

Antoine Bouvier

50° aux ECNi 2021

Bastien Le Guellec

83° aux ECNi 2020

Paul Parizot

3400° aux ECNi 2021

Aymeric Rouchaud

14° aux ECNi 2017



ECNi[✓]/EDN

La LCA

des (très) bien



classés

2017-2018-2019-2020-2021

- La correction des 20 textes de LCA des ECNi officiels et blancs
- Tout le cours abordé dans les annales
- Des conseils méthodologiques

**Les ECNi
blancs 2017, 2018,
2019 et 2020
en téléchargement**



2^e Édition

Vuibert

Collection dirigée par **Aymeric Rouchaud**

**Antoine Bouvier
Bastien Le Guellec
Paul Parizot
Aymeric Rouchaud**

La LCA

des (très) bien

classés

2017-2018-2019-2020-2021

2^e édition

Vuibert



Pour aller plus loin dans votre entraînement et mettre toutes les chances de votre côté, téléchargez tous les sujets blancs de LCA des ECNi 2017, 2018, 2019 et 2020 commentés et corrigés :

- Soit par flashcode :



- Soit à l'adresse suivante :
www.vuibert.fr/site/663037

Création de la maquette intérieure et mise en pages : Patrick Leleux PAO

Couverture : Primo & Primo

Illustrations : Magnard

ISBN : 978-2-311-66303-7

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droit aux ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

© Janvier 2022, Éditions Vuibert – 5, allée de la 2^e DB, 75015 Paris
www.vuibert.fr

Les auteurs

Antoine Bouvier s'est classé 50^e aux ECNi 2021. Il est interne en Cardiologie à Lille.

Bastien Le Guellec s'est classé 83^e aux ECNi 2020. Il est interne en Radiologie et Imagerie médicale à Lille.

Paul Parizot s'est classé 3400^e aux ECNi 2021. Il est actuellement interne de Médecine interne et conférencier en LCA à Lille.

Aymeric Rouchaud s'est classé 14^e aux ECNi 2017 et est interne en Radiologie à Lyon. Il dirige la collection des *(très) bien classés*.

Remerciements

À mes parents et ma famille pour leur soutien.

À Marie.

Aux trois frères Jenvick, Léo et Ludwig.

Aux Caennais et aux Parisiens qui se reconnaîtront.

Remerciement spécial à Jolan pour son amour des Biostats, à Émile et François, jeunes docteurs, et à JC, Querquevillais d'adoption.

Bastien

À ma famille, qui m'entoure et me soutient depuis toujours : Papa et Maman, Fanny, Baptiste, Marion, et Simon, Estelle, Gabrielle et Maxence.

À toute la team AirBnBoobs, qui a rendu ces années d'études et ces vacances post-ECN inoubliables : Florian, Mathilde, Nassim, Pierre-Henri, Simon.

Plus particulièrement à Paul, ami et co-auteur de ce livre, qui a su me transmettre ses connaissances en LCA bien plus facilement que sa passion pour Brassens.

À Roxane, à mes côtés depuis le début de ce projet.

Antoine

À ma famille pour leur soutien durant ces études.

À mes amis qui égaient chaque jour ma vie : ceux de Lille (ils se reconnaîtront) et ceux de la Raclette.

À Antoine pour ces dimanches soir de LCA et pour m'avoir suivi dans cette aventure.

À mes professeurs de statistiques, notamment les Prs Forzy et Charkaluk, pour m'avoir transmis leur amour de cette matière.

Paul

Avant-propos

On ne présente plus l'épreuve de LCA aux ECNi ! Celle-ci tient une place à part au sein de ce concours et dans l'esprit des étudiants. Seule matière à être certaine de tomber le jour J et comptant pour 10 % de la note, elle est hautement discriminante. Elle est pourtant souvent délaissée, mal aimée et survolée. Tant mieux pour vous, lecteurs !

Ne voyez pas ce livre seulement comme une correction d'annales de LCA (ce n'est d'ailleurs pas son titre). C'est une boîte à outils pour (très) bien réussir l'épreuve de LCA aux ECNi. C'est un condensé de tous les points de cours pertinents, de toutes les astuces et de tous les pièges tombés pendant les cinq dernières années en LCA, aux ECNi et ECNi blanches. C'est donc un tout-en-un, qui prend les annales comme un prétexte pour apprendre, solidifier et approfondir les notions-clés qui concentrent la plupart des questions, en même temps qu'une méthode qui optimise les chances d'obtenir une (très) bonne note le jour J. C'est enfin un projet né du constat que les étudiants, même ceux irréprochables au sujet de la prise en charge de la hyalinose segmentaire et focale, connaissent mal leur cours de LCA : c'est pourtant la source des écarts de notes entre les bons étudiants et les étudiants excellents.

Nous sommes persuadés qu'à l'aide de ce livre qui allie le cours précis à l'entraînement sur sujets réels, vous allez progresser en LCA pour être en mesure d'obtenir une excellente note. L'objectif est d'arriver le jour des ECNi en envisageant l'épreuve de LCA comme une demi-journée qui vous donnera de l'avance sur les autres étudiants compétitifs car vos notes auront été systématiquement bonnes et que votre méthode sera rodée. C'est l'état d'esprit que nous vous proposons avec ce livre : faire un effort supplémentaire par rapport aux autres étudiants en LCA. Cet effort a payé pour nous et il n'y a pas de raison que ce ne soit pas votre cas. Savoir qu'on a de l'avance sur une matière qui tombera forcément à hauteur de 10 %, c'est un sacré boost de confiance !

La connaissance précise du cours et l'entraînement par les annales qui permettent de cerner les limites d'un programme parfois flou est l'essence de la collection des *(très) bien classés*. Cette méthode s'applique parfaitement en LCA, où le cours et la pratique des QCM classiques représentent 90 % du travail. Dans un texte, tout le monde sait repérer le nombre de pays où se déroule l'étude mais peu d'étudiants savent repérer à coup sûr une cohorte historico-prospective appariée. C'est pourtant cette seconde question qui fera la différence le jour J.

Ce livre se distingue tout de même de ses collègues de la collection par certains points. Le cours de ce livre de LCA ne se veut pas exhaustif mais une synthèse de ce qui est nécessaire pour réussir votre épreuve. Là où l'ambition de résumer la néphrologie en quelques pages de synthèse est vaine, nous pouvons, en LCA, nous permettre de le faire. Ce livre s'adapte

donc au niveau de son lecteur, tout en gardant la même exigence qui a fait le succès de la collection des TBC.

Il s'adresse à vous, jeunes étudiants qui souhaitez acquérir une référence solide en LCA, car vous avez compris l'importance de cette matière. Pour vous, un parcours est fléché. Il insiste sur la méthode, les points de définition et de vocabulaire clés. En même temps que vous progresserez, les points de cours plus complexes, les exceptions et les subtilités feront sens. Au terme du parcours, vous aurez acquis un (très) bon niveau en LCA !

Pour vous, étudiants plus expérimentés, ce livre vous invite à vous confronter aux annales avec 20 articles tombés aux ECNi ou ECNi blanches. Pour chacun d'entre eux, une correction soignée est proposée. Si la quête de la correction parfaite est vaine, nous avons néanmoins tenté d'apporter une réponse tranchée (car il faut cocher ou non le jour des ECNi), et toujours argumentée. Pour vous, ce livre est une dernière préparation ciblée vers un objectif clair : obtenir la meilleure note possible en LCA.

Ce livre n'est pas destiné à faire de vous de bons statisticiens : il a été écrit par des étudiants ayant réussi cette épreuve, conscients des enjeux de temps et d'énergie qui contraignent la préparation de l'ECNi. C'est un livre terre-à-terre qui joue le jeu des ECNi pour optimiser votre classement final.

Ce n'est pas non plus une liste de moyens mnémotechniques et de cours à apprendre par cœur. Cette méthode ne marche pas en LCA et savoir définir mot pour mot le risque alpha ne sera jamais demandé. On vous demandera de savoir adapter votre connaissance précise du cours à une situation réelle. Ce sera plus facile grâce aux nombreux exemples et schémas proposés dans ce livre.

Bonne lecture !

Paul, Bastien et Antoine

Méthodologie générale

→ Régularité

Plus qu'ailleurs, faire preuve d'autodiscipline en LCA est un aspect clé ! Je dis « plus qu'ailleurs » parce que les autres matières sont liées entre elles par des items communs et des Collèges qui se chevauchent parfois : on s'en rend vite compte quand on a besoin de refaire un tour de rhumato. En revanche, il y a moyen de passer son externat sans trop faire de LCA, et de se retrouver démuné le jour J !

La différence est évidente entre les étudiants qui auront fait régulièrement des articles et ceux qui n'en font que pour les partiels ou les concours blancs.

Si ça devient une habitude (je faisais souvent la LCA du vendredi soir), ça ne sera plus vraiment une contrainte. En plus (je suis un peu biaisé c'est vrai), faire un article de LCA, ça change ! Il faut être actif et ne pas se contenter de somnoler devant un Collège. Lire l'article, répondre aux questions et le corriger vous prendra 2 h par semaine : c'est peu pour vous assurer de gagner des places le jour J.

Je sais que le programme est chargé et que les places sont chères dans l'emploi du temps d'un D4 : raison de plus pour se mettre à la LCA une bonne fois pour toutes, et le plus tôt possible.

→ Au sujet de l'anglais

Depuis 2017, les sujets de LCA à l'ECNi sont en anglais. Je vous propose de ne travailler que sur des sujets en anglais, étant donné que cet aspect fait partie de la difficulté de l'épreuve. Autant s'y préparer tout de suite !

L'anglais médical n'est pas très compliqué (par rapport à l'anglais littéraire par exemple), dans le sens où sa vocation est d'être facilement partagé par la communauté. Il est très fréquent de voir des PU-PH français faire des interventions en anglais à des congrès et de les voir parler dans un charabia incompréhensible par l'audience. Pourtant, aucun problème pour lire ou écrire un article scientifique.

Les structures des phrases sont simples et la structure du texte en elle-même est toujours identique. Seuls quelques points de vocabulaire sont spécifiques et peuvent poser problème. Nous les verrons au fur et à mesure dans ce livre.

Je propose quelques astuces :

- apprendre sur le tas en préparant le plus de sujets possible ;
- mémoriser les quelques mots-clés non transparents pour ne pas se tromper le jour J ;
- regarder ses séries « détente » en anglais avec des sous-titres (c'est vraiment un super moyen de progresser !) ;
- le jour J, en cas de difficulté, souffler et passer à la phrase suivante. Le correcteur ne pose jamais de question de vocabulaire médical, de grammaire ou autre : vous avez l'habitude et vous allez vous en sortir car vous êtes bien préparé !

Par rapport à des étudiants qui n'auront fait aucun effort d'anglais médical pendant tout l'externat, savoir gérer un texte de plusieurs pages en anglais (parce que vous avez acquis de l'entraînement), c'est un boost énorme.

→ Comment aborder un article ?

La première lecture est **la seule lecture complète** de l'article que je fais. Mon objectif principal est de me faire une **idée générale du contenu** (schéma d'étude, particularités du protocole, CJP, résultat principal significatif ou non), et surtout de savoir où chercher ensuite les informations spécifiques des questions précises. Comme pour tout texte en langue étrangère, je vous invite à ne pas bloquer sur un mot inconnu, mais à essayer de comprendre le sens global en fonction du contexte. Pareil pour les précisions statistiques : je passe sur les tests inconnus, les logiciels utilisés, etc.

Par exemple, pour la question-type de justification de l'étude, une première lecture complète est nécessaire car elle peut révéler que des informations complémentaires sur le contexte scientifique sont cachées dans la discussion. C'est au cours de cette lecture complète que je note quel est le schéma (type d'étude, caractéristiques de la randomisation, etc.) car c'est essentiel à savoir pour comprendre le reste de l'article et parce que, de toute façon, il y aura une question à ce sujet. Je n'hésite pas à tracer une frise rapide du déroulé de l'étude, notamment si elle est rétrospective ou expérimentale, pour être sûr de bien comprendre les différents temps de l'essai.

Trop souvent, j'ai vu des étudiants prendre au pied de la lettre la lecture « critique » d'article et essayer de trouver des critiques et des biais dès la première lecture, voire même être déçu et/ou angoissé de ne pas trouver de biais. Ma théorie est la suivante : les articles choisis apparaissent dans de grandes revues scientifiques donc il est peu probable qu'un étudiant de 5^e année repère une faille critique dès la première lecture. Si c'est le cas, la faille fera l'objet d'une question dédiée et on pourra donc y revenir. Si le biais est plus subtil, le correcteur nous mettra la puce à l'oreille avec des questions ciblées qui nous feront de toute façon replonger dans le texte. Je vais être un peu provocateur mais ce n'est pas un examen avec des questions ouvertes. Pas la peine de se décarcasser à critiquer l'article par nous-mêmes : laissez-vous porter. Je ne cherche pas à trouver particulièrement de biais, ni à lire tous les résultats chiffrés. Les textes sont parfois denses et si le correcteur souhaite nous faire dire quelque chose sur un résultat, il y aura une question dédiée.

La première lecture doit être pondérée par le nombre de questions par parties : je me focalise sur **l'introduction et les méthodes**, qui concentrent souvent la majorité des questions d'un sujet. Je regarde ensuite **les résultats** de manière complète mais sans analyser toutes les données chiffrées, juste celles en rapport avec le résultat principal. Les informations entre figures et texte sont souvent redondantes et il est donc peu probable de passer à côté d'une info cruciale après une lecture attentive mais rapide des deux.

Souvent, la question principale de l'article se trouve dans la dernière phrase de l'introduction. C'est une phrase qui suffit 90 % du temps mais on peut retrouver cet objectif principal en reprenant le paragraphe *Population*, le paragraphe *Intervention* et le paragraphe *Outcomes* (objectif = population + intervention + CJP).



Personnellement, je n'utilise pas de stabilo systématiquement, par habitude, mais je vous encourage à le faire si ça vous permet de vous retrouver plus rapidement dans le texte. Noter des informations qui vous interpellent à la première lecture est un bon moyen de prévoir quelles questions vont tomber (gros boost de confiance quand on a repéré dans le protocole une particularité qui fait l'objet d'une question) et de replonger dans le texte plus vite !

La seconde lecture est en fait constituée de plein de petites lectures ciblées en fonction des questions. C'est quand même un avantage avec la LCA : les réponses sont sous nos yeux. Je vous invite à rechercher systématiquement dans le texte le paragraphe auquel fait appel la question. Les propositions sont très souvent des traductions de phrases du texte, et retrouver la phrase initiale assure de marquer un point. À l'inverse, ne pas retrouver une phrase ou une donnée chiffrée citée doit mettre la puce à l'oreille : il est probable alors que votre recherche n'a pas été assez attentive et je vous conseille d'y retourner. Seulement après une analyse attentive, vous pourrez cocher que tel argument n'est pas explicité ou que telle méthode n'est pas employée.

Une question fait souvent appel à un seul et même paragraphe (randomisation, population, etc.), et je vous invite à le relire même si vous pensez connaître la réponse de tête après une première lecture. De manière générale, la matière est trop facile et trop importante pour ne pas vérifier attentivement que la proposition et le texte sont bien tout à fait identiques.

→ Le temps

La LCA est pour moi l'épreuve la plus tendue au niveau de la gestion du temps aux ECNi. Dans ce sens, je vous propose de vous contraindre de plus en plus lors de vos entraînements. L'objectif final est de savoir faire un sujet en 1 h 20-1 h 25, ce qui laisse 5 min pour souffler entre deux sujets le jour J.

Vous gagnerez du temps :

- en faisant une première lecture ciblée (ne pas lire chaque résultat de chaque tableau d'analyse secondaire) ;
- en ne se forçant pas à trouver des points de critique par soi-même à tous les coups ;
- en ne restant pas bloqué sur une même phrase de l'article pendant 10 min avant de savoir si une question porte effectivement dessus ;
- en ne lisant pas le texte deux fois avant de démarrer les questions.

→ Le jour J

- Vous portez un intérêt à la LCA et vous avez préparé l'épreuve mieux que les autres étudiants : ce sera un de vos points forts. Vous arriverez le sourire aux lèvres avec l'envie d'en découdre.
- Quand vous lirez le titre des deux articles au début de l'épreuve, repérez si l'un des deux articles est atypique ou particulièrement long, dans l'optique de le préparer en premier. Car on ne peut pas préparer sereinement un sujet en sachant qu'il reste le plus long. Il faut faire le plus long/le plus difficile en premier pour gagner en confiance et savoir qu'on a fait le plus dur.

- Vous appliquerez votre méthode rodée en entraînement : l'épreuve ne posera pas de problème.
- Vous tomberez sur une question ambiguë : respirez, elle l'est pour tout le monde. Essayez de raisonner par élimination (d'expérience, c'est la meilleure façon de gérer ce genre de question).
- Vous penserez avoir réussi et c'est top : ce sera le cas.
- Vous penserez avoir foiré : c'est faux. Les sujets difficiles le sont pour tout le monde, et c'est souvent dans ces situations-là que les différences se font entre les étudiants bien entraînés dont vous faites partie, et les autres.

→ Comment utiliser le livre ?

Le livre se divise en deux parties : le cours et les annales corrigées. Vous pouvez réaliser les annales dans l'ordre chronologique ou, à l'aide de l'index à la fin du livre, choisir l'épreuve sur laquelle vous entraîner en fonction des différentes notions qui y sont abordées. Vous trouverez des renvois aux différents points de cours abordés tout au long de la correction afin d'approfondir, au besoin, les connaissances traitées.

Dans la partie de cours, retrouvez toutes les notions essentielles pour travailler et comprendre les notions-clés de LCA. Parmi ces notions, vous pouvez identifier les points méthodologiques  et les questions type .

Sommaire général

Cours

Généralités.....	3
Études diagnostiques	37
Études thérapeutiques.....	42
Analyse de survie	57
Études épidémiologiques	64
Méta-analyses	73
Autres notions de LCA	75

Annales

ECNi 2021

Énoncé du sujet 1	100
Corrigé du sujet 1	103
Énoncé du sujet 2	132
Corrigé du sujet 2	135

ECNi 2021 blanche

Énoncé du sujet 1	165
Corrigé du sujet 1	167
Énoncé du sujet 2	191
Corrigé du sujet 2	193

ECNi 2020

Énoncé du sujet 1	220
Corrigé du sujet 1	223
Énoncé du sujet 2	248
Corrigé du sujet 2	251

ECNi 2019

Énoncé du sujet 1	282
Corrigé du sujet 1	285
Énoncé du sujet 2	310
Corrigé du sujet 2	313

ECNi 2018

Énoncé du sujet 1	336
Corrigé du sujet 1	339
Énoncé du sujet 2	361
Corrigé du sujet 2	364

ECNi 2017

Énoncé du sujet 1	384
Corrigé du sujet 1	386
Énoncé du sujet 2	411
Corrigé du sujet 2	413
Index des notions de cours.....	425

Les articles de LCA des ECNi blanches 2017, 2018, 2019 et 2020 en PDF sont à télécharger ici !
www.vuibert.fr/site/663037





Sommaire des points de cours par épreuves

Pour vous faciliter la navigation dans le livre et potentialiser vos révisions, voici un sommaire des sujets présents dans ce livre, avec pour chaque épreuve les points de cours qui y sont abordés. Cela vous permettra d'articuler les deux parties du livre pour savoir quelles notions sont mobilisées (et donc à réviser !) sur les annales que vous allez travailler. À vous de jouer !

2021

Sujet 1 : *Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study*

- Étude thérapeutique page 42.
- Randomisation page 44.
- Analyse de survie page 57.
- Kaplan-Meier page 57.
- Stratification page 45.

Sujet 2 : *Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study*

- Étude épidémiologique cas-témoin page 67.
- Odds ratio page 70.
- Biais page 21.
- Types de variables page 9.
- Risque alpha, bêta et puissance page 6.
- Inflation du risque alpha page 6.
- Appariement page 71.
- Analyse multivariée page 31.
- Critères de Bradford-Hill page 71.
- Fluctuations d'échantillonnage page 15.

2021 blanche

Sujet 1 : *Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty*

- Étude thérapeutique page 64.
- Aveugle page 28.
- Randomisation page 44.
- Fluctuations d'échantillonnage page 15.
- Stratification page 45.
- Nombre de sujets nécessaires page 7.
- Risque alpha, bêta et puissance page 6.
- Non-infériorité page 54.
- Comité d'adjudication page 81.

Sujet 2 : *Noninvasive Coronary Angiography With Multislice Computed Tomography*

- Étude diagnostique page 37.
- Caractéristiques intrinsèques et extrinsèques d'un test page 38.
- Types de variables page 9.

2020

Sujet 1 : *Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction*

- Étude thérapeutique page 42.
- Supériorité page 52.
- Randomisation page 44.
- ITT page 50.
- Validités page 27.

Sujet 2 : *Risk Factors for Pancreatic Cancer in China : A Multicenter Case-Control Study*

- Étude épidémiologique cas-témoin page 67.
- Biais de mémoire page 25.
- Analyse multivariée page 31.
- Causalité page 71.
- Relation dose-effet page 29.

2020 blanche

Sujet 1 : *Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case-control study*

- Étude épidémiologique page 64.
- Randomisation page 44.
- Relation dose-effet page 29.
- Analyse de sensibilité page 31.
- Fraction attribuable du risque page 66.

Sujet 2 : *Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial*

- Étude thérapeutique page 42.
- Supériorité page 52.
- Randomisation page 44.
- ITT page 50.
- Types de variables page 9.
- Analyse sous-groupes page 32.

2019

Sujet 1 : *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastase (IBCSG 23-01) : a phase 3 randomised controlled trial.*

- Étude thérapeutique page 42.
- Non infériorité page 54.
- Randomisation page 44.
- Analyse de survie page 57.
- Test unilatéral page 49.
- Analyse intermédiaire page 34.
- Forest plot page 73.

Sujet 2 : *Assessment of glenohumeral subluxation in poststroke hemiplegia: comparison between ultrasound and fingerbreadth palpation methods*

- Étude diagnostique page 37.
- Courbe ROC page 39.
- Variabilité inter-opérateurs/concordance page 19.
- Corrélation page 20.
- Nombre de sujets nécessaires page 7.
- Caractéristiques d'un test/tableau de contingence page 37.

2019 blanche

Sujet 1 : *Venous Thromboembolism Among Elderly Patients Treated With Atypical and Conventional Antipsychotic Agents*

- Étude épidémiologique de cohorte exposée vs non exposée page 67.
- Types d'étude page 66.
- Analyse multivariée page 31.
- Interprétation du tableau 1 page 14.
- Analyse de survie page 57.
- Causes de négativité du résultat page 18.

Sujet 2 : *Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism*

- Étude thérapeutique page 42.
- Non-infériorité page 54.
- Analyse de survie page 57.
- Fluctuations d'échantillonnage page 15.
- Validité externe page 27.

2018

Sujet 1 : *Is Endocan a Diagnostic Marker for Pneumonia After Cardiac Surgery? The ENDOLUNG Study*

- Étude diagnostique page 37.
- Types d'études page 66.
- Caractéristiques intrinsèque et extrinsèques d'un test page 38.
- Analyse multivariée page 31.

Sujet 2 : *A Randomized Trial of Laparoscopy versus Open Surgery for Rectal Cancer*

- Étude thérapeutique page 42.
- Caractéristiques d'un critère de jugement principal page 12.
- ITT page 50.
- Nombre de sujets nécessaires page 7.
- Randomisation page 44.
- Aveugle page 28.
- Hazard Ratio page 63.

2018 blanche

Sujet 1 : *Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial*

- Étude thérapeutique page 42.
- Supériorité page 52.
- Randomisation page 44.
- Fluctuations d'échantillonnage page 15.
- Aveugle page 28.
- Nombre de sujets nécessaire page 7.
- Caractéristiques d'un critère de jugement principal page 12.
- ITT modifiée page 50.
- Types de variables page 9.
- Hazard Ratio page 63.

Sujet 2 : *Outcomes of Pregnancy after Bariatric Surgery*

- Étude épidémiologique de cohorte exposée *vs* non exposée page 67.
- Appariement page 71.
- Risque alpha, bêta et puissance page 6.
- Puissance page 35.
- Odds Ratio page 70.
- Validités page 27.
- Analyse de sensibilité page 31.
- Critères de Bradford-Hill page 71.
- Relation dose-effet page 29.

2017

Sujet 1 : *Early-Onset Alopecia and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Cohort Study*

- Étude épidémiologique de cohorte page 67.
- Vocabulaire et épidémiologie page 64.
- Biais de mémoire page 25.

Sujet 2 : *Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis*

- Étude thérapeutique page 42.
- Supériorité page 52.
- Randomisation page 44.
- Analyse de survie page 57.
- Autorisations nécessaires page 28.
- Aveugle page 28.
- Lire un flow-chart page 16.
- Interprétation du tableau 1 page 14.
- Validités page 27.

 2017 blanche**Sujet 1 : *Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial***

- Étude diagnostique page 37.
- Randomisation page 44.
- Analyse de survie page 57.
- Number needed to screen page 7.
- Interprétation du tableau 1 page 14.
- Comité d'adjudication page 81.
- Lire un flow-chart 16.

Sujet 2 : *Operative versus non-operative treatment for closed, displaced, intra-articular fractures of the calcaneus: randomised controlled trial*

- Étude thérapeutique page 42.
- Supériorité page 52.
- Randomisation page 44.
- NSN page 7.
- Validités page 27.
- Type de variables page 9.
- Lire un flow-chart page 16.
- Analyses en sous-groupes page 32.



Sommaire

Généralités	3	Études thérapeutiques	42
1. Justification de l'étude	3	1. Essai contrôlé	42
2. Tests principaux en LCA	4	2. Clause d'ambivalence	43
3. Intervalle de confiance	4	3. Randomisation	44
4. Risques alpha, bêta et puissance	6	4. Test uni- ou bilatéral	49
5. Inflation du risque alpha	6	5. ITT, per-protocole et en traitement reçu	50
6. Nombre de sujets nécessaires (NSN)	7	6. Quel est l'objectif de cet essai thérapeutique ?	52
7. Facteurs et marqueurs de risque, facteur pronostique	8	7. Études de supériorité	52
8. Populations, inférence et généralisation	9	8. Études de non-infériorité	54
9. Types de variables	9	9. Phase des essais	56
10. Caractéristiques d'un critère de jugement principal	12	Analyse de survie	57
11. Interprétation du tableau 1	14	1. Courbe de Kaplan-Meier	57
12. Fluctuations d'échantillonnage	15	2. Calcul d'une médiane de survie	61
13. Flow-chart	16	3. Hazard ratio (= HR = rapport de risques instantanés)	63
14. Test significatif, hypothèse nulle	17	Études épidémiologiques	64
15. Causes de négativité du résultat	18	1. Vocabulaire et épidémiologie	64
16. Variabilité inter- et intra-opérateur, concordance	19	2. Types d'études	66
17. Corrélation	20	3. Tableau de contingence, risque relatif et odds ratio	69
18. Biais	21	4. Appariement	71
19. Effet-centre	26	5. Critères de Bradford-Hill	71
20. Validités	27	Méta-analyses	73
21. Aveugle	28	Autres notions de LCA	75
22. Autorisations nécessaires	28	1. Préventions	75
23. Relation dose-effet	29	2. Analyses médico-économiques	75
24. Modèles statistiques en LCA	30	3. Informations sur les auteurs	76
25. Analyse de sensibilité	31	4. Transparence, indépendance, liens d'intérêt	76
26. Analyse univariée vs multivariée	31	5. Références	77
27. Analyse en sous-groupes (= <i>subgroup analysis</i>)	32	6. <i>Supplementary figures</i>	77
28. Analyse intermédiaire (= <i>interim analysis</i>)	34	7. Les différents acteurs de la recherche	78
29. Types des études	34	8. Biais de causalité inverse (= <i>reverse causality</i>) ..	78
30. Grades de recommandations et niveaux de preuve des études	35	9. Gérer un aspect flou de l'article	79
31. Conclusion d'un article	35	10. Données manquantes	79
Études diagnostiques	37	11. Effet de l'imprécision sur le résultat mesuré	81
1. Tableau de contingence	37	12. Comité d'adjudication (= <i>adjudication committee</i>)	81
2. Caractéristiques intrinsèques et extrinsèques d'un test	38	13. Comité de pilotage (= <i>steering committee</i>)	81
3. Courbe ROC	39		
4. Rapports de vraisemblance et nomogramme de Fagan	40		



Généralités

La LCA a pour objectif de faire lire à tous les futurs médecins des articles scientifiques. Avant de plonger dans le cours à connaître, rappelons l'intérêt de la littérature scientifique. Une étude = un article répond à une question précise que se pose la communauté médicale à un moment donné. La question est toujours formulée de la même manière : « Est ce que, dans cette population, cette variable est associée à cette autre variable ? »

Exemples :

- Est-ce que, chez les patients hospitalisés pour une infection à Covid-19 modérée à sévère, un traitement par hydroxychloroquine diminue la mortalité à 30 jours ?
- Est-ce que, chez les personnes âgées de plus de 50 ans, le traitement par benzodiazépines est associé à un sur-risque de maladie d'Alzheimer ?

Dans les deux cas, on cible une population précise, définie par des critères d'inclusion et d'exclusion, une variable d'intérêt, et un critère de jugement mesurable. Sans définition précise de la question, il est impossible d'y répondre. Le rôle des auteurs est ensuite de rédiger un protocole (qui est les règles du jeu de l'essai), de recruter des sujets ou de tirer des données d'une base de données en santé, éventuellement de réaliser le suivi des patients s'il existe, de mesurer le lien entre les variables d'intérêt à l'aide d'analyses statistiques, et de publier les résultats de l'étude dans un journal accessible à la communauté scientifique. De votre côté, l'épreuve de LCA vous demande de saisir l'enjeu de la question posée par les auteurs, d'identifier de quelle façon ils ont tenté d'y répondre, d'identifier leur réponse, et éventuellement de critiquer la manière dont ils s'y sont pris, bien que ce ne soit pas toujours nécessaire.

Voici un premier chapitre qui aborde toutes les notions générales que vous serez à même de rencontrer au fil des sujets de LCA. Elles sont classées selon leur ordre d'apparition dans les questions pour vous permettre de comprendre au mieux les mécanismes de l'énoncé en LCA.

1. Justification de l'étude



En LCA, la première question est quasi systématiquement celle-ci : « Dans l'introduction de l'article, quelles sont les données avancées par les auteurs qui justifient la réalisation de l'étude ? ». Cette question fait référence au rationnel (*rationale* en anglais) de l'étude, pour lequel on retrouve toujours les mêmes arguments :

- présomption d'effet (« Pourquoi les auteurs pensent que l'effet existe ? ») ;
- données divergentes/manque de données (« Mais pourquoi ne peut-on pas trancher pour le moment ? »).

In fine, la communauté scientifique suspecte un résultat mais il n'existe pas de données claires (dans cette population, pour cette indication, avec ce schéma thérapeutique, etc.).

L'étudiant ne peut pas connaître le contexte scientifique précédant l'étude en question et il est donc nécessaire de faire confiance aux auteurs pour rapporter celui-ci. C'est pour cette raison que le correcteur ne peut demander en toute bonne foi de ne cocher que des propositions explicitement présentes dans le texte.

2. Tests principaux en LCA

De très nombreux tests statistiques sont utilisés dans les études. Il est néanmoins très peu probable que l'on vous demande de choisir ou de critiquer le choix d'un test. Aussi, je ne fais que mentionner ici les deux plus fréquents, à savoir le χ^2 (pour données qualitatives) et le test t de Student (pour données quantitatives).

Pour aller plus loin avec la LCATBC

Les autres tests usuels sont recensés dans le tableau.

Variable analysée	Test employé
Catégorielle	χ^2 ou Fisher
Ordinale	χ^2 ou Wilcoxon-Mann-Witney
Quantitative, distribution normale	t test de Student
Censurée	log-rank
Quantitative, autre	McNemar, Wilcoxon-Mann-Witney ou paired t-test
Échantillons appariés (avant-après, corps divisé, cross-over)	McNemar, Wilcoxon-Mann-Witney ou paired t-test

Il faut par contre savoir que la variable de sortie d'un test (valeur numérique que l'on obtient à l'issue du test) est la probabilité p que le résultat soit expliqué par le hasard (plus p est faible, plus on a confiance dans le résultat).

3. Intervalle de confiance

Le problème en LCA est souvent d'estimer un résultat au sein d'une population à partir d'une mesure réalisée dans un échantillon tiré au sort. Ce résultat en population sera probablement proche de celui estimé en échantillon, sans pour autant pouvoir être certain qu'il sera identique. On doit donc associer à tout résultat estimé une fourchette qui aurait une grande chance de comprendre le résultat réel que l'on cherche à approcher.

Cette fourchette est appelée intervalle de confiance (IC) à $X\%$ et se définit comme une **zone centrée par la valeur estimée en échantillon, dans laquelle le résultat réel a $X\%$ de chances de se trouver**. X est souvent choisi à 95% , mais peut prendre de nombreuses valeurs.

Autre chose : si la valeur réelle a $X\%$ de chance de se trouver dans l'IC à $X\%$, elle a aussi $100-X\%$ de chances de se trouver en fait en dehors de la zone estimée par l'IC par hasard : c'est le risque α !

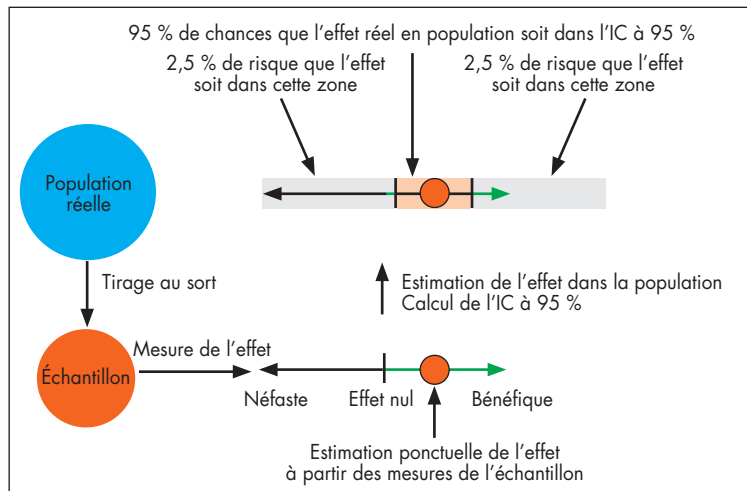
➡ Voir point de cours sur les risques alpha, bêta et puissance, page suivante.

Les intervalles de confiance sont centrés autour de la valeur estimée dans l'échantillon, mais on peut choisir quelle zone on souhaite couvrir avec ceux-ci en déterminant leur caractère uni- ou bilatéral :

- un IC bilatéral est l'usage le plus fréquent, et il prend un risque égal que la valeur réelle soit en fait plus grande ou plus petite que l'estimation ;
- un IC unilatéral est choisi quand on souhaite avoir une estimation de valeurs maximales ou minimales probables que pourrait prendre le résultat réel (en langage courant : « fourchette haute » ou « fourchette basse »).

Exemple

On souhaite estimer l'efficacité d'un traitement antibiotique sur le temps d'hospitalisation pour décompensation de BPCO chez les sujets âgés de plus de 65 ans. On recrute un échantillon de sujets qui reçoivent aléatoirement un antibiotique ou un placebo. Au terme de l'essai, on mesure un gain de 15 h d'hospitalisation suite au traitement étudié. Il est probable que le gain réel ne soit pas exactement 15 h, puisqu'on a à faire ici qu'à une estimation ponctuelle (à savoir une seule valeur). On doit donc, pour être plus précis, associer cette estimation ponctuelle à son intervalle de confiance, choisi ici bilatéral à 95 %. En le calculant, on trouve qu'il existe 95 % de chances pour que le gain réel en population soit compris entre 5 h (borne basse) et 21 h (borne haute). Il existe 5 % de chance pour que le gain soit en fait plus petit ou plus grand (également réparti, donc 2,5 % de chances qu'il soit inférieur à 5 et 2,5 % de chance qu'il soit supérieur à 21).



On aurait pu choisir un intervalle unilatéral à 90 % par exemple, qui aurait pu nous donner la valeur 12 h, soit 10 % de chances pour que la valeur réelle soit en fait inférieure à 12 h.

Une estimation ponctuelle est toujours comprise dans l'intervalle de confiance. Plus il est choisi à un X % important, plus la fourchette est large (probabilité faible de se tromper en visant large !).

On ne vous demandera jamais de le calculer !

4. Risques alpha, bêta et puissance

Les résultats d'études statistiques sont très souvent issus d'analyses menées dans des échantillons issus d'une population. L'échantillon n'étant jamais le reflet parfait de la population, il existe toujours des risques de se tromper dans le résultat :

Risque alpha (ou risque de première espèce)	Risque de conclure à tort à une différence statistique, qui est en fait inexistante dans le monde réel. Devant un résultat significatif (c'est-à-dire lorsque la <i>p-value</i> d'un test est inférieure à alpha), on conclut « au risque alpha de se tromper près ». Ce risque alpha est fixé <i>a priori</i> dans le protocole et sa valeur n'est jamais modifiée au cours de l'étude
Risque bêta (ou risque de deuxième espèce)	Risque de conclure à tort à l'absence de différence statistique alors que celle-ci existe dans le monde réel. Il est aussi fixé dans le protocole, notamment pour aider au calcul du NSN (nombre de sujets nécessaire)
Puissance statistique (ou 1-bêta)	Capacité à mettre en évidence une différence qui existe. La puissance est bien souvent fixée <i>a priori</i> à 80 % dans les études (mais ce choix reste celui des auteurs).

⚠ À la différence du risque alpha, bêta et 1-bêta peuvent être modifiés en cours d'étude par les caractéristiques réelles de cette dernière (si moins de sujets sont recrutés ou si l'événement a une incidence plus faible que prévue, alors bêta augmente et la puissance diminue). C'est pour cette raison que l'on parle de puissance *a priori* (puissance ciblée par les auteurs lors de la rédaction du protocole de l'étude) et de puissance *a posteriori* (puissance effectivement retrouvée après l'étude).

On peut résumer les risques alpha, bêta et la puissance dans le tableau suivant :

	Pas de différence réelle	Différence réelle
Différence dans l'étude	Risque alpha	1-bêta (=puissance)
Pas de différence dans l'étude	1-alpha	Risque bêta

5. Inflation du risque alpha

L'inflation du risque alpha est une conséquence nuisible de la réalisation de multiples tests, qui conduit à mettre en évidence une différence pour un des tests au moins, alors qu'elle n'existe pas en réalité. On n'en parle pas dans les cas de réalisations d'un test unique.

Pour aller plus loin avec la LCATBC

Si pour un test donné, on fixe alpha à 5 % :

- la probabilité de conclure à raison est de 1-alpha soit 95 % ;
- pour 2 tests consécutifs, la probabilité de conclure à tort sur au moins un test est de $1-(0,95 \times 0,95) = 9,8\%$;
- pour 10 tests, elle passe à 40 % ;
- pour n tests, la probabilité de conclure à tort à une différence qui n'existerait pas est finalement : $1-[(1-\alpha)^n]$

Même sans le détail mathématique, il est aisé de comprendre que plus on réalise de tests, plus il y a de chance de tomber au moins une fois sur un résultat significatif par hasard.

Le mieux est de ne pas multiplier les analyses (c'est une des raisons pour lesquelles on ne fait pas de tests sur le tableau 1 quand il y a eu randomisation !). Quand des analyses multiples sont incontournables (analyses intermédiaires, analyses en sous-groupes), il est recommandé d'adopter une stratégie de contrôle du risque, qui témoigne d'une bonne validité interne. Nous citerons la méthode de Bonferroni (la plus simple et celle évoquée dans le Collège de LCA) où le risque alpha est divisé par le nombre de tests. Il existe d'autres méthodes.

6. Nombre de sujets nécessaires (NSN)

Le **nombre de sujets nécessaires (NSN)** correspond à la détermination mathématique du nombre de sujets à recruter pour pouvoir mettre en évidence la différence souhaitée. Il est donc intimement lié à la notion de **puissance**. Un essai est qualifié de puissant si la probabilité qu'il arrive à mettre en évidence une différence réelle est importante.

⚠ On peut prendre en analogie du NSN la notion de loupe grossissante, avec un pouvoir de magnification proportionnel au nombre de sujets. Plus on souhaite mettre en évidence une différence faible (D petit), plus la loupe doit être grossissante. Plus ce que l'on observe est rare ou variable (s), plus la loupe doit être grossissante.

Deux questions sont en général posées par le correcteur :

1) **Quelles variables** rentrent dans le calcul du NSN ?

- **alpha**, fixé manuellement ;
- **bêta**, fixé manuellement ;
- la **variance** ou l'**incidence** attendue pour le critère de jugement principal, déterminée d'après les données précédentes de la littérature ;
- la **différence** à mettre en évidence, choisie arbitrairement comme étant pertinente.

Pour aller plus loin avec la LCATBC

Voici la formule du **NSN**, qui n'est pas à connaître, mais qui peut aider à mémoriser ses termes :

$$NSN = 2 \times \frac{s^2}{\Delta^2} \times [f(\alpha) - f(\beta)] \times (1 + p_{pdv})$$

- s est :
 - la **variance** du CJP dans la population s'il est quantitatif ;.
 - une grandeur inversement proportionnelle à l'**incidence** de l'événement en cas de CJP qualitatif.
- Δ est la différence à mettre en évidence.
- $f(\alpha)$ et $f(\beta)$ sont deux grandeurs qui dépendent respectivement du **risque alpha** et du **risque bêta**.
- p_{pdv} est la proportion de perdus de vue.

2) Quel est l'effet des variations des valeurs composant la formule sur les autres composants ?

- **alpha ne change jamais** car il est fixé ;
- **bêta augmente (= la puissance diminue) :**
 - si le nombre de sujets recrutés est finalement plus faible que le NSN,
 - si l'incidence est plus faible que prévu,
 - si la variance est plus grande que prévu ;
- la **variance** et l'**incidence** dans la population de l'essai sont mesurées dans l'échantillon et comparées aux données de la littérature ;
- la **différence** à mettre en évidence est fixée, elle ne change pas.

⚠ L'existence d'analyses intermédiaires prévues dans le protocole impacte la puissance statistique de l'étude et aura tendance à augmenter le NSN.

Vous pouvez donc voir ici que le type d'analyse (supériorité ou non-infériorité) n'a pas d'impact sur le NSN à proprement parler ! En revanche, le caractère bilatéral ou non du test aura un impact sur le risque alpha et donc sur le NSN : c'est pour cela qu'à protocoles équivalents, les études de non-infériorité (unilatérales) auront souvent moins de sujets nécessaires sur les études de supériorité en majorité bilatérales. Il est néanmoins possible que vous ayez déjà entendu/lu que les études de non-infériorité nécessitent plus de sujets sur les autres parce qu'elles « explorent un territoire plus large ». Cet argument, sans réel fondement statistique, est peut-être dû au fait que les différences attendues sont souvent plus faibles dans les études de non-infériorité, ce qui provoque une impression d'avoir besoin de plus de sujets que pour les études de supériorité.

7. Facteurs et marqueurs de risque, facteur pronostique

	Facteurs de risque	Marqueur de risque	Facteur pronostique
Définition	Variable associée significativement à un événement et dont le lien de causalité peut être au moins suspecté. Modifier spécifiquement le facteur de risque pourra avoir un impact sur la survenue de l'événement auquel il est lié	Variable significativement associée à un événement, mais qui ne peut pas être suspectée de jouer un rôle causal. Modifier la valeur du marqueur de risque n'aura aucun impact sur la survenue de l'événement	Variable significativement associée à une évolution défavorable de la situation chez un patient
Exemple	Un taux élevé de LDL cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire	Un taux élevé de BNP est un bon marqueur de risque de décompensation cardiaque, mais baisser spécifiquement ce taux (avec des anticorps, par inhibition enzymatique) n'aurait absolument aucun effet sur le risque de décompensation cardiaque car le BNP n'est qu'un marqueur de risque	Une valeur élevée de CRP dans un contexte de pancréatite aiguë est associée à un sur-risque de complications de celle-ci, dont le décès

Certains rédacteurs ont tendance à utiliser l'un pour désigner l'autre ... Pas toujours facile de savoir si l'on est face à un piège ou un manque de rigueur !

8. Populations, inférence et généralisation

- **L'échantillon** est la population avec laquelle on travaille dans l'étude. Il s'agit de patients issus de la population source, qui ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion.
- **La population source** est la population théorique dans laquelle on tire au sort l'échantillon de l'étude. On la dit théorique car c'est une population qui n'existe pas au-delà de l'étude. *Par exemple, tous les patients avec une sarcoïdose consultant dans 3 CHU n'ont pas de liens autres que celui que l'étude leur a attribué.*

Pour aller plus loin avec la LCATBC

Il existe un format d'étude dans lequel la population source n'est pas fictive : **l'étude en population**. Les échantillons sont tirés au sein d'une communauté réelle d'individus, par exemple définis selon des critères géographiques. Les exemples les plus marquants sont les essais réalisés au sein de villes réelles, les habitants de ces villes ayant une existence réelle en communauté au-delà du cadre de l'étude. Les populations étudiées sont souvent qualifiées de population générale (en opposition donc à des populations fictives définies seulement par les auteurs pour l'étude) :

- avantage : bonne validité externe en raison de la « réalité » de cette population même en dehors de l'essai ;
 - inconvénient : essais très coûteux et associés à des difficultés logistiques (recrutement de grands échantillons, gestion de grandes bases de données prospectives).
- La **population cible** est un ensemble théorique de sujets qui sont concernés par la question posée dans l'article. Elle correspond en pratique à des sujets à qui on pourra appliquer les résultats de l'étude.
 - L'**inférence** est le fait d'appliquer les résultats de l'échantillon à la population source.
 - La **généralisation** est le fait d'appliquer les résultats de l'échantillon à la population générale.

9. Types de variables

On peut d'emblée distinguer 2 grands types de variables : **non censurées** et **censurées**.

Variables non censurées

Celles-ci peuvent prendre des valeurs qui sont soit connues, soit inconnues, mais pas partiellement connues. On retrouve dans cette catégorie les variables qualitatives et quantitatives, qu'il faut absolument savoir distinguer !

Variables quantitatives

- Les variables quantitatives sont des variables dont la valeur est une grandeur numérique. Elles peuvent être :
 - **discrètes** : seulement certaines valeurs sont autorisées. Par exemple : score de Glasgow à 4, 5, 6 etc. ; score de Rankin à 1, 2, 3 etc. ; taille en mètre à 1 cm près : 1,71 m, 1,72 m, etc. ;
 - **continues** : toutes les valeurs sont théoriquement autorisées. Par exemple : valeur de CRP ; taille d'une lésion au scanner, etc.
- On peut les décrire selon deux grandes modalités :
 - **la médiane et ses disciples (quartiles, percentiles, IQR [interquartile range])**, qui fonctionnent ensemble. Les études présentent les résultats sous la forme « *median (IQR)* » ;
 - **la moyenne et ses disciples (écart-type [SD = déviation standard], variance, étendue)**, qui fonctionnent ensemble. Les études présentent les résultats sous la forme « *mean (SD)* » ;
 - les deux possibilités sont plus ou moins équivalentes, mais il est bon de savoir que la médiane (IQR) n'est pas affectée par les valeurs extrêmes (contrairement à la moyenne (SD)). On utilisera donc de préférence la médiane lorsque la distribution des valeurs n'est pas normale.

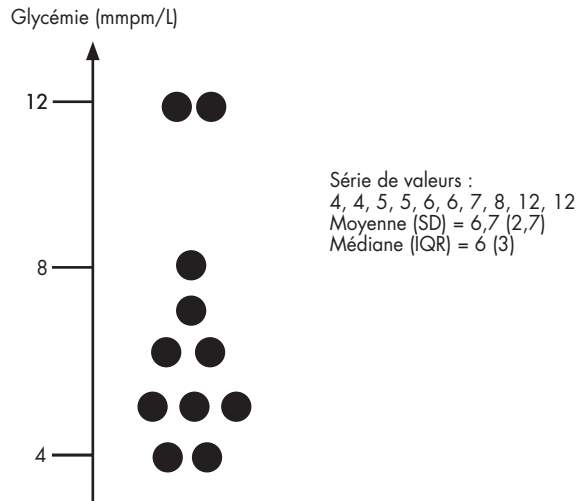
Un piège classique est l'inversion médiane/moyenne (*median vs mean*). C'est un distracteur tout trouvé et vous allez vous faire avoir une fois ! C'est vexant et on ne s'y reprend plus !

Voici un tableau qui définit les notions qui viennent d'être évoquées.

Médiane	Correspond à la valeur de la mesure pour laquelle 50 % des mesures dans l'échantillon sont supérieures et 50 % sont inférieures
Quartiles	Correspondent aux mesures pour lesquelles 75 % (1 ^{er} quartile), 50 % (2 nd quartile = médiane) ou 25 % (3 ^e quartile) des valeurs sont supérieures
IQR (= interquartile range = écart interquartile)	Différence entre les valeurs des 1 ^{er} et 3 ^e quartiles. Ces deux quartiles définissent un intervalle au sein duquel se trouvent 50 % des mesures
Percentiles	Un X ^e percentile est la mesure pour laquelle 100-X % des mesures sont supérieures. Exemple : le 25 ^e percentile est le 1 ^{er} quartile
Moyenne μ	Égale à la somme des mesures divisée par l'effectif total
Écart-type σ (= <i>standard deviation</i>)	Indice de dispersion des valeurs autour de la moyenne. Au sein d'une distribution normale, 96 % des valeurs se retrouvent dans l'intervalle $\mu \pm 2\sigma$
Variance	Égale à la moyenne du carré des écarts à la moyenne, elle définit l'écart-type qui est égal à sa racine carrée
Étendue (= <i>range</i>)	Différence entre les valeurs maximale et minimale de l'échantillon

Exemple

Prenons en exemple 11 mesures de glycémie chez un patient diabétique :



Ici, l'étendue est de 8 (4-12), la médiane est de 6 (5 valeurs au-dessus, 5 en dessous) et 25 % des valeurs sont inférieures au 1^{er} quartile qui est de 5.

On voit que la moyenne est supérieure à la médiane de 0,7, ce qui s'explique par le fait que 2 valeurs de glycémie hautes sont enregistrées, ce qui pousse la moyenne vers le haut mais ne modifie pas la médiane.

Variables qualitatives

Les variables qualitatives correspondent à des catégories. Elles peuvent être :

- **binaires** (mort ou vivant, récurrence ou non, score de Rankin > 2 ou non) ;
- **non binaires** (modalités d'imagerie réalisée pour le diagnostic (IRM, scanner ou écho), grade de sévérité de la pancréatite) ;
- **ordinales** : variables quantitatives qui ont été discrétisées, c'est-à-dire qu'on a réduit le nombre de valeurs autorisées en créant des catégories (par exemple, âge (< 65 ans ou entre 65 et 85 ans ou > 85 ans) ; nombre de micrométastases à la dissection ganglionnaire (0, < 3, 3-7, > 7), etc.).

On ne peut pas les qualifier en termes de moyenne ni de médiane, mais plutôt en termes de proportions de sujets dans chaque catégorie.

On remarque que les scores et les grades peuvent être décrits comme des variables quantitatives ou bien des variables qualitatives ordinales. Pour trancher, il faut voir si les auteurs calculent des effectifs par catégorie (variable qualitative ordinale), ou si les scores sont décrits avec moyenne/médiane/écart-type etc. (variable quantitative).

Variables censurées

Une variable est dite **censurée** si elle témoigne d'une information qui peut ne pas être connue complètement pour chaque patient au moment de l'analyse. C'est l'exemple

classique de la survie, qui peut être mesurée tant que le patient donne des nouvelles, puis ne pas être connue à partir d’une date de perte de vue, qui correspondrait à la date des dernières nouvelles et de censure. Dans ce cas, l’information sur la survie n’est que partielle : on sait que le patient a survécu un certain temps, mais son statut ultérieur est inconnu. Sa valeur n’est donc que partiellement connue lors de l’analyse, elle est censurée.

⚠ La survie est une variable censurée, mais qu’il ne faut pas confondre avec une variable qualitative binaire non censurée : la survie à X jours. On ne s’intéresse à la variable qu’au X^e jour : les patients sont soit morts, soit vivants, soit de statut inconnu en cas de données manquantes. Dans ce dernier cas, la valeur de la variable n’est pas partiellement connue mais est totalement inconnue.

10. Caractéristiques d’un critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est celui sur lequel toute l’étude repose, et le seul sur lequel on est autorisé à conclure (en plus de l’analyse de sécurité). Tout comme les variables (*voir plus haut, page 9*), il en existe plusieurs types, recensés ici.

Caractéristique	Définition	Exemple	À savoir
Unique	Un seul critère est utilisé pour l’analyse principale	Mortalité à 30 j post-AVC	C’est le cas standard qui s’oppose au critère combiné (catégorie qui comprend les critères multiples et les composites)
Multiple (et)	L’analyse principale de l’essai porte sur plusieurs critères en parallèle	TVP et embolie pulmonaire à 10 j d’une chirurgie de hanche	C’est une exception, que les auteurs doivent justifier dans le protocole
COMposite (ou)	Il existe plusieurs sous-critères qui valident le CJP. La réalisation d’un seul de ces sous-critères suffit à valider le critère entier	Récidive d’IDM à 30 j ou mortalité à 30 j ou nécessité d’une assistance ventriculaire à 30 j	• Intérêt : augmente la puissance via le nombre d’événements, et réduit donc le NSN • Limite : nécessite que les composantes du CJP soient de pertinence comparable (IDM ou AVC ou arrêt cardiovasculaire, et non IDM ou AVC ou apparition d’une verrue) • On ne pourra conclure que sur le critère composite au total, et pas seulement sur une de ses composantes
Quantitatif	Variable dont la valeur prend des données numériques de grandeur	Distance parcourue en 6 min ; pression artérielle	⚠ Les scores et les échelles peuvent être analysés en variables quantitatives (valeurs du score comparées) ou qualitatives (par exemple, comparaison de la proportion de patients avec un score de Glasgow >7)
Qualitatif	Variable dont la valeur prend des catégories ou des modalités	Mortalité à 30 j ; score CTSI d’une pancréatite aiguë	



Caractéristique	Définition	Exemple	À savoir
Censuré (= censored)	Variable dont la valeur peut être inconnue sur une partie de la période étudiée	Survie sans récurrence ; survie globale à 3 mois	Va usuellement de pair avec les données de survie en LCA, donc avec une courbe de Kaplan-Meier, une analyse en log-rank et un modèle de Cox associé à des HR (c'est le « pack survie »)
Binaire	Variable dont la valeur ne peut être choisie qu'entre deux options	Mortalité ; récurrence	Caractéristique fréquente des variables qualitatives
Final/clinique/cliniquement pertinent (= clinical)	Critère sur lequel le clinicien souhaiterait idéalement évaluer une différence clinique (ça change la vie du patient), ou poser un diagnostic	Récurrence d'IDM à 1 an ; apparition d'un diabète gestationnel	C'est une appréciation au cas par cas, j'utilise souvent l'astuce « Est-ce que ça change la vie du patient ? » pour décider
Intermédiaire (= surrogate)	• Critère qui ne changera pas la vie du patient, n'établit pas de diagnostic • Utilisé car il est accessible plus facilement	Taille des uretères au scanner en cas de colique néphrétique ; taux de cholestérol ; pression artérielle	Appréciation au cas par cas : plus on s'éloigne de la variable « mortalité », plus le critère est probablement intermédiaire
Objectif	Critère dont la mesure n'est pas soumise à interprétation (et donc qui ne peut pas être influencée par le point de vue d'un intervenant) et fidèlement reproductible	Mortalité ; mesure biologique (hémoglobine, CRP, bêtaHCG, etc.) ; mesure calibrée par une machine (VEMS)	• Pour la question délicate de l'imagerie, cela peut varier en fonction des correcteurs mais le plus souvent, on considérera que tout ce qui est mesuré sur un scanner/IRM est plutôt objectif • Dans une étude ouverte, il est fondamental que le critère soit objectif sinon il pourrait être trop influencé par la connaissance de l'exposition par exemple
Subjectif	Critère dont la mesure est soumise à interprétation, et qui peut varier d'un évaluateur à l'autre	Sentiment d'amélioration ; échelle visuelle ; bien-être/qualité de vie ; examen clinique	Pour l'imagerie, on considérera habituellement que l'échographie est subjective (à pondérer en fonction du sujet, car elle est plus objective qu'un simple examen clinique). L'idéal est donc d'avoir les mêmes évaluateurs pour tous les patients, mais il est aussi intéressant d'avoir plusieurs évaluateurs pour chaque patient.

Exemple

Soit un nouveau traitement que l'on teste contre placebo. Le CJP de l'essai est le critère composite « thrombose veineuse du membre inférieur », « embolie pulmonaire » ou « mort à 3 mois ».

Voici les critères validés par nos 7 patients au bout du suivi :

	Thrombose veineuse du MI	Embolie pulmonaire (EP)	Mort à 3 mois
Patient 1			
Patient 2	X		
Patient 3			
Patient 4	X	X	
Patient 5			
Patient 6			
Patient 7	X		

On voit que 3/7 patients ont validé le CJP. Les patients qui valent deux composantes du CJP ne comptent qu'une fois. On a donc une incidence à 3 mois du CJP de $3/7 \approx 43\%$. Quand on y regarde de plus près, tous les sujets ayant validé le CJP l'ont fait avec au moins l'événement thrombose veineuse périphérique. Aucun mort n'a été repéré. On est cependant obligés de conclure (si l'analyse est positive) que le traitement est associé à une différence en termes de mort ou d'EP ou de TV.

Cela met en évidence l'importance de trouver des composantes de gravité comparables (EP et mort : pourquoi pas, mais la thrombose veineuse périphérique et la mort ne devraient pas faire partie du même CJP) !

11. Interprétation du tableau 1



Dans toutes les études, le tableau 1 est celui qui décrit les caractéristiques des patients de chaque groupe (âge, sexe, ethnie, etc.). Il est une source de questions très appréciée des rédacteurs. Son interprétation ne doit pas poser de problèmes. Il faut savoir que :

- il est habituel de **ne pas réaliser de tests** comparatifs sur deux bras randomisés en raison de l'inflation du risque alpha. Les comparaisons doivent se faire à l'œil. Il est cependant possible que des *p-values* soient proposés, en raison de petits effectifs, de différences cliniquement parlantes, ou bien dans les essais sans randomisation (cas-témoin par exemple) ;
- **parcourir les caractéristiques** des patients peut permettre de se faire une idée sur le patient-type de l'échantillon, de s'imprégner de l'ambiance, et de comparer échantillon et population cible (si essai sur l'AVC et médiane d'âge à 30 ans, la validité externe est faible) ;
- il faut faire attention aux questions sur les **moyennes** (*mean*) vs médianes (*median*), effectifs vs proportions, étendue vs quartiles ;
- des questions sont fréquemment posées sur les **petites lignes** sous le tableau avec les astérisques, qui complètent parfois pertinemment les données. Il n'est pas essentiel de passer du temps dessus mais ces petites lignes ont parfois de grandes conséquences (données manquantes, ajustements, etc.). Pour vous en convaincre, jetez un œil aux « petites lignes » du tableau 1 du sujet 1 de 2020. On y apprendait pêle-mêle que les valeurs étaient

exprimées en moyenne et écart-type, qu’aucune différence n’existait entre les groupes (sauf pour certaines caractéristiques !), etc. Bref, un mini paragraphe à ne pas louper !

- le tableau 1 est toujours commenté par les auteurs dans la partie résultats du **texte** de l’article.

Une question sur le tableau 1 doit donc vous faire chercher la réponse dans la **triade** : tableau 1, petites lignes du tableau, et texte qui commente le tableau 1 dans la partie résultats.

Exemple

Table 1. Baseline characteristics of study participants		
	Dutasteride group (n=147)	Placebo group (n=155)
Country		
Canada	84 (57%)	86 (55%)
USA	63 (43%)	69 (45%)
Age, years	65.1 (7.13; 48-80)	65.0 (7.56; 48-81)
Race		
White	132 (90%)	141 (91%)
Non-white	15 (10%)	14 (9%)
Black	8 (5%)	12 (8%)
Body-mass index, kg/m ²	28.3 (5.57; 21.3-59.2)	28.9 (4.56; 18.7-46.1)
Family history of prostate cancer	30 (21%)	31 (20%)
Prostate volume, mL	43.2 (15.32; 14.6-79.8)	44.2 (19.17; 13.5-120.1)
Total prostate-specific antigen, ng/mL	5.6 (2.52; 0.4-11.0)	5.8 (2.60; 0.3-10.3)
MAX-PC score	11.3 (8.84; 0.0-45.0)	11.0 (9.28; 0.0-48.0)
Digital rectal examination		
Normal or enlarged	127 (86%)	142 (92%)
Focal abnormality	20 (14%)	13 (8%)
Gleason score		
5	0	1 (1%)
6	147 (100%)	154 (99%)
Median percentage of cancer-positive cores	10.0% (5.3-33.3)	10.0% (4.5-40)
Median maximum percentage of core involved	8.0% (0-48)	8.0% (0-45)
Median tumour length, mm	1.4 (0.2-9.3)	1.3 (0.2-11.0)
International prostate symptom score	7.7 (6.30; 0.0-29.0)	7.8 (5.73; 0.0-24.0)

Data are n (%), mean (SD; range), or median (range). MAX-PC=Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer.

12. Fluctuations d’échantillonnage



Deux groupes générés par **tirage au sort** strict au sein d’une **même population** (par randomisation par exemple) ne devraient pas être différents, aux fluctuations d’échantillonnage près. Il faut donc les évoquer lorsque des différences entre deux groupes sont mises en évidence sur le tableau 1.

⚠ Une défaillance de la randomisation est une autre explication moins probable mais toutefois possible.

À l'inverse, lors de la génération **manuelle** de deux groupes (par appariement **de cas et de témoins** sur certaines caractéristiques ou par sélection de patients **selon un facteur d'exposition** pour une cohorte) les caractéristiques des patients ne sont pas présumées identiques. En effet, un tiers facteur sépare les deux groupes (maladie pour les cas-témoins, exposition pour les cohortes). Ce tiers facteur a pu avoir des conséquences sur les autres variables. Les fluctuations d'échantillonnage sont toujours possibles mais l'hypothèse d'un lien entre les caractéristiques des groupes et la variable d'intérêt est souvent le plus probable.

Exemple

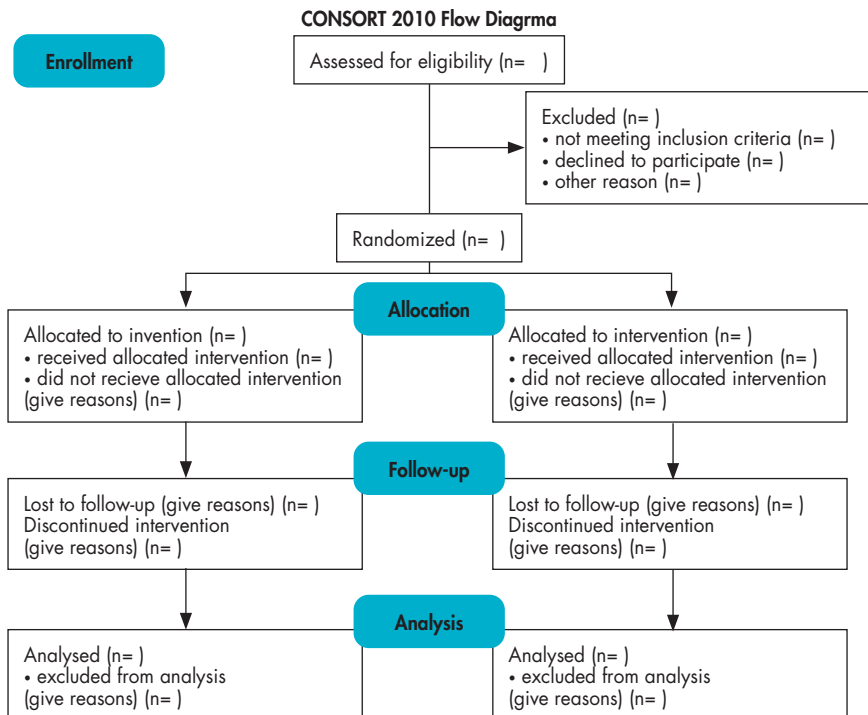
Une étude cas-témoin compare des patients obèses et des patients de poids normal. La prévalence de diabète de type 2 sera très certainement plus élevée dans le groupe des obèses, probablement en raison du lien direct entre obésité et diabète de type 2.

13. Flow-chart



Le diagramme de flux (= *flow-chart*) constitue classiquement la figure 1 de l'étude, et définit la suite des événements qui sont arrivés aux patients, depuis leur considération pour rentrer dans l'essai jusqu'à leur analyse ou leur exclusion.

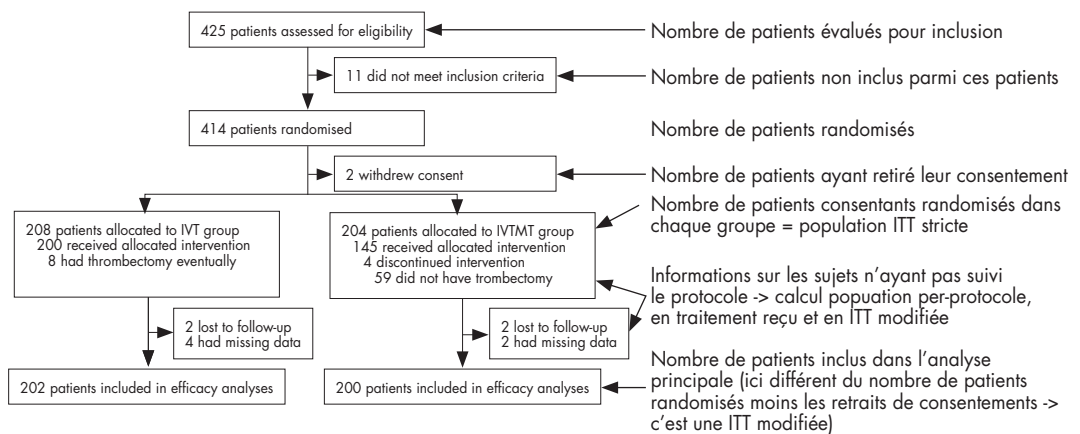
C'est un graphique à visée pédagogique, apprécié du correcteur. Il est codifié par la convention CONSORT 2010 sous cette forme :



La principale difficulté posée par le correcteur est la définition des différentes populations en fonction du flow-chart. Ces notions seront détaillées plus tard, mais on peut déjà noter que :

- l'ITT se définit par l'analyse de tous les patients randomisés (moins les patients ayant retiré leur consentement), dans leur bras de randomisation ;
- l'analyse en per-protocole n'analyse que les patients ayant suivi le protocole à la lettre, à savoir uniquement les patients qui ont eu le traitement initialement attribué (mais on restera attentif à toutes les situations ayant conduit à la violation du protocole : perdus de vue, traitement reçu différent de celui alloué, etc.) ;
- l'analyse en traitement reçu analyse en plus de la population per-protocole les patients ayant reçu l'autre traitement que celui alloué, dans le bras du nouveau traitement effectivement reçu (on étudiera donc en particulier le nombre de patients ayant changé de traitement).

Voici un exemple annoté (la notion d'ITT modifié sera abordée plus tard) :



14. Test significatif, hypothèse nulle

En statistiques, un résultat est jugé significatif si la probabilité p qu'il soit dû uniquement au hasard en l'absence de résultat réel est inférieure à un seuil concédé appelé risque alpha.

L'absence de résultat correspond à l'**hypothèse nulle H_0** . En LCA, cette dernière correspond à l'hypothèse que l'on souhaite **rejeter** en commençant l'étude :

- pour un essai de supériorité, c'est que le nouveau traitement est égal ou inférieur au traitement usuel ;
- pour un test d'équivalence, c'est qu'il existe une différence d'effet entre les deux traitements ;
- pour un essai de non-infériorité unilatéral, c'est que le traitement contrôle est supérieur ;
- pour un essai d'épidémiologie analytique, c'est qu'il n'existe pas de différence de risque entre les deux groupes.

Un essai **non significatif** n'aura pas réussi à rejeter H_0 , mais cette hypothèse n'est pas acceptée pour autant : **on peut rejeter H_0 mais pas l'accepter**. En effet, il existe toujours la possibilité que l'hypothèse nulle observée ne soit en réalité qu'un manque de puissance.

En cas de résultat **significatif**, on peut en revanche **accepter H1, hypothèse alternative** qui correspond à ce que veulent montrer les auteurs au début de l'article (équivalence, supériorité, non-infériorité).

La probabilité p qu'un résultat au moins aussi important soit retrouvé dans un monde où l'hypothèse nulle est vraie est calculée à l'aide de tests statistiques qui sont spécifiques au type de données analysées. Ces tests déterminent la valeur de p (*p value*) qui, si elle est inférieure au seuil fixé alpha, permet de conclure à un résultat significatif (= on se dit qu'il est peu probable que l'effet soit seulement expliqué par le hasard) et de rejeter la possibilité que l'hypothèse nulle soit vraie, au risque alpha près de se tromper.

Si cette valeur de p est supérieure à ce seuil, alors le résultat est jugé non significatif et l'hypothèse nulle n'est ni rejetée, ni acceptée.

Exemple d'hypothèse nulle

On souhaite savoir si les sujets atteints de sarcoïdose ont des taux d'enzyme de conversion (EC) plus importants que ceux de la population générale. On mesure ces taux dans deux échantillons de sujets malades et témoins, que l'on compare à l'aide d'un test statistique. On admet un risque alpha de 5 %.

L'hypothèse nulle H_0 est que les moyennes des taux d'EC sont égales entre les deux groupes. L'hypothèse alternative est que ces moyennes sont différentes.

Le test statistique indique une *p value* de 0,003, indiquant qu'il existe 0,3 % de chance de retrouver une différence de moyennes au moins aussi grande sous l'hypothèse nulle. Cette valeur est inférieure à notre seuil alpha = 0,05 : elle est donc significative et l'étude est concluante au risque alpha = 5 %.

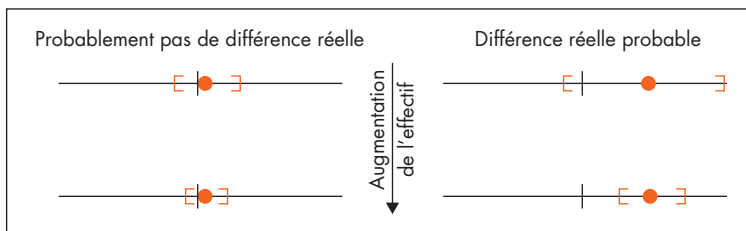
15. Causes de négativité du résultat

Un résultat peut être négatif (= non significatif), entre autres, en raison d'un **manque de puissance** ou en raison de **l'absence d'effet réel**.

Dans le premier cas, le résultat pourra montrer une tendance vers la significativité (p proche de 0,05, OR/RR/HR loin de 1), mais les bornes de l'IC seront trop larges pour conclure.

Les grands effectifs resserrent les bornes et augmentent la puissance.

Dans le second cas, l'estimateur de la différence entre les groupes ou de l'OR/RR/HR sera **très loin de la significativité** et on aura l'impression que, même en resserrant les bornes, rien n'y changera.



Le trait vertical est l'effet nul. L'estimation du RR associé au facteur considéré est en **orange**, avec les crochets représentant l'intervalle de confiance du RR. La colonne de gauche correspond à une absence d'effet probable, et celle de droite à un manque initial de puissance.

16. Variabilité inter- et intra-opérateur, concordance

Variabilité inter-opérateur

Elle témoigne que, pour un même objet, **deux opérateurs** donnent un résultat différent. Une faible variabilité inter-opérateur est nécessaire à la comparabilité des résultats collectés par des opérateurs différents. Cette variabilité existe pour des mesures radiologiques, cliniques, mais aussi pour les tests biologiques. Par exemple, l'HbA1c doit être toujours mesurée par le même laboratoire car il existe une forte variabilité inter-laboratoire.

Concordance

La notion de **variabilité inter-opérateur** est liée à celle de **concordance**, qui témoigne d'une faible variabilité inter-opérateur. Deux opérateurs sont **concordants** s'ils donnent souvent le même diagnostic.

Il existe 3 principales méthodes de mesure de la concordance entre opérateurs :

- le **coefficient Kappa de Cohen** qui mesure un accord entre deux opérateurs faisant un diagnostic **qualitatif** ;

Pour aller plus loin avec les TBC : Le coefficient de Kappa de Cohen

$$\kappa = \frac{P(\text{accord}) - P(\text{accord si diagnostic aléatoire})}{1 - P(\text{accord si diagnostic aléatoire})}$$

Exemple : deux dermatologues A et B diagnostiquent des mélanomes en routine. Le dermatologue A note « mélanome dans 40 % des cas », B note « mélanome dans 30 % des cas ». Ils sont d'accord dans 80 % des cas. Dans ce cas, la probabilité que les deux dermatologues soient d'accord par hasard est égale à la probabilité que tous les deux diagnostiquent un mélanome par hasard ($= 0,4 \times 0,3 = 0,12$), à laquelle on ajoute la probabilité que les deux dermatologues ne diagnostiquent pas de mélanome par hasard ($= 0,6 \times 0,7 = 0,42$). κ est alors égal à :

$$\frac{0,8 - (0,12 + 0,42)}{1 - (0,12 + 0,42)} = 0,56$$

On peut juger la concordance selon cette échelle proposée par Landis et Koch (proposée ici uniquement à titre indicatif car c'est intombable !) :

K	Interprétation
< 0	Désaccord
0,0 - 0,20	Accord très faible
0,21 - 0,40	Accord faible
0,41 - 0,60	Accord modéré
0,61 - 0,80	Accord fort
0,81 - 1,00	Accord presque parfait

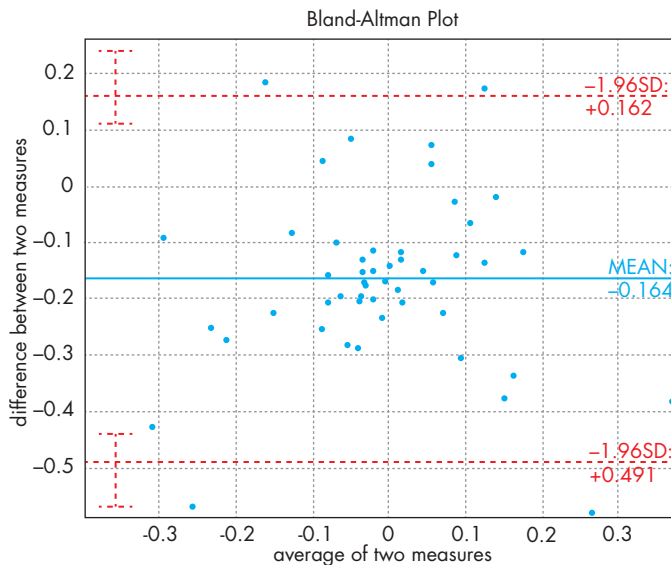
- **l'Intraclass Correlation Coefficient (ICC) :**
 - utile pour mesurer la concordance entre plusieurs mesures **quantitatives**,
 - entre 0 (faible concordance) et 1 (concordance forte) ;

Pour aller plus loin avec la LCATBC

Le graphique de Bland et Altman

- Utile pour mesurer et visualiser la concordance entre deux mesures **quantitatives**.
- Permet de visualiser la dispersion des accords et désaccords, et de repérer notamment s'il existe un biais dans l'une des deux mesures.
- C'est une méthode de choix, mais il semble improbable de vous demander d'interpréter un graphique.
- On retrouve en abscisse la moyenne des deux valeurs (celle de chaque opérateur) et en ordonnée la différence entre les deux mesures.

Exemple



Variabilité intra-opérateur

Elle témoigne que, pour un même objet mesuré à deux moments différents, un même opérateur donne deux mesures différentes (par exemple : d'une consultation de suivi à l'autre, la FEVG mesurée par le même cardiologue va varier en fonction des plans de coupe exacts, de la respiration, etc.).

17. Corrélation

- La **corrélation** entre deux variables est le fait que ces deux variables soient **liées** dans les valeurs qu'elles prennent. Deux variables **corrélées** ne sont **pas indépendantes**. Les valeurs de deux variables sont corrélées lorsque la connaissance d'une des deux valeurs permet de prédire mieux que le hasard la valeur de l'autre variable.

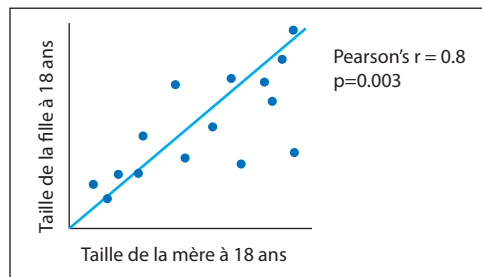
- La **force** de la corrélation est mesurée par différents **coefficients** qui dépendent du type de variable et de corrélation attendue.
- La **significativité** d'une corrélation est estimée par un test, qui donne comme habituellement une valeur de **p**.

Une corrélation peut être linéaire entre deux variables quantitatives : c'est la forme la plus simple. La force d'une corrélation linéaire est estimée par le coefficient r de **Pearson**, qui prend une valeur entre -1 et 1 :

- une valeur proche de 1 témoigne d'une corrélation linéaire positive forte ;
- une valeur proche de 0 témoigne de l'absence de corrélation linéaire ;
- une valeur proche de -1 témoigne d'une corrélation linéaire négative.

Exemple

La taille à l'âge adulte est corrélée à la taille du père ou de la mère, de manière significative et avec une force estimée à 0,8 selon le coefficient de Pearson.



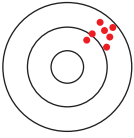
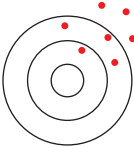
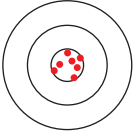
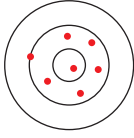
Pour aller plus loin avec la LCATBC

D'autres coefficients existent, notamment celui de **Spearman**. Il est plus souple que celui de Pearson car il peut qualifier le lien entre variables sans que celui-ci ne soit nécessairement décrit par une relation affine (une droite). Son interprétation numérique est cependant identique à celle du Pearson.

18. Biais

Voici LE tableau important qui ne s'invente pas : je vous conseille de l'apprendre et d'y revenir !

Un biais est une erreur systématique, non aléatoire, qui aboutit à une distorsion de l'effet mesuré dans l'étude. Sa conséquence est une réalité dont la mesure sera systématiquement déviée dans un sens qui lui est propre. Il s'oppose aux imprécisions, dont l'effet est aléatoire.

	Précis	Imprécis
Biaisé		
Non biaisé		

Le Collège de LCA distingue trois types de biais (sélection, mesure et confusion), sans aller plus loin. Pourtant, on voit dans les annales que la sous-classification des biais et leurs synonymes tombent. Il faut les connaître pour être compétitif à ce sujet.

Cette sous-classification quasi-zoologique des biais est du domaine du spécialiste en épidémiologie. Les 3 types principaux vont tomber systématiquement. Les sous-types sont difficiles et peu tombables, mais discriminants. C’est moins leur définition qui doit être connue que leur lien avec le biais principal. Le correcteur ne vous piégera pas entre biais de classement et biais d’enquêteur, leur définition se chevauche un peu. Si un tel biais survient, en revanche, il faudra savoir qu’il renvoie à un biais de classement de l’exposition/de la maladie.

Une bonne source en anglais pour avoir un répertoire exhaustif des biais, et des nouvelles définitions dans votre Pokédex, est le site <https://catalogofbias.org/biases/> géré par l’université d’Oxford. Ils proposent 60 sous-types de biais et leur travail est de les recenser et de les classer. Ce sont des collectionneurs passionnés, des chasseurs de Pokémon des temps modernes. Pour la LCA aux ECNi, tentons de tout faire rentrer en un tableau.

Biais de sélection		
Biais	Définition	Exemple
Sélection - recrutement - échantillonnage - volontariat - travailleurs sains - admission - survivants - attrition	Erreur systématique dans la sélection de la population à l’étude, qui amène à son éloignement de la population cible : la probabilité d’être inclus n’est pas la même pour tous les sujets éligibles  Le biais d’attrition survient au cours de l’étude mais constitue tout de même un biais de sélection.	Voir exemples ci-dessous



Biais de sélection (suite)		
Biais	Définition	Exemple
Biais de recrutement	La probabilité d'inclusion dans l'étude est en lien avec une variable à l'étude	Essai de cohorte qui vise à étudier le pronostic de la thyroïdite d'Hashimoto en population générale. Les patients sont recrutés parmi ceux suivis en CHU expert. Le pronostic de ces patients sera plus grave que celui de la population générale de patients atteints de thyroïdite suivis par un généraliste
Biais d'échantillonnage (= de survie sélective)	La probabilité d'inclusion est plus faible pour les sujets ayant présenté un épisode court/peu intense de la maladie	Essai sur un traitement de la grippe. Recrutement est fait en cabinet de médecine générale. Le médecin généraliste ne verra pas les patients ayant présenté un épisode court/peu intense. L'essai ne sera donc pas fait en population générale de patients atteints de grippe
Biais de volontariat	La probabilité d'inclusion est plus importante pour les sujets spontanément volontaires , qui présentent certainement des caractéristiques différentes de la population générale	Essai sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement contraignant. Les sujets spontanément volontaires sont certainement plus observants ou plus en forme que la population cible générale. L'effet du traitement sera majoré par rapport à son effet réel
Biais des travailleurs sains (<i>healthy workers effect</i>)	Biais qui apparaît dans le suivi de cohortes de travailleurs . Les travailleurs sont en meilleure santé que la population générale, leur état de santé ne témoigne donc pas de l'état de santé d'une population générale	Cohorte de professionnels de santé suivie pour estimer l'incidence du handicap suite à la BPCO en France. Les professionnels de santé sont des sujets en meilleure santé que la population générale, moins souvent fumeurs. La mesure sera biaisée
Biais de Berkson ou d'admission	La probabilité de recrutement est plus importante chez les sujets hospitalisés, qui sont aussi plus à risque de la maladie et de l' exposition à l'étude	Une étude menée en CHU cherche à établir un lien entre migraine et HTA. Les sujets en lien avec un CHU sont intrinsèquement plus à risque d'être suivis pour HTA que les patients de la population générale, le lien est biaisé et sera surestimé
Biais des survivants	Les patients inclus ont déjà reçu un des traitements de l'étude par le passé	Les patients ayant survécu lors d'une utilisation précédente du même traitement sont nécessairement des patients chez qui celui-ci est efficace. Son effet sera donc surestimé par rapport à l'effet réel en population générale



Biais de sélection (suite)		
Biais	Définition	Exemple
Biais d'attrition	Des patients quittent l'étude prématurément au cours de celle-ci : c'est la somme des perdus de vue (on parle parfois de biais des perdus de vue) et des retraits de consentement. Ce biais n'existe que si l'attrition est différente (en termes de quantité de patients ou de caractéristiques de ceux-ci) entre les deux groupes. Dans le cas contraire (perte de patients comparables en nombre relativement égal), on parle simplement d'attrition, phénomène qui n'induit qu'un manque de puissance sans biais	Une étude testant un antibiotique sulfamide vs un placebo. Le sulfamide entraîne des hypoglycémies, ce qui conduit à des sorties d'études pour de nombreux patients diabétiques ne le tolérant pas. Les deux groupes sont alors déséquilibrés par rapport à l'inclusion : il y a un biais d'attrition
Contrôle : choix des critères d'inclusion et d'exclusion, randomisation, analyse en ITT (pour l'attrition).		

Biais de mesure		
Biais	Définition	Exemple
Mesure Comprend les biais de : • classement (= information) • enquêteur (= subjectivité) • mémorisation (= mémoire)	• Erreur systématique dans la mesure d'une exposition ou d'un critère de jugement • À la particularité de pouvoir être : – non-différentiel : égal dans les deux groupes, qui tend à atténuer la différence intergroupe – différentiel : plus présent dans l'un ou l'autre des groupes, qui tend à surestimer la différence intergroupe, en pouvant aussi parfois la diminuer Un effet de confusion peut naître d'une mesure différentielle de l'exposition ou de l'événement	Voir exemples ci-dessous
Biais de classement (= information)	Mauvais classement du statut exposé/non-exposé ou du statut malade/non-malade ou du critère de jugement principal, dû à un protocole qui inclut une erreur systématique	• Non-différentiel : la mesure de la survenue d'un événement est faite d'après un codage informatique, qui a un taux d'erreur de 10 %. Les deux bras d'une même cohorte sont touchés équitablement par cette erreur • Différentiel : étude exposée/non exposée qui compare la survenue du diabète (jugée sur le taux d'HbA1C) chez des sujets sains vs des sujets atteints d'hémochromatose. Ces derniers sont le plus souvent traités par saignées, qui modifient le dosage de l'HbA1C. Certains patients de ce groupe vont donc être mal classés entre diabète/pas diabète, contrairement au groupe des sujets sains



Biais de mesure (suite)		
Biais	Définition	Exemple
Biais d'enquêteur (= subjectivité)	Le fait que l'investigateur sache quels liens sont suspectés entre quelles variables rend le questionnaire biaisé vers la recherche de ce lien	Étude du lien entre cornichons et cancer du pancréas. L'investigateur sait que ce lien est suspecté, il est face à un patient atteint de cancer du pancréas. Il va insister « <i>Mais vous êtes sûr que vous ne mangez pas un tout petit peu de cornichons ?</i> »
Biais de mémorisation (= mémoire)	L'exposition est recherchée dans le passé par un interrogatoire subjectif. Son renseignement est dépendant de la mémoire ou de l'information des sujets qui peut être défaillante. La mémoire des sujets peut aussi être influencée par la présence de la maladie étudiée, le biais sera alors différentiel	• Non-différentiel : une étude cas-témoins recherche la présence d'exposition à des persulfates en milieu professionnel. Les sujets minimisent systématiquement leur exposition, par oubli ou faute d'informations claires au moment des faits • Différentiel : les familles d'enfants atteints d'autisme peuvent rapporter plus fréquemment que les familles sans enfant atteint d'autisme une exposition à certains facteurs suspectés d'être en cause de la pathologie, ces facteurs étant en réalité équitablement répartis
Contrôle : double-aveugle, comité d'adjudication, variables objectives, définition spécifique des CJ		

Biais de confusion		
Biais	Définition	Exemple
Biais de confusion	La mesure d'un lien entre deux variables est modifiée par l'existence d'un lien indépendant entre ces deux variables et une troisième, qualifiée de facteur tiers	On étudie le lien entre consommation de cacahuètes et cancers ORL. On établit que la consommation de cacahuètes est associée à un OR à 15 pour les cancers ORL. En réalité, le lien est absent mais la consommation de cacahuètes est associée à celle d'alcool qui est associée elle-même, de manière indépendante, au risque de cancers ORL
Contrôle : randomisation stratifiée, analyse multivariée, appariement		

Quelques biais plus spécifiques		
Biais	Définition	Exemple
Biais de suivi Sous-type de biais de classement ou de biais de confusion	L'allocation au bras traitement est associée à une prise en charge qui dépasse l'effet propre du traitement à l'étude, et peut conduire à la naissance d'un facteur de confusion ou à un classement différentiel des sujets suivis différemment	Une étude compare un NACO à un AVK dans la prise en charge à distance de la TVP. Le NACO ne nécessite pas de suivi biologique, alors que c'est le cas de l'AVK. Le patient sous AVK est donc suivi par des infirmières pour sa prise de sang régulière, et un médecin pour la surveillance des INR. Ce patient aura donc une prise en charge différente de celle des patients sous NACO (plus de chances de dépister un effet indésirable peut-être, indépendamment de l'effet propre des molécules)



Quelques biais plus spécifiques		
Biais	Définition	Exemple
Biais de durée (= biais d'évolutivité)	Les sujets inclus après un dépistage systématique sont généralement atteints de maladies d'évolutivité moins rapide que ceux de la population générale	Une cohorte est créée pour estimer la mortalité du cancer de la prostate. Les sujets sont inclus après diagnostic suite à un dépistage. La mortalité sera très faible par rapport à celle de la population générale de patients diagnostiqués suite à un dépistage ou symptômes urinaires ou métastases
Biais d'avance au diagnostic	Le dépistage est associé à une augmentation artificielle de la survie de la maladie, due à un repérage plus précoce de celle-ci, sans changement de la date de décès	On étudie l'impact d'une campagne de dépistage du cancer de la prostate en termes de mortalité spécifique à 5 ans. Dans le groupe dépistage, la médiane de survie est allongée de 2 ans en raison d'un repérage des cancers 2 ans plus tôt en moyenne, sans impact réel sur la mortalité
Biais d'incorporation	Spécifique des études diagnostiques. Le test à l'essai fait partie du test de référence	On étudie la valeur prédictive des D-dimères dans le diagnostic de l'EP. Le dosage des D-dimères est par ailleurs employé en routine dans le diagnostic de référence de l'EP (qui se fait par D-dimères puis angioscanner). La valeur du test diagnostique D-dimères sera donc biaisée
Biais de confusion dans une étude diagnostique	Forme particulière de biais de confusion qui existe quand la réalisation du test de référence dépend du résultat du test à l'épreuve	L'histologie d'un cancer (<i>gold standard</i>) n'est réalisée que si le TEP-scan (test à l'épreuve) montre un hypermétabolisme spécifique
Biais d'interdépendance	Spécifique des études diagnostiques. Le diagnostic final retenu est celui posé par le test à l'essai et pas par le <i>gold standard</i>	On évalue l'intérêt du dosage de l'HbA1C pour poser le diagnostic de diabète, habituellement posé par la glycémie à jeun (<i>gold standard</i>). <i>In fine</i> , l'étude considère diabétique un patient dont l'HbA1C est > 6 % quelle que soit sa glycémie

19. Effet-centre

L'effet-centre (parfois nommé « biais d'effet-centre », sous-type de biais de sélection) traduit l'impact sur les résultats de l'hétérogénéité des performances de chaque centre. Si un centre donné est excellent et que, par hasard, tous les patients qui y sont randomisés le sont dans le groupe A, les résultats du groupe A seront tirés vers le haut par l'effet du centre et non du traitement A. La stratification sur le centre permet de s'assurer que la répartition de chaque bras dans chaque centre soit équilibrée. C'est un moyen de se prémunir de l'effet-centre.

20. Validités

Validité interne

Elle correspond à la rigueur méthodologique de l'article et indique à quel point les conclusions statistiques de celui-ci sont dignes de confiance. C'est un témoin du fait que les auteurs mesurent bien, au final, avec un p de significativité, l'effet propre du traitement à l'essai ou du facteur considéré. Un essai avec une mauvaise validité interne invite au plus grand doute et à la plus grande prudence quant au résultat statistique proposé.

Peuvent affecter la validité interne (liste non exhaustive) :

- tous les biais ;
- toutes les erreurs de randomisation ;
- toutes les analyses statistiques impropres ;
- les failles méthodologiques (NSN, choix des variables).

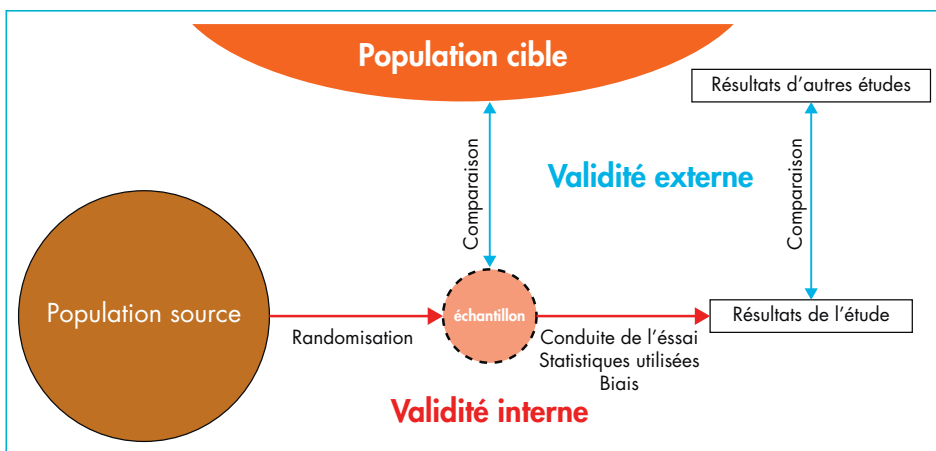
Validité externe

Elle correspond à l'ensemble des caractéristiques de l'étude qui autorisent l'extrapolation des résultats à la population cible. Un essai avec une mauvaise validité externe est un essai qui analyse une population trop spécifique, éloignée de la population cible.

Peuvent affecter la validité externe (liste non exhaustive) :

- le recrutement d'une niche de patients spécifiques (biais de sélection) ;
- le choix d'un CJP discutable (faisant par exemple appel à une modalité diagnostique qui n'est pas disponible partout) ;
- des données obtenues au cours de l'essai très différentes de celles de la littérature, par manque de cohérence externe.

Il faut associer une bonne validité interne et une bonne validité externe pour valider une nouvelle recommandation à grande échelle.



En exclusivité : l'année 2021 !



Représentant à elle seule 10 % de la note finale, l'épreuve de lecture critique d'articles est un pilier du concours ECNi ! La maîtriser, c'est l'assurance de gagner de précieuses places au classement.

La LCA des (très) bien classés est **un abrégé de LCA en 2 parties** avec :

- une première partie qui reprend **toutes les notions de cours incontournables en LCA**, classées par type d'études, pour travailler les annales indépendamment les unes des autres ;
- la seconde partie qui présente **une correction détaillée de tous les articles des ECNi officiels et ECNi blancs 2017, 2018, 2019, 2020 ET 2021**.

Forts de leur expérience récente au concours, les auteurs proposent leur méthode exigeante et novatrice, exclusivement basée sur le texte en anglais, qui décortique chaque proposition de réponse pour bien la comprendre. Ce livre vous permettra ainsi d'acquérir les bons réflexes pour gagner du temps et de la confiance face aux questions souvent déstabilisantes de l'épreuve de LCA.

Retrouvez dans cette 2^e édition entièrement revue :

- de **nombreux tableaux, schémas et algorithmes** pour illustrer les concepts abordés dans les annales ;
- des **extraits des articles en anglais** pour savoir précisément où chercher l'information demandée ;
- des **renvois à la partie cours** pour identifier les notions à réviser et optimiser son entraînement ;
- et toujours les **points de détail qui rapportent**, « Pour aller plus loin avec la LCATBC ».

Dans la lignée de la collection des (très) bien classés dont la méthode a fait ses preuves depuis plusieurs années, *La LCA des (très) bien classés* est adaptée aux étudiants passant les ECNi ou les futures EDN.

Antoine Bouvier

s'est classé 50^e aux ECNi 2021. Il débute un internat en Médecine cardiovasculaire à Lille.



Bastien Le Guellec

s'est classé 83^e aux ECNi 2020. Il est actuellement interne en Radiologie à Lille.



Paul Parizot s'est

classé 3400^e aux ECNi 2021. Il a débuté son internat en Médecine générale à Lille.



Aymeric Rouchaud

s'est classé 14^e aux ECNi 2017. Il est interne en Radiologie à Lyon.



ISBN : 978-2-311-66303-7



9 782311 663037

www.vuibert.fr