

Antoine Bouvier
50° aux ECNi 2021

Caroline Labilloy
16° aux ECNi 2022

Bastien Le Guellec
83° aux ECNi 2020

Paul Parizot
3400° aux ECNi 2021



ECNi/EDN

3^e
Édition

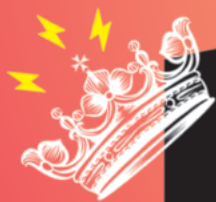
Collection dirigée par **Aymeric Rouchaud** 14° aux ECNi 2017

La LCA

des (très) bien



classés



2017-2018-2019-2020-2021-2022

+2017 À 2022 BLANCHES en téléchargement 

► **La correction des 24 textes de LCA
des ECNi officielles et blanches**

► **Tout le cours en fiches synthétiques**

Vuibert



Collection dirigée par **Aymeric Rouchaud**

**Antoine Bouvier
Caroline Labilloy
Bastien Le Guellec
Paul Parizot**

La LCA

des (très) bien

classés

2017-2018-2019-2020-2021-2022

3^e édition

Vuibert



Retrouvez tous les sujets blancs de LCA des ECNi 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 et 2022 commentés et corrigés accessibles :

- Soit par flashcode :



- Soit à l'adresse suivante :
www.vuibert.fr/site/664102

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

Couverture : Primo & Primo

Illustrations : Magnard

ISBN : 978-2-311-66410-2

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 2023, 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.

Caroline Labilloy s'est classée 16^e aux ECNi 2022. Elle a débuté son internat en Cardiologie à Bordeaux.

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 générale et conférencier en LCA à Lille.

La collection des (*très*) bien classés est dirigée par Aymeric Rouchaud (14^e aux ECNi 2017), actuellement interne en Radiologie à Lyon.

Remerciements

À mes parents et à ma famille pour leur soutien.

À Marie.

Aux trois frères Jenvick, Léo et Ludwig.

Aux Caennais, aux Parisiens et aux Lillois qui se reconnaîtront.

Cette troisième édition n'aurait pas été possible sans les conseils d'Abdul K.

Bastien

À ma famille, qui m'entoure et me soutient depuis bien avant la médecine.

Aux Monténégrins et Siciliens, inépuisable source de bons souvenirs.

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

À Paul, parrain idéal pour avoir toujours répondu à mes questions (par centaines) depuis 6 ans, et surtout pour s'être battu (impartialement) pour ma place dans cet ouvrage.

À Charles, Thibaud et autres copains pour avoir assuré ma formation continue en LCA.

Aux 8 chicas pour ces jolies années.

Et pardon aux éditions Vuibert d'avoir souvent rendu mon travail en retard.

Caroline

Avant-propos

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

Malgré une volonté initiale, pour les nouveaux EDN, de réformer l'épreuve de LCA en un texte complet et plusieurs textes annexes avec une seule série de questions, les premiers EDN ne verront finalement pas de changement pour ce qui est de l'épreuve de LCA. Ce livre est donc pleinement adapté à la préparation des EDN comme des ECNi.

En cela, 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 ou aux EDN. 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 et qui resteront plus que jamais valables pour les EDN d'octobre 2023 et les suivants. 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 du concours 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, 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. Vous trouverez également une indication sur le niveau de difficulté de chaque notion pour savoir se repérer et potentialiser vos révisions ! 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 24 articles tombés aux ECNi ou ECNi blanches de 2017 à 2022. 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 du concours), et toujours argumentée. De plus, nous avons travaillé en croisant de nombreuses copies, en nous basant sur des bases de données de corrections pour être sûrs d'apporter la correction la plus exacte et la plus consensuelle possible. 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/EDN. C'est un livre terre-à-terre qui joue le jeu du concours 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 !

Caroline, 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 démuni 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 stylo 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.

→ Gérer un aspect flou de l'article

Vous allez forcément lire des articles sans queue ni tête, ou bien plus souvent des paragraphes peu clairs au sein d'articles simples : pas de panique ! Voici plusieurs astuces.

Tout d'abord, quand il existe un aspect qui semble être un point de détail complexe à la première lecture (tests statistiques inconnus, logiciels utilisés, procédure complexe trop brièvement expliquée pour que les mots se suffisent à eux-mêmes et pour se faire une idée claire sur le sujet), n'y passez pas trop de temps et essayez plutôt de réussir une première lecture orientée vers les grandes lignes du protocole et les résultats principaux ! C'est sûr que si le point est difficile pour vous, il l'est aussi pour la plupart des étudiants. Ce qui va vous démarquer, c'est que vous n'aurez pas perdu 30 min dessus à la première lecture mais que vous serez déjà en train de marquer tous les points aux premières questions.

Ensuite, il est probable que les questions au sujet de ce point difficile soient inexistantes ou faciles car le correcteur pose très souvent les mêmes questions simples.

Enfin, si une question traite particulièrement de ce point complexe, il n'y a pas d'autre solution que de vous retrousser les manches et de réaliser une seconde lecture plus approfondie du paragraphe concerné.

→ Le temps

La LCA est pour moi l'épreuve la plus tendue au niveau de la gestion du temps au concours. 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 ?

Ce livre se divise en deux grandes parties : le cours puis les annales.

1) Le cours

Vous y trouverez toutes les notions de LCA qu'il nous semble important de maîtriser, soit parce qu'elles sont à la base de la compréhension de nombreux textes, soit parce qu'elles ont déjà fait l'objet d'une ou plusieurs questions dans les annales.

Dans cette 3^e édition, nous avons pris le parti de trier les connaissances en 3 niveaux, que vous pouvez repérer grâce aux pictogrammes suivants présents au fil du texte : ,  et . L'idée est de vous aider à mieux cerner l'importance de tel ou tel point de cours vis-à-vis d'un autre, en reprenant le principe des rangs A, B et C des référentiels de spécialité.

Notez toutefois que **notre classification reste purement indicative** : elle a été réalisée à la lumière de nos connaissances personnelles et des questions tombées dans les annales (et leur récurrence), **mais n'est basée sur aucune recommandation officielle**.

Le cours est segmenté en 7 chapitres :

- les **généralités**, où vous trouverez de nombreuses notions fondamentales et communes à toutes les études ;
- les **5 chapitres, chacun dédié à un type d'étude**, comprenant les connaissances à maîtriser dans chacune : **études diagnostiques, épidémiologiques, thérapeutiques, de survie et méta-analyses** ;
- les « **autres notions** », où nous avons traité des points de cours annexes mais qui nous semblaient toutefois importants.

2) Les annales

Année par année, des plus récentes aux plus anciennes, nous vous proposons les sujets des dernières années sous un format type : texte, énoncé, et enfin correction.

Libre à vous de travailler ces sujets dans l'ordre, de manière aléatoire, ou bien en vous aidant du sommaire des points de cours abordés afin de cibler des notions précises auxquelles vous souhaiteriez vous confronter (*voir page 12*).

Sommaire général

Cours

Généralités.....	21
Études diagnostiques	59
Études épidémiologiques	65
Études thérapeutiques	74
Analyse de survie	91
Méta-analyses	98
Autres notions de LCA	100

Annales

ECNi 2022

Énoncé du sujet 1	121
Corrigé du sujet 1	124
Énoncé du sujet 2	152
Corrigé du sujet 2	155

ECNi 2021

Énoncé du sujet 1	186
Corrigé du sujet 1	189
Énoncé du sujet 2	218
Corrigé du sujet 2	221

ECNi 2020

Énoncé du sujet 1	252
Corrigé du sujet 1	255
Énoncé du sujet 2	280
Corrigé du sujet 2	283

ECNi 2019

Énoncé du sujet 1	314
Corrigé du sujet 1	317
Énoncé du sujet 2	342
Corrigé du sujet 2	345

ECNi 2018

Énoncé du sujet 1	368
Corrigé du sujet 1	371
Énoncé du sujet 2	393
Corrigé du sujet 2	396

ECNi 2017

Énoncé du sujet 1	416
Corrigé du sujet 1	418
Énoncé du sujet 2	443
Corrigé du sujet 2	445
Index des notions de cours	457



Les sujets et corrigés des épreuves de LCA des ECNi blanches 2017 à 2022 sont à télécharger ici !
www.vuibert.fr/site/664102





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 !

2022

Sujet 1 : *Association between Multidisciplinary Care and Survival for Elderly Patients with Chronic Kidney Disease*

- Étude épidémiologique de cohorte page 67.
- Biais page 42.
- Causes de résultat significatif/non significatif page 36.
- Vocabulaire de l'analyse de survie page 91.
- Analyser une courbe de survie page 92.
- Critères de Bradford-Hill page 72.

Sujet 2 : *Bag-mask Ventilation during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults*

- Étude thérapeutique page 74.
- Aveugle page 74.
- Randomisation page 77.
- Nombre de sujets nécessaire page 25.
- Test uni- ou bilatéral page 22.
- Intention de traiter et per-protocole page 82.

2022 blanche

Sujet 1 : *Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multi-centre, open-label, randomised superiority trial*

- Étude thérapeutique page 74.
- Études de supériorité/non infériorité pages 85 et 87.
- Causes de résultat significatif/non significatif page 36.
- Biais page 42.
- Analyse en sous-groupes page 54.

Sujet 2 : *Circulating high sensitivity C reactive protein concentrations and risk of lung cancer: nested cascontrol study within Lung Cancer Cohort Consortium*

- Étude épidémiologique cas-témoin page 68.
- Types d'étude page 56.
- Inflation du risque alpha page 24.
- Interprétation du tableau 1 page 33.
- Courbe ROC page 61.
- Biais de confusion page 46.

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 74.
- Randomisation page 77.
- Analyse de survie page 91.
- Kaplan-Meier page 92.
- Stratification page 78.

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 68.
- Odds ratio page 69.
- Biais page 42.
- Types de variables page 27.
- Risque alpha, bêta et puissance page 24.
- Inflation du risque alpha page 24.
- Appariement page 71.
- Analyse multivariée page 31.
- Critères de Bradford-Hill page 72.
- Fluctuations d'échantillonnage page 34.

2021 blanche

Sujet 1 : Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty

- Étude thérapeutique page 74.
- Aveugle page 74.
- Randomisation page 77.
- Fluctuations d'échantillonnage page 34.
- Stratification page 78.
- Nombre de sujets nécessaires page 25.
- Risque alpha, bêta et puissance page 25.
- Non-infériorité page 87.
- Comité d'adjudication page 103.

Sujet 2 : Noninvasive Coronary Angiography With Multislice Computed Tomography

- Étude diagnostique page 59.
- Caractéristiques intrinsèques et extrinsèques d'un test page 60.
- Types de variables page 27.

2020

Sujet 1 : Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction

- Étude thérapeutique page 74.
- Supériorité page 85.
- Randomisation page 77.
- ITT page 82.
- Validités page 49.

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

- Étude épidémiologique cas-témoin page 68.
- Biais de mémoire page 46.
- Analyse multivariée page 53.
- Causalité page 48.
- Relation dose-effet page 51.

2020 blanche

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

- Étude épidémiologique page 65.
- Randomisation page 77.
- Relation dose-effet page 51.
- Analyse de sensibilité page 52.
- Fraction attribuable du risque page 26.

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

- Étude thérapeutique page 74.
- Supériorité page 85.
- Randomisation page 77.
- ITT page 82.
- Types de variables page 27.
- Analyse sous-groupes page 54.

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 74.
- Non infériorité page 87.
- Randomisation page 77.
- Analyse de survie page 91.
- Test unilatéral page 24.
- Analyse intermédiaire page 56.
- Forest plot page 98.

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

- Étude diagnostique page 59.
- Courbe ROC page 61.
- Variabilité inter-opérateurs/concordance page 39.
- Corrélation page 41.
- Nombre de sujets nécessaires page 25.
- Caractéristiques d'un test/tableau de contingence page 69.

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 56.
- Analyse multivariée page 53.
- Interprétation du tableau 1 page 33.
- Analyse de survie page 91.
- Causes de négativité du résultat page 38.

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

- Étude thérapeutique page 74.
- Non-infériorité page 87.
- Analyse de survie page 91.
- Fluctuations d'échantillonnage page 34.
- Validité externe page 49.

2018

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

- Étude diagnostique page 59.
- Types d'études page 56.
- Caractéristiques intrinsèques et extrinsèques d'un test page 60.
- Analyse multivariée page 53.

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

- Étude thérapeutique page 74.
- Caractéristiques d'un critère de jugement principal page 30.
- ITT page 82.
- Nombre de sujets nécessaires page 25.
- Randomisation page 77.
- Aveugle page 74.
- Hazard Ratio page 97.

2018 blanche

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

- Étude thérapeutique page 74.
- Supériorité page 85.
- Randomisation page 77.
- Fluctuations d'échantillonnage page 34.
- Aveugle page 74.
- Nombre de sujets nécessaire page 25.
- Caractéristiques d'un critère de jugement principal page 30.
- ITT modifiée page 82.
- Types de variables page 56.
- Hazard Ratio page 97.

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 24.
- Odds Ratio page 69.
- Validités page 49.
- Analyse de sensibilité page 52.
- Critères de Bradford-Hill page 72.
- Relation dose-effet page 51.

2017

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

- Étude épidémiologique de cohorte page 67.
- Vocabulaire et épidémiologie page 65.
- Biais de mémoire page 46.

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

- Étude thérapeutique page 74.
- Supériorité page 85.
- Randomisation page 76.
- Analyse de survie page 91.
- Autorisations nécessaires page 50.
- Aveugle page 74.
- Lire un flow-chart page 35.
- Interprétation du tableau 1 page 33.
- Validités page 49.

2017 blanche

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

- Étude diagnostique page 59.
- Randomisation page 77.
- Analyse de survie page 91.
- Number needed to screen page 25.
- Interprétation du tableau 1 page 33.
- Comité d'adjudication page 103.
- Lire un flow-chart 35.

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

- Étude thérapeutique page 74.
- Supériorité page 85.
- Randomisation page 77.
- NSN page 25.
- Validités page 49.
- Type de variables page 27.
- Lire un flow-chart page 35.
- Analyses en sous-groupes page 54.



Sommaire

Généralités	21
1. Tests principaux en LCA	21
2. Intervalle de confiance	22
3. Risques alpha, bêta et puissance	24
4. Inflation du risque alpha	24
5. Nombre de sujets nécessaires (NSN)	25
6. Facteurs et marqueurs de risque, facteur pronostique	26
7. Populations, inférence et généralisation	27
8. Types de variables	27
9. Caractéristiques d'un critère de jugement principal	30
10. Justification de l'étude	32
11. Interprétation du tableau 1	33
12. Fluctuations d'échantillonnage	34
13. Flow-chart	35
14. Test significatif, hypothèse nulle	36
15. Cause de positivité et de négativité du résultat	38
16. Variabilité inter- et intra-opérateur, concordance	39
17. Corrélation	41
18. Imprécision et biais	42
19. Effet-centre	49
20. Validités	49
21. Autorisations nécessaires	50
22. Relation dose-effet	51
23. Analyse de sensibilité	52
24. Analyse univariée vs multivariée	53
25. Modèles statistiques en LCA	53
26. Analyse en sous-groupes (= <i>subgroup analysis</i>)	54
27. Analyse intermédiaire (= <i>interim analysis</i>) ..	56
28. Types des études	56
29. Grades de recommandations et niveaux de preuve des études	57
30. Conclusion d'un article	58
Études diagnostiques	59
1. Tableau de contingence	59
2. Caractéristiques intrinsèques et extrinsèques d'un test	60
3. Courbe ROC	61
4. Rapports de vraisemblance	63
5. Nomogramme de Fagan	64
Études épidémiologiques	65
1. Vocabulaire et épidémiologie	65
2. Types d'études	67
3. Tableau de contingence, risque relatif et odds ratio	69
4. Appariement	71
5. Critères de Bradford-Hill	72
Études thérapeutiques	74
1. Aveugle	74
2. Essai contrôlé	75
3. Clause d'ambivalence	76
4. Randomisation	77
5. Populations ITT, per-protocole et en traitement reçu	82
6. Quel est l'objectif de cet essai thérapeutique ?	84
7. Études de supériorité	85
8. Études de non-infériorité	87
9. Études d'équivalence	89
10. Phase des essais	90
Analyse de survie	91
1. Notions incontournables des analyses de survie	91
2. Courbe de Kaplan-Meier	92
3. Calcul d'une médiane de survie	96
4. Hazard ratio (= HR = rapport de risques instantanés)	97
Méta-analyses	98
Autres notions de LCA	100
1. Préventions	100
2. Analyses médico-économiques	100
3. Informations sur les auteurs	101
4. Transparence, indépendance, liens d'intérêt ..	102
5. Références	102
6. <i>Supplementary figures</i>	103
7. Les différents acteurs de la recherche	103
8. Données manquantes	104
9. Effet de l'imprécision sur le résultat mesuré ..	105



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. 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 X^2 (pour données qualitatives) et le test t de Student (pour données quantitatives).

➊ 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).

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

2. Intervalle de confiance

1 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.

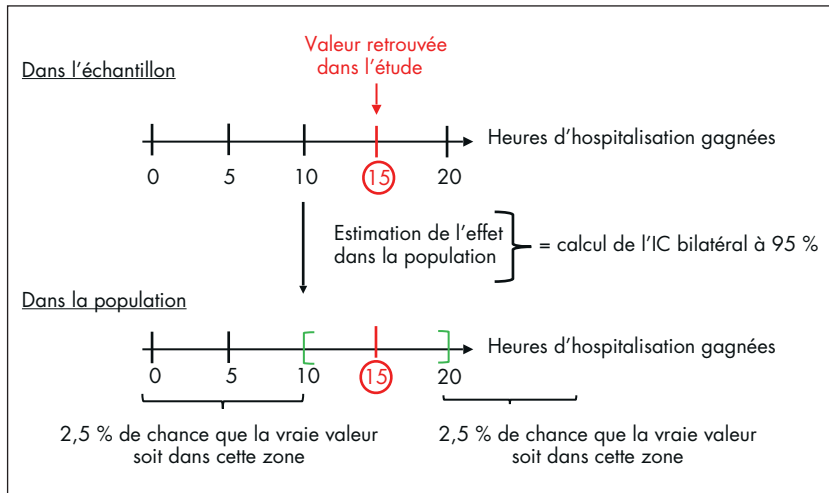
Autre chose : si la valeur réelle a X % de chance de se trouver dans l'IC à X %, elle a aussi 100-X % de chances de se trouver en fait en dehors de la zone estimée par l'IC par hasard : c'est le risque alpha !

➡ Voir point de cours sur les risques alpha, bêta et puissance, page 24.

2 Dans la très grande majorité des cas, l'intervalle de confiance est bilatéral : il prend un risque égal que la valeur réelle soit en fait plus grande ou plus petite que l'estimation.

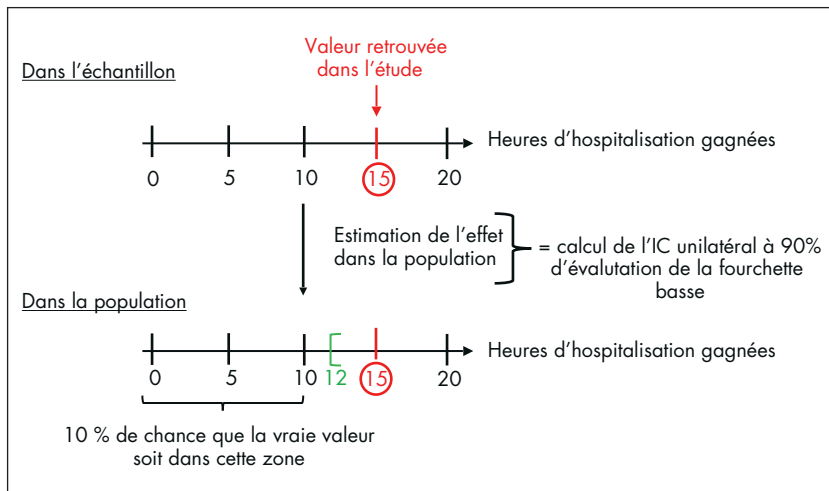
Exemple

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 10 h (borne basse) et 20 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 10 et 2,5 % de chance qu'il soit supérieur à 20).



3 Beaucoup plus rarement, l'intervalle de confiance est unilatéral. C'est le cas quand on souhaite évaluer les valeurs maximales ou minimales que pourrait prendre le résultat réel (en langage courant : « fourchette haute » ou « fourchette basse »).

Dans l'exemple précédent, on aurait ainsi pu choisir un intervalle unilatéral à 95 %, qui aurait pu nous donner la valeur 12 h (pour l'évaluation à de la fourchette basse), soit 5 % de chances pour que la valeur réelle soit en fait inférieure à 12 h.



1 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 !

3. Risques alpha, bêta et puissance

1 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, voir le point de cours « <i>Test significatif, hypothèse nulle</i> », page 36), 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

4. Inflation du risque alpha

1 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 : $1-[(1-\alpha)^n]$

1 ▶ 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.

2 ▶ 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.

5. Nombre de sujets nécessaires (NSN)

1 ▶ 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.

2 ▶ 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 a posteriori 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. En effet, il faut un nombre suffisant de patients pour se donner la chance de conclure dès l'analyse intermédiaire !

3 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.

6. Facteurs et marqueurs de risque, facteur pronostique

	Facteurs de risque	Facteur pronostique	Marqueur de risque
Définition	1 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	2 Variable significativement associée à une évolution défavorable de la situation chez un patient	1 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
Exemple	Un taux élevé de LDL cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire	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	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

⚠ 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 !

7. Populations, inférence et généralisation

- **1** 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.
- **1** 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).
- **1** 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.
- **2** L'**inférence** est le fait d'appliquer les résultats de l'échantillon à la population source.
- **2** La **généralisation** est le fait d'appliquer les résultats de l'échantillon à la population générale.

8. 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)* ».

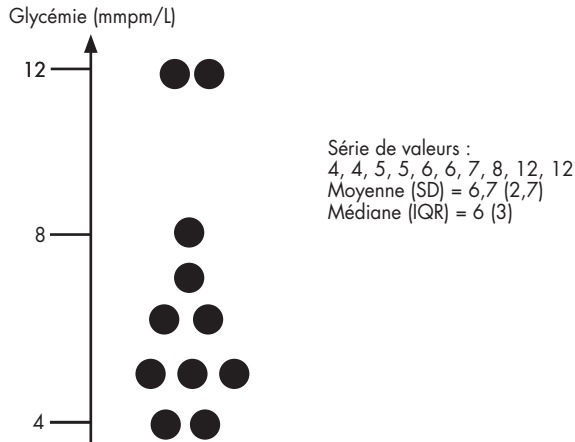
Médiane	Correspond à la valeur de la mesure pour laquelle 50 % des mesures dans l'échantillon sont supérieures et 50 % sont inférieures
Quartiles	Correspondent aux mesures pour lesquelles 75 % (1 ^{er} quartile), 50 % (2 nd quartile = médiane) ou 25 % (3 ^e quartile) des valeurs sont supérieures
IQR (= 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 (= standard deviation)	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 (= range)	Différence entre les valeurs maximale et minimale de l'échantillon

- ▶ 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). Plus concrètement, cela signifie que si une des valeurs d'un échantillon est franchement supérieure aux autres, la moyenne sera tirée vers le haut tandis que la médiane restera inchangée. On utilisera donc de préférence la médiane lorsque la distribution des valeurs n'est pas normale (= Gaussienne).

⚠ 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 !

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

- 1 Les variables qualitatives correspondent à des catégories.
- 2 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

- 1 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 à la différence d'une variable censurée, la valeur de la variable n'est pas partiellement connue mais est totalement inconnue.

9. Caractéristiques d'un critère de jugement principal

1 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 27*), il en existe plusieurs types, recensés ici.

Caractéristique	Définition	Exemple	À savoir
1 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)
1 Multiple (<i>et</i>)	Le CJP est constitué de plusieurs sous-critères, qui doivent tous être réalisés pour valider le CJP	TVP et embolie pulmonaire à 10 j d'une chirurgie de hanche	C'est une exception, que les auteurs doivent justifier dans le protocole
1 CompOsite (<i>ou</i>)	Le CJP est constitué de plusieurs sous-critères, et la réalisation d'un seul de ces sous-critères suffit à valider le CJP	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
1 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 (<i>par exemple, comparaison de la proportion de patients avec un score de Glasgow >7</i>)
1 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
1 Censuré (= <i>censored</i>)	Variable dont la valeur peut être partiellement connue à la fin de l'étude	Survie sans récurrence	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 »)
1 Binaire	Variable dont la valeur ne peut être choisie qu'entre deux options	Mortalité ; récurrence	Caractéristique fréquente des variables qualitatives
1 Final/clinique/cliniquement pertinent (= <i>clinical</i>)	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	La différence entre critère final et intermédiaire relève souvent d'une appréciation au cas par cas. Pour vous aider, demandez-vous si le critère étudié a un impact direct sur la vie du patient : • si oui, vous avez affaire à un critère final (par exemple l'encéphalopathie hypertensive) ; • si non, c'est plutôt un critère intermédiaire (par exemple avoir une pression artérielle haute). D'une manière plus générale, plus on s'éloigne du critère « mortalité », plus il y a de chance qu'il s'agisse d'un critère intermédiaire. Par ailleurs, vous voyez ici que « clinique » ne s'entend pas au sens de « recueilli à l'examen clinique », mais plutôt comme « cliniquement pertinent »
1 Intermédiaire (= <i>surrogate</i>)	• Critère qui ne changera pas la vie du patient, n'établit pas de diagnostic • Utilisé car il est accessible plus facilement	Élévation de la troponinémie	
2 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, on considérera le plus souvent que tout ce qui est mesuré sur un scanner ou une IRM est plutôt objectif, tandis que l'échographie est plutôt subjective. Attention, il ne s'agit toutefois pas là d'une vérité absolue !
2 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	💡 C'est souvent la discussion du texte qui vous permettra de trancher, et plus précisément la partie « limites de l'étude ». En effet, les auteurs le stipulent quand leur CJP était subjectif, et les rédacteurs de sujets doivent se fier à cela.



Caractéristique	Définition	Exemple	À savoir
➤ Subjectif (suite)			• Dans une étude ouverte, il est fondamental que le critère soit objectif. Dans le cas contraire, il pourrait être trop influencé par la connaissance de l'exposition ou du traitement reçu par exemple. • Pour les critères subjectifs, l'idéal est d'avoir les mêmes évaluateurs pour tous les patients (pour limiter les erreurs de classement dues à la variabilité inter-observateurs), mais il est aussi intéressant d'avoir plusieurs évaluateurs pour chaque patient (cela permet de s'assurer qu'il existe une bonne concordance inter-observateurs).

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 valident 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) !

10. 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.

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 : c'est ce qu'on appelle le « eyeball test ». 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 apprenait 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.

Vous avez ici les caractéristiques de bases des patients de deux groupes issus d'une randomisation. Aucune comparaison statistique n'a été réalisée car la randomisation suffit théoriquement à assurer une bonne répartition dans chaque groupe : une *p-value* significative serait plus le reflet de l'inflation du risque alpha que d'une vraie différence entre les groupes. Dans cette situation, un simple eyeball est réalisé : il ne semble effectivement pas y avoir de différence entre les deux groupes.

12. Fluctuations d'échantillonnage

1 Deux groupes générés par **tirage au sort** strict au sein d'une **même population** 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.

➡ Voir le point de cours sur la randomisation p. 77

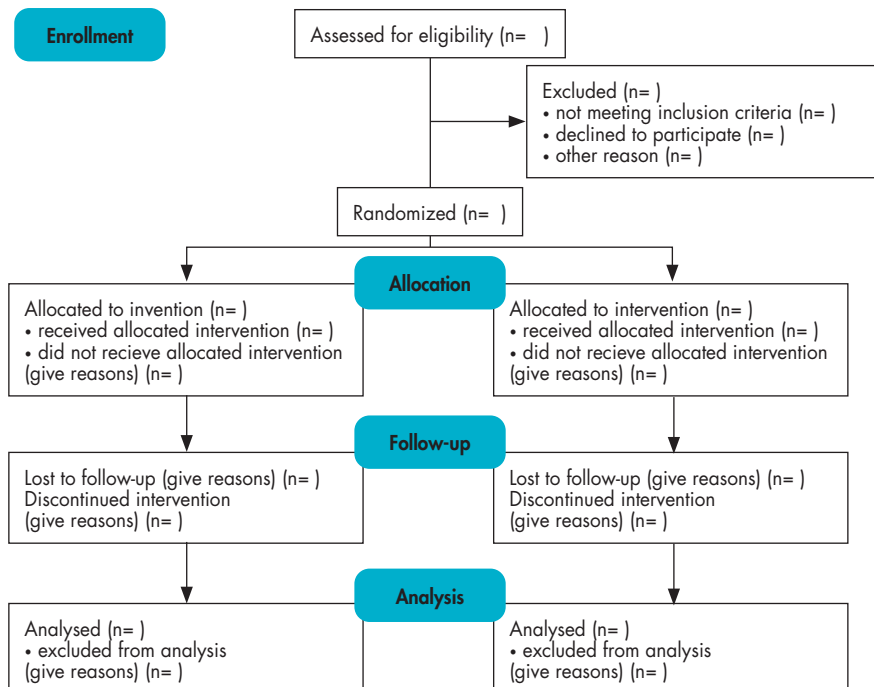
1 À l'inverse, lors de la génération **manuelle** de deux groupes (par appariement **de cas et de témoins** sur certaines caractéristiques ou par sélection de patients **selon un facteur d'exposition** pour une cohorte) les caractéristiques des patients ne sont pas présumées identiques. En effet, un 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

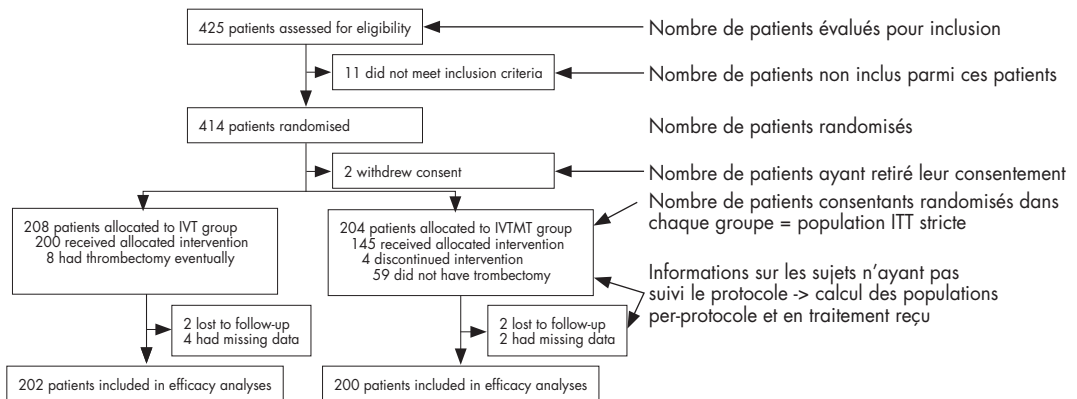
1 Le diagramme de flux (= *flow-chart*) constitue classiquement la figure 1 de l'étude, et définit la suite des événements qui sont arrivés aux patients, depuis leur considération pour rentrer dans l'essai jusqu'à leur analyse ou leur exclusion. Il est classiquement présenté sous cette forme :



1 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 (intention de traiter) 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 :



14. Test significatif, hypothèse nulle

1 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.

2 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, 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

On souhaite comparer l'efficacité d'un traitement antihypertenseur sur la survenue d'infarctus du myocarde, dans une étude de supériorité. On crée donc deux groupes par randomisation : l'un reçoit le traitement étudié et l'autre un placebo.

L'hypothèse nulle H_0 est que le nombre d'IDM sera identique entre les deux groupes. L'hypothèse alternative H_1 est que le groupe traité par l'antihypertenseur présentera moins d'IDM (car le traitement est plus efficace).

On concède, comme habituellement, un risque alpha de se tromper égal à 5 %.

Au terme de l'étude, on constate qu'il y a eu 876 IDM de moins dans le groupe traité, et l'analyse statistique nous retourne une p value à 0,002 soit 0,2%.

Comment l'interpréter ?

Si le traitement n'est pas réellement plus efficace que le placebo dans la vraie vie, alors il n'y avait que 0,2 % de chance de trouver le résultat que nous avons trouvé dans l'étude (876 IDM en moins). Le plus probable est donc que le traitement soit réellement plus efficace que le placebo : on rejette H_0 et on accepte H_1 .

En résumé :

Si la p value est inférieure au risque alpha, on considère qu'il est très peu probable que notre résultat soit du au hasard, ce qui nous conduit à accepter H_1 et rejeter H_0 .

Pour finir :

Voici une analogie qui permettra peut-être de clarifier les choses. On lance une pièce de monnaie 100 fois. En théorie, on devrait obtenir 50 % de fois face, mais vous savez bien que le hasard fait que nous aurons peut-être 55 %, 42 %, etc.

La question à se poser est la suivante : quel pourcentage de face êtes-vous prêts à accepter au nom du hasard, et à partir de quand allez-vous suspecter que la pièce soit truquée ? 35 % ? 30 % ?

Ce chiffre serait l'équivalent de risque alpha, à savoir le seuil à partir duquel on a du mal à imaginer que le hasard seul explique la différence constatée !

En statistiques, on a choisi de retenir 5 % comme cut-off (sauf cas particuliers) !

15. Causes de positivité et de négativité du résultat

On parle de résultat positif quand l'étude met en évidence une différence, que celle-ci existe réellement ou non (on accepte H_1).

À l'inverse, on parle de résultat négatif quand l'étude n'a pas mis en évidence de différence, que celle-ci existe dans la vraie vie ou non (on ne rejette pas H_0).

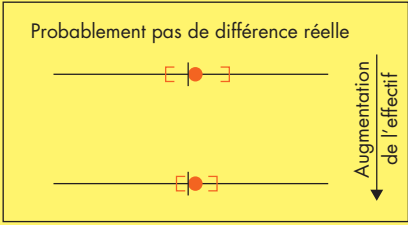
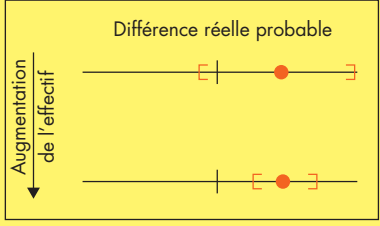
Rappel : Risques alpha et bêta

	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

En le reprenant, on peut synthétiser l'ensemble des situations qui conduisent à la positivité ou la négativité d'un résultat :

	Pas de différence réelle	Différence réelle
Causes de positivité du résultat (différence mise en évidence dans l'étude)	• L'existence de biais : l'étude souffre de biais qui conduisent à conclure à tort à une différence entre les groupes. Sont concernés : – les biais de sélection – les biais de confusion – la majorité des biais de classement différentiels. En effet, les biais de classement non différentiels atténuent les différences entre les groupes et sont donc cause de résultats faussement négatifs. C'est également le cas de quelques rares biais de classement différentiels (la notion de biais différentiel ou non est abordée page 45). • Autres causes possibles : – Erreur de calcul – Erreur intentionnelle des auteurs, possible à tous niveaux (triche)	L'existence d'un effet réel : l'étude a mis en évidence une différence qui existe. Il n'y a pas grand chose à détailler ici : l'étude était bien menée et fondée sur une hypothèse pertinente.



	Pas de différence réelle	Différence réelle
Causes de négativité du résultat (pas de différence mise en évidence dans l'étude)	L'absence d'effet réel : il n'existe pas de différence entre les deux groupes dans la vraie vie, et c'est ce qu'a retrouvé l'étude. 💡 Dans ce cas, l'estimateur de la différence entre les groupes ou 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. 	• L'existence de biais : l'étude souffre de biais qui conduisent à conclure à tort à l'absence de différence entre les groupes. Sont concernés : – les biais de classement non différentiels – les biais de classement différentiels dans de rares cas (ils ont plutôt tendance à accroître artificiellement la différence entre les groupes). • Le manque de puissance : il existe une différence entre les groupes dans la vraie vie, mais l'étude n'a pas réussi à la mettre en évidence. 💡 Dans ce 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. Une solution dans cette situation est d'augmenter l'effectif, car cela resserre les bornes de l'IC et augmente la 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.

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.).

Concordance

➤ La notion de **variabilité inter-opérateur** est liée à celle de **concordance**, qui témoigne d'une faible variabilité inter-opérateur (ou intra-opérateur). Deux opérateurs sont **concordants** (ou un opérateur est concordant avec lui-même) s'ils donnent souvent le même diagnostic.

Pour aller plus loin avec les TBC

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** :

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

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 :

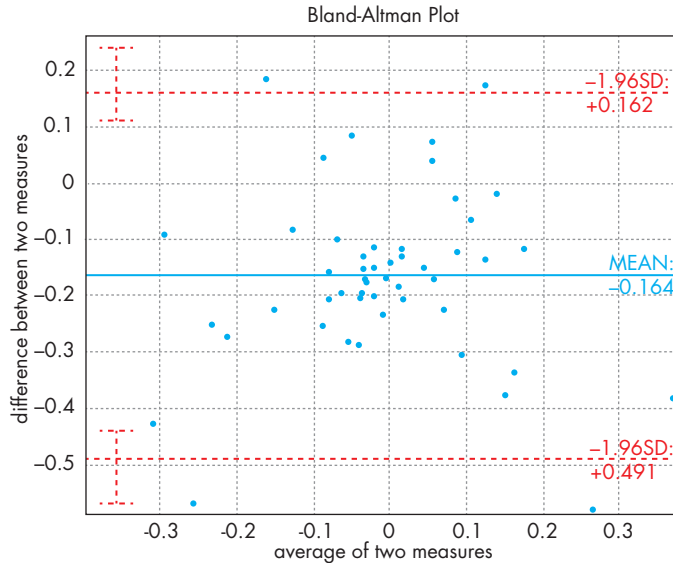
$$\frac{0,8 - (0,12 + 0,42)}{1 - (0,12 + 0,42)} = 0,56$$

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) ;
- **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



17. Corrélation

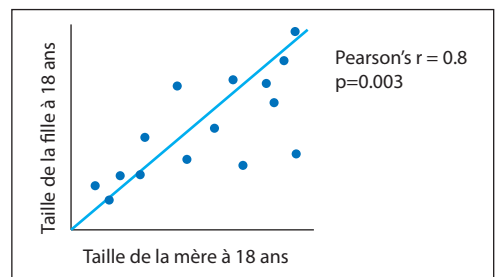
- 2 La **corrélation** entre deux variables est le fait que ces deux variables soient **liées** dans les valeurs qu'elles prennent. Deux variables **corrélées** ne sont **pas indépendantes**. Les valeurs de deux variables sont corrélées lorsque la connaissance d'une des deux valeurs permet de prédire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

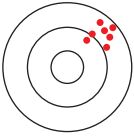
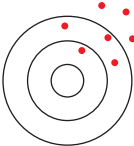
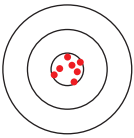
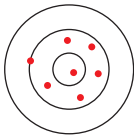


Pour aller plus loin avec la LCATBC

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. Imprécision et biais

1 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, classement 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	Comment éviter ce biais ?
1 Sélection	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	Voir ci-dessous
2 Biais de recrutement	La probabilité d'inclusion dans l'étude est en lien avec une variable à l'étude	Étude qui vise à étudier la prévalence du cancer du poumon où les sujets sont recrutés dans les bars-tabac	Adapter les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'avoir un échantillon qui reflète au mieux la population (patients de tous milieux, etc.)
2 Biais d'échantillonnage (= de survie sélective)	La probabilité d'inclusion est variable selon la durée ou la gravité de la maladie présentée	Essai sur un traitement de la grippe. Le 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	Adapter les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'avoir un échantillon qui reflète au mieux la population (patients de ville et patients hospitalisés, etc.)
3 Biais de volontariat	Correspond au fait de recruter des patients volontaires, qui présentent certainement des caractéristiques différentes de la population générale (tant au niveau des caractéristiques initiales que de l'implication dans l'étude et le suivi)	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	Adapter les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'avoir un échantillon qui reflète au mieux la population (ne pas recruter que des volontaires mais opter plutôt pour un recrutement plus large)



Biais de sélection (suite)			
Biais	Définition	Exemple	Comment éviter ce biais ?
3 ➤ 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	Adapter les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'avoir un échantillon qui reflète au mieux la population (ne pas recruter que des travailleurs mais opter plutôt pour un recrutement plus large)
3 ➤ Biais des survivants	Les patients inclus ont déjà survécu à la maladie étudiée	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	Adapter les critères d'inclusion et d'exclusion afin d'avoir un échantillon qui reflète au mieux la population (ne pas recruter que des sujets ayant déjà présenté la maladie)
2 ➤ 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	• Randomisation (dans l'exemple précédent, la randomisation permettra d'avoir un nombre similaire de diabétiques dans chaque groupe, : il y aura attrition mais pas biais d'attrition) • Analyse en ITT (intention-de-traiter, ainsi même les perdus de vue seront analysés)

Biais de classement			
Biais	Définition	Exemple	Comment éviter ce biais ?
1 Classement	• Erreur systématique dans la mesure d'une exposition ou d'un critère de jugement • A 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 (par effet de confusion), en pouvant aussi parfois la diminuer	Voir exemples ci-dessous	Voir ci-dessous
2 Biais de mesure	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	• Comité d'adjudication • CJP objectif, indiscutable • Double aveugle



En exclusivité : l'année 2022 !



Épreuve pilier du concours ECNi et du nouveau concours EDN, la lecture critique d'articles est réputée complexe et aléatoire : être à l'aise en LCA est la clé pour gagner des points et s'assurer une bonne place dans le classement final.

Dans cet objectif, ce livre est conçu comme **un abrégé de LCA, avec une partie cours reprenant toutes les notions incontournables, tombées et tombables, et une partie annales avec la correction des ECNi officielles et blanches 2017-2022.**

Les auteurs y partagent leur expérience en détaillant chaque proposition de réponse pour chacune des questions des sujets 2017 à 2022. Leur méthode, intégralement basée sur le texte en anglais, permet de comprendre les attendus, d'identifier les pièges et d'acquérir les bons réflexes : le trio gagnant pour gagner temps et confiance face aux questions souvent déstabilisantes de l'épreuve.

Retrouvez dans cette 3^e édition intégralement mise à jour et repensée :

- une **classification par niveau de difficulté** (1, 2 ou 3) des notions abordées dans le cours ;
- de **nombreux tableaux, schémas et algorithmes** pour illustrer les concepts plus ou moins difficiles ;
- des **extraits des articles en anglais** pour savoir repérer les passages évoqués dans les questions ;
- des **points de détail qui rapportent** dans les encarts « *Pour aller plus loin avec la LCATBC* ».

La LCA des (très) bien classés permettra aux étudiants passant les ECNi en juin ou les EDN en octobre de se préparer efficacement et viser la meilleure note possible en LCA !

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



Caroline Labilloy s'est classée 16^e aux ECNi 2022. Elle est interne en Cardiologie à Bordeaux.



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 a débuté son internat en Médecine générale à Lille.



ISBN : 978-2-311-66410-2



9 782311 664102

www.vuibert.fr