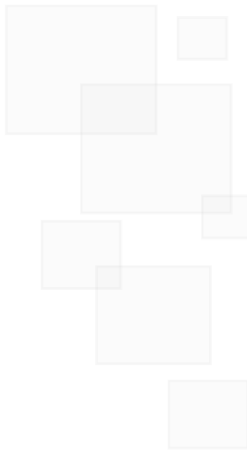


La Meta-analyse,
Les rapports systematiques,
La Médecine basée
sur des évidences



Meta-analyse, rapports systématiques, EBM

Plan du cours

- **La méta-analyse**

- Définition
- Taille de l'effet
- Avantages/désavantages
- Biais de publication
- Types de méta-analyse
- Les étapes de la méta-analyse
- Résultats de méta-analyse

- **Les rapports systématiques**

- Comparaison avec les rapports narratives
- Les étapes du rapports systématiques

- **La médecine basée sur des évidences (EBM)**

- La définition de l' évidence
- La hiérarchie des évidences et l' explication
- L' évaluation de la validité des études
- La définition de l' EBM

- Exemples des études; Exemples des exercices

23/03/2019

La méta-analyse

- **Définition:** Technique statistique qui permet de prendre les résultats numériques des plusieurs études originaux qui évaluent la même question pour
 - obtenir un résultat unique synthétique
 - identifier des motifs des résultats
 - Similitudes/ différences
- Utilise une mesure commune: **taille d'effet**
 - Obtenue depuis chaque étude
 - Offre une taille d'effet finale

La taille d'effet

- **Définition de la taille d'effet** - représente une mesure de la force de la relation entre deux variables.
- Exemples de taille d'effet:
 - OR – odds ratio
 - RR – risque relatif
 - RA – risque attribuable / RAR – réduction absolue du risque
 - HR – hasard ratio
 - Le pourcentage d'une caractéristique
 - incidence, prévalence, ...
 - la moyenne d'une caractéristique
 - Différence entre deux moyennes ou deux pourcentages
 - Coefficient de corrélation Pearson
 - Cronbach alpha
 - Se, Sp, AUROC (AUC)

La méta-analyse

Caractéristiques:

- Utilise une moyenne pondérée de la **mesure commune (la taille d'effet)** des études
- La **pondération** est réalisée en fonction de **la taille des échantillons** dans études analysées

La méta-analyse

- **Avantages:**

- Augmente:
 - La puissance de détecter un effet (une différence)
 - La précision des résultats
 - La justesse des résultats
- les résultats peuvent être généralisée a des populations
- permet d' analyser et quantifier les différences entre les études (du a une hétérogénéité entre les études ou a l' erreur aléatoire)
 - permet d'expliquer la variation entre les études a l'aide des modérateurs
- permet l' évaluation de la présence du biais de publication

La méta-analyse

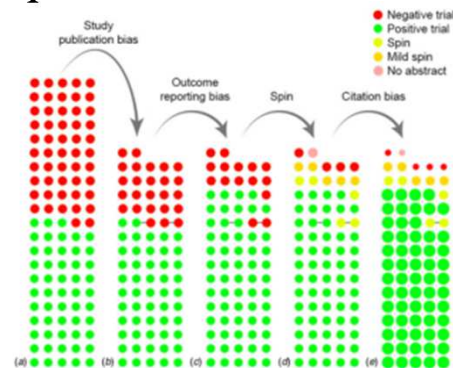
- **Désavantages:**

- Ne peut pas contrôler les sources de biais – en combinant des études de mauvais qualité le résultat sera aussi de mauvaise qualité (GIGO – garbage in garbage out)
- Elle utilise surtout des études publiées et est susceptible a le biais de publication

Le biais de publication

- **Causes:**

- Les études avec résultats négatifs ($p > 0,05$) ou insignifiantes sont moins probable d'être publiées dans les journaux scientifiques
- Les entreprises pharmaceutiques peuvent bloquer la publication des études avec des résultats qui ne le conviennent pas



- <https://www.redactionmedicale.fr/2018/11/la-figure-ci-dessous-est-reprise-de-larticle-the-cumulative-effect-of-reporting-and-citation-biases-on-the-apparent-efficacy.html>

Le biais de publication

- **Effet**

- La distribution des résultats des études publiées ne représente pas la réalité, et les résultats de méta-analyse peut exagérer la magnitude de l'effet

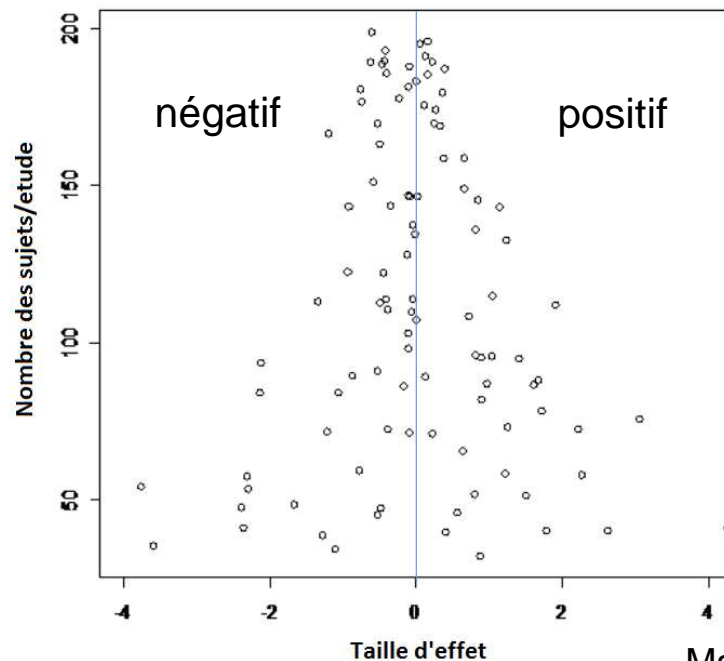
- Toute méta-analyse doit étudier la présence du biais de publication, et doit essayer de le minimiser.

- **L' évaluation du biais de publication:**

- Diagrammes entonnoir (engl. funnel plot)
 - nouage des points (Scatterplot) des tailles de l' étude et son taille d'effet du résultat.

Le biais de publication

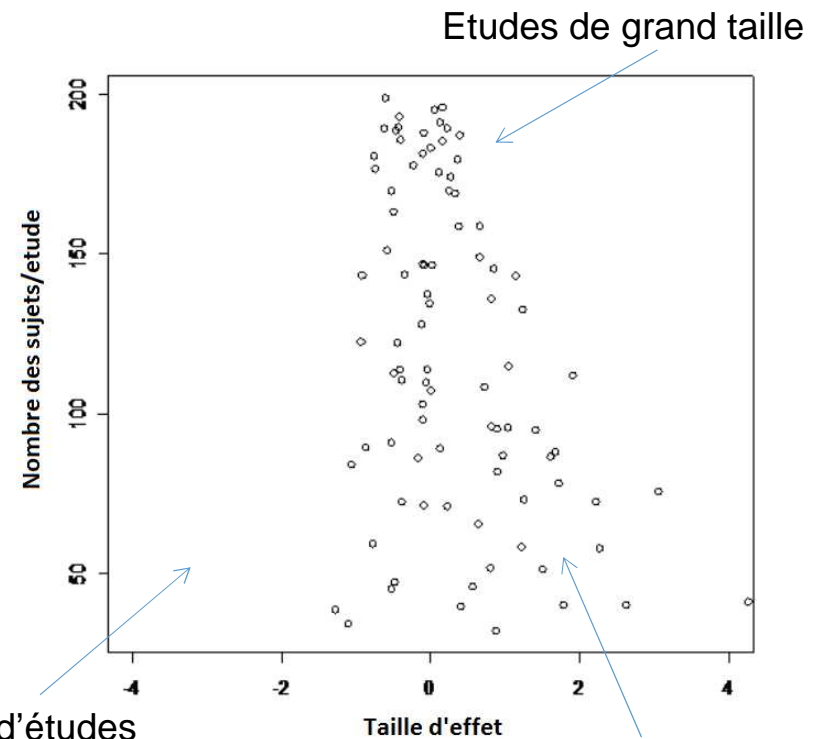
- **Evaluation du biais de publication**



Manque d'études

Sans biais

Les grands études (en haut) ont une petite variabilité, les petites études ont une plus grande variabilité (en bas). Distribution symétrique d'entonnoir



Etudes de grand taille

Etudes de petite taille

Avec biais

Il manque des études dans la partie inférieure gauche – suggestion de biais

Le biais de publication

- **L' évaluation du biais de publication:**
 - Diagrammes entonnoir (funnel plot)
 - La puissance de détecter le biais est réduite (comme pour toute autre méthode pour évaluer le biais de publication)
 - Peut créer des faux positives (dire qu'il y a du biais mais dans la réalité il n y a pas)
 - Tests statistiques (e.g. le test Egger)
 - L' hypothèse nulle: pas de biais de publication
 - L' hypothèse alternative: il y a du biais de publication

Le biais d'intérêt dans la méta- analyse

- Le plus grand risque pour une méta-analyse est la subjectivité des auteurs due aux intérêts:
 - financière (auteurs qui sont payés pour produire un résultat)
 - politique (d'acheter ou non des médicaments chers – dans tout le pays)
 - préférence personnelle
- Les auteurs vont choisir seulement les études qui soutiennent leur intérêt
- Très difficile d'identifier

Les étapes d'une méta- analyse

1. Rédaction du question auquel l'étude va répondre
2. La recherche des études PICO + type d'étude
3. La sélection des études en fonction de:
 - Critères d'inclusion et d'exclusion
 - Type d'étude
 - Qualité d'étude
4. Choisir la
 - taille de l' effet (la mesure commune)
 - type d' analyse
5. Calculer la taille de l' effet

Types de méta- analyse

- **En fonction de:**
 - Source des données:
 - Méthode statistique
- **Source des données:**
 - Les données individuelles des participants (IPD)
 - Nécessite les bases des données des études
 - difficile a les obtenir
 - Les données d'ensemble (le résultat final de l'étude)
 - Plus facile a obtenir
 - Les plus utilisées
 - Combinées (les deux méthodes)

Types de méta- analyse

- **Méthode statistique:**
 - **Model à effets fixes**
 - Considère que toutes les études dans l'analyse proviennent depuis la mémé population
 - cette condition n'est pas réaliste, parce que il y a une grande hétérogénéité due a: différences entre les études du point de vue
 - des traitements
 - facteurs de risque
 - **Model à effets aléatoires**
 - Considère que toutes les études dans l'analyse proviennent depuis des populations différentes
 - Pour des études hétérogènes
 - **Model d'effets de qualité**

Types de méta- analyse

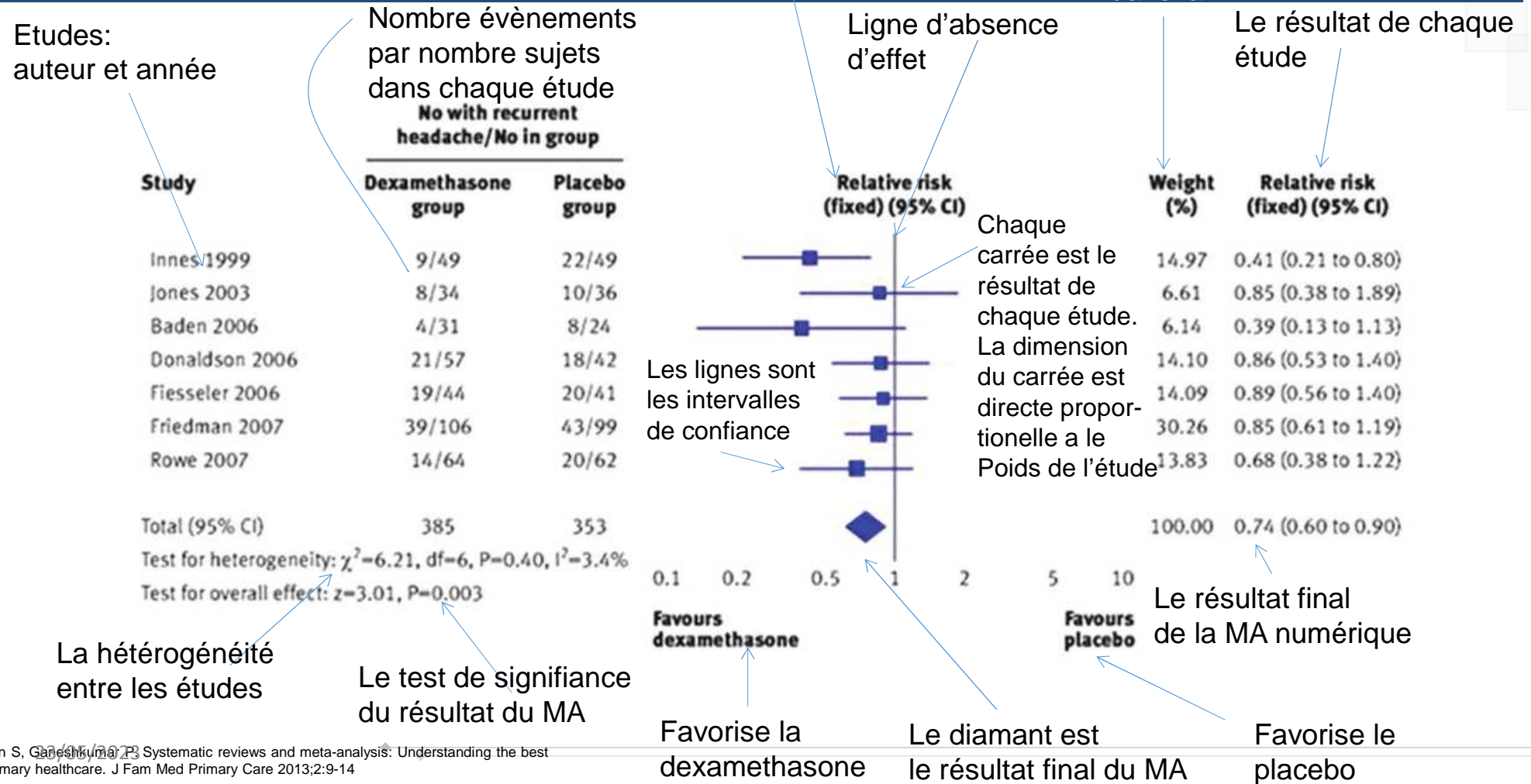
- **Méthode statistique (cont.):**
 - Model d'*effets de qualité*
 - Utilise une variable qui fait une pondération en fonction de la qualité méthodologique d'une étude

Le résultat d'une méta- analyse

- **Le graphique forêt (forest plot)**
 - Montre
 - les résultats des plusieurs études (carrées) avec l' intervalle de confiance (numérique et graphique)
 - La dimension du carrée est directe proportionnelle a le poids (l' importance) de chaque étude dans le résultat final de la méta-analyse (MA)
 - Le résultat final (diamant) - la synthèse des toutes les études, avec l'intervalle de confiance
 - Le test de signifiante du résultat final
 - L' évaluation de la hétérogénéité (diversité) des études

Le résultat d'une méta- analyse

Le graphique forêt (forest plot)



Le résultat d'une méta- analyse

L' évaluation de la hétérogénéité (diversité) des études

- **le graphique forest** (en anglais – forest plot) peut être utilisé
 - si les lignes correspondant aux intervalles de confiance se superposent, l'homogénéité des résultats est suggérée
 - sinon l'hétérogénéité des résultats est suggérée.
- **l'indice d'incohérence I^2** peut être utilisé pour évaluer le degré d'hétérogénéité entre les études,
 - Il n'existe pas de plages de délimitation claires, voir quelque guidance:
 - valeurs proches de 0% → faible hétérogénéité
 - des valeurs proches de 100% → hétérogénéité élevée.
 - 0% - 40% - hétérogénéité probablement sans importance
 - 30% - 60% - peut suggérer une hétérogénéité modérée
 - 50% - 90% - peut suggérer une hétérogénéité importante
 - 75% - 100% - peut suggérer une hétérogénéité très importante

Le résultat d'une méta- analyse

L' évaluation de la hétérogénéité (diversité) des études (cont.)

- **Le test statistique pour l'hétérogénéité**

- doit être interprété avec prudence, car le nombre d'études dans les méta-analyses est habituellement faible et donc la force d'essai est faible.
- Par conséquent, au lieu du seuil de signification statistique de 0,05, le seuil de signification de 0,10 peut être utilisé.
- L' hypothèse nulle: pas de hétérogénéité
- L' hypothèse alternative: il y a du hétérogénéité

Les rapports narratifs et les rapports systématiques

- Sont des études des études
- Essaient de répondre a des questions très précis
- **Les caractéristiques des rapports narratifs**
 - Cree par des experts dans un domaine clinique/de recherche
 - **Sans analyse statistique**
 - Evaluation subjective
 - de la qualité des études dans l'analyse
 - du résultat final (ex. quel entre deux traitements est le meilleur)
 - Structure flexible
 - Prends quelque mois a écrire

Les rapports narratifs et les rapports systématiques

- **Les caractéristiques des rapports systématiques**

- Cree par groupes des experts dans un domaine clinique/de recherche
- Sans ou avec analyse statistique (méta-analyse)
- Essaye une évaluation plus objective
 - de la qualité des études dans l'analyse
 - du résultat final (ex. quel entre deux traitements est le meilleur)
- Structure moins flexible
- Prends quelque mois jusqu'à a un année a écrire
- Qualité méthodologique supérieure a le rapport narratif
 - Recherche exhaustive des articles
 - Chaque étape est documentée
 - Au moins deux auteurs vérifient chaque opération pour diminuer les erreurs possibles. Si ils ne sont pas d'accord, le troisième va décider.

Les étapes d'un rapport systématique

- **Réalisation du question** auquel l'étude va répondre
- **La recherche des études PICO + type d'étude – caractéristiques:**
 - La recherche de toute la littérature publiée et non publiée!
 - Dans plusieurs bases des données (BD):
 - Pubmed (Medline) et Embase – les plus grandes BD bibliographiques médicales
 - CENTRAL
 - Base des données des essais randomisés contrôlés maintenu par Cochrane (700000)
 - Cancerlit – BD oncologique
 - Fitobase – BD plantes
 - LILACS – BD bibliographique d'Amérique Latine
 - ...
 - La stratégie de recherche (les mots clés)
 - sont parfois très longues (1/2 pages),
 - créées par des experts dans l'information
 - conçues spécialement pour différentes BD
 - Toutes les références des articles identifiées sont utilisées pour trouver d'autres articles

Les étapes d'un rapport systématique

- **La recherche des études PICO + type d'étude (cont.) – caractéristiques:**
 - Dans des livres sur le sujet
 - Dans des BD des essais randomisés contrôlés
 - En demandant les résultats des études à des compagnies pharmaceutiques
 - En demandant à des collègues s'il ne savent pas d'autres études publiées ou non publiées
 - Dans la littérature grise:
 - Dans des résumés des conférences
 - Thèses de masterat / doctorat
- **La sélection des études – caractéristiques:**
 - **La sélection des études en fonction de:**
 - Type d'étude
 - Critères d'inclusion d'exclusion
 - Pour les sélectionner au moins deux auteurs vérifient chaque article pour diminuer les erreurs possibles. Si ils ne sont pas d'accord, le troisième va décider.

Les étapes d'un rapport systématique

- **L'évaluation de la qualité méthodologique de chaque article – caractéristiques:**
 - en utilisant des instruments de validation de la qualité des articles
 - Pour évaluer de essais randomisée contrôlée
 - The [Cochrane Collaboration's tool](#) for assessing risk of bias
 - Pour des études observationnels
 - Cas - témoin: [Newcastle Ottawa Score](#)
 - Cohorte: [Newcastle Ottawa Score](#)
 - Transversale (cross sectional en anglais): - [Joanna Briggs Institute](#)
 - Pour des études diagnostiques
 - [QUADAS-2](#), modifiée par Cochrane
 - au moins deux auteurs vérifient chaque article pour diminuer les erreurs possibles. Si ils ne sont pas d'accord, le troisième va décider.
- **L'introduction/extraction des données de chaque étude dans une base de données – caractéristiques:**
 - deux auteurs introduit les données pour diminuer les erreurs possibles. Si il y a de erreurs/ différences elle seront corrigées en vérifiant l' article original
- **La synthèse qualitative des résultats**
- Si c'est possible - choisir la
 - taille de l' effet (la mesure commune)
 - type d' analyse
- Calculer la taille de l' effet en utilisant la méta-analyse

La meilleure base des données des rapports systématiques

- Dans le domaine médical est: Cochrane Collaboration – www.cochrane.org
 - Accessible dans notre réseau
 - >5000 rapports systematiques
 - 500 rapports systematiques nouveau dans chaque annee
 - 500 rapports systematiques mise au jour dans chaque annee
 - Dans CENTRAL (une sou base des donnees) 670 000 essais randomisees controlees

Exemple évaluation de qualité - des études observationnelles

- Dans le chapitre Résultats – tableau avec la liste des études, chacun avec ces caractéristiques. Au final et la colonne NOS – Newcastle Ottawa Scale – le score d'évaluation de la qualité de chaque article (ici utile pour un rapport systématique des études observationnelles). **Ce n'est pas recommandée d'utiliser seulement le score final NOS!!!!, on doit présenter chaque caractéristique méthodologique du score – voir diapo suivant**

Table 1 Baseline characteristics of included studies

Study	Country	Study center	Recruiting window	Control disease	ITC number (%)	Age (years)	Female (%)	NOS
Dobyns et al, ²⁷ 1974	America	Multicenter	1946–1968	TA, unclassified	50 (0.43)	NR	NR	7
Kunjumohamed et al, ²⁸ 2015	Oman	Single center	2007–2013	TA, TMG	23 (32.39)	17–76	59 (83.1)	7
Linos et al, ²⁹ 1997	Greece	Single center	1982–1991	TNG, TN	27 (6.75)	39	338 (84.5)	5
Mittenforn and McHenry, ³⁰ 2001	America	Single center	1990–1998	Thyroiditis, TMG	6 (11.11)	42	44 (80)	7
Ocak et al, ³¹ 2014	Turkey	NR	2005–2010	TMG, UTG	13 (7.34)	45.9	134 (75.7)	5
Pradeep et al, ³² 2007	India	Single center	1990–2005	TMG	19 (5.85)	39.86	249 (76.7)	7
Ruggieri et al, ³³ 1999	Italy	Single center	1994–1999	TMG, autonomous nodule	6 (7.32)	52	60 (73)	7
Terzioglu et al, ³⁴ 1993	Italy	Single center	1986–1991	TNG, TA	8 (5.80)	43.1	NR	5
Wahl et al, ³⁵ 1982	Germany	Multicenter	1962–1979	TMG, UTG	18 (2.56)	NR	NR	7
Zanella et al, ³⁶ 2001	Italy	Single center	NR (20 years)	TMG, TA	12 (6.06)	53.5	148 (73.2)	8
Quérat et al, ³⁷ 2015	France	Single center	2004–2012	TMG, amiodarone	25 (12.50)	55.7	33 (80.5)	7

Abbreviations: ITC, incidental thyroid carcinoma; NOS, Newcastle–Ottawa scale; TA, toxic adenoma; TMG, toxic multinodular goiter; TNG, toxic nodular goiter; TN, toxic nodule; UTG, toxic uninodular goiter; NR, not reported.

Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong JS, Ren K, Jiang Y, Sun X, Tian H, Li S. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Manag Res.* 2018 May 21;10:1201-1207. doi <https://doi.org/10.2147/CMAR.S164210>

Exemple évaluation de qualité - des études observationnelles

- Dans le chapitre Résultats – tableau avec Newcastle Ottawa Scale – le score évalué pour chaque caractéristique méthodologique - d' évaluation de la qualité de chaque article (ici utile pour un rapport systématique des études observationnelles). **La variante recommandée!**

Informations pour évaluer la qualité des études observationnelles (Essentiel!):

https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_13/13_5_2_guidance_and_resources_available_to_support_review.htm

Study Number	First Author	Case Definition Adequate	Representativeness of Cases	Selection of Controls	Definition of Controls	Comparability [†]	Ascertainment of Exposure	Same Ascertainment Method	Nonresponse Rate	Total
1	Ha ⁹	*	*	*	*	*	*	*	*	8
2	Flinkkilä ³⁶	*	*	*	*	*	*	*	*	7
3	Katthagen ³⁴	*	*	*	*	**	*	*	*	9
4	Lim ³¹	*	*	*	*	**	*	*	*	9
5	Sarris ³²	*	*	*	*	**	*	*	*	9
6	Watters ¹³	*	*	*	*	*	*	*	*	8
7	Birkedal ¹⁴	*	*	*	*	*	*	*	*	8
8	Gabrion ²¹	*	*	*	*	**	*	*	*	9
10	Celli ²²	*	*	*	*	*	*	*	*	8
11	Chemama ¹⁰	*	*	*	*	*	*	*	*	7
12	Contreras-Joya ¹¹	*	*	*	*	*	*	*	*	7
13	Egol ³⁵	*	*	*	*	*	*	*	*	7
14	Forthman ¹⁶	*	*	*	*	**	*	*	*	9
15	Holmenschlager ²³	*	*	*	*	**	*	*	*	8
16	Dotzis ²⁴	*	*	*	*	**	*	*	*	8
18	Moro ²⁹	*	*	*	*	**	*	*	*	8
19	Winter ¹²	*	*	*	*	*	*	*	*	7
20	Ring ¹⁷	*	*	*	*	**	*	*	*	9
21	Zhao ³⁸	*	*	*	*	*	*	*	*	5
22	Ricón ³³	*	*	*	*	**	*	*	*	9
26	Doomberg ¹⁹	*	*	*	*	**	*	*	*	9
27	Popovic ²⁵	*	*	*	*	*	*	*	*	7
28	Harrington ²⁸	*	*	*	*	**	*	*	*	9
29	Moghaddam ²	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Kachooei, Amir & Baradaran, Aslan & Ebrahimzadeh, Mohammad & Dijk, van, Niek & Chen, Neal. (2017). The Rate of Radial Head Prosthesis Removal or Revision: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Hand Surgery. 43. 10.1016/j.jhsa.2017.08.031.

La Médecine Basée sur Evidences

- L'Evidence (la preuve)
 - Une information scientifique trouvée dans une étude médicale.
- Elle cherche à s'approcher de la vérité
- Le problème du rapprochement de la vérité
 - exemple
 - bêta-bloquant et l'insuffisance cardiaque
 - Nouveaux-nés couchés sur le ventre
 - facteurs:
 - Le type de l'étude
 - La validité (l'absence des erreurs)

Les types des études

- *L'Opinion d'un expert sans étude*

c'est pas un étude – pas d'évidences

- *Etudes in silico (sur ordinateur)*

- *Etudes in vitro (dans laboratoire)*

- *Etudes sur des animaux*

- *Les Cas*

- *Séries de cases*

- *Etudes transversales*

- *Etudes cas témoin/ rétrospectives*

- *Etudes de cohorte prospectives*

- *Essais randomisés contrôlée*

- *Rapport narratif (classique)*

- *Rapport systématique*

- *Rapport systématique*

+/- méta-analyse

- *Les guides – synthèse hétérogène des informations*

- *L'Analyse commenté – résumées des articles*

Etudes
observationnels ou
expérimentales
Difficile d'extrapoler
sur les humains

*Etudes
observationnels*

Etude expérimental

Littérature
primaire
(études
originaux)

Littérature
secondaire
(études des
études)

La hiérarchie des évidences

Problématique de la hiérarchie des évidences:

- Différents types des études (articles) médicales, même parfaitement réalisés, donc sans d'erreurs systématiques – sans biais (des études valides) peuvent être plus ou moins proche de la vérité.
- Il est essentiel que le médecin, clinicien ou chercheur de savoir quelle est la hiérarchie des types d'études pour savoir quelles études à lire.
- Le nom **pyramide des évidences** est aussi utilisé pour identifier la hiérarchie des évidences
 - Les meilleures études se retrouvent en **haut dans la pyramide**

La hiérarchie des évidences

Problématique de la hiérarchie des évidences:

- Si on **cherche dans une base de données** bibliographique des études
 - (telles que Pubmed (Medline), Embase, Scopus) des études sur un sujet particulier,
 - vous ne devez pas lire toutes l'études trouves dans la liste des résultats obtenus.
 - Parmi les études obtenues à partir de la recherche, **nous choisissons de lire en premier lieu les études les plus proches de la vérité** (les études les plus haut dans a hiérarchie/pyramide des évidences)
 - Seulement si nous ne trouvons pas ce type d'études, nous devons lire des études qui ne sont pas assez proche de la vérité.
 - Aussi, si les études qui sont proche à la vérité, et ne sont pas valides (ont des erreurs), on doit lire des études qui sont plus éloignées de la vérité, mais qui n'ont pas des erreurs.

La hiérarchie des évidences

Problématique de la hiérarchie des évidences:

- **Plus un étude est proche a la vérité**, nous disons que l'étude se situe **plus haut dans la hiérarchie des évidences**.
- La hiérarchie des évidences peut être **numérote de 1 a 5**,
 - éventuel avec sou classifications (type 1a, 1b).
- Dans cette hiérarchie
 - **1** représente les études **plus proche à la vérité**
 - le 5 représente les plus éloignes.

En fait, **il n y a pas une hiérarchie unique**.

- **Il y a une hiérarchie** des types d'études **pour chaque type de question clinique**.
- Ainsi, il y a la hiérarchie des types d'études
 - thérapeutiques,
 - pronostiques
 - diagnostiques.
 - ...
- Bien sûr, il existe d'autres types d'études avec des hiérarchies associés.

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Les études in silico (modélisation) sur l'ordinateur**
 - n'ont aucune preuve que elle marchent.
 - sont des simplifications de la réalité
 - peut accélérer les découvertes dans les études
 - en laboratoire
 - sur les animaux
 - sur les être humains
 - **Aidez la recherche en utilisant une économiseur d'écran (médicaments pour SIDA, malarie, cancer...)**
 - www.worldcommunitygrid.org
- **Les études in vitro (dans laboratoire)**
 - Sont supérieures a les études in silico
 - Toutes les lois physiques/chimiques sont réels, et s'appliquent
 - Inférieures a les études sur des être vivants
 - Sont des simplifications des modèles biologiques

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Les études sur des animaux**

- Sont supérieures a les études in vitro
 - La biologie est plus complexe que la simulation dans le laboratoire
- Sont inférieures a les études sur des êtres humaines
 - Les gènes, dimensions, ... sont différentes entre les espèces
 - Ce qui marche sur le souris ne marche pas toujours sur l'homme

- **L'opinion des experts sans étude clinique comme preuve.**

- Est une synthèse des information physiopathologiques qui étant une simplification de la physiologie ne va pas nécessairement marchée sur l'homme

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Les études de cas**

- Supérieures a les opinion des experts/ études sur les animaux,
 - Parce que sont des observation sur l' homme
 - tient compte de la biologie, physiologie, physiopathologie humaine
- Inferieures a les séries des cases
 - La méthodologie de chaque étude de cas est différente,
 - Est difficile de synthétiser des information depuis plusieurs études de cas
 - Le nombre des observations est très réduit
 - Ce qu' on observe peut être due a la chance

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Des séries des cas**
 - Supérieures a des études des cas
 - Ils utilisent la même méthodologie de recherche pour toutes les cas
 - Inferieures a les études comparatifs (cas témoins, cohorte, ...)
 - Ils ne sont pas analytiques

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Les études cas – témoin ou rétrospectifs**
 - Supérieures a des études séries de cas
 - Ils sont analytiques
 - Inferieures a les études prospectives (cohorte, essai randomisée contrôlée)
 - Ils sont rétrospectifs
 - Le chercheur
 - observe la présence et l'absence de la maladie/aspect d'intérêt
 - n'observe pas ce qui a été dans le passée (facteurs de risque)
 - La mémoire des patients n' est pas parfaite
 - parfois les malades retient mieux les facteurs de risque en rapport a les sujets sains
 - Les feuilles d' observations ne contient pas toutes l' informations
 -

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Les études de cohorte prospectif, expose-non expose prospectif**
 - Supérieures a des études séries de cas
 - Ils sont prospectifs
 - Le chercheur
 - observe la présence ou l'apparition de la maladie/ aspect d'intérêt
 - observe aussi le facteur de risque
 - Inferieures a les études de type essai randomisée contrôlée
 - Ne peuvent pas égaliser les groupes comparées pour des facteurs de risque non connues

L'explication de la hiérarchie des évidences

- **Les études de type essai randomisée contrôlée**
 - Supérieures a des études de cohorte prospective
 - peuvent égaliser les groupes comparées pour des facteurs de risque non connues
 - En utilisant:
 - La randomisation
 - L' allocation cachée
 - L' analyse intention a traitée
 - Inferieures aux études de type rapport systématique des essaies randomisées contrôlées
 - Les rapport systématiques contiennent plus d' informations en synthétisant plusieurs essaies randomises contrôlées, vérifiées pour la présence des erreurs.

La hiérarchie des évidences

*Les **études thérapeutiques**/des effets secondaires / d'étiologie et de la prévention*

- **1: rapports systématiques des essais contrôlés randomisés**
- **1b: essais contrôlés randomisés** avec des intervalles de confiance étroits
- **2: rapports systématique des études de cohorte**
- **2b: études de cohorte** (y compris essais contrôlés randomisés de faible qualité (par exemple, le suivi en dessous de 80%))
- **3a: rapports systématiques des études cas-témoins**
- **3b: études cas-témoins**
- **4: séries des cases** (ou études de cohorte ou cas-témoin de qualité médiocre)
- **5: avis d'expert** sans évaluation critique explicite ou fondée sur la physiologie, ou fondé sur la recherche fondamentale, ou fondée sur certains principes

Meilleures études



La hiérarchie des évidences

Les *études pronostiques*

- **1a: rapports systématiques des études de cohorte**
- **1b: des études de cohorte** avec suivi de plus de 80%
- **2a: rapports systématiques des études de cohorte rétrospective (études cas-témoins)**, ou des groupes témoins non traités des essais contrôlés randomisés
- **2b: études de cohorte rétrospective (études cas-témoins)**, ou des groupes témoins non traités des essais contrôlés randomisés
- **4: séries des cases** (ou études de cohorte ou cas-témoin de qualité médiocre)
- **5: avis d'expert** sans évaluation critique explicite ou fondée sur la physiologie, ou fondé sur la recherche fondamentale, ou fondée sur certains principes

Meilleures études



La hiérarchie des évidences

Des études de *diagnostique*

1a: rapports systématique des études diagnostiques de niveau 1b

Meilleures études

1b: Comparaison indépendants, en utilisant la **méthode aveugle**, sur un **group approprié de patients consécutifs**, qui a été appliqué aussi le test de référence et le nouveau test

2a: rapports systématique des études de diagnostic de niveau 2b

2b: l'une des situations suivantes:

- **Comparaison** à l'aide de la **méthode aveugle** ou une comparaison objective
- Étude d'un **groupe** des patients **non consécutifs**, ou un nombre restreint de sujets, ou les deux, mais dans lequel sur tous les sujets ils ont appliqués aussi le test de référence que le nouveau test diagnostique

3b: Comparaison indépendant, a l'aide de la **méthode aveugle**, d'un **group approprié de patients**, mais le test de référence n'a pas été appliqué à tous les sujets

4: l'une des situations suivantes:

- **Comparaison** à l'aide d'un test de référence qui n'était pas objectif, ou la méthode aveugle n'a pas été utilisée, ou la comparaison n'a pas été faite de façon indépendante
- Étude d'un **group inappropriée de patients**

5: avis d'expert sans évaluation critique explicite ou fondée sur la physiologie, ou fondé sur la recherche fondamentale, ou fondée sur certains principes



La chois des évidences

- Entre un étude correcte et un étude avec des erreurs :)
- Entre deux études correctes
 - De type différent
 - => on chois l' étude qui est plus bon dans l' hiérarchie de l' évidence
 - Du même type
 - => on chois l' étude avec la meilleure précision (intervalle de confiance plus étroit)
- La problème de la validité

Les étapes d' EBM

1. Formuler la question
2. Essayer de répondre
3. Chercher l'information
4. L' évaluation critique de l'information (la validité)
5. Appliquer l'information
6. L' évaluation de l'effet,

Question cliniques précises

- Formulées pour faciliter le retrouver des réponses
- Quatre components (voir le cours 1)
 - **P** – le patient, sa problème
(ex. La maladie, les complications, le cadre)
 - **I** – l'intervention (ex. trait 1, diag 1)
 - **C** – l'intervention a comparer (si on est intéressée)
(ex. trait 2, diag 2)
 - **O** – l'objective désirée, (outcome) (ex. Prévention du décès, complications, effets secondaires, Se, VPP, ARR)

L' évaluation critique de l' étude

- Relevance
 - Signifie si les résultats d'une étude sont applicables a les patients
- Validité
 - Représente l'absence des erreurs systématiques, et une méthodologie de recherche qui satisfait les critères des validité
- Précision
 - Est montrée par la largeur des intervalles de confiance.
 - (plus un intervalle est petit – plus la précision est grande)

Est ce que les résultats sont applicables au nôtres patients? (relevance)(thérapie)

- Est ce que notre patient est trop différent de l' échantillon étudiée dans l' étude que les résultats de l' étude ne va pas marche pour lui?
 - Situations possibles:
 - Des maladies coexistent qui ne n'indique pas un traitement
 - Pharmacogénétique différente
- Est ce que le traitement est faisable dans notre situation?
- Quelles sont les bénéfices et les risques possibles?
- Quelles sont les valeurs et les attentes de notre patient?

L'évaluation de la validité des essais randomisés contrôlés RCT

● Critères essentielles

- Les sujets ont été attribués au traitement au hasard (aléatoire/**randomise**)?
- L'attribution a été **masquée** („*allocation concealed*") ?
 - Le chercheur qui assigne le traitement à un patient ne sait pas dans quel groupe le patient va être alloué
- Les sujets ont été suivis („*followed*") une période suffisamment longue de temps?
- Est-ce qu'un nombre suffisamment grand des sujets ont resté dans l'étude pour une analyse sans erreurs? (*le taux de perte de vue < 20%*)
- Tous les patients ont été analysés dans les groupes dans lesquels ils ont été attribués (**analyse** de type "**Intention à traiter**" („*intention to treat analysis*") ? (*dans une étude de supériorité*) – chaque patient est analysé dans le groupe dans lequel le patient a été randomisé (même si le patient ne suit pas le protocole, ou ne prend pas le traitement)
- L'essai a été **contrôlé**? (avec placebo/ autre intervention)

L' évaluation de la validité des essais randomisés contrôlés RCT

- **Critères secondaires**
 - **Les deux groupes sont comparable?**
 - L' efficacité de la randomisation
 - La méthode aveugle a été utilisée pour les patients/investigateurs?
 - Si l' étude est négative, la puissance de l' étude est suffisamment importante?
- **Indicateurs: ARR, RR, OR, RRR, NNT, avec CI 95%**
- : <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>
- : <http://www.cche.net/>

L' évaluation de la validité des **études pronostiqués**

- **Critères essentielles**

- L'Echantillon a été **représentatif**?
- L'Echantillon est **clairement défini**? (*critères d'inclusion, d'exclusion*)
- Les sujets sont dans un **stade bien défini** de la maladie?
- Dans les études de **cohorte**, les patients ont été **identifiés avant l'apparition des résultats** d'intérêt?
- Les sujets ont été **suivis („followed”)** une **période suffisamment longue** de temps?
- Est ce que un nombre suffisamment grand des sujets ont restée dans l'étude pour un analyse sans erreurs? (le taux de **perte de vue** < **20%**)

L' évaluation de la validité **des études pronostiqués**

- Critères secondaires
 - **Les résultats ont été évalués avec la méthode en aveugle?**
 - Les critères pour les résultats sont objectifs?
 - Est ce que dans l' étude les facteurs pronostiques importants ont été ajustées?
 - **Indicateurs: RR, OR, RD; % de survie, médiane de survie, courbes de survie avec CI 95%**

L' évaluation de la validité **des études diagnostiques**

- **Critères essentielles**

- Le test standard / de **référence** est **acceptable**?
- Le nouveau test et le test standard ont été évaluées d'une manière **Indépendente** ? (*des investigateurs différents ont évaluées les 2 tests*)
- Ils ont utilise la méthode en **aveugle**?
- Le test a été évaluée sur un **group** des patients **acceptable**? (soit un **échantillon représentatif**, soit une **série consécutive des cas**, parce que comme ca on peut avoir dans l' échantillon des sujets sans la maladie, avec un maladie au stade initial, ou dans un stade plus un moins avancée, avec ou sans traitement, ou avec des autres maladies avec lesquelles on peut les confondre)

L'évaluation de la validité des études diagnostiques

- **Critères secondaires**

- Le test standard a été appliqué sans tenir compte du résultat du nouveau test?
- La méthode de travail avec le nouveau test ont été décrites dans suffisamment de détail pour permettre la réplication du test?
- : **Se, Sp, LR+, LR-, VPP, VPN, avec CI 95%**

L' évaluation de la validité des rapports systématiques et méta-analysés

- Dans le chapitre Méthodes:
 - **La stratégie de recherche**
 - De **haute qualité** (avec opérateurs logiques OU, AND, avec synonymes, singulier, pluriel, abréviations, concepts MeSH)
 - Dans **au moins 2 grandes bases des données** bibliographiques (Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane, WHO (OMS) pour des essais randomisés, Clinical trials.gov)
 - Les **critères d'inclusion/exclusion** des études précisées
 - **L' évaluation de la validité des essais**
 - **Avec des outils validés** (pas nécessairement les suivantes)
 - Cochrane risk of bias tool – pour essais randomisés contrôlés
 - Newcastle Ottawa scale pour études pronostiques de type cas-témoin, ou cohorte; ou celui de Joanna Briggs Institute pour les études transversales (cross-sectional – en anglais)
 - QUADAS 2 (revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies) – pour études diagnostiques
 - La sélection, évaluation de la validité, et l'extraction des données doit être faite par **au moins 2 chercheurs**

Merci pour votre attention!

