

Lecture critique d'articles

Cafés de la Doc
Marine GIARD

- Objectifs de la LCA
- Préalable : notions d'épidémiologie
- Choix des articles
- Analyser la forme
 - Structure IMRAD
 - Références
 - Titre
 - Résumé
- Identifier : de quoi s'agit-il ?
 - Objet
 - Question
- Critiquer la méthodologie
 - Population
 - Type de population et lieu
 - Critères de jugement
 - Comparaisons
 - Effectif
 - Design de l'étude
 - Analyses
 - Stratégie d'analyse
 - Tests statistiques
 - Types de tests
 - Intervalle de confiance
 - Limites des analyses par sous-groupes et analyses intermédiaires
 - Perdus de vue
 - Règles d'éthique
- Analyser les résultats
 - Présentation des résultats
 - Tableaux et figures
 - Indices de dispersion
 - Interprétation des résultats
 - Signification statistique
 - Réponse à la question posée
- Critiquer la discussion et la conclusion
 - Biais et facteurs de confusion
 - Structure et logique de la discussion
 - Impact clinique
 - Pertinence clinique
 - Applications potentielles
- La LCA en pratique

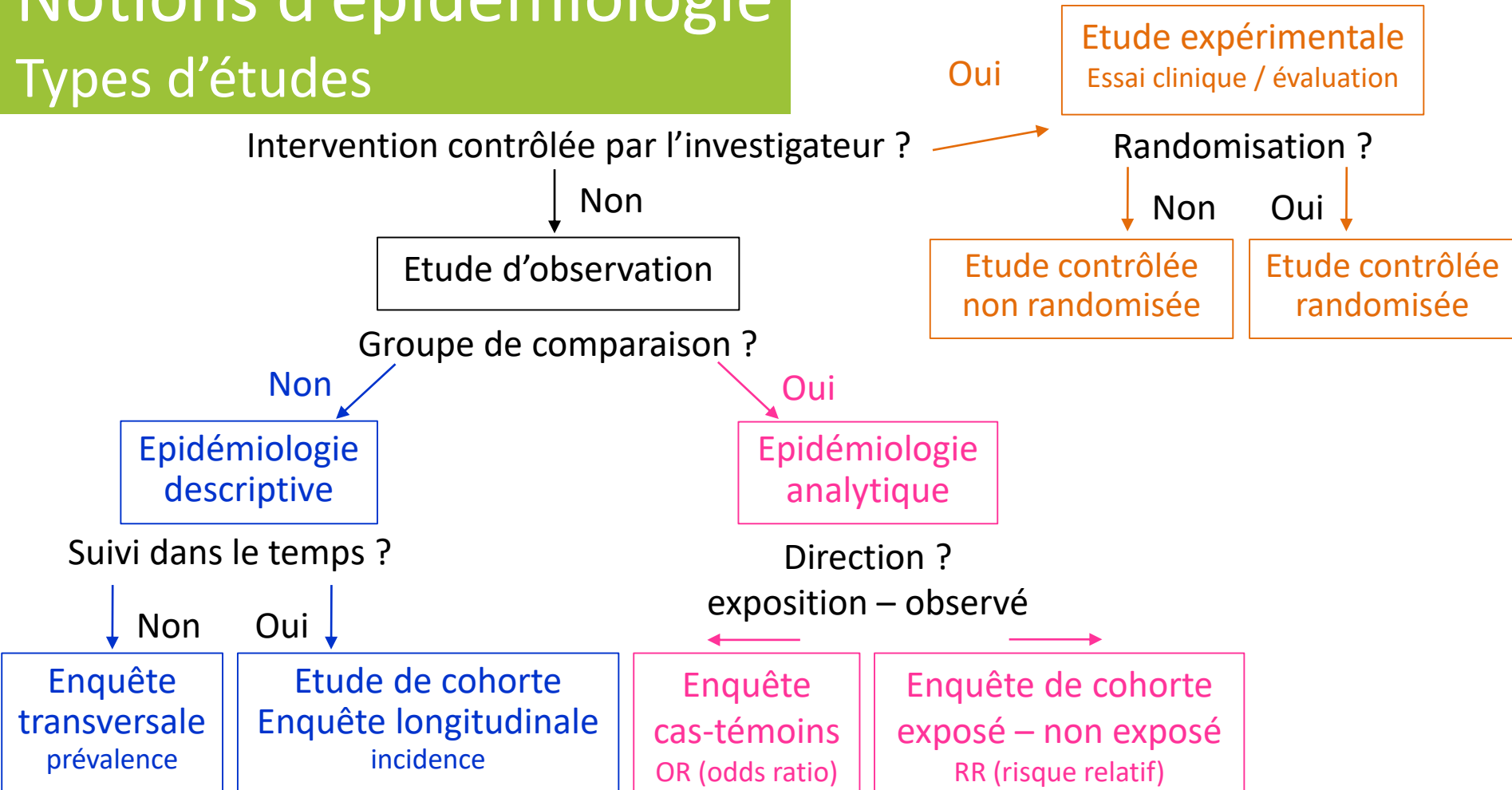


Comment lire un article scientifique pour les infirmières - types d'articles scientifiques

- Identifier les **informations réellement crédibles et utiles** pour la pratique médicale
(diagnostic, pronostic, prescription, prévention, dépistage, information)
- Identifier qu'une information est une **réponse à une question pertinente** pour la pratique
→ stratégie de **lecture systématique, globale et standardisée** de la littérature scientifique

Notions d'épidémiologie

Types d'études



« Nous confirmons l'efficacité de l'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine (un antibiotique) dans le traitement du Covid-19 », écrivent Didier Raoult et son équipe. Mais nombre de spécialistes ont fait valoir samedi qu'il était impossible de tirer cette conclusion sur la seule base de cette étude, qui n'a pas été publiée à ce stade dans une revue scientifique, en raison de la manière dont elle est élaborée.

Leur principal reproche : l'étude ne comprend pas de groupe-contrôle (c'est-à-dire des patients à qui l'on n'administre pas le traitement étudié), et il est donc impossible d'établir une comparaison pour déterminer si c'est bien le traitement qui est à l'origine de l'amélioration.

Le Monde

Notions d'épidémiologie

Types d'études . Cas-témoins ou cohorte

	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	$I_e = [a/(a+b)]$
Non exposés	c	d	$I_{ne} = [c/(c+d)]$
	$C_m = [a/(a+c)]$	$C_{nm} = [b/(b+d)]$	$RR = I_e / I_{ne}$ $OR = ad / bc$

Cas-témoins

Cohorte →

	Avantages	Inconvénients
Cas-témoins	<ul style="list-style-type: none"> - Indiqué pour maladies rares ou à latence longue - Relativement rapide - Taille de l'échantillon restreinte - Etude de plusieurs expositions - Permet de générer des hypothèses 	<ul style="list-style-type: none"> - Repose sur la mémoire ou les dossiers car rétrospective - Groupe témoin approprié difficile à obtenir - Contrôle des facteurs de confusion incomplet - Etude d'un seul évènement
Cohorte	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure directe de l'incidence - Séquence chronologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Taille de l'échantillon importante - Suivi long - Coût élevé - Perdus de vue - Inadapté pour maladies rares

Notions d'épidémiologie

Mesures d'associations

- **RR et OR**

- Mesure la **force de l'association**
- RR = risque relatif = rapport de taux d'incidence
- OR = rapport de cotes

- **Interprétation**

- **Par rapport à 1**

- = 1

l'exposition n'affecte pas les chances d'occurrence du résultat

- > 1

l'exposition est associée à des chances plus élevées d'occurrence du résultat

- < 1

l'exposition est associée à des chances plus faibles d'occurrence du résultat

- **Avec intervalle de confiance**

- IC 95% comprend 1 résultat non significatif
- IC 95% ne comprend pas 1 résultat significatif

Par exemple, une intervention éducative pour la dialyse péritonéale à domicile montre une réduction de 20 % du risque de réhospitalisation à 30 jours par rapport au traitement standard (donc RR : 0,80). La valeur de RR=0,80 n'est pas suffisant pour que le lecteur comprenne si le résultat d'une réduction de 20 % du risque de ré-hospitalisation du patient est réellement dû à l'intervention éducative ou s'il s'agit d'un hasard. Les données doivent être étayées par un intervalle de confiance et une valeur p.

L'IC à 95 % est de 0,70-0,95 : les données sont statistiquement significatives car les deux extrémités de l'intervalle sont inférieures à 1. Le résultat n'aurait pas été statistiquement significatif si l'IC était de 0,70 à 1,15, car l'intervalle est à la fois inférieur et supérieur à 1.

Risk factors for surgical site infection following cesarean delivery: A hospital-based case-control study

Sedina Atic Kvalvik¹ | Svein Rasmussen² | Heidi Frances Thornhill¹ | Elham Baghestan^{1,2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

²Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway

Correspondence

Sedina Atic Kvalvik, Department of Obstetrics and Gynecology, Haukeland University Hospital, Pb 1400, N-5021 Bergen, Norway.
Email: sedina.atic.kvalvik@helse-bergen.no

Abstract

Introduction: Cesarean section is the single most important risk factor for postpartum infection. Where the rest of the world shows increasing trends, the cesarean section rates are low in Norway and risk factors for infection after cesarean section may differ in high and low cesarean section settings. The goal of this study was to examine independent risk factors for surgical site infection after cesarean delivery in a setting of low cesarean section rates.

Material and methods: We conducted a hospital-based case-control study at Haukeland University Hospital. We included women who presented to our hospital with surgical site infection after cesarean section during the years 2014–2016 (n = 75). Controls were selected at a ratio of 2:1 (n = 148). Cases and controls were compared with respect to maternal and pregnancy characteristics using uni- and multivariable logistic regression models. Main outcome measures were anticipated risk factors for surgical site infection.

Results: The occurrence of surgical site infection was 0.4% and 5.4% after elective and emergency cesarean section, respectively. Compared to women without surgical site infection, women with surgical site infection were almost thrice more obese before pregnancy (OR 2.8, 95% CI 1.2–7.0), four times more likely to have preexisting psychiatric conditions (OR 4.4, 95% CI 1.1–17.6), and five times more likely to receive blood transfusion (OR 5.1, 95% CI 1.4–18.8). Signs of infection during labor was a marginally significant risk factor for surgical site infection (OR 2.0, 95% CI 1.0–5.4).

Conclusions: Emergency cesarean section was a significant risk factor for surgical site infection. Pregestational obesity, preexisting psychiatric conditions, and blood transfusion during or following delivery, were independent risk factors for surgical site infection. Signs of infection during labor was a marginally significant risk factor. Women with either of these risk factors should be carefully monitored and evaluated for signs of infection in the postpartum period.

Incidence des ISO après césarienne programmée ou en urgence : ne répond pas au design de l'étude

Calcul d'OR pour l'association entre ISO et obésité, troubles psychiatriques, transfusion sanguine, signes infectieux durant le travail

- Principes

- Comparaison de groupes contrôlé
- Groupes comparables randomisé
- Maintien de la comparaison initiale à l'aveugle

- Plusieurs design possibles

- En individuel ou en grappes
- En parallèle ou en cross over (permutations séquentielles)

- CONSORT Statement

- standardiser la manière de décrire un essai clinique contrôlé randomisé
- liste de 22 items
- le lecteur peut juger de la validité interne et externe de la RCT

- Objectif

- Processus formalisé, statistique
- Estimer l'effet global d'une intervention en augmentant la puissance statistique des tests
- Prend en compte les fluctuations d'échantillonnage

- Étapes

- Formulation de l'objectif principal
- Définition du critère de jugement
- Recueil des études disponibles
- Analyse qualitative
- Demande d'infos complémentaires
- Analyse quantitative
- Interprétation des résultats

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Généralisation des résultats- Diversité des patients et protocoles- Permet de savoir si les résultats diffèrent selon la nature de l'étude- Information disponible utilisée systématiquement vs subjectivité	<ul style="list-style-type: none">- Hétérogénéité des études- Conclusion négative peut masquer le bénéfice du traitement dans d'autres études- Processus rétrospectif- Sélection des articles à l'aveugle- Biais : de publication, liés à l'utilisation de bases de données, liés aux critères d'inclusion, lié au poids donné à chaque étude



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin



Review

Preoperative hair removal and surgical site infections: network meta-analysis of randomized controlled trials

A. Lefebvre^{a,*}, P. Saliou^b, J.C. Lucet^c, O. Mimos^d, O. Keita-Perse^e,
B. Grandbastien^f, F. Bruyère^{g,h}, P. Boisrenoultⁱ, D. Lepelletier^j, L.S. Aho-Glélé^a
on behalf of the French study group for the preoperative prevention of surgical
site infections[†]

^a Service d'épidémiologie et hygiène hospitalières, CHU de Dijon, France

^b Service de Santé Publique, Hygiène hospitalière, évaluation, CHU Brest, France

^c UHLIN – GH Bichat – Claude Bernard, HUPNVS, AP-HP, Paris, France

^d Service d'anesthésiologie-réanimation chirurgicale, CHU de Poitiers, France

^e Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

^f Service de gestion du risque infectieux, des vigilances et d'infectiologie, CHRU de Lille, France

^g Service d'urologie, CHRU de Tours, France

^h Université François Rabelais, Tours, France

[†] Service d'orthopédie, Hôpital A. Mignot, Le Chesnay, France

^j Unité de Gestion du Risque Infectieux (UGRI), Service de Bactériologie-Hygiène, CHU de Nantes, France

- **Synthèse de la littérature**

- **Etude écologique**

- Etude de la variation dans le temps et l'espace d'un indice de santé et comparaison de ces variations à celles d'un facteur incriminé
- Données **populationnelles**
- Calcul de la **corrélation** : géographique, temporelle
- Permet de générer des hypothèses
- *Ex* : relation entre consommation de PHA et prévalence du SARM

- **Evaluation médico-économique**

Notions d'épidémiologie

Types d'études . Guidelines

Table 3: Clinical Research Reporting Statements and Guidelines (according to study design)

Study design	Clinical research reporting statement/guideline
SRs and meta-analyses	PRISMA
Randomized Trials	CONSORT
Observational studies	STROBE
Qualitative research	SRQR COREQ
Case reports	CARE (Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development)
Study protocols	SPIRIT PRISMA-P
Diagnostic/Prognostic studies	STARD TRIPOD
Quality improvement studies	SQUIRE
Clinical practice guidelines	AGREE RIGHT CheckUp (Reporting Items for Updated Clinical Guidelines: Checklist for the Reporting of Updated Guidelines)

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, SRQR: Standards for reporting qualitative research, COREQ: Consolidated criteria for reporting qualitative research, SPIRIT: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, PRISMA-P: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocols, STARD: Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies, TRIPOD: Transparent reporting of a multivariable prediction model for the individual prognosis or diagnosis, SQUIRE: Standards for Quality Improvement Reporting Excellence, AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, RIGHT: Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care, SRs: Systematic reviews

- Choix des revues à comité de lecture qui apportent régulièrement de l'information utile pour sa pratique
- Impact factor

<i>Ex :</i>	ICHE	2
	JHI	8
	Lancet	40
	Lancet infectious diseases	25,5
- Privilégier
 - articles originaux
 - synthèses critiques de la littérature
- Attention aux preprint

THE LANCET



Infection Control & Hospital Epidemiology



This article has been withdrawn. [Click here for details](#)

 [Follow this preprint](#)

Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A 'Real-Life' Monocentric Retrospective Cohort Study of 30,423 COVID-19 Patients

 Matthieu Million, Sébastien Cortaredona, Léa Delorme,  Philippe Colson, Anthony Levasseur, Hervé Tissot-Dupont, Karim Bendamadji, Salima Lahouel, Bernard La Scola, Laurence Camoin-Jau, Florence Fenollar, Philippe Gautret, Philippe Parola, Jean-Christophe Lagier, Stéphanie Gentile, Philippe Brouqui, Didier Raoult

doi: <https://doi.org/10.1101/2023.04.03.23287649>

This article is a **preprint** and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should *not* be used to guide clinical practice.

Analyser la forme

Structure

	Section	Rôles et buts	Plan
I	Introduction PICO	Raisons de l'étude	Santé publique Clinique/physiopathologie Lacunes dans les connaissances
		Enoncer la question étudiée	Population Intervention/facteur étudié Comparateur Observé (outcome)
M	Méthodes SPLICA	Décrire ce qui a été fait Montrer que les résultats seront valides Permettre la réplication de l'étude	Schéma d'étude Population Lieux(x) Intervention(s) / facteur étudié Critère de jugement principal (CJP) / secondaires (CJS) Analyse
R	Résultats	Donner les éléments de réponse à la question	Description de l'échantillon étudié et date Résultats sur CJP Résultats sur CJS
a D	Discussion	Interpréter et critiquer les résultats Proposer une implication clinique	Résumé des principaux résultats Points forts et limites de l'étude Discussion de leur validité Généralisation et confrontation à la littérature Conclusion sur la question Implications de la conclusion

Analyser la forme

Titre

- **Principes**

- Cohérent avec le contenu
- Concision
- Précision
- Mots les plus informatifs au début (voire à la fin)
- Éviter jargon et abréviations

- **Caractéristiques**

- **Contenu : PICOS**
 - Population
 - Intervention (facteur étudié)
 - Comparaison (le cas échéant)
 - Outcome (ce qui est observé, résultat)
 - Schéma d'étude
- **Types (idem pour résumé)**
 - Indicatif : orientation générale du contenu de l'article
 - Informatif : fournit des éléments précis sur le contenu significatif de l'article
- **Forme**
 - Syntaxe souple
 - Attractif

Exemples

- Facteurs de risque environnementaux (**facteurs étudiés**) des Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (**outcome**) : une étude cas-témoins (**schéma d'étude**) de population en Languedoc-Roussillon, France (**population/lieu**)
=> **titre informatif**
- Les troubles (**outcome**) liés à l'usage de drogues illicites (**facteurs étudiés**) chez les conducteurs (**population**) par comparaison avec les étudiants (**comparaison**)
=> **titre indicatif car aucune des composantes n'est précise**

Problèmes liés aux résumés

- Le résumé n'inclut pas les principaux résultats de l'étude
- L'introduction ne décrit pas clairement l'importance de la recherche.
- La section sur les méthodes n'est pas assez détaillée ou est désorganisée et peu claire.
- La section sur les résultats contient des commentaires et des explications au lieu de se contenter de présenter les résultats.
- Les conclusions ne répondent pas à la question de recherche proposée par l'étude.

Analyser la forme

Références

- **Forme complète**

- **Auteurs** : nom, initiales du prénom, séparés par virgules. Si > 6 (voire 3) : mettre « et al. »
- **Titre** de la publication
- **Support** :
 - Revue : titre abrégé international (Index Medicus) Ex : N Engl J Med, JAMA
 - Livre : nom de l'éditeur et lieu de publication
- **Année** de publication
- **Volume et numéro** de publication
- Première et dernière **pages**

NB : Si l'article est dans un ouvrage collectif : réf de l'article et réf de l'ouvrage (auteurs et titre de l'ouvrage, nom de l'éditeur, lieu de publication)

- **Type de classement**

- **Numérique-séquentiel** (Vancouver)
 - Dans le texte : [numéro]
 - Liste à la fin de l'article: numéro par ordre d'apparition dans le texte
- **Auteur-année**
 - Dans le texte : [nom auteur, année]
 - Liste à la fin de l'article: par ordre alphabétique selon le nom de famille du premier auteur
- **Alphabétique-numérique**
 - Dans le texte : [numéro]
 - Liste à la fin de l'article: numéro par ordre alphabétique selon le nom de famille du premier auteur

Exemples

- **Article de revue** : Santen SA, Holt DB, Kemp JD, Hemphill RR. Burnout in medical students: examining the prevalence and associated factors. South Med J 2010; 103(8): 758-63.
- **Ouvrage** : Caplan LR. Posterior circulation disease: clinical findings, diagnosis and management. Cambridge, Mass: Blackwell Science, 1996: 555-556
- **Article dans un ouvrage collectif** : Goadsby PJ, Silberstein, SD, eds. Pathophysiology of migraine: a disease of the brain. In: Goadsby PJ, et al. Headache. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 1997: 5- 25.
- **Rapport** : Stoebner A, Lehmann M, Sancho-Garnier H. Evaluation d'une action de prévention du tabagisme en entreprise. Rapport février 1996

De quoi s'agit-il ?

Objet

Identifier l'objet = le grand cadre de l'étude

- **Évaluation**
 - procédure diagnostique
 - programme de dépistage / de prévention
 - traitement
- **Estimation** d'un pronostic
- **Enquête** épidémiologique

Exemple : estimation d'un pronostic

Cet objet s'applique à toute étude portant sur des sujets malades dont on veut déterminer le pronostic en termes de survie, rechute, rémission, guérison

De quoi s'agit-il ?

Question

- **Savoir identifier la question posée (hypothèse)**

- Est-ce une (vraie) question de recherche, qui apporte des avancées ?

- Santé Publique : fréquence de la maladie / du problème en santé, augmentation de fréquence, coût pour la société, mortalité importante ...
- Clinique ou physiopathologique : pronostic, séquelles, difficulté diagnostic ...
- Lacunes dans les connaissances (mécanismes physiopath., arguments génétiques) ou limites dans les études précédentes

- Est-elle énoncée dans toutes ses composantes (PICO) ?

- **Population**
- **Intervention** : facteur étudié (action, programme, traitement...) que l'on compare à
- **Comparateur** : facteur (action, programme, traitement...) auquel est comparé
- **Observé (outcome)** : phénomène d'intérêt sur lequel l'intervention est supposée avoir un impact

Mesure de l'observé

- par un Critère de Jugement (principal, voire secondaires) sert au calcul du nombre de sujets nécessaires
- selon un Schéma d'Etude ou type d'étude (study design)

- **Pierre angulaire de l'étude**

- la méthode doit permettre de répondre à la question
- la conclusion se rapporte à la question
- objet, question, schéma d'étude doivent être cohérents

Exemple

Comparer l'efficacité (O) et la tolérance (O) de l'enoxaparine (I) et de l'héparine non fractionnée (C) chez des patients avec un syndrome coronarien aigu (P)

NB : selon le type d'étude, toutes les composantes ne sont pas présentes

Critiquer la méthodologie

Population • Type

• De quelle population parle-t-on ?

– Population cible

- identifier les caractéristiques (données démographiques) de la population étudiée, à laquelle les conclusions pourront être appliquées

– Population source

- à partir de quelle population a-t-on extrait le (les) échantillon(s) de l'étude ?
- avec le lieu, permet la reproductibilité de l'étude

– Echantillon

- représentatif de la population source ?
- diagramme de flux : attention si taux de non inclus > 20-30%

• Analyser

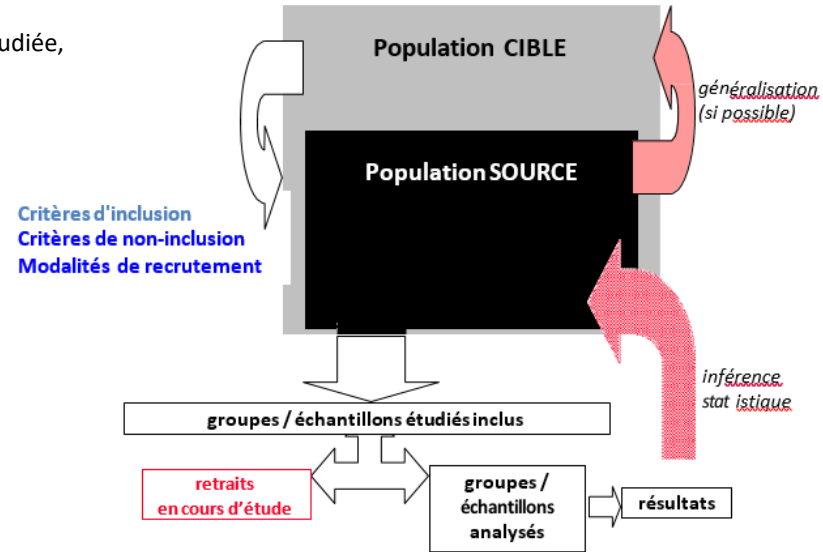
– modalités de sélection des sujets : qui comment où quand ?

– critères d'inclusion, de non-inclusion, d'exclusion

Ex : prudence / EIG, difficulté d'évaluation du critère de jugement, difficulté de suivi

• Lieu de l'étude

- centre de référence, ambulatoire, non malades, multicentrique...



Critiquer la méthodologie

Population • Critère de jugement

- **Un ou plusieurs**

- 1 critère de jugement principal (CJP) +/- des critères de jugements secondaires
- la conclusion ne porte que sur le CJP

- **Points à évaluer**

- définition précise
- pertinent pour répondre à l'objectif de l'étude
- intermédiaire, de substitution (ex : paramètre biologique)
- est-il sujet à des biais de classement
- mesure standardisée, objectif ou subjectif (qualité de vie), fiable, reproductible
- précision adéquate (utilisé pour le calcul du nombre de sujets nécessaires)
- présenté avec l'IC 95%

Question	Critère de jugement & paramètre statistique associé
Epidémiologie descriptive	Incidence Prévalence
Evaluation de traitement	Efficacité : incidence d'un évènement, score de qualité de vie Sécurité : incidence des effets secondaires
Evaluation de procédure diagnostique	Fiabilité : indice de concordance (ex: kappa) Validité : Se, Sp, rapport de vraisemblance, VVP, VVN, valeur seuil par rapport à un gold standard
Evaluation d'une procédure de dépistage	Qualité : Se, Sp, VVP, VVN Efficacité : critère indépendant de l'avance au diagnostic ex : mortalité et non survie dans le dépistage des cancers
Epidémiologie analytique Recherche de facteur de risque	RR : rapport d'incidence de la maladie ($I_{\text{exposés}} / I_{\text{non exposés}}$) OR : estimation du RR
Estimation d'un pronostic	Incidence des décès, complications, rechutes (variable dépendant du temps)

Patient Outcome Measures

Primary outcomes were 14-day in-hospital case-fatality, hospital length of stay (LOS), and hospital costs. Secondary outcomes included clinical deterioration, as measured by transfer to an ICU, or initiation of IMV or vasopressors on hospital day 2 or later (in contrast to measures of severity, which were limited to hospital day 1).

Cochrane Database of Systematic Reviews

Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions

Roger E Thomas, Tom Jefferson, Toby J Lasserson | 2 June 2016

[← Back to article](#)

| Benefits of influenza vaccination of healthcare workers

Published : 3 July 2023

Edward Goldstein | Harvard Medical School | 0000-0002-6795-0559

Dear editors,

I am writing about the meta-analysis by Thomas et al., “Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions”, particularly with regard to the authors’ decision to omit all-cause mortality from outcomes considered in their paper.

Critiquer la méthodologie

Population • Comparaison

- **Identifier la technique de randomisation, vérifier sa cohérence**

- Que pour les études **interventionnelles** comprenant plusieurs groupes soumis à comparaison
- **Tirage au sort des patients** pour une répartition au hasard, aléatoire
 - répartit les facteurs de confusion (FC)
 - prévient les biais de sélection

- **Discuter la comparabilité des groupes (hors critère de jugement)**

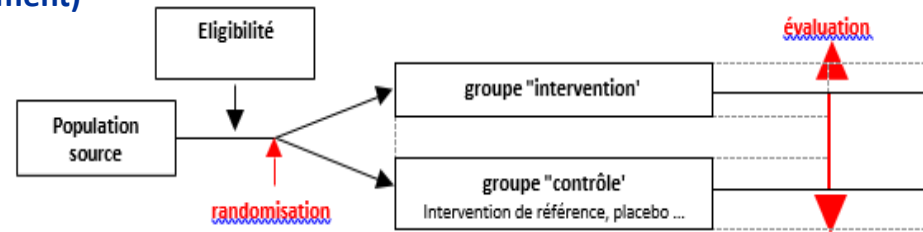
- sur facteurs pronostics, FC connus
- nombre et raison des perdus de vue
- prises en charge identique

- **Où chercher ?**

- **Tableau descriptif de la population**, au début des résultats
- **Diagramme de flux** (ou équivalent texte)
 - décrit les motifs d'exclusion : si liés à l'exposition/intervention/outcome, biais de sélection
 - limite admise : 10% et équilibré entre les groupes

- **Si groupes non comparables**

- Prise en compte des variables qui interfèrent avec l'exposition dans l'analyse
 - **analyse multivariée**



- **Points à évaluer**

- savoir si le **calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)** a été effectué *a priori*
- évolution et cohérence des effectifs étudiés

- **Critères à prendre en compte**

- **Etude comparative**

- différence attendue ou intéressante du critère de jugement principal
- risque de première espèce ($\alpha=5\%$)
- puissance ($1-\beta$) ($\geq 80\%$)

- **Etude descriptive**

- estimation de paramètres : garantit la précision de l'estimation
Ex : prévalence, Se, Sp, VPP...
- taux attendu, précision, risque α

Critiquer la méthodologie

Design de l'étude

Le schéma d'étude est-il cohérent avec la question étudiée ?

Question		Type d'enquête / étude adaptée
Epidémiologie descriptive	Incidence	Cohorte
	Prévalence	Transversale
Epidémiologie analytique	Phénomène non contrôlable fréquent	Cohorte exposés / non exposés
	Phénomène rare	Cas - Témoins
Traitement	Efficacité	Essai contrôlé randomisé
	Sécurité	Essai contrôlé randomisé
Dépistage	Efficacité	Cohorte exposés / non exposés
Diagnostic	Fiabilité (reproductibilité/variabilité)	Transversal comparatif avec répétition de mesure
	Validité (sensibilité/spécificité)	Transversal comparatif avec référence (Gold standard)
Pronostic	Maladie fréquente	Cohorte exposés / non exposés
	Maladie rare	Cas - Témoins

Cohérence avec le projet du travail

– Essai clinique d'efficacité (de supériorité ou de différence)

→ analyse en intention de traiter

- méthode qui consiste à analyser les données de tout patient inclus, et ce dans le « bras » dans lequel il a été randomisé au début de l'étude donc dans les conditions les plus proches de la pratique courante
- s'oppose à l'analyse per protocole : seuls les sujets ayant suivi jusqu'au bout le protocole sont analysés

– Etude observationnelle à visée analytique

→ analyse multivariée avec ajustement sur les facteurs de confusion ou facteurs pronostiques

RR_a

OR_a

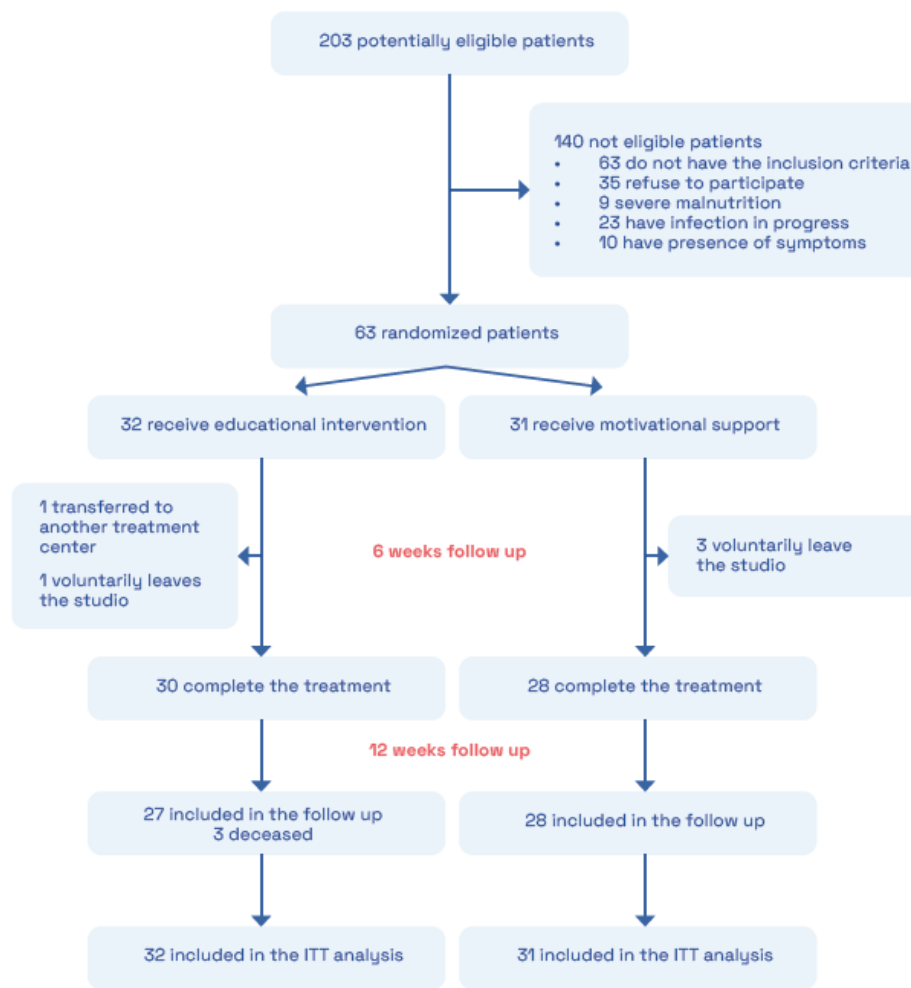


Figure 2: Exemple d'organigramme avec une analyse en intention de traiter inclusive

Critiquer la méthodologie

Analyses • Tests statistiques • Types

Tests adaptés au type de données analysées

- Comparaison de groupes : **test** statistique
- Etude observationnelle (recherche de facteurs de risque ou pronostiques) **ajustement** sur les facteurs de confusion ou les autres facteurs pronostiques

Variable à expliquer qualitative

Problématique	Outil statistique
Estimation d'une fréquence théorique	IC(1- α)
Comparaison d'une fréquence observée à une fréquence théorique	test Chi ² de Pearson test exact de Fisher IC(1- α)
Comparaison de fréquences observées dans groupes indépendants	test Chi ² de Pearson test exact de Fisher
Comparaison de fréquences observées dans séries appariées	test Chi ² de Mc Nemar
Liaison de deux variables qualitatives	test Chi ² de Pearson test exact de Fisher IC(1- α) de OR
Concordance (accord)	indice kappa
Comparaison de fréquences observées dans groupes indépendants	test Chi ² de Pearson test exact de Fisher
Comparaison de fréquences observées dans séries appariées	test Chi ² de Mc Nemar
Liaison var à expliquer qualitative sur séries indépendantes * var explicatives	régression logistique multivariée (ORa)
Liaison var à expliquer qualitative sur séries appariées * var explicatives Ex : cas-témoins appariées	régression logistique conditionnelle (ORa)

Variable à expliquer censurée

Problématique	Outil statistique
Estimation d'un taux de survie	courbe de Kaplan Meier courbe actuarielle
Comparaison de k courbes de survie	test du Logrank (k-1 ddl)
Liaison Y censurée * var explicatives qualitatives ou quantitatives	modèle multivarié de Cox (semi-paramétrique, à risques proportionnels) (RRla)

Variable à expliquer quantitative

Problématique	Outil statistique
Estimation d'une moyenne théorique	IC(1- α)
Comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique	test Student, IC(1- α)
Comparaison de 2 moyennes observées dans 2 groupes indépendants	test Student, Mann-Whitney-Wilcoxon
Comparaison de 2 moyennes observées dans 2 séries appariées	test Student apparié, Wilcoxon apparié
Liaison de deux variables quantitatives	coefficient de corrélation linéaire r de Pearson, r de Spearman
Concordance (accord)	coefficient de corrélation intraclasse,
Concordance (accord)	graphe de Bland et Altman
Liaison var à expliquer (Y) quantitative * 1 var explicative X qualitative	ANOVA, test Kruskal-Wallis
Liaison Y quant * Xi quantitatives	régression linéaire multiple
Liaison Y quant * Xi qualitatives et Xi quantitatives	analyse de covariance
Liaison Y quant à mesures répétées * Xi	modèle mixte
Capacité d'un test diagnostique à discriminer malades des non malades	IC(1- α) de l'aire sous la courbe ROC (AUC)

Les intervalles de confiance des résultats sont-ils précisés ?

- indique les limites à l'intérieur desquelles la "vraie" valeur estimée est susceptible de se trouver
- permet de juger de la **précision** des résultats

Limites de l'analyse par sous-groupes et analyses intermédiaires

- **Analyses par sous-groupes**

- Si non planifiées comme analyses à visée de confirmation

- sont toujours **exploratoires**
- aucune conclusion clinique ne peut être fondée sur ces résultats

- Points à évaluer

- étaient-elles **prévues** dans le protocole, argumentées, avec un but précisé (exploratoire OU confirmatoire)
- la méthode utilisée permet-elle de fournir une conclusion valide pour ces analyses (randomisation stratifiée, interaction testée, risque alpha corrigé)
- l'interprétation repose t-elle sur l'interaction
- le calcul du NSN a-t-il tenu compte des analyses en sous-groupes

- **Analyses intermédiaires**

- Points à évaluer

- prévues dans le protocole ?
- prises en compte pour le calcul du NSN ?
- **seuil de signification** pour chacune d'elles ?

Plus on multiplie les tests statistiques, plus on a de chances d'avoir un test significatif uniquement par hasard

Critiquer la méthodologie

Analyses • Tests statistiques • Perdus de vue

Si perdus de vue, points à évaluer

- Perte de puissance
- Biais
 - négligeable si taux $< 10\%$
 - acceptable si $10\% < \text{taux} < 20\%$
 - important si taux $> 20\%$ (taux empiriques)

NB : le biais est d'autant plus important que les taux de perdus de vue sont déséquilibrés entre les groupes comparés. Ex : 30% vs 10%

Critiquer la méthodologie

Analyses • Règles éthiques

– Points à évaluer

- Protocole d'étude soumis et approuvé par un **comité d'éthique** indépendant avant inclusion du premier patient
- Recueil du **consentement** libre et éclairé de chaque patient
- Données **anonymes** ?
Sinon habilitation de stockage?
Règles de **confidentialité** des données énoncées et respectées ?
- Si utilisation d'un **placebo** dans un essai clinique, est-ce **justifié** ?

– 3 principes fondamentaux de la **déclaration d'Helsinki** pour la recherche biomédicale

- respect de la personne humaine
- principe d'utilité
- principe de justice

Analyser les résultats

Présentation des résultats • Tableaux et figures

- Résultats
 - commencent par une description de la population
 - puis analyse à proprement parler
- Tableaux et figure
 - présentation, précision, lisibilité, cohérence avec le texte, utilité

Tableaux	Figures
<ul style="list-style-type: none">• Titre informatif au-dessus du tableau/figure, indique le contenu et la population concernée (temps, lieu, personnes)• Effectifs mentionnés (pas seulement les pourcentages)• Indices de dispersion reportés/représentés (écart-type, quartile, extrêmes, IC à 95%)• Valeurs statistiquement significatives clairement identifiables• Auto-suffisant (il n'est pas nécessaire de s'aider du texte pour en comprendre le sens)• Informations non redondantes avec le texte (sauf pour résultats principaux)• Référencé dans le texte	<ul style="list-style-type: none">• Légende explicative• Axes, références, échelles et divisions bien marquées, unités précisées, minimums et maximums choisis sur chaque axe pertinents• Toutes à la même échelle (éviter les distorsions de lecture)
<ul style="list-style-type: none">• Taille raisonnable• Variables identifiées clairement (abréviations dans une note de bas de tableau), avec leur unité• Nombres présentés de façon identique et regroupés pour toutes les variables du même type (qualitative versus quantitative)	

Analyser les résultats

Présentation des résultats • Indices de dispersion

Sont-ils présents ?

- écart-type, quartile, extrêmes, IC 95%
- évaluent la variabilité des mesures et leurs estimateurs
- renseignent sur l'étalement de la distribution d'une variable
- complètent le paramètre de position
- dépendent de la nature de la variable

Variables, estimateurs et indices renseignant la précision

Variable	Estimateur	Indice de dispersion	Exemples
Qualitative	Pourcentage	IC 95%	
Quantitative	Moyenne (distribution gaussienne)	Ecart-type (= SD) IC 95%	Age : moyenne, (écart-type) 61,3 (11,3) (N=299)
	Médiane (distribution non gaussienne)	Interquartile (Q1-Q3)=P25-P75 min - max	Age : médiane (Q1 - Q3) 25,7 [15 -47]
Prévalence Incidence	Estimation ponctuelle	IC 95%	Prévalence de l'asthme induit par l'effort 9,9% IC95% : [8,2% – 11,7%]
Sensibilité Spécificité VVP VVN	Estimation ponctuelle	IC 95%	Sensibilité du scanner multicoupe vs coronarographie, Nb/Tot (% [IC95%]) 149/157 (IC95%, [8,2% – 11,7%])
OR RR RRI / HR	Estimation ponctuelle	IC 95%	RRI de Tachyarythmie auriculaire de l'amiodarone <i>versus</i> placebo RRI= 0,52 IC95% [0,34 - 0,69]

Abréviations : IC 95% : intervalle de confiance à 95%; VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative; OR : odds ratio ou rapport de cotes ; RR : risque relatif; RRI ou HR : rapport de risques instantanés ou hazard ratio; SD : déviation standard ; Min : minimum; Max : maximum; Interquartile : les valeurs du premier quartile (Q1) ou du 25ème percentile (P25) et du troisième quartile (Q3) ou du 75ème percentile (P75) sont données

Analyser les résultats

Interprétation des résultats • Signification statistique

p = probabilité que la différence observée le soit par hasard, quand en réalité il n'y a pas de différence entre les groupes



- La valeur du « p » est-elle interprétée correctement ?
Ne pas confondre degré de **signification statistique p** et **quantité d'effet** (ampleur de la différence entre les groupes)
- Y a-t-il une **signification clinique** associée à la signification statistique ?



- Le **nombre de tests** réalisés est-il justifié ?
Vérifier que les auteurs n'ont pas réalisé des tests tous azimuts mais sur les critères de jugement annoncés et qu'ils ont utilisé des corrections ad hoc pour garantir un risque global de 5%
- **Comparabilité** des sous-groupes ?
- **Puissance** suffisante ?

- $p < 5\%$ = test **significatif**, la différence observée n'est probablement pas due au hasard
- $p > 5\%$ = test **non significatif**, la différence observée pourrait être due au hasard
- $5 < p < 10\%$: une **tendance** statistique est mise en évidence
Pour infirmer ou confirmer une tendance, il aurait fallu recruter plus de sujets et/ou allonger la durée de suivi de l'étude pour avoir plus d'événements
- *Mais un résultat statistiquement significatif peut ne pas être cliniquement significatif*

Analyser les résultats

Interprétation des résultats • Réponse à la question posée

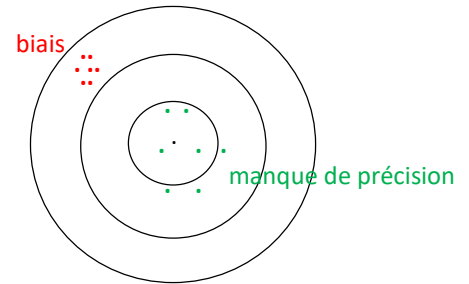
- **Réponse** à la question posée
- Explication **rationnelle**
- **Validité interne** de l'étude -> fiabilité des résultats = biais, puissance
- **Validité externe** -> cohérence externe et représentativité (caractère généralisable des résultats)
- Si **analyses en sous-groupes** -> étaient-elles prévues dans le protocole, argumentées, avec un but précisé

Critiquer la discussion et la conclusion

Biais et facteurs de confusion

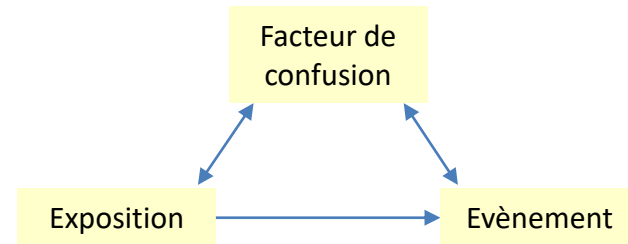
- **Biais**

- Erreur **systématique** qui fausse les résultats dans un sens donné
(# manque de précision)
- Deux grands types
 - biais de **sélection** (population)
 - biais de **classement** (mesure de l'outcome)
- Ne peuvent être pris en compte dans l'analyse, que **les discuter**
 - donc élaborer l'étude pour limiter les biais
 - pour chaque biais : donner son nom, son sens et le quantifier



- **Facteurs de confusion**

- Peuvent être pris en compte au moment de l'analyse si ont été recueillis : **ajustement**
- Ou randomisation, appariement, catégorie de population



L'étude observationnelle du *Lancet* trouve un risque accru d'arythmie cardiaque et de décès chez les patients traités par hydroxychloroquine, mais j'ai constaté que l'analyse n'est pas stratifiée par pays. Or, le risque de mourir du Covid-19 n'est pas le même d'un pays à l'autre, il dépend de la structure de la population, du niveau des soins... L'effet observé par les auteurs pourrait en partie être dû à cela, et pas forcément à l'hydroxychloroquine. Ne pas tenir compte de ce paramètre est une faute de base dans ce type d'étude, et je ne comprends pas que les reviewers [relecteurs de l'article] n'aient pas demandé aux auteurs une analyse stratifiée, qui se fait très facilement. Par ailleurs, de nombreuses incohérences sur la base de données elle-même ou sur certains autres résultats ont amené *The Lancet* à publier une « *expression of concern* » [une mise en garde] sur cet article qu'il avait accepté. L'article a depuis été retiré sur demande de trois des quatre coauteurs.

Critiquer la discussion et la conclusion

Structure et logique de la discussion

Rappel : structure de la discussion

- résumé des principaux résultats
- points forts et limites de l'étude
- discussion de leur validité
- généralisation et confrontation à la littérature
- conclusion sur la question
- implication de la conclusion

- Différencier les données de la littérature et l'opinion personnelle de l'auteur
- Points à évaluer
 - réponse à la question posée
 - interprétation rationnelle des résultats observés
 - exposition des points forts de l'étude
 - exposition des points faibles et les limites, sont-ils appropriés ?
 - confrontation des résultats à la littérature récente
 - référencement de ce qui relève de la littérature
 - discussion du caractère généralisable des résultats
si extrapolation des résultats à telle population, est-ce justifié ?
 - conclusion étayée par les résultats
 - proposition de pistes de recherche complémentaires

Critiquer la discussion et la conclusion

Impact clinique • Pertinence clinique

- **Points à évaluer**

- **variable pertinente**, traduisant les objectifs de l'étude
- analyse en référence à la **taille (importance) de l'effet**, exprimée en bénéfice relatif et/ou absolu, et non à la signification statistique
- estimation **précise**, prise en compte par l'intervalle de confiance
- prise en compte des **biais**
- le jugement fait référence à des **données externes référencées**
- dans les enquêtes observationnelles, peut-on conclure à la **causalité** ?

- **Critères de causalité, selon Bradford-Hill**

- Critères internes à l'étude

- force de l'association
- cohérence chronologique
- relation dose-effet

- Critères externes à l'étude

- spécificité de l'association
- reproductibilité
- plausibilité ou cohérence avec les connaissances actuelles
- analogie avec d'autres facteurs de risque démontrés

Critiquer la discussion et la conclusion

Impact clinique • Applications potentielles

• Points à évaluer

- Niveau de preuve
- A quels patients les résultats sont-ils réellement applicables ?
- Prise en compte de tous les critères cliniquement importants
- Balance bénéfico-risque
- Les applications proposées sont-elles une conséquence directe des objectifs de l'étude ?
- L'étude permet-elle de faire cette recommandation ?

Seuls les résultats valides et clairement cliniquement significatifs peuvent être utilisés pour changer sa pratique

Niveaux de preuve : cas où on cherche un lien de causalité entre une action et un effet

Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Recommandation Preuve scientifique
	Méta-analyse d'essais comparatifs de forte puissance	
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Recommandation Présomption scientifique
	Etudes comparatives non randomisées bien menées	
	Etudes de cohorte	
Niveau 3	Etudes cas-témoins	Recommandation Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	Etudes comparatives comportant des biais importants	
	Etudes rétrospectives	
	Séries de cas	
	Etudes épidémiologiques descriptives	

- Collecter les informations de base
 - titre article
 - titre revue, date, n° de volume
 - énoncé de la question / problème
 - objectif
 - méthodes de recherche, approche, hypothèses
 - conclusions

- 2 lectures
 1. 1^{ère} lecture rapide = découverte, survol
 2. 2^{ème} lecture critique et approfondie

- 3 étapes dans l'analyse
 1. Les résultats sont-ils valides (= non biaisés) ?
 2. Quels sont les résultats (= la taille de l'effet est-elle importante) ?
 3. Quelles sont les implications pour ma pratique ?



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [☆]



Philippe Gautret^{a,b,\$}, Jean-Christophe Lagier^{a,c,\$}, Philippe Parola^{a,b}, Van Thuan Hoang^{a,b,d}, Line Meddeb^a, Morgane Mailhe^a, Barbara Doudier^a, Johan Courjon^{e,f,g}, Valérie Giordanengo^h, Vera Esteves Vieira^a, Hervé Tissot Dupont^{a,c}, Stéphane Honoré^{i,j}, Philippe Colson^{a,c}, Eric Chabrière^{a,c}, Bernard La Scola^{a,c}, Jean-Marc Rolain^{a,c}, Philippe Brouqui^{a,c}, Didier Raoult^{a,c,*}

^a IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

^b Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France

^c Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marseille, France

^d Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thai Binh, Viet Nam

^e Infectiologie, Hôpital de l'Archet, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France

^f Université Côte d'Azur, Nice, France

^g U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, C3M, Virulence Microbienne et Signalisation Inflammatoire, INSERM, Nice, France

^h Department of Virology, Biological and Pathological Center, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 06200 Nice, France

ⁱ Service Pharmacie, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille, France

^j Laboratoire de Pharmacie Clinique, Aix Marseille Université, Marseille, France

[Article complet](#)

- Série de cas ou cas contrôle : niveau de preuve modéré
- Objectif clair
- Contrôles **non comparables**
- Intervention bien décrite
- Critère de jugement principal clair

quine treatment (600 mg/day for 12 to 18 months) [15,16]. We therefore started to conduct a clinical trial aiming at assessing the effect of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2-infected patients after approval by the French Ministry of Health. In this report we describe our early results, focusing on virological data in patients receiving hydroxychloroquine as compared to a control group.

19 [4]). Patients who refused the treatment or had an exclusion criteria, served as controls in the Marseille centre. Patients in other centers did not receive hydroxychloroquine and served as controls. Symptomatic treatment and antibiotics as a mea-

The primary endpoint was virological clearance at day-6 post-inclusion. Secondary outcomes were virological clearance over the time of the study period and clinical follow-up (body temperature, respiratory rate, length of stay in hospital and mortality), and occurrence of side-effects.

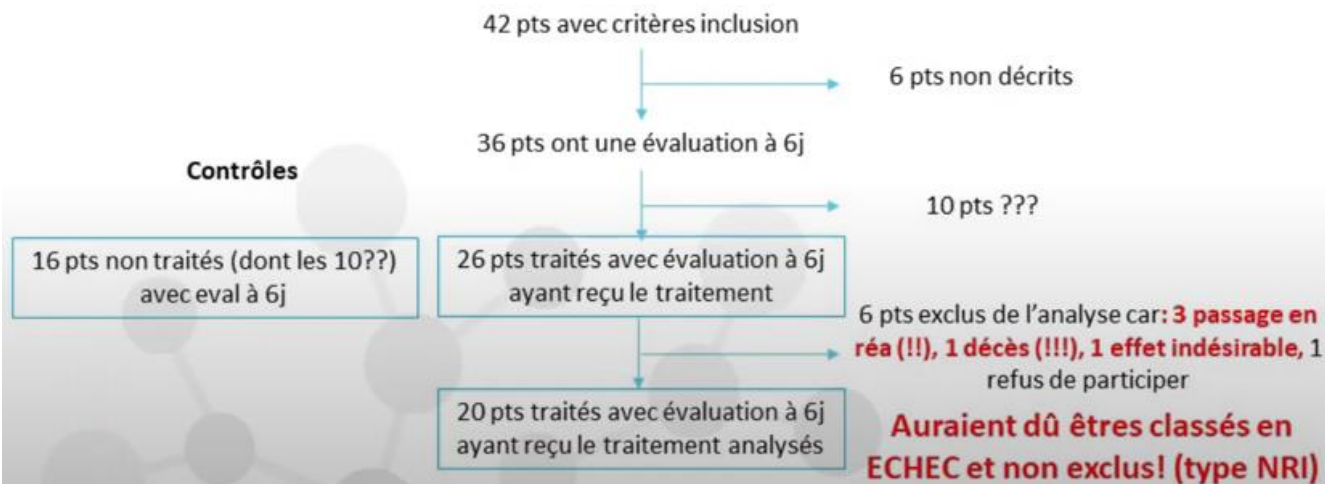
- Calcul de l'échantillon comme si essai randomisé alors que série de cas. **Impossible à reproduire**

- Résultats

- Nombre de patients inclus **inférieur** au nombre de patients estimés
- Manque diagramme de flux

Assuming a 50% efficacy of hydroxychloroquine in reducing the viral load at day 7, an 85% power, a type I error rate of 5% and 10% loss to follow-up, we calculated that a total of 48 COVID-19 patients (ie, 24 cases in the hydroxychloroquine group and 24 in the control group) would be required for the analysis (Fleiss with CC).

We enrolled 36 out of 42 patients meeting the inclusion criteria in this study that had at least six days of follow-up at the time of the present analysis. A total of 26 patients received hydroxychloroquine and 16 were control patients. Six hydroxychloroquine-treated patients were lost during the follow-up of the survey because of early cessation of treatment. Reasons are as follows:



Imputation en non répondeur

No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial

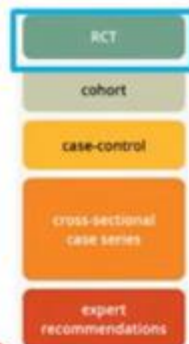


- **Objectif:** »to evaluate the clinical effectiveness of oral HCQ at a daily dose of 600 mg in preventing admission to the intensive care unit (ICU) and/or death by any cause»
- **Méthodes**
 - Type étude= cohorte observationnelle de patients, certains traités et d'autres non, basés sur critère du médecin
 - Critères inclusion/exclusion très bien décrits
 - Analyse stat: pas de calcul échantillon car ce n'est pas un ERC...MAIS analyse stat détaillée +++ en prenant compte du biais de prescription (comparabilité +++) par application score propension (IPTW)
- **Résultats:**
 - CJP = passage Réa = après pondération (IPTW) = 20.5% vs. 22.1% dans le groupe traité vs. non traité (RR 0.93, 95% CI 0.48-1.81)

M Mahévas et al. <https://www.medrxiv.org>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>

Title: Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial

- Objectif: » *The primary endpoint was the 28-day negative conversion rate of SARS-CoV-2*»
- **Méthodes**
 - Type étude= essai randomisé contrôlé : HCQ 1200mg vs. pratique courante
 - **MAIS CJP très peu adapté = charge virale indétectable (CVI) à J28...**
 - **Analyse stat:** calcul échantillon nécessaire = 180 par groupe, soit 360 au total
- **Résultats:**
 - un total de 150 patients inclus soit **40% de l'échantillon estimé!**
 - CJP négatif = pas de différence sur proportion d'individus à CVI à J28 85.4% vs. 81.3%
 - Quelques résultats positifs en outcomes secondaires **MAIS sur des sous-groupes en analyse post-hoc...**



A vous de jouer !

