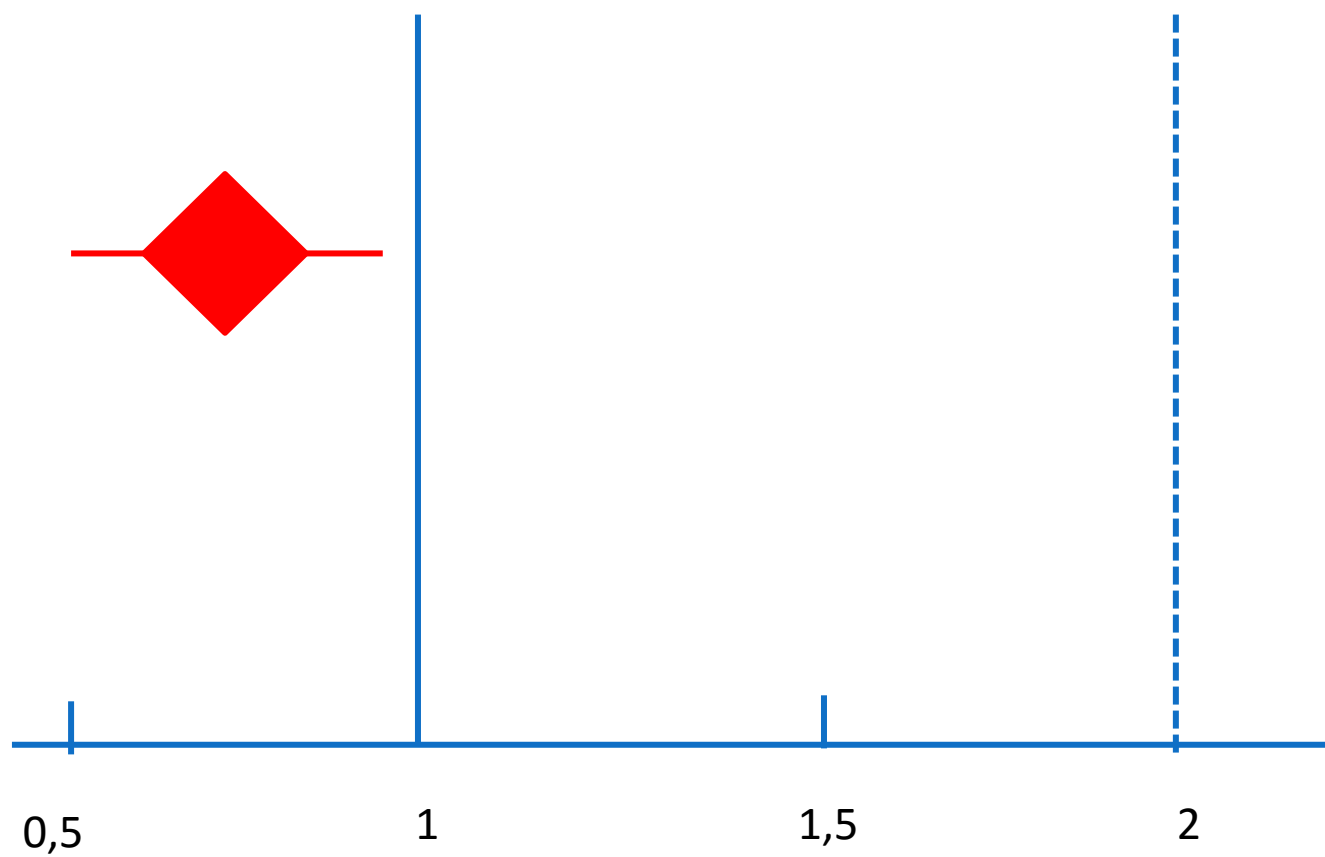
OR entre les deux traitements



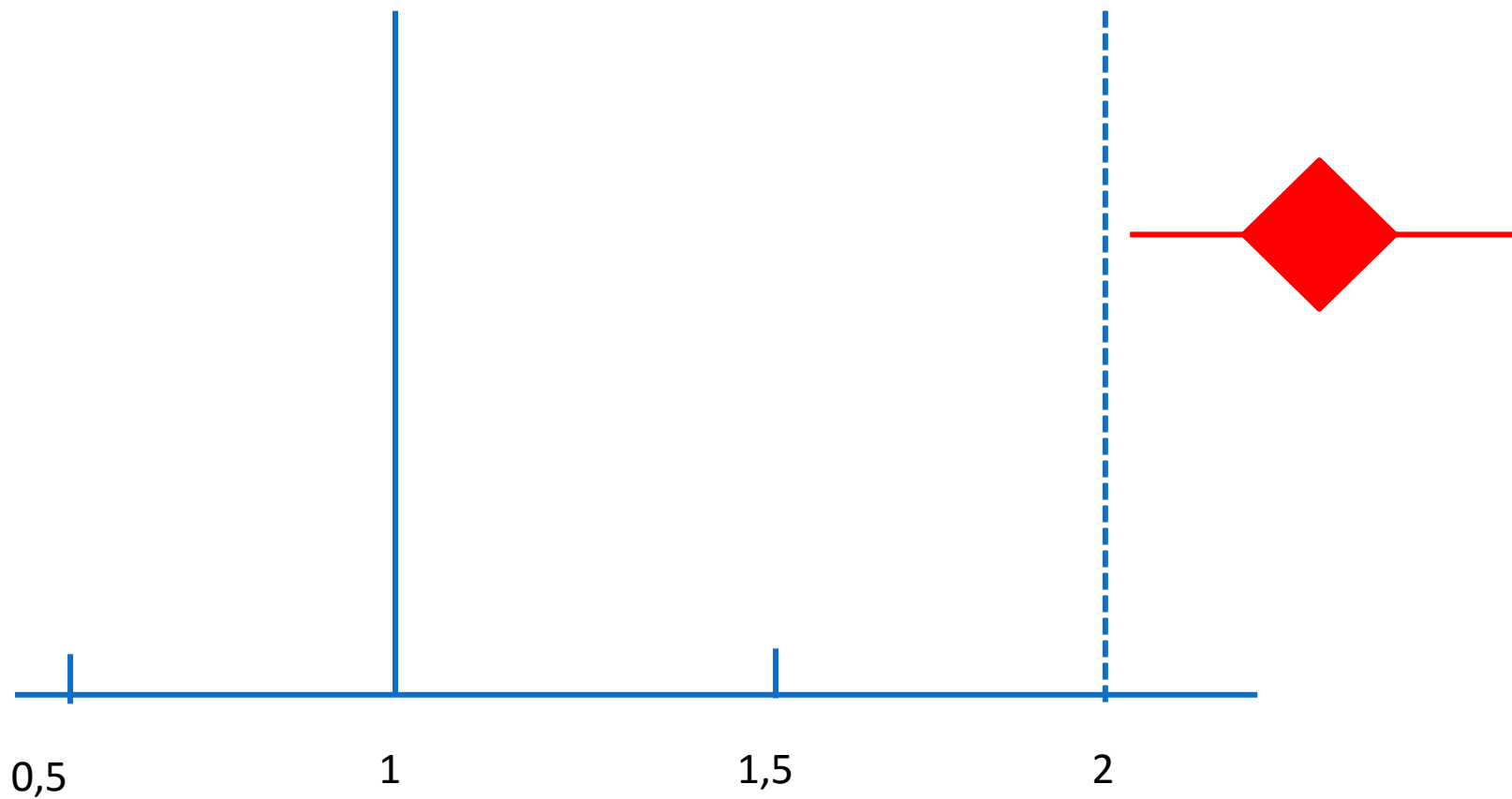
OR entre les deux traitements



OR entre les deux traitements



OR entre les deux traitements



OR entre les deux traitements

QRM 11

- Concernant la figure 3 et le texte attenant (2nd paragraphe des résultats) ?
 - A. la différence d'incidence des saignements augmente avec le temps
 - B. la différence entre les deux groupes est significative à 6 mois
 - C. la majeure partie de la différence se fait dans le 1^{er} mois de traitement
 - D. la différence entre les deux groupes est significative à 3 mois
 - E. les chiffres sous la figure correspondent à tous les patients n'ayant pas saigné

Figure 3

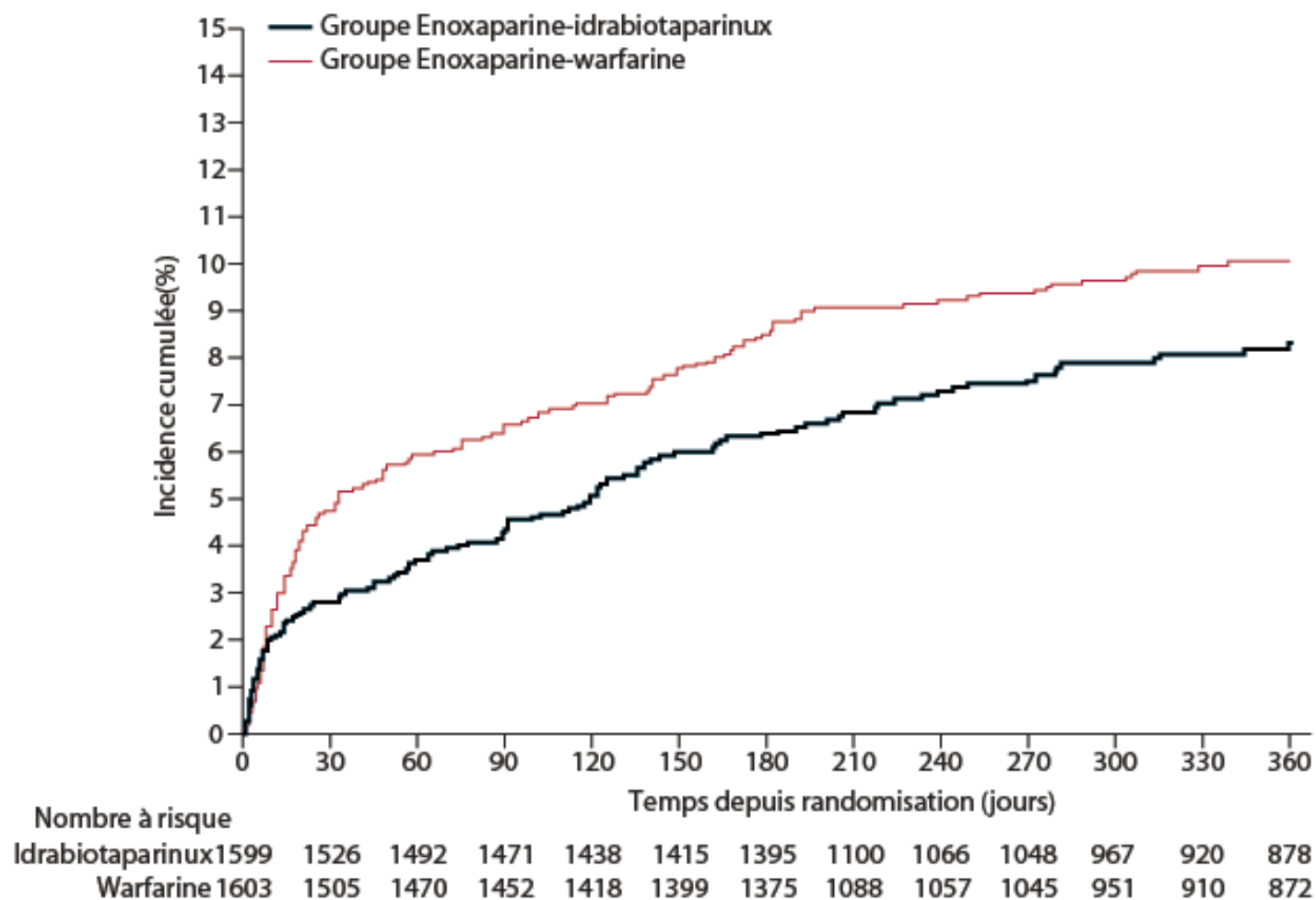
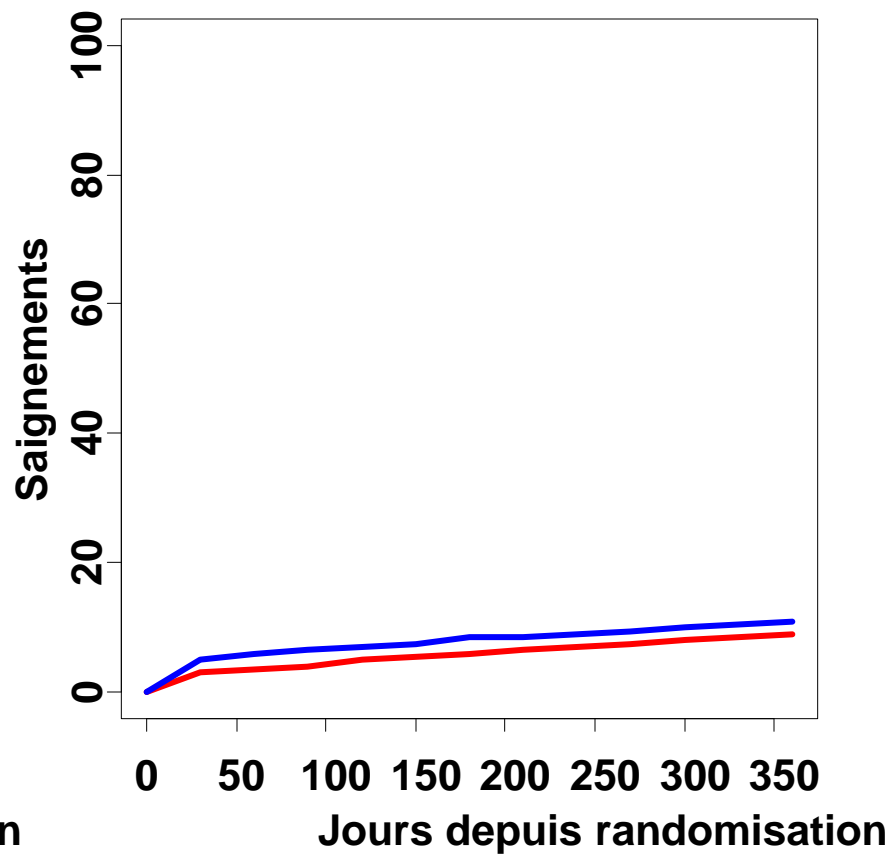
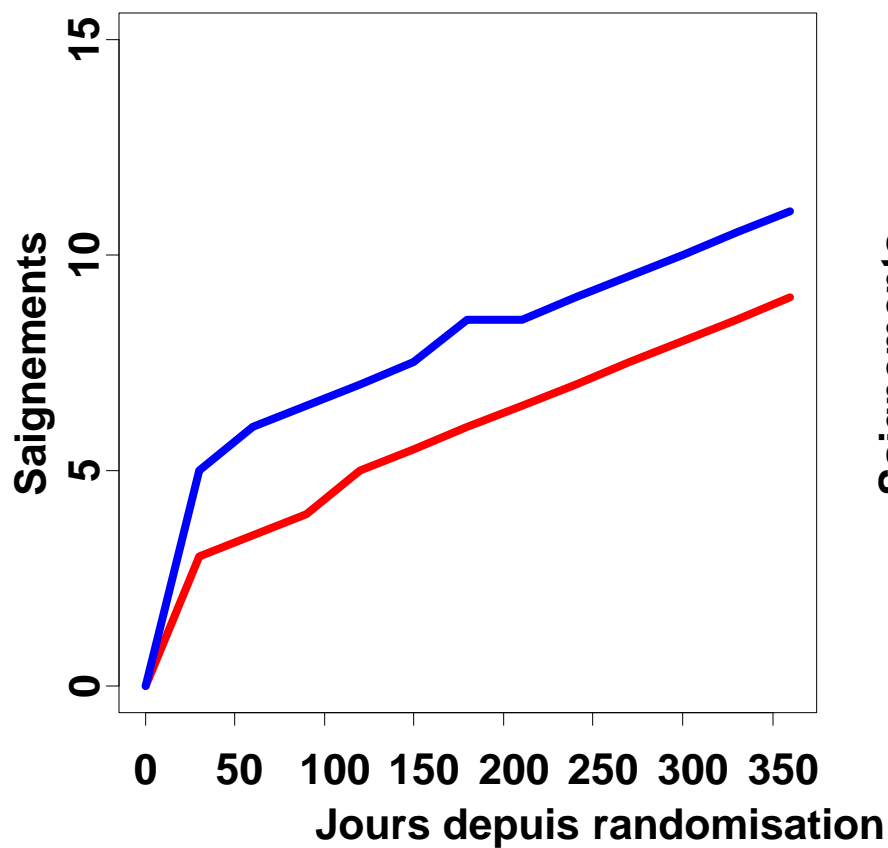


Figure 3 : Incidence cumulée des saignements significatifs jusqu'à la fin de l'étude

QRM 11 : Correction : C, D

- A. la différence d'incidence des saignements augmente avec le temps
- B. la différence entre les deux groupes est significative à 6 mois
- C. la majeure partie de la différence se fait dans le 1^{er} mois de traitement
- D. la différence entre les deux groupes est significative à 3 mois
- E. les chiffres sous la figure correspondent à tous les patients n'ayant pas saigné

Attention aux échelles....



QRM 11 : Commentaires

- Courbes **d'incidences cumulées**
 - **taux de patient ayant fait une hémorragie**
 - **fonction du temps** depuis randomisation.
- Les 2 courbes **se séparent dans les 15 premiers jours de l'étude**
 - puis augmentent lentement en **restant parallèle**.
 - pas de croisement des courbes.
- Dans les 2 groupes le taux reste faible et n'est **pas différent entre les 2 groupes** à 190 jours (= si on les regarde globalement).
- En relatif la différence entre les 2 courbes diminue en fait avec le temps

QRM 12

- Quel est le niveau de preuve de cette étude ?

A. 1

B. 2

C. 4

D. A

E. C

QRM 12 : Correction : A

- A. 1
- B. 2
- C. 4
- D. A
- E. C

Analyser la référence suivante

- DPM Brandjes, H Heijboer, HR Büller, M de Rijk, H Jagt, JW ten Cate, Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis, *N Engl J Med*, 327 (1992), pp. 1485–1489

Analyser les références

- Précision de la référence :
 - Les informations données doivent permettre d'identifier et de retrouver facilement la référence en question
 - Au minimum : Auteur, journal, date de publication
 - En fait informations fixées selon le journal
- Qualité de la référence :
 - Penser en terme de niveau de preuve
 - Publications > Présentations orales > Travaux non publié
 - Articles > livres
 - Date de la référence (travaux épidémio de 1970... vs 2015)

QRM 13

- Concernant les évènements indésirables en cours d'études ?
 - A. il faut attendre la fin de l'étude pour regarder leur taux car l'essai est en aveugle
 - B. il est possible de lever l'aveugle en cas d'évènement indésirable
 - C. aucun patient n'a eu ici d'évènement indésirable
 - D. ce critère secondaire était analysé en non-infériorité
 - E. le dénominateur pour le calcul du taux est le nombre total de patient inclus

QRM 13 : Correction : B

- A. il faut attendre la fin de l'étude pour regarder leur taux car l'essai est en aveugle
- B. il est possible de lever l'aveugle en cas d'évènement indésirable
- C. aucun patient n'a eu ici d'évènement indésirable
- D. ce critère secondaire était analysé en non-infériorité
- E. le dénominateur pour le calcul du taux est le nombre total de patient inclus

Monitoring d'un essai

- Les évènements indésirables graves sont monitorés en continue au cours de l'étude
 - Surtout les complications
- Une différence trop importante peut conduire à l'arrêt prématuré de l'étude :
 - Même si elle n'était pas prévu au protocole
 - C'est l'arrêt pour « toxicité »
 - La différence n'a pas à être significative pour que le comité recommande l'arrêt
- Dans les essais en aveugle il est possible de contacter un investigateur pour rompre à tout moment l'aveugle en cas de risque vital pour le patient
 - Il n'est pas précisé ici si ce fut le cas (probablement)

QUE SIGNIFIE ÉTUDE ENREGISTRÉ SUR
CLINICAL TRIAL.GOV ?

Enregistrement d'un essai

- Pour être publié dans une grande revue un essai doit avoir été enregistré sur une base de données internet
- Intérêts :
 - Répertoire tous les essais en cours ou à venir
 - Facilite les méta analyse (retrouver un essai jamais publié...)
 - **Permet de vérifier que le protocole n'a pas été modifié en cours de route (après avoir vu les premiers résultats)**

Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
Primary Purpose: Treatment

Official Title: An International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, Study of 3-month or 6-month Treatment With Treatment of Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism With or Without Symptomatic Deep Venous Thrombosis

Resource links provided by NLM:

MedlinePlus related topics: [Blood Thinners](#) [Deep Vein Thrombosis](#) [Pulmonary Embolism](#)

Drug Information available for: [Warfarin](#) [Warfarin sodium](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Sanofi:

Primary Outcome Measures:

- Recurrence of fatal and non fatal venous thrombo-embolic events (deep vein thrombosis or pulmonary embolism) [Time Frame: at 3 months] [

Secondary Outcome Measures:

- Recurrence of venous thrombo-embolic events at 6 months, bleedings [Time Frame: over a 3- and 6-month period] [Designated as safety issi

Estimated Enrollment: 3200
Study Start Date: June 2006
Study Completion Date: October 2010
Primary Completion Date: October 2010 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Experimental: 1	Drug: SSR126517E subcutaneous route
Active Comparator: 2	Drug: warfarin oral INR-adjusted

< [History of this study](#) ↑ [Current version of this study](#)

- Hide unchanged portions (except top/bottom lines)
- Hide non-essential portions (contact info, locations, etc.)

Changes to NCT00345618 on 2007_03_01

Type of info changed: Protocol, Recruitment, Location/Contact, Misc.

	← Before (Updated 2006_09_12)	After (Updated 2007_03_01) →
1	+ <clinical_study>	+ <clinical_study>
	<textblock>	<textblock>
2	International, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group Study of Treatment With SSR126517E (3.0 Mg s.c. Once-Weekly) Versus Oral INR-Adjusted Warfarin in the Treatment of Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism	International, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group Study of Treatment With SSR126517E (3.0 mg s.c. Once-Weekly) Versus Oral INR-Adjusted Warfarin in the Treatment of Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism
3	+ </textblock>	+ </textblock>
	<date>	<date>
4	2006-09	2007-03
5	+ </date>	+ </date>
	<maximum_age>	<maximum_age>
6	N/A	
7	+ </maximum_age>	+ </maximum_age>
	<last_release_date>	<last_release_date>
8	2006-09-12	2007-03-01
9	</last_release_date>	</last_release_date>
	</clinical_study>	</clinical_study>

QRM 14

- Concernant le calcul du nombre de sujets nécessaire ?
 - A. il a été fait à priori
 - B. un essai de non infériorité nécessite moins de patients qu'un essai de supériorité
 - C. il faut connaître la prévalence du critère de jugement principal sous traitement de référence
 - D. le risque de 1^{ère} espèce est le risque de conclure à tort à l'absence de non-infériorité
 - E. le risque de seconde espèce était fixé à 15%

QRM 14 : Correction : A, C, E

- A. il a été fait à priori
- B. un essai de non infériorité nécessite moins de patients qu'un essai de supériorité
- C. il faut connaître la prévalence du critère de jugement principal sous traitement de référence
- D. le risque de 1^{ère} espèce est le risque de conclure à tort à l'absence de non-infériorité
- E. le risque de seconde espèce était fixé à 15%

QRM 14 : Commentaires

- Éléments utilisés pour le calcul :
 - Le **risque alpha** : 0.025
 - la **puissance** ($= 1 - \text{bêta}$) = 0.85
 - le **caractère unilatéral** de la comparaison = non infériorité
 - le taux de récurrence sous Warfarine (2.4%)
 - la **marge de non infériorité** autorisée entre les 2 groupes

Notions élémentaires

- Alpha = risque de première espèce
 - Sup : Risque de conclure à l'existence d'une différence alors qu'il n'y en a pas
 - Non inf : risque de conclure à la non-infériorité alors qu'en fait il n'y en a pas
- Beta = risque de seconde espèce
 - Sup : risque de ne pas conclure à l'existence d'une différence alors qu'il y en a une
 - Inf : risque de ne pas conclure à la non-infériorité alors qu'elle existe
- Puissance = $1 - \beta$
 - Probabilité de montrer la différence si elle existe

QUE SE PASSE-T-IL SI ON ATTEINT
PAS LE NOMBRE DE SUJET PRÉVU ?

NSN Non atteint

- Perte théorique de puissance !
- Mais les autres suppositions n'ont pas forcément été respectées non plus !!
- 2 Cas de figures :
 - On a obtenu une différence significative
 - Aucune conséquence
 - On n'a pas obtenu une différence significative
 - Se souvenir que la non significativité est peu être (en partie) due à une perte de puissance...

QRM 15

- Concernant l'application des résultats de l'étude ?
 - A. le niveau de preuve est trop faible pour pouvoir utiliser ce traitement
 - B. tous les critères de qualité méthodologique étaient respectés
 - C. il s'agit d'un essai de faible puissance
 - D. la confirmation des résultats par une deuxième équipe serait souhaitable
 - E. la présence de conflit d'intérêt et susceptible d'avoir joué sur les résultats

QRM 15 : Correction : B, D, E

- A. le niveau de preuve est trop faible pour pouvoir utiliser ce traitement
- B. tous les critères de qualité méthodologique étaient respectés
- C. il s'agit d'un essai de faible puissance
- D. la confirmation des résultats par une deuxième équipe serait souhaitable
- E. la présence de conflit d'intérêt et susceptible d'avoir joué sur les résultats

QRM 15 : Commentaires

- Pour :
 - Taille de l'étude importante
 - **Caractère international** : validité externe
 - Critères de **qualité méthodologique** tous respectés (randomisation, aveugle)
 - Non **infériorité largement atteinte** (au niveau statistique) $p < 0.0001$
 - Peut-être **moins d'effets secondaires**
 - Taux de non-inclusion faible : facilement applicable
- Contre :
 - **Bénéfice clinique discutable** : 1 sous-cut par semaine vs 1 per os par jour...
 - **Conflit d'intérêt lié au financement** de l'étude
 - **1ère étude seulement sur le sujet**
 - **Recul faible** sur la molécule / nombre de patients traités par idrabiotaparinux limité. Les effets indésirables rares (1/500) n'ont pas forcément été observés ou reconnus. Les effets à long terme sont inconnus....

QU'EST-CE QU'UN CONFLIT D'INTERETS ?

Conflit d'intérêts

- Conflit entre l'intérêt scientifique ET autre chose (financier, affectif)
 - Un des auteurs
 - Ou sa famille proche
- Plus ou moins important :
 - Rémunération pour des présentations
 - Voyages
 - Financement de ses recherches
 - Salarié du laboratoire
 - A des actions
 - Fait partie du « board »
- Qui a financé l'étude ?
 - Le laboratoire a-t-il accès aux données avant publications ?
 - Peut-il empêcher la publication ?
 - A-t-il récolter les données lui-même ?

**FACTEURS PRÉDICTIFS DE BONNE RÉPONSE AU
CROSSLINKING D'UN KÉRATOCÔNE ÉVOLUTIF :
RÉSULTATS RÉFRACTIFS ET TOPOGRAPHIQUES À UN AN
POSTOPÉRATOIRE**

Journal Français d'Ophtalmologie
Septembre 2015

QRM 1 :

- Concernant le type d'étude :
 - A. il s'agit d'une étude épidémiologique
 - B. il s'agit d'une étude pronostique
 - C. il s'agit d'une étude interventionnelle
 - D. il s'agit d'une étude rétrospective
 - E. il s'agit d'une étude de cohorte historique

QRM 1 : Correction : A, B, D, E

- A. il s'agit d'une étude épidémiologique
- B. il s'agit d'une étude pronostique
- C. il s'agit d'une étude interventionnelle
- D. il s'agit d'une étude rétrospective
- E. il s'agit d'une étude de cohorte historique

Quelques définitions

- Etude pronostique :
 - Etude qui met en rapport des examens complémentaires ou des signes présents chez un malade avec son devenir
 - Ressemble un peu aux études diagnostiques
 - Un des types d'études le plus fréquent !
 - Souvent rétrospectif car très facile à faire
- Cohorte historique = Série de Cas = Cohorte rétrospective :
 - C'est un groupe de sujet étudié....
 - Niveau de preuve 4 !
 - A ne pas confondre avec l'enquête de cohorte prospective par définition et niveau de preuve 2

QRM 2 :

- Dans ce type d'étude :
 - A. l'approbation préalable par un comité d'éthique est indispensable
 - B. il est obligatoire d'obtenir l'accord du patient pour participer à l'étude
 - C. il est obligatoire d'obtenir l'accord du patient pour la procédure chirurgicale
 - D. il est faut inclure les patients de manière prospective
 - E. l'accord du patient pour la publication des données est théoriquement indispensable

QRM 2 : Correction : C, E

- A. l'approbation préalable par un comité d'éthique est indispensable
- B. il est obligatoire d'obtenir l'accord du patient pour participer à l'étude
- C. il est obligatoire d'obtenir l'accord du patient pour la procédure chirurgicale
- D. il est faut inclure les patients de manière prospective
- E. l'accord du patient pour la publication des données est théoriquement indispensable

Ethique : Au minimum

- Tous les participants doivent avoir donné leur **consentement par écrits**
 - Déclaration d'Helsinki
 - Loi Huriet
- Avis favorable d'un **comité LOCAL d'éthique**
 - Local car variations possibles entre les pays
 - Au niveau culturel
 - En fonction du niveau de médecine
 - **CPP en France**

Mais ...

- C'est critères s'appliquent surtout aux études prospectives :
 - On sait déjà que l'on va faire quelque choses des données
- Aux essais thérapeutiques :
 - Car la prise en charge est potentiellement différentes du standard
- Souvent si :
 - La prise en charge est celle habituelle
 - On fait l'étude de façon retrospective
 - → Un consentement n'est pas explicitement demandé
 - Certains services font signer une feuille de façon systématique

QRM 3 :

- Concernant l'inclusion des 2 yeux d'un même patient :
 - A. ceci est source de biais de confusion
 - B. il s'agit d'un biais de classement
 - C. il s'agit d'un biais de sélection
 - D. ceci permet théoriquement d'augmenter la puissance de l'étude
 - E. il faut en tenir compte lors de la réalisation des tests statistiques

QRM 3 : Correction : A, C, D, E

- A. ceci est source de biais de confusion
- B. il s'agit d'un biais de classement
- C. il s'agit d'un biais de sélection
- D. ceci permet théoriquement d'augmenter la puissance de l'étude
- E. il faut en tenir compte lors de la réalisation des tests statistiques

Biais de sélection

- « *Biais dans la constitution de l'échantillon, qui va se retrouver non représentatif de la population générale pour des facteurs liés au problème étudié (d'où le biais).* »
- Lié au fait qu'il n'existe pas de liste exhaustive de toute la population et de tous les malades dans laquelle on pourrait tirer au sort en aveugle
 - → Constituer l'échantillon est forcément (un peu) biaisé

Exemple

- « Healthy worker effect »
- Effet centre spécialisé
- Pays
- ...

QRM 4 :

- Concernant l'objectif de cette étude :
 - A. il a été bien défini par les auteurs dans la partie « Patient et méthodes »
 - B. l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du « crosslinking » chez les patients atteints de kératocône évolutif
 - C. l'objectif principal était de déterminer les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au « crosslinking » chez les patients atteints d'un kératocône évolutif
 - D. les critères de bonne réponse au « crosslinking » ont été définis dans la partie « Introduction »
 - E. la définition des critères de bonne réponse au « crosslinking » n'apparaissent que dans la partie « Résultats »

QRM 4 : Correction : C, E

- A. il a été bien défini par les auteurs dans la partie « Patient et méthodes »
- B. l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du « crosslinking » chez les patients atteints de kératocône évolutif
- C. l'objectif principal était de déterminer les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au « crosslinking » chez les patients atteints d'un kératocône évolutif
- D. les critères de bonne réponse au « crosslinking » ont été définis dans la partie « Introduction »
- E. la définition des critères de bonne réponse au « crosslinking » n'apparaissent que dans la partie « Résultats »

QRM 5 :

- Pour mieux répondre à l'objectif principal de cette étude il aurait été préférable de réaliser :
 - A. une étude interventionnelle
 - B. une étude de phase 3
 - C. une étude pronostique prospective
 - D. une étude de cohorte historique
 - E. une étude cas-témoin multicentrique

QRM 5 : Correction : C

- A. une étude interventionnelle
- B. une étude de phase 3
- C. une étude pronostique prospective
- D. une étude de cohorte historique
- E. une étude cas-témoin multicentrique

QRM 6 :

- Concernant les critères de jugement :
 - A. il n'y avait pas de critère de jugement principal
 - B. le critère de jugement principal était unique
 - C. le critère de jugement principal était composite
 - D. le critère de jugement principal était la détermination des facteurs prédictifs de bonne réponse du kératocône évolutif après « crosslinking »
 - E. le critère de jugement principal était l'efficacité du « crosslinking »

QRM 6 : Correction : A

- A. il n'y avait pas de critère de jugement principal
- B. le critère de jugement principal était unique
- C. le critère de jugement principal était composite
- D. le critère de jugement principal était la détermination des facteurs prédictifs de bonne réponse du kératocône évolutif après « crosslinking »
- E. le critère de jugement principal était l'efficacité du « crosslinking »

Critère de Jugement principal

- Normalement unique :
 - Même si apparition de CJP double
- Simple ou Composite
- Défini à priori
 - Et pas en fonction des résultats
- C'est sur lui que se fonde la conclusion de l'étude
 - Pas sur un critère secondaire
 - Pas dans un sous groupe
- Sinon problème lié aux comparaisons multiples ...

QRM 7 :

- Concernant l'analyse statistique de cette étude :
 - A. l'analyse multivariée a été réalisée grâce à une ANOVA
 - B. aucune analyse multivariée n'a été réalisée
 - C. avant de réaliser une analyse multivariée, il convient premièrement de réaliser des analyses uni-variées
 - D. concernant le tableau 1, les auteurs auraient dû utiliser un test de Fisher pour comparer les proportions d'homme et de femme
 - E. une analyse détaillée de la littérature est nécessaire avant de réaliser une analyse multivariée

QRM 7 : Correction : B, C, D, E

- A. l'analyse multivariée a été réalisée grâce à une ANOVA
- B. aucune analyse multivariée n'a été réalisée
- C. avant de réaliser une analyse multivariée, il convient premièrement de réaliser des analyses uni-variées
- D. concernant le tableau 1, les auteurs auraient dû utiliser un test de Fisher pour comparer les proportions d'homme et de femme
- E. une analyse détaillée de la littérature est nécessaire avant de réaliser une analyse multivariée

Uni Multivariée

- **Univariée (analyse)**

- « *Analyse dans laquelle on étudie l'action d'un seul facteur à la fois sur un phénomène observé.* »
- Ex : effet du tabac sur le risque de cancer
- On parle de résultat « **brut** »

- **Multivariée**

- Analyse dans laquelle on étudie simultanément l'effet de plusieurs facteurs sur un phénomène
- On obtient une valeur par facteur
- Cette valeur prend en compte que d'autres facteurs influent
- Ex : effet du tabac en prenant en compte l'effet de l'alcool du sexe de l'âge etc...
- On parle de résultat « **ajusté** »

Interpréter les résultats

- **Uni** OR=5(p=0,01) / **Multi** OR=1 (NS) :
 - Il existe donc un facteur de confusion
 - les variables semblent liées mais en fait une autre variable est responsable de l'effet
- **Uni** OR=5(p=0,01) / **Multi** OR=5 (p=0,01) :
 - L'OR ne change pas : les variables sont vraiment liées
 - On dit qu'elles sont **indépendamment** associées
- **Uni** OR=5(p=0,01) / **Multi** OR=3 (p=0,03) :
 - Une partie de l'association est expliquée par une autre variable
 - Mais il persiste un effet propre

QRM 8 :

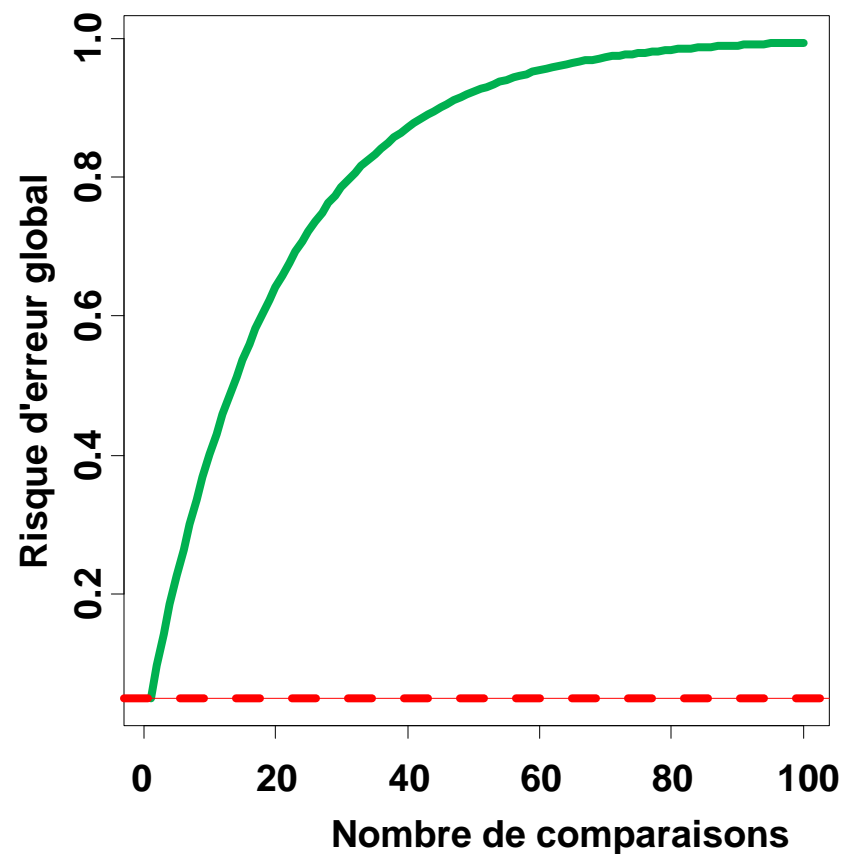
- Concernant l'analyse statistique de cette étude :
 - A. la multiplication des tests entraîne une inflation du risque de alpha (ou risque de première espèce)
 - B. il est possible de diminuer l'inflation du risque alpha en réalisant une analyse multivariée
 - C. la multiplication des tests augmente le risque de résultats erronés
 - D. un patient pouvait avoir un œil analysé dans un groupe et le second dans un autre groupe ce qui peut entraîner un biais de confusion
 - E. dans cette étude, l'analyse multivariée la plus appropriée aurait été une régression linéaire multiple

QRM 8 : Correction : A, C, D

- A. la multiplication des tests entraine une inflation du risque de alpha (ou risque de première espèce)
- B. il est possible de diminuer l'inflation du risqua alpha en réalisant une analyse multivariée
- C. la multiplication des tests augmente le risque de résultats erronés
- D. un patient pouvait avoir un œil analysé dans un groupe et le second dans un autre groupe ce qui peut entrainer un biais de confusion
- E. dans cette étude, l'analyse multivariée la plus appropriée aurait été une régression linéaire multiple

Problèmes des comparaisons multiples

- Si plus d'un test réalisé :
 - Inflation du risque de première espèce
 - Le **risque global** de l'étude n'est plus de 5%
 - C'est la même chose si on fait des analyses intermédiaires



Comparaisons multiples

- Faire des comparaisons multiples n'est pas le mal absolu !
- En revanche il faut le prendre en compte à l'analyse :
 - Le risque global doit rester à 5%
 - Donc chaque comparaisons se fait à une valeur inférieur
- Le plus simple : Bonferonni :
 - Diviser le « p » par le nombre de comparaisons
 - 5 comparaisons, toutes faites à $p = 0,01$
 - D'autres méthodes existes...

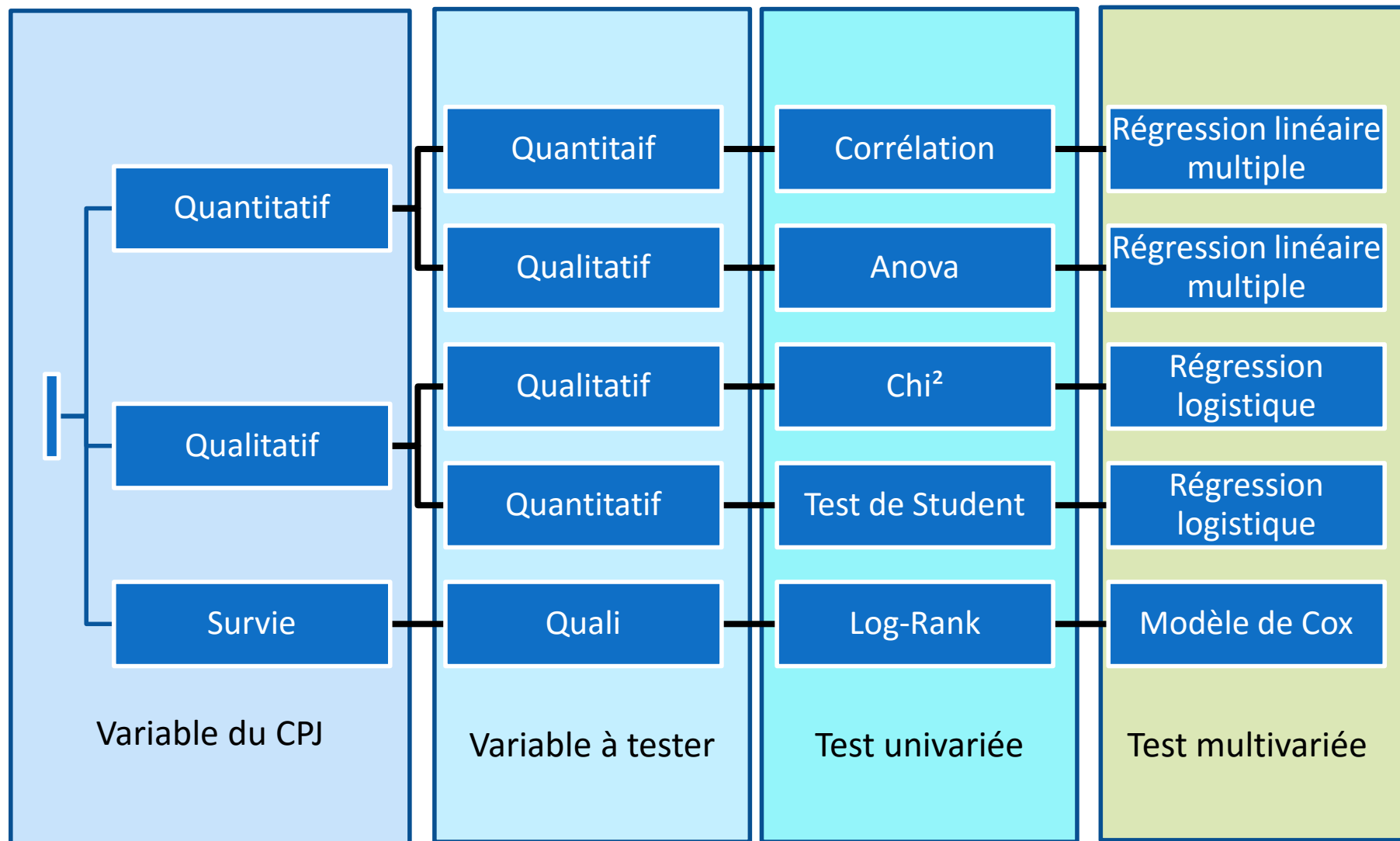
QRM 9 :

- D'après le chapitre « statistique » le meilleur test :
 - A. pour comparer les variables dans la figure 2 est un test t pour séries appariées
 - B. pour comparer les variables dans la figure 2 est une ANOVA
 - C. pour comparer le sexe dans le tableau 3 est un test de Mann-Whitney
 - D. pour comparer le sexe dans le tableau 3 est un test de Chi-deux ou de Fisher
 - E. pour comparer l'évolution du Kmax dans le tableau 3 est un test t pour séries appariées

QRM 9 : Correction : A, D

- A. pour comparer les variables dans la figure 2 est un test t pour séries appariées
- B. pour comparer les variables dans la figure 2 est une ANOVA
- C. pour comparer le sexe dans le tableau 3 est un test de Mann-Whitney
- D. pour comparer le sexe dans le tableau 3 est un test de Chi-deux ou de Fisher
- E. pour comparer l'évolution du Kmax dans le tableau 3 est un test t pour séries appariées

Choix du test



Séries appariées

- Tous les tests classiques reposent sur le principe que toutes les observations sont indépendantes
 - Le résultat sur un patient n'influe pas celui d'un autre
- Mais si le même patient fourni deux observations :
 - Par exemple : avant / après traitement
 - Cette règle n'est plus vérifiée
 - On parle de séries appariées
- Des variantes des tests classiques sont disponibles pour ceci
 - Ils permettent généralement un fort gain de puissance

QRM 10 :

- Concernant l'âge des patients :
 - A. d'après la deuxième phrase de l'introduction, l'âge moyen des patients de cette étude est plus élevé que celle des autres études ce qui limite la validité interne de cette étude
 - B. d'après la deuxième phrase de l'introduction, l'âge moyen des patients de cette étude est plus élevé que celle des autres études ce qui constitue un biais de confusion
 - C. d'après la deuxième phrase de l'introduction, l'âge moyen des patients de cette étude est plus élevé que celle des autres études ce qui constitue un biais de sélection
 - D. la séparation de la population de l'étude en 2 groupes (moins de 35 ans et plus de 35 ans) est basée sur une analyse de la littérature
 - E. la séparation de la population de l'étude en 2 groupes (moins de 35 ans et plus de 35 ans) est arbitraire

QRM 10 : Correction : C, E

- A. d'après la deuxième phrase de l'introduction, l'âge moyen des patients de cette étude est plus élevé que celle des autres études ce qui limite la validité interne de cette étude
- B. d'après la deuxième phrase de l'introduction, l'âge moyen des patients de cette étude est plus élevé que celle des autres études ce qui constitue un biais de confusion
- C. d'après la deuxième phrase de l'introduction, l'âge moyen des patients de cette étude est plus élevé que celle des autres études ce qui constitue un biais de sélection
- D. la séparation de la population de l'étude en 2 groupes (moins de 35 ans et plus de 35 ans) est basée sur une analyse de la littérature
- E. la séparation de la population de l'étude en 2 groupes (moins de 35 ans et plus de 35 ans) est arbitraire

QRM 10 : Commentaires

- Problème de seuils arbitraires :
 - Seuils différents dans les autres études
 - Parfois choisis à posteriori pour avoir la significativité
- Validité interne :
 - Ce qui se passe à l'intérieur de l'étude
 - Tout doit se passer comme prévu au protocole
- Validité externe :
 - Ce qui est extérieur à l'étude
 - La comparaison avec les autres études
 - L'extrapolabilité des résultats

QRM 11 :

- Concernant l'influence de l'âge (Tableau 3) :
 - A. la pachymétrie centrale diminue significativement plus chez les patients de moins de 35 ans par rapport aux patients de plus de 35 ans
 - B. le « crosslinking » est significativement plus efficace sur la réduction du « SimK » chez les patients âgés de plus de 35 ans
 - C. le « crosslinking » est significativement plus efficace sur la réduction du « Kmoyen 3 mm » chez les patients âgés de plus de 35 ans
 - D. le « crosslinking » est significativement plus efficace sur la réduction de « l'astigmatisme 3 mm » chez les patients âgés de moins de 35 ans
 - E. de manière générale, le « crosslinking » a été aussi efficace chez les patients de moins de 35 ans et ceux de plus de 35 ans.

QRM 11 : Correction : E

- A. la pachymétrie centrale diminue significativement plus chez les patients de moins de 35 ans par rapport aux patients de plus de 35 ans
- B. le « crosslinking » est significativement plus efficace sur la réduction du « SimK » chez les patients âgés de plus de 35 ans
- C. le « crosslinking » est significativement plus efficace sur la réduction du « Kmoyen 3 mm » chez les patients âgés de plus de 35 ans
- D. le « crosslinking » est significativement plus efficace sur la réduction de « l'astigmatisme 3 mm » chez les patients âgés de moins de 35 ans
- E. de manière générale, le « crosslinking » a été aussi efficace chez les patients de moins de 35 ans et ceux de plus de 35 ans.

Analyse par sous-groupe

- *« Analyse qui, à partir des données initiales globales, permet de mettre en avant la différence de traitement entre divers sous-groupes au cours d'un essai thérapeutique.*
- *Attention! Si l'analyse par sous-groupe semble attrayante, elle peut être erronée si elle n'a pas été prévue explicitement au départ dans le protocole et si l'étude ne conclut pas positivement sur le critère principal.*
- *En effet, même s'il n'existe pas de différence entre deux traitements, on pourra très souvent trouver un sous-groupe particulier où une différence est significative.»*

Un exemple rigolo (1)

- Essai ISIS-2
 - Infarctus du myocarde phase aigue
 - Aspirine vs Placebo
- Effet du signe du zodiaque :
 - Aspirine inefficace chez les patients « balance » et « gémeaux » (147 vs 150 décès) $p = 0,5$
 - Efficace dans les autres signes 654 vs 869 décès $p \ll 0,0001$
- Il suffit de faire suffisamment de comparaison pour en trouver une significative !

Un exemple rigolo (2)

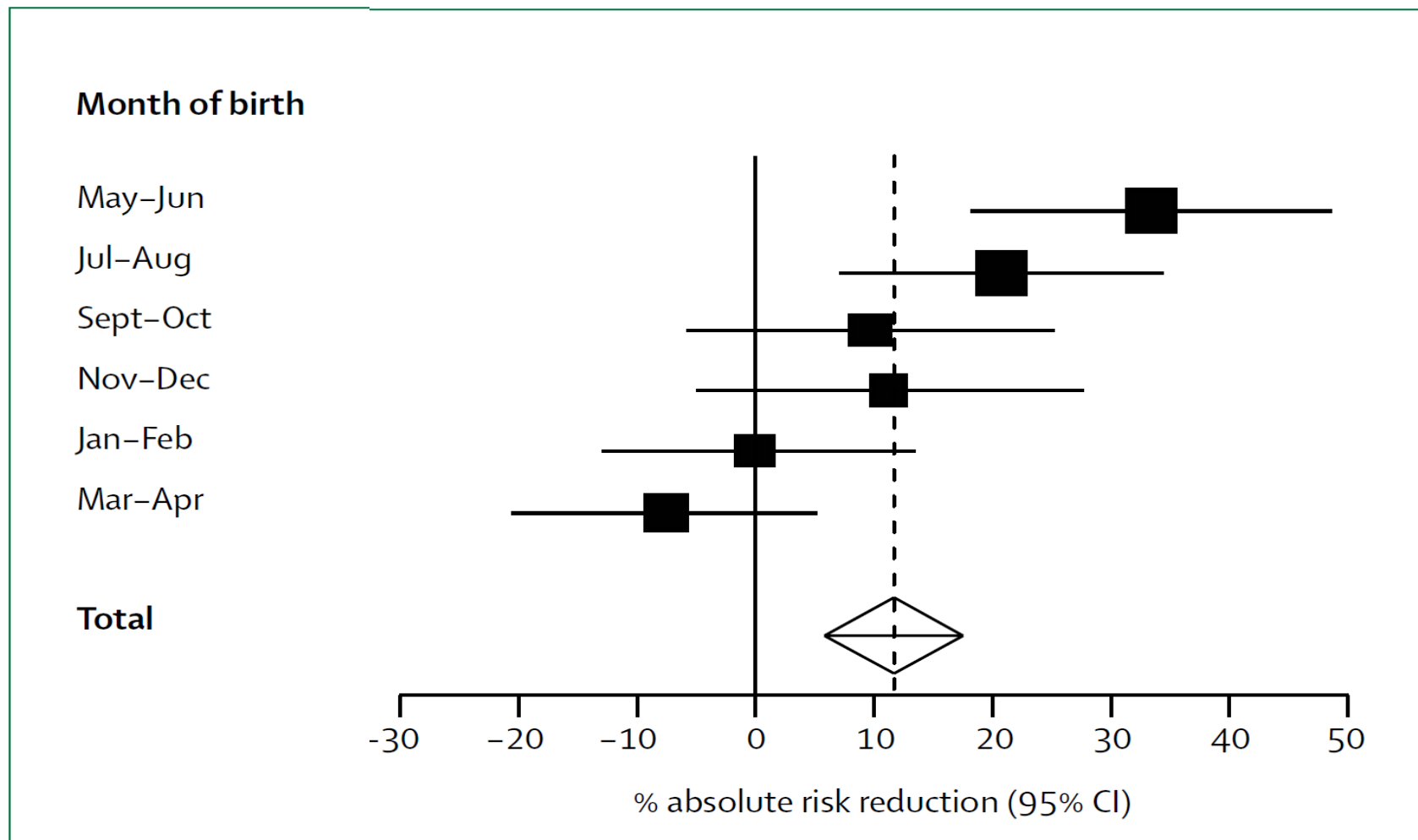


Figure 3: Effect of caroST¹²⁶ according to month of birth in six 2 month periods

Sous groupes

- Analyses à visée exploratoire :
 - La conclusion de l'étude ne doit pas se faire dans un sous groupe
- Dans l'idéal :
 - Sous groupes définis à l'avance VS découvert en cours d'étude
 - Randomisation stratifiée sur le facteur
 - Puissance suffisante dans le sous groupe
 - Test d'hétérogénéité significatif

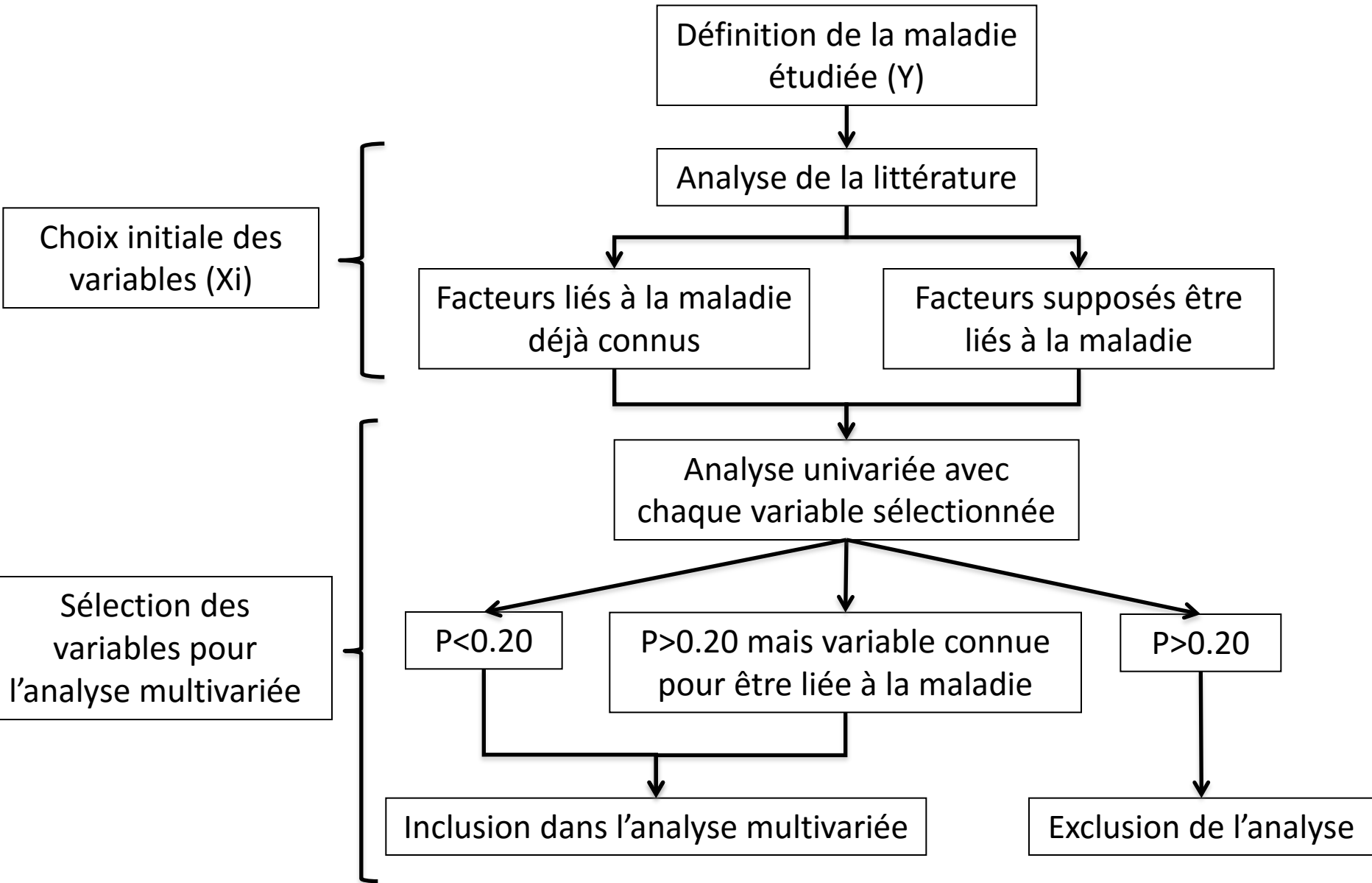
QRM 12 :

- Théoriquement :
 - A. il faut réaliser l'analyse multivariée avant les analyses uni-variées
 - B. les variables avec un $p < 0.05$ en analyse uni-variée doivent être introduite dans l'analyse multivariée
 - C. les variables avec un $p < 0.20$ en analyse uni-variée doivent être introduite dans l'analyse multivariée
 - D. les variables pronostiques déjà connues (d'après la littérature) avec un $p > 0.20$ en analyse uni-variée ne doivent pas être introduite dans l'analyse multivariée
 - E. l'analyse multivariée permet de prendre en compte les interactions existantes entre les variables

QRM 12 : Correction : B, C, E

- A. il faut réaliser l'analyse multivariée avant les analyses uni-variées
- B. les variables avec un $p < 0.05$ en analyse uni-variée doivent être introduite dans l'analyse multivariée
- C. les variables avec un $p < 0.20$ en analyse uni-variée doivent être introduite dans l'analyse multivariée
- D. les variables pronostiques déjà connues (d'après la littérature) avec un $p > 0.20$ en analyse uni-variée ne doivent pas être introduite dans l'analyse multivariée
- E. l'analyse multivariée permet de prendre en compte les interactions existantes entre les variables

Régression logistique



Analyse multivariée en pratique

- Souvent on élimine des variables au fur et à mesure :
 - Parmi les variables non-significatives au 1^{er} tour on élimine la moins bonne
 - On recommence...etc ...
 - Jusqu'à ce que toutes les variables restantes soient significatives
 - Ce sont les variables indépendantes
- Le principe reste le même quel que soit le type de variable lié au critère principal de jugement
- Seul le modèle utilisé change :
 - Variable quantitative → Régression linéaire multiple
 - Variable qualitative → Régression logistique
 - Variable de Survie → Modèle de Cox

QRM 13 :

- Concernant les biais de cette étude :
 - A. le biais de mesure est probablement faible car les mesures ont été standardisées et il n'y a pas de données manquantes
 - B. il y a probablement un biais de sélection car la définition d'un kératocône évolutif n'a pas été précisée par les auteurs
 - C. le biais de mémorisation est important car il s'agit d'une étude rétrospective
 - D. l'analyse multivariée réalisée par les auteurs a permis de réduire les biais de confusion
 - E. il aurait été préférable de réaliser un appariement pour éviter les biais de confusion

QRM 13 : Correction : A, B

- A. le biais de mesure est probablement faible car les mesures ont été standardisées et il n'y a pas de données manquantes
- B. il y a probablement un biais de sélection car la définition d'un kératocône évolutif n'a pas été précisée par les auteurs
- C. le biais de mémorisation est important car il s'agit d'une étude rétrospective
- D. l'analyse multivariée réalisée par les auteurs a permis de réduire les biais de confusion
- E. il aurait été préférable de réaliser un appariement pour éviter les biais de confusion

Biais de classement

- « *Biais dans la mesure du facteur de risque ou dans la certitude de la maladie. Cette erreur est quasi inévitable puisqu'aucun outil de mesure (interrogatoire, examen, test) n'est parfait.* »
- Ne pas devenir inutilement bête :
 - Un biais minime est inévitable puisque aucun outil n'est parfait
 - Bien déterminer si celui-ci est majeur et donc potentiellement gênant
 - Ou négligeable

QRM 14 :

- Concernant les conclusions de cette étude :
 - A. du fait de son faible niveau de preuve, cette étude a peu d'intérêt
 - B. on raison de la procédure standardisée du « crosslinking » utilisée dans cette étude, les résultats peuvent facilement être extrapolables à la population cible
 - C. l'inconvénient majeur de cette étude l'absence de définition des critères d'évolutivité du kératocône
 - D. cette étude a montré l'efficacité et l'intérêt du « crosslinking » dans la prise en charge du kératocône évolutif
 - E. cette étude a permis de mettre en évidence les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au « crosslinking » chez les patients atteints d'un kératocône évolutif

QRM 14 : Correction : A, C

- A. du fait de son faible niveau de preuve, cette étude a peu d'intérêt
- B. on raison de la procédure standardisée du « crosslinking » utilisée dans cette étude, les résultats peuvent facilement être extrapolables à la population cible
- C. l'inconvénient majeur de cette étude l'absence de définition des critères d'évolutivité du kératocône
- D. cette étude a montré l'efficacité et l'intérêt du « crosslinking » dans la prise en charge du kératocône évolutif
- E. cette étude a permis de mettre en évidence les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au « crosslinking » chez les patients atteints d'un kératocône évolutif

Conclusion de l'étude

- Se méfier +++ de la conclusion des auteurs
 - Surtout dans les journaux à faible IF
- Souvent la conclusion dépasse assez largement les choses démontrées par l'étude
 - Ou conclus dans un sous-groupe
 - Ou surestime l'effet
- Cf ici :
 - La première phrase : sans rapport avec l'objet de l'étude !
 - La dernière phrase en contradiction totale avec les résultats

QRM 15 :

- Quel est le niveau de preuve de cette étude ?

A. 2

B. 3

C. 4

D. C

E. D

QRM 15 : Correction : C

- A. 2
- B. 3
- C. 4
- D. C
- E. D

Niveau de preuve

Type d'étude	Niveau de preuve	Grade recommandations
Essai randomisé Méta analyse	1	A
Etude de cohorte	2	B
Etude cas témoins	3	C
Série de cas	4	

Niveau de preuve

- Bien faire attention :
- Niveau de preuve
 - au niveau individuel de l'étude
 - Dépend de la qualité de cette étude
 - Classification avec des chiffres
- Grade des recommandations
 - Repose sur une **ou plusieurs** études
 - Quantifie la confiance dans la recommandations
 - Lié à la qualité de toutes les études disponible
 - Classification avec des lettres