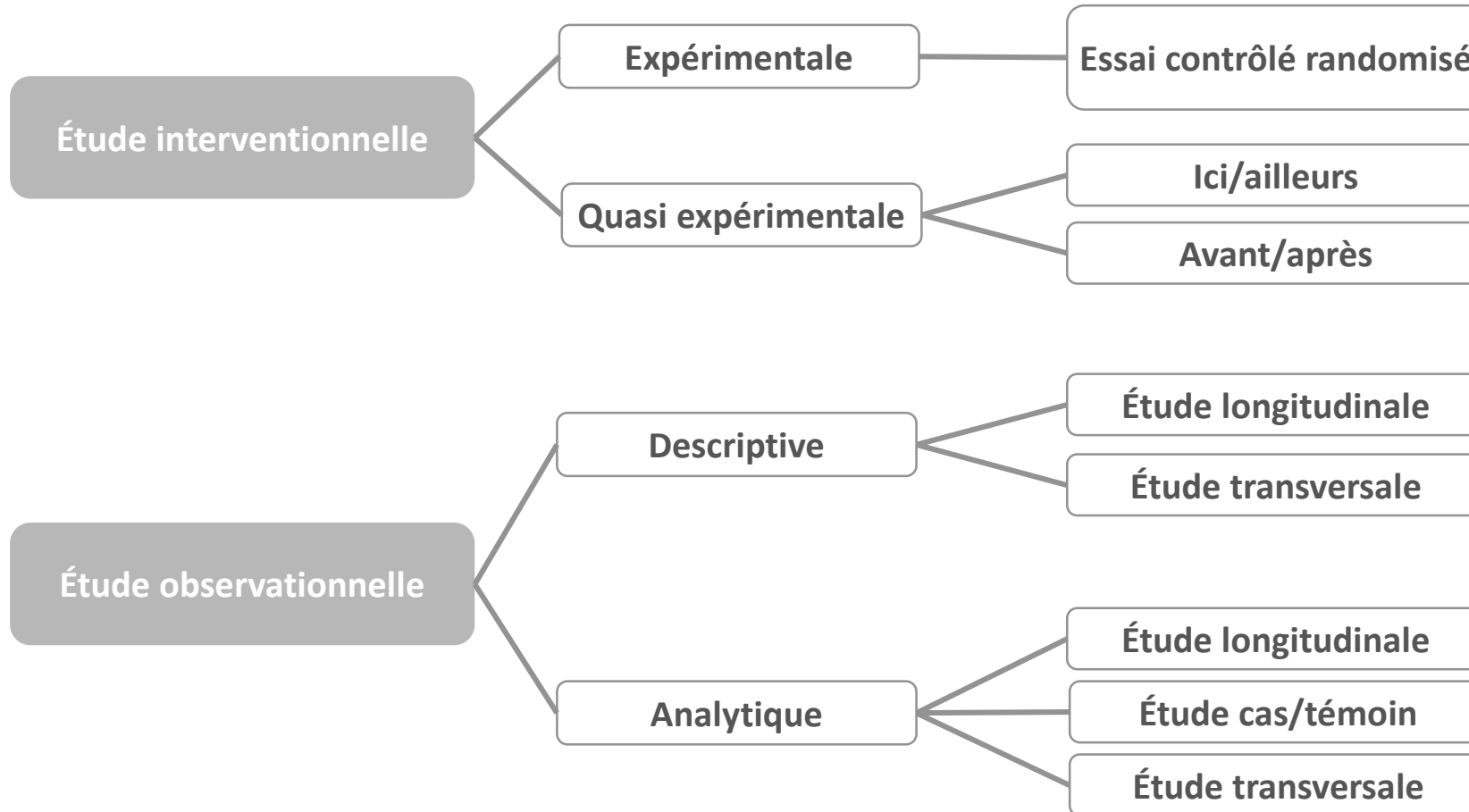


# Lecture critique d'article

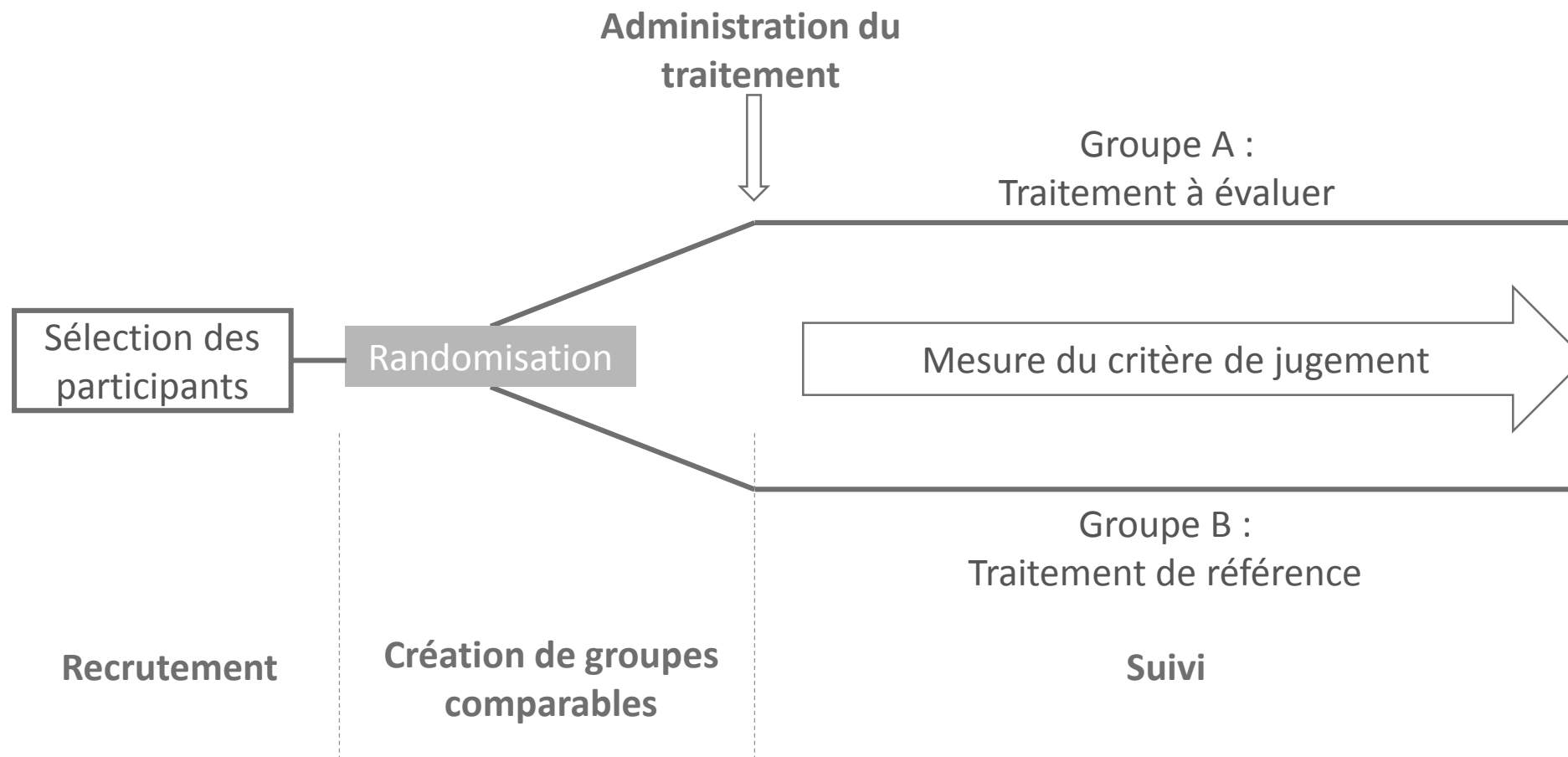
## Aspects méthodologiques

Philippe Carrère, UAG 2014

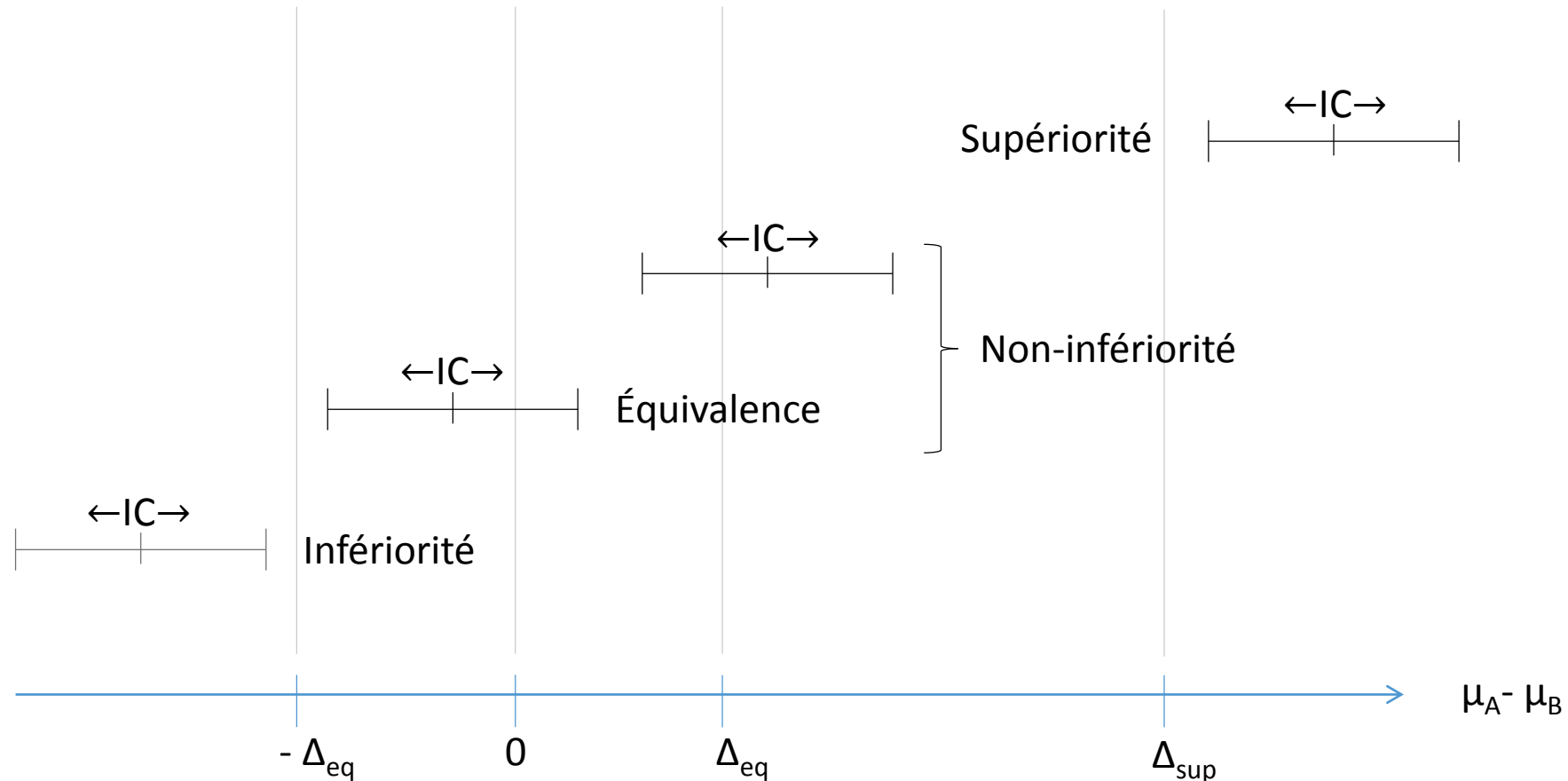
# Typologie des enquêtes épidémiologiques



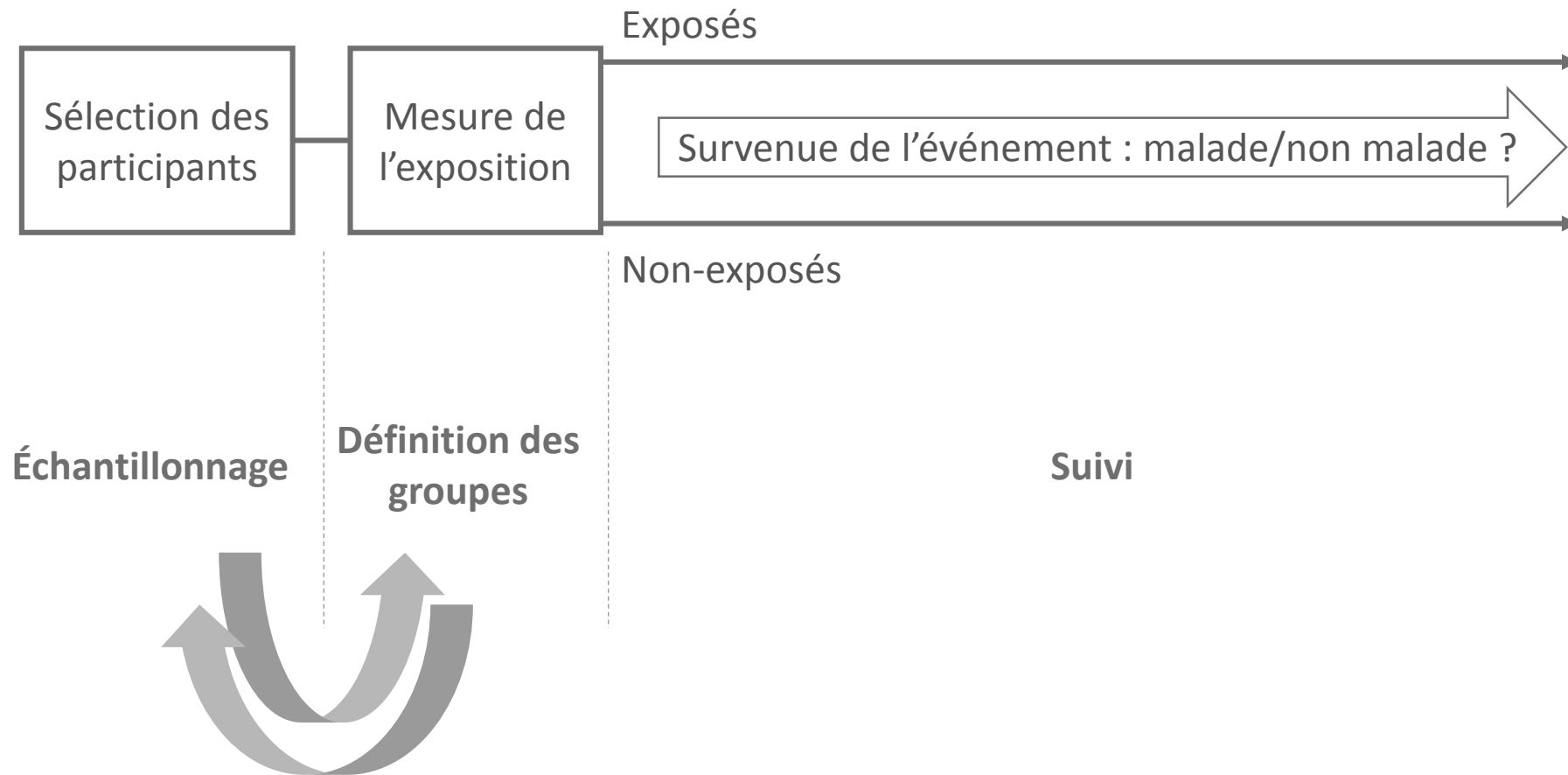
# Essai contrôlé randomisé



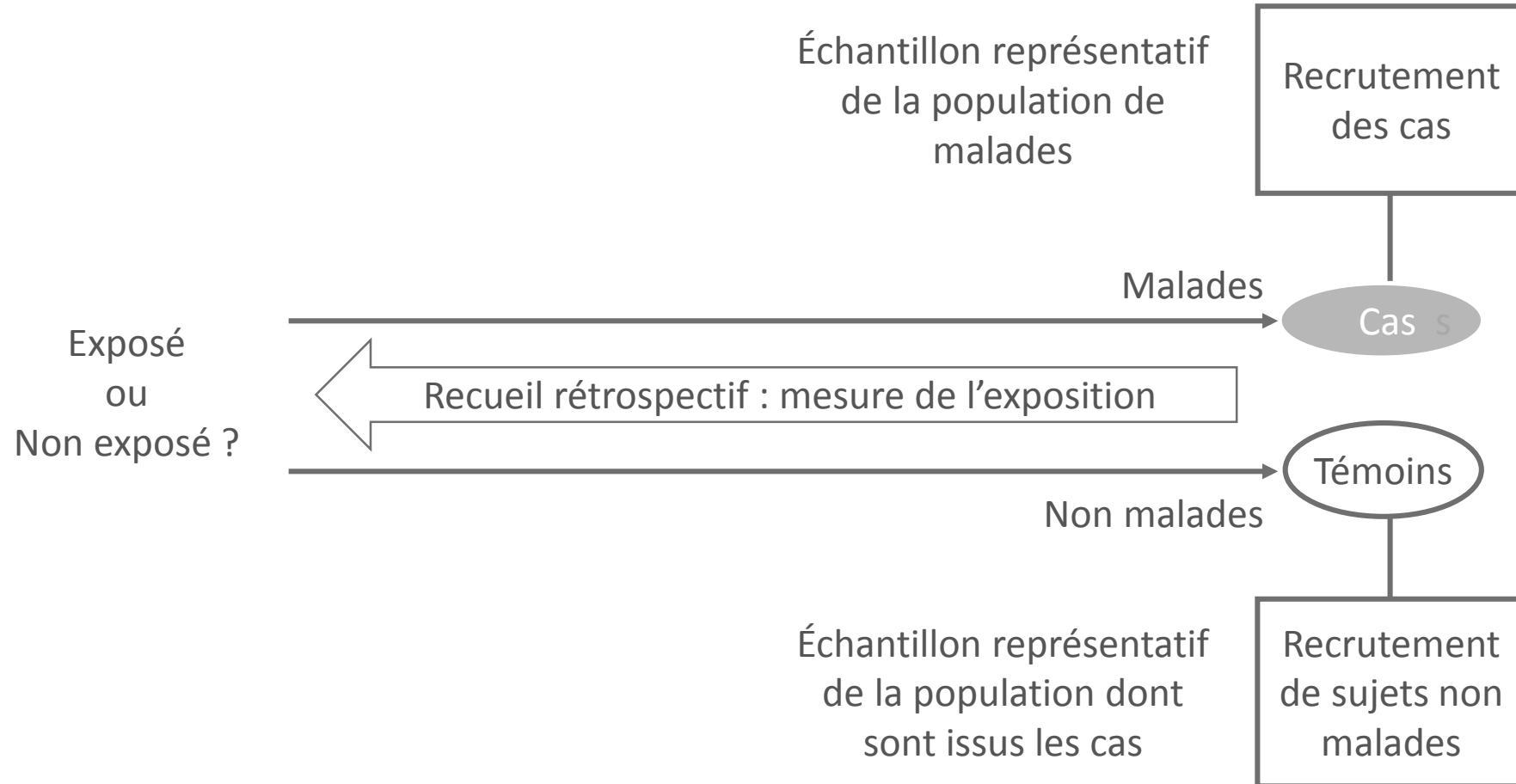
# Essai de supériorité, équivalence, non-infériorité



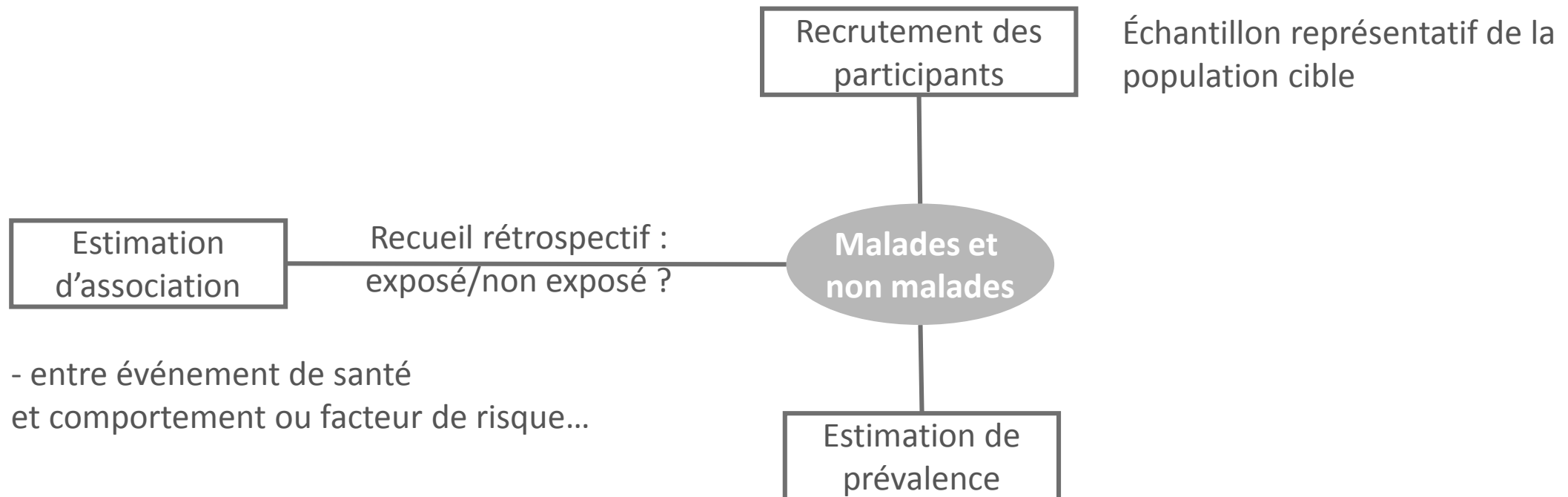
# Étude de cohorte



# Étude cas/témoin



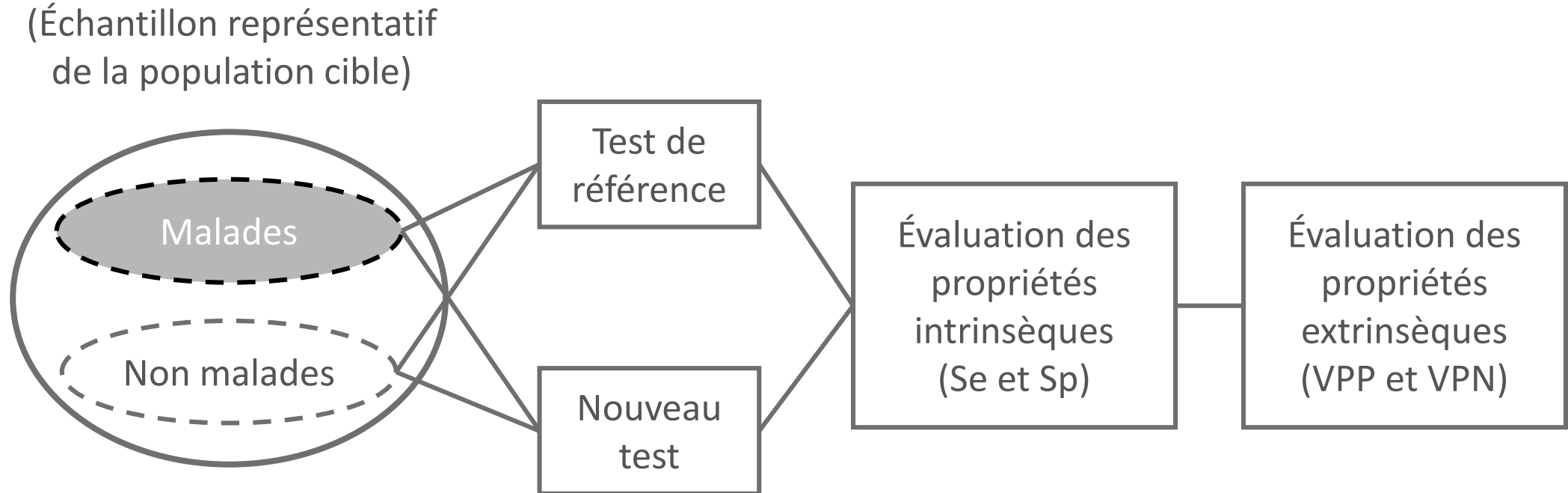
# Étude transversale



- entre événement de santé et comportement ou facteur de risque...

- d'un comportement, d'un facteur de risque...
- d'une maladie, d'un événement de santé...
- au moment de l'étude, dans cet échantillon

# Étude d'évaluation diagnostique : validité

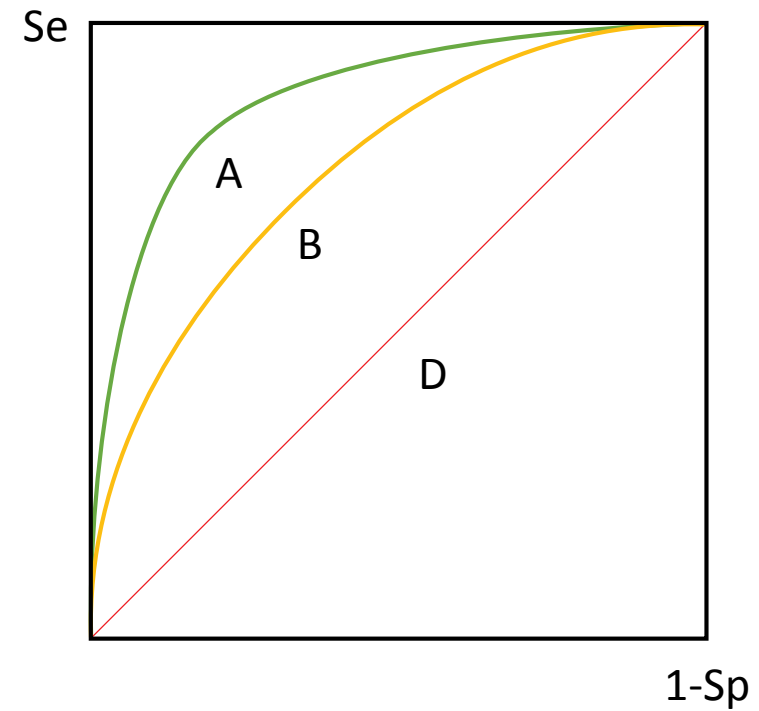
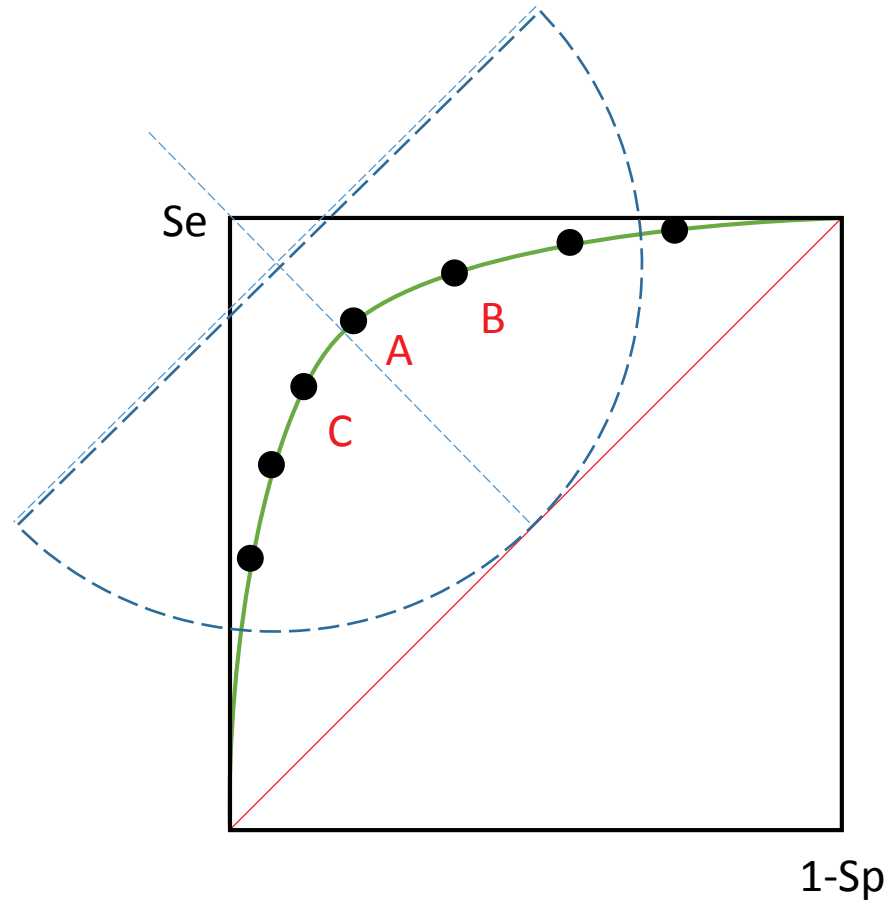




# Propriétés d'un test

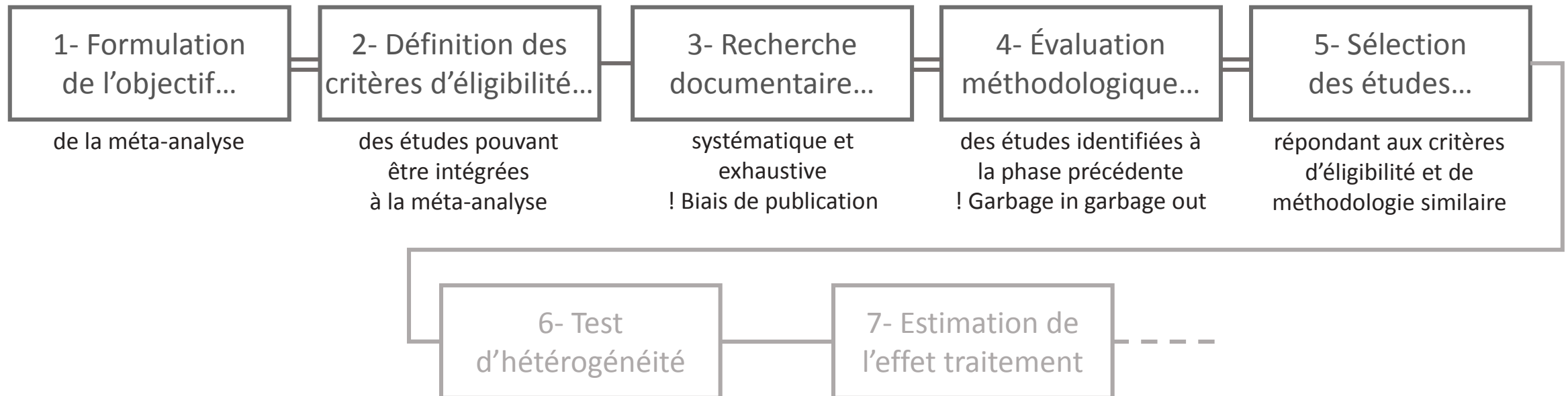
		Test de référence			
		Malades	Non-malades		
Test à évaluer	Positif	<b>A</b> Vrais positifs	<b>B</b> Faux positifs	<b>A + B</b> Total tests positifs	$VPP = \frac{A}{A + B}$
	Négatif	<b>C</b> Faux négatifs	<b>D</b> Vrais négatifs	<b>C + D</b> Total tests négatifs	$VPN = \frac{D}{C + D}$
		<b>A + C</b> Total malades	<b>B + D</b> Total non-malades		
		$Se = \frac{A}{A + C}$	$Sp = \frac{D}{B + D}$		

# Courbe ROC



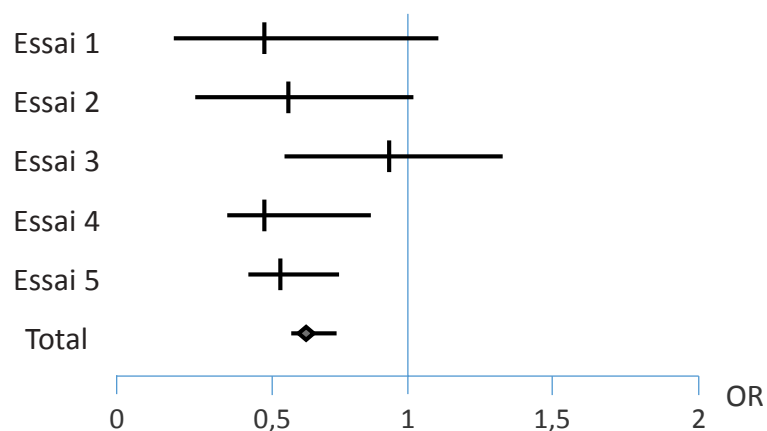
# Méta-analyse

- Ensemble de procédures statistiques permettant de combiner (agréger) les résultats quantitatifs de multiples recherches afin de produire une synthèse des connaissances empiriques sur un sujet donné
- Plusieurs étapes...

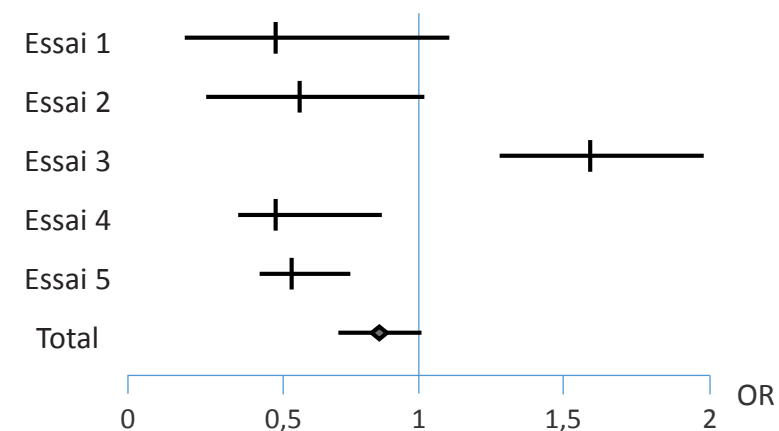


# Méta-analyse : hétérogénéité ?

- La méthode d'estimation de l'effet traitement commun dépend de la variabilité de l'effet traitement observé dans les études incluses dans la méta-analyse



- Aspect homogène
- Confirmé par test statistique (Q de Cochran...)
- Estimation directe de l'effet commun

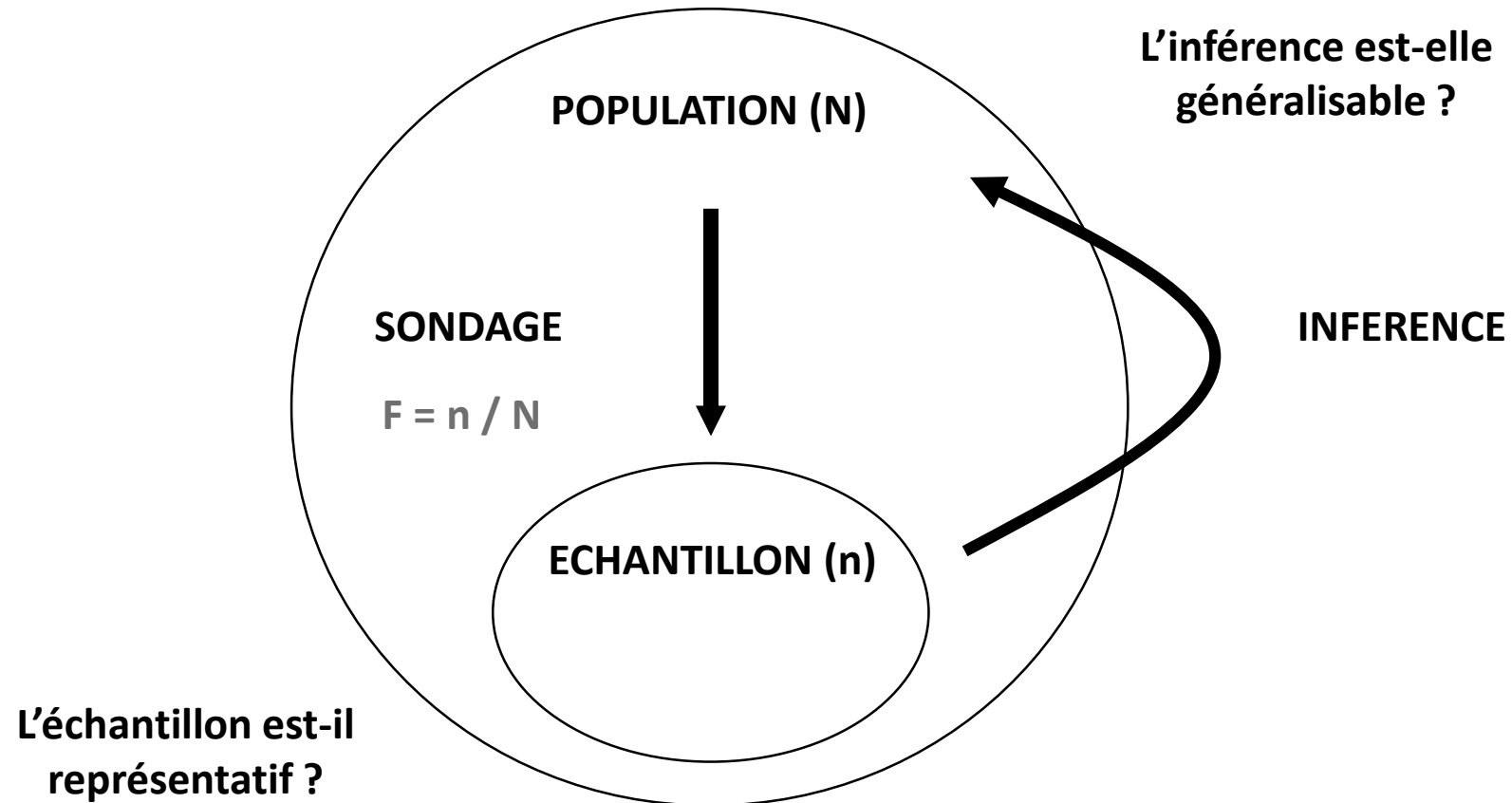


- Aspect hétérogène (essai 3)
- Confirmé par test statistique
- Remise en cause de la qualité de la méta-analyse
- Estimation de l'effet commun par modèle à effet aléatoire ou mixte

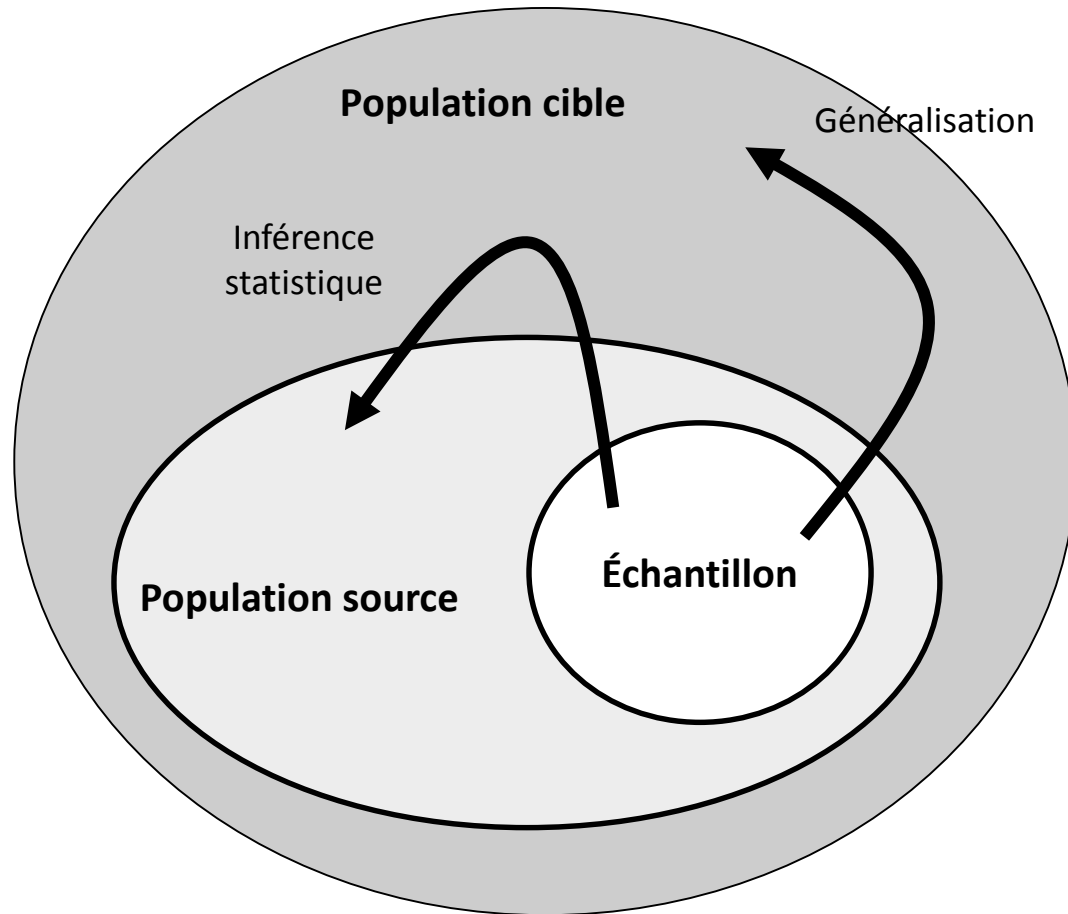
# Échantillonnage : définitions

- Procédé qui consiste à n'observer qu'une partie de la population étudiée (*échantillon*) et à tirer de cette observation des informations sur la *population* entière
- Échantillon :
  - Individus sélectionnés de manière à ce que leurs caractéristiques soient semblables à celles du groupe dont ils sont issus
- Population :
  - Groupe plus large à partir duquel les individus sont sélectionnés pour participer à l'étude

# Échantillonnage : représentativité



# Validité



## Population externe

- À laquelle on veut généraliser les résultats
- Le plus souvent implicite

## Population cible

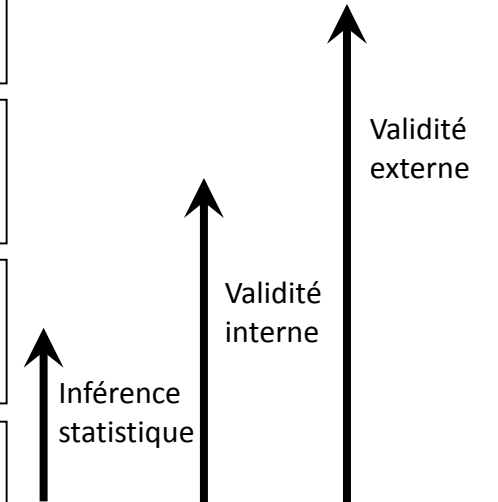
- Individus auxquels l'inférence devrait s'appliquer
- Dont on pense avoir tiré l'échantillon

## Population source

- Ensemble des individus qui respecteraient les critères d'inclusion-exclusion

## Échantillon

- Groupe d'individus dont on a tiré les données



# Échantillonnage : erreur ou biais ?

- Une méthode de sondage est bonne si elle fournit des estimations en moyenne égales aux valeurs existant réellement dans la population cible
- Distinguer *erreur* et *biais* d'échantillonnage :
  - Erreur = variation aléatoire => nuit à la précision de l'estimation  
Dépend notamment de la taille d'échantillon
  - Biais = variation non aléatoire => nuit à la représentativité de l'échantillon, donc à la validité  
Dépend notamment de la méthode d'échantillonnage



# Échantillonnage : méthode

- Doit assurer une correcte représentativité
- Échantillonnage probabiliste
  - Sélection aléatoire : chaque unité a une chance d'être sélectionnée
  - Contrôle des biais d'échantillonnage
  - Échantillonnage aléatoire simple, stratifié, à plusieurs degrés, en grappe(, systématique)
- Échantillonnage non probabiliste
  - Sélection non aléatoire
  - Pas de contrôle correct des biais d'échantillonnage
  - Empirique, à choix raisonné, quota

# Échantillonnage : nombre de sujets nécessaires

- Le nombre de sujets à inclure dépend :
  - De la faisabilité (coût, temps...)
  - Du calcul du nombre de sujets nécessaires (précision et puissance)
- Faisabilité : problème complexe
- Nombre de sujets nécessaires :
  - Calcul biostatistique
  - Préalable à la réalisation de l'étude

# Échantillonnage : précision (risque $\alpha$ )

- Le risque alpha conditionne le calcul des bornes de l'intervalle de confiance d'une estimation (intervalle contenant la valeur que l'on cherche à estimer)
- Nombre de sujets nécessaires conditionné par le risque alpha consenti
- Dans les études à visée analytique, risque alpha : risque de conclure à une différence qui n'existe pas (faux positif)

# Échantillonnage : puissance (risque $\beta$ )

- Dans les études à visée analytique, risque beta : risque de ne pas conclure à une différence alors qu'elle existe (faux négatif)
- Puissance ( $1 - \beta$ ) : capacité des tests statistiques à mettre en évidence une différence qui existe
- Dans les études à visée analytique, nombre de sujets nécessaires conditionné par le risque beta consenti

# Nombre de sujets nécessaires

- Effet de la précision souhaitée sur le nombre de sujets nécessaires (sondage aléatoire simple)

e	1.0%	
P	50%	
N	400000	
alpha	5%	
n exact		<b>9378</b>

e	3.0%	
P	50%	
N	400000	
alpha	5%	
n exact		<b>1064</b>

e	5.0%	
P	50%	
N	400000	
alpha	5%	
n exact		<b>384</b>

e	7.0%	
P	50%	
N	400000	
alpha	5%	
n exact		<b>196</b>

e	10.0%	
P	50%	
N	400000	
alpha	5%	
n exact		<b>96</b>

# Nombre de sujets nécessaires

- À taille d'échantillon fixée, effet de la taille de la population cible sur la précision de l'estimation ?

N	2000	
P	50%	
alpha	5%	
n	1064	
e		2.06%

N	5000	
P	50%	
alpha	5%	
n	1064	
e		2.67%

N	20000	
P	50%	
alpha	5%	
n	1064	
e		2.92%

N	400000	
P	50%	
alpha	5%	
n	1064	
e		3.00%

N	1000000	
P	50%	
alpha	5%	
n	1064	
e		3.00%

N	5000000	
P	50%	
alpha	5%	
n	1064	
e		3.00%

# Causalité : critères de Bradford Hill

1. Temporalité de l'association
2. Force de l'association
3. Relation dose-effet
4. Reproductibilité de l'association
5. Présence de données expérimentales
6. Cohérence de l'association
7. Spécificité de l'association
8. Analogie

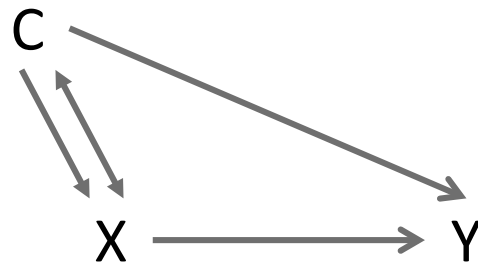
# Causalité : modélisation

- Relation causale  $\neq$  Association
- Modèle théorique  $\neq$  Modèle statistique
- Notion de confusion, de médiation et d'interaction
- Non prise en compte d'un facteur de confusion  $\rightarrow$  biais de confusion



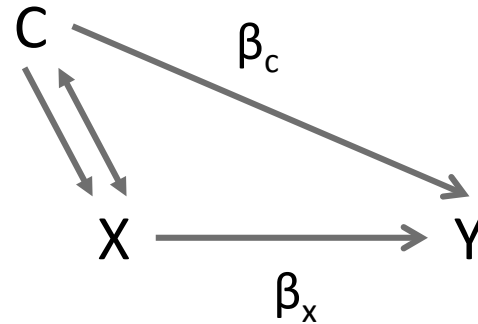
# Modélisation : notion de confusion

- Un facteur C de confusion dans la relation causale existant entre une variable à expliquer Y et une variable explicative X est une variable explicative de Y associée à la variable X sans être conséquence de cette variable X



# Modélisation : notion de confusion

- Modèle théorique :



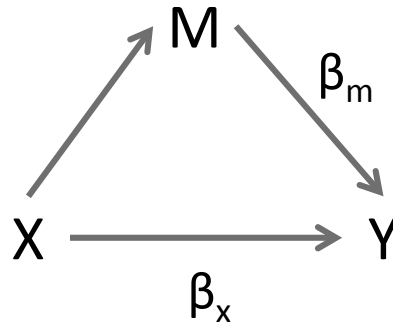
- Modèle statistique :

$$E(Y) = \beta_0 + \beta_x X + \beta_c C$$

$\beta_x$  est l'effet causal total de X sur Y

# Modélisation : notion de médiation

- Modèle théorique :



- Modèle statistique :

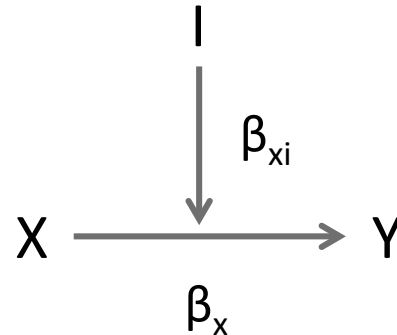
$$E(Y) = \beta_0 + \beta_x X + \beta_m M$$

$\beta_x$  est l'effet causal direct de X sur Y (différent de l'effet total de X sur Y)

En dehors des hypothèses de causalité (modèle théorique), rien ne permet de distinguer les deux modèles statistiques

# Modélisation : notion d'interaction

- Modèle théorique :



- Modèle statistique :

$$E(Y) = \beta_0 + \beta_x X + \beta_i I + \beta_{xi} X * I$$

$$E(Y | I=1) = \beta_{01} + \beta_{x1} X$$

$$E(Y | I=2) = \beta_{02} + \beta_{x2} X$$

L'effet de X sur Y varie selon I

# Contrôle du biais de confusion

- Avant la réalisation de l'étude
  - Par restriction de la population d'étude (critères d'inclusion ou d'exclusion)
  - Dans les études cas/témoin, par appariement des groupes « témoins » et « cas » selon les principaux facteurs de confusion
- Après la réalisation de l'étude :
  - Par analyse stratifiée sur les diverses modalités prises par les facteurs de confusion potentiels
  - Par analyse multivariée permettant l'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (modélisation)
- Cas particulier : études interventionnelles et randomisation

# Recueil des données : spécificités

- Transversal ou longitudinal
- Prospectif ou rétrospectif
- Variables quantitatives ou qualitatives
- Mode de recueil :
  - déclaratif (biais ?)
  - ou instrument de mesure (fiabilité ?)
- Score ou échelle clinique, psychométrique ou de comportement (validité et fiabilité ?)

# Recueil des données : critère de jugement

- Critère de jugement principal ou secondaire
  - Pertinence
  - Précisément définis
- Différents types :
  - Cliniques
  - Composites
  - De substitution
  - Intermédiaires

# Recueil des données : données manquantes

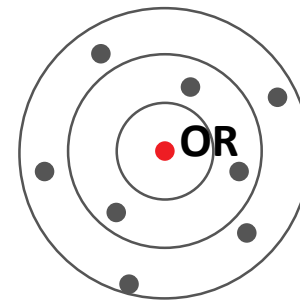
- Observations qui auraient dû être faites mais qui n'ont pas été faites
- Non-réponses totales ou partielles
- Menacent :
  - La représentativité de l'échantillon
  - La précision des estimations
  - La puissance statistique
  - La validité de l'étude



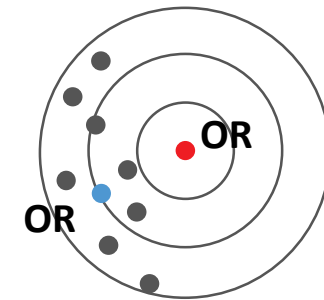
# Les biais

- Distinguer :
  - erreur aléatoire  $\neq$  biais
  - erreur systématique  $\rightarrow$  biais
- Trois grands types de biais :
  - De sélection
  - D'information
  - De confusion (déjà traité)

Erreur aléatoire



Erreur systématique



# Biais de sélection

- Biais d'auto-sélection ou de volontarisme
- Biais de non réponse
- Biais de survie sélective
- Biais d'admission
- Biais de détection (ou de surveillance ou de diagnostic)
- Biais de sélection des témoins
- Biais lié aux travailleurs sains
- Biais d'attrition

# Biais d'information

- Erreur systématique de mesure (biais de mesure) pouvant induire un biais de classement
- Erreurs d'information différentielles :
  - Biais de mémorisation
  - Biais de prévarication
  - Biais de subjectivité
  - Biais d'évaluation
  - Biais de suivi
- Erreurs d'information non différentielles
  - Dépendent de la fiabilité de la mesure
  - Conduisent à une sous-estimation de la force de l'association

# Niveau de preuve et gradation

- Adéquation objectif / méthodologie ?

Objectif	Méthode
THÉRAPEUTIQUE Efficacité	Étude contrôlée randomisée
THÉRAPEUTIQUE Sécurité	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
DIAGNOSTIC Reproductibilité/Variabilité	Transversal comparatif avec répétition de mesure
DIAGNOSTIC Sensibilité/Spécificité	Transversal comparatif avec étalon-or
DIAGNOSTIC Efficacité/Utilité	Étude contrôlée randomisée
DIAGNOSTIC Stratégie	Étude contrôlée randomisée ou arbre décisionnel
CAUSALITÉ Phénomène contrôlable fréquent	Étude contrôlée randomisée
CAUSALITÉ Phénomène non contrôlable fréquent	Suivi de cohorte (exposés/non-exposés)
CAUSALITÉ Phénomène rare	Étude cas/témoin
PRONOSTIC Maladie fréquente	Étude contrôlée randomisée ou suivi de cohorte
PRONOSTIC Maladie rare	Étude cas/témoin

Grade	Niveau de preuve scientifique
<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Preuve scientifique établie</b></p>	<p><b>Niveau 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés de forte puissance ;</li> <li>- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;</li> <li>- analyse de décision fondée sur des études bien menées.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Présomption scientifique</b></p>	<p><b>Niveau 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés de faible puissance ;</li> <li>- études comparatives non randomisées bien menées ;</li> <li>- études de cohortes.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Faible niveau de preuve scientifique</b></p>	<p><b>Niveau 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- études cas/témoins.</li> </ul>
	<p><b>Niveau 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- études comparatives comportant des biais importants ;</li> <li>- études rétrospectives ;</li> <li>- séries de cas ;</li> <li>- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).</li> </ul>