

Analyse critique d'articles de recherche clinique

Loïc Desquilbet

Département des **Sciences Biologiques et Pharmaceutiques**

Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

Plan

- Introduction
- Analyse de l'abstract
- Analyse de la partie « Introduction »
- Analyse de la partie « Material and Methods »
- Analyse de la partie « Results »
- Analyse de la partie « Discussion »

Introduction (1/2)

- Ce diaporama concerne les articles à visée analytique, c'est-à-dire ceux dont l'objectif est de montrer qu'il existe une association entre une exposition et une « maladie »*, qu'elle soit causale ou non
- « Faire de l'inférence statistique » à partir d'une association significative dans un échantillon, c'est affirmer qu'il y a de grandes chances pour qu'il existe une association réelle dans la population
- « Faire de l'inférence causale » à partir d'une association significative dans un échantillon, c'est affirmer qu'il y a de grandes chances pour qu'il existe une association causale réelle dans la population (autrement dit, affirmer qu'une exposition est un facteur de risque ou de guérison d'une maladie)

* Dans sa terminologie la plus générale qui soit (c'est-à-dire qu'il faut entendre « maladie » comme « tout état de santé ou événement lié à un état de santé »)

Introduction (2/2)

- Liste de familles d'articles fréquemment rencontrées
 - Editorial
 - Letter to the editor (1000-1500 mots)
 - Correspondance, short communication, ... (1500-2000 mots)
 - Case reports
 - Litterature review (3000-5000 mots)
 - Original article (3000-3500 mots)

Abstract – Contenu et critique (1/2)

- L'objectif de l'enquête doit être écrit
- On doit savoir s'il s'agit d'une enquête observationnelle ou expérimentale*, et quand a eu lieu l'enquête
 - S'il est écrit qu'il y a allocation **aléatoire** de l'exposition d'intérêt**, il s'agit d'une étude expérimentale (termes utilisés : tous ceux contenant le mot « random », tels que « randomly », « randomized », ...)
 - Si l'allocation de l'exposition d'intérêt n'est pas aléatoire, l'étude doit être considérée comme « observationnelle », avec les biais de confusion potentiels **inhérents** à ces types d'études

* Cf. doc « Comment établir la relation de cause à effet en médecine » (<http://eve.vet-alfort.fr/course/view.php?id=353>)

** En général, il s'agit d'un traitement (par exemple, pour un essai clinique de type « traitement » versus « placebo »)

Abstract – Contenu et critique (2/2)

- On doit savoir quelle est la taille de l'échantillon
- L'échantillon doit être (succinctement) décrit
- La conclusion doit porter sur les résultats cités dans l'abstract, et être en adéquation avec les méthodes statistiques décrites dans l'abstract

Notamment, si l'approche est observationnelle et si la conclusion est causale, les facteurs de confusion doivent avoir été pris en compte (présence des termes « adjusted », « confounding », « multivariate models »)

- Le titre du papier doit correspondre à la conclusion et/ou aux résultats mentionnés dans l'abstract (attention à d'éventuels glissements sémantiques, notamment un glissement vers le champ sémantique causal)

Partie « Introduction » – Contenu

- 1^{ère} partie : les auteurs posent la problématique
- 2^{ème} partie : contexte de l'étude, avec une revue de la littérature, qui indique ce qui est connu sur le sujet, ce qui est inconnu, ce qui est controversé
- 3^{ème} partie : objectif(s) de l'étude
 - En accord avec ce qui est encore inconnu dans le domaine
 - Il peut y avoir 1 ou plusieurs objectifs (main objective / specific objectives)

Partie « Introduction » – Critique

- La problématique doit être bien posée (pertinence clinique)
- La revue de la littérature doit être suffisamment fournie, avec des références **autres** que des références d'abstracts de conférences ou de livres*
- Si la revue de la littérature est trop légère, il doit figurer une phrase du genre « according to our knowledge, there is no study showing ... »
- L'objectif principal doit être **a priori** pertinent, et ne doit pas avoir été écrit au vu de certains résultats significatifs ! (Idem pour les objectifs secondaires)

* Même si très souvent, les auteurs de livres sont experts dans leur domaine, il n'y a pas de comité de lecture indépendant jugeant la qualité scientifique du contenu d'un livre, contrairement aux articles scientifiques à comité de lecture

Partie « Material and Methods » – Contenu (1/3)

- 1^{ère} partie : informations relatives à l'échantillon
 - Constitution de l'échantillon : mode de recrutement (tirage au sort, critères d'inclusion, de non inclusion, d'exclusion, ...), localisation(s) du recrutement (étude monocentrique, multicentrique)
 - Recueil des données : source des données (fiches médicales, registres, ...), mode de recueil (questionnaires, extraction de données issues de registres, prélèvements biologiques, ...), période de recueil, personnes qui ont recueilli les données
 - Ethique : consentement éclairé, acceptation de la part d'un comité d'éthique

Partie « Material and Methods » – Contenu (2/3)

- 2^{ème} partie : informations relatives aux expositions et à la maladie (ou aux maladies) étudiées
 - Expositions : liste des expositions qui vont être prises en compte (dont expositions d'intérêt principal), méthode de mesure (ex, mesures biologiques), seuils éventuels de mesures (pour mesures biologiques), prise en compte dans les analyses sous forme de classes avec justification des seuils pour les classes (pour les expositions quantitatives)
 - Maladie(s) : définition précise, méthode de mesure

Partie « Material and Methods » – Contenu (3/3)

- 3^{ème} partie : informations relatives aux méthodes statistiques
 - Tests utilisés (Chi-2, Wilcoxon, Student, logrank, ...)
 - Modèles utilisés (régressions linéaire et logistique, modèle de Cox, ...)
 - Justification des variables incluses dans un modèle multivarié (critères épidémiologiques, statistiques, méthodes pas à pas automatiques, ou autres méthodes)
 - Recodage éventuel des variables quantitatives (si recodage non mentionné en 2^{ème} partie), vérification de la linéarité de l'association si absence de recodage
 - Logiciel(s) de statistique utilisé(s)
 - Valeur du risque d'erreur de 1^{ère} espèce α , et correction éventuelle du risque d'erreur α si situation de tests multiples*

* Cf. doc « Les tests statistiques multiples -- Attention à ne pas en faire sans s'en rendre compte ! » (<http://eve.vet-alfort.fr/course/view.php?id=353>)

Partie « Material and Methods » – Critique (1/5)

- La constitution de l'échantillon peut-elle conduire à des biais de sélection ?*
- Peut-il exister des erreurs de classement dans l'évaluation des expositions d'intérêt et de la maladie ?
 - ⇒ Si oui, biais de classement non différentiel possible, et diminution de la puissance statistique de l'étude
- Evaluation des expositions non à l'aveugle de la maladie ? Evaluation de la maladie non à l'aveugle des expositions ?
 - ⇒ Si oui, biais de classement différentiel possible, et invalidation possible de l'inférence qui sera faite par les auteurs si les résultats sont statistiquement significatifs

* Attention à ne pas confondre « biais d'échantillonnage » avec « biais de sélection » (cf. doc « Comment établir la relation de cause à effet en médecine »)

Partie « Material and Methods » – Critique (2/5)

- Si l'exposition d'intérêt peut évoluer au cours du temps, a-t-elle été recueillie **avant** l'apparition de la maladie, ou fait-elle référence à une valeur **antérieure** à l'apparition de la maladie ?

⇒ Si ce qui est écrit dans cette partie laisse penser que non, et si cette exposition peut être modifiée suite à l'apparition de la maladie, il sera impossible de la qualifier de « facteur de risque / guérison »*

* C'est une situation qui peut facilement arriver si l'exposition d'intérêt est un marqueur biologique, dont la valeur peut évoluer suite à l'apparition de la maladie, et si ce marqueur est mesuré au moment du diagnostic (donc, une fois que l'animal est déjà malade)

Partie « Material and Methods » – Critique (3/5)

- Si les auteurs font de l'inférence **causale** dans le titre de l'article ou dans la conclusion de l'abstract, à partir d'une approche **expérimentale**
 - Les auteurs ont-ils écrit que les groupes comparés étaient correctement équilibrés sur les facteurs de risque / guérison déjà connus de la maladie étudiée ?*
 - Si les auteurs ne mentionnent pas cette information dans la partie « Material and Methods », vous devez être vigilant dans la partie « Results »
 - Si les groupes ne sont pas correctement équilibrés sur ces facteurs de risque / guérison, les méthodes classiques de prise en compte des biais de confusion doivent avoir été utilisées (ajustement, modèles multivariés) ; sinon, l'inférence causale est faite **à tort**

* N'oubliez pas, ce n'est pas parce que la différence n'est pas significative qu'elle n'est donc pas cliniquement importante (et si elle est cliniquement importante bien que statistiquement non significative, cela peut conduire à du biais de confusion)

Partie « Material and Methods » – Critique (4/5)

- Si les auteurs font de l'inférence **causale** dans le titre de l'article ou dans la conclusion de l'abstract, à partir d'une approche **observationnelle**
 - Les facteurs de confusion potentiels ont-ils été pris en compte à l'aide des méthodes classiques ? (Ajustement, appariement, modèles multivariés)
 - Les biais d'indication thérapeutiques* sont-ils possibles, et si oui, ont-ils été pris en compte (à l'aide des méthodes classiques**) ?
 - Si les facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte, les auteurs ont-ils justifié le choix des expositions prises en compte ?

* Cf. doc « Comment établir la relation de cause à effet en médecine »

** Mêmes méthodes que celles pour la prise en compte des facteurs de confusion

Partie « Material and Methods » – Critique (5/5)

- Si des modèles multivariés* ont été utilisés
 - Le nombre de variables incluses dans le modèle est-il en adéquation avec la taille de l'échantillon ?*
 - Le modèle ne doit pas contenir de cases vides théoriques*
 - La linéarité des variables quantitatives incluses telles quelles dans le modèle a-t-elle été vérifiée ?*
 - Si le modèle de Cox a été utilisé, l'hypothèse de la proportionnalité des risques a-t-elle été vérifiée ?**

* Cf. doc « Théorie des modèles de régression multivariés - La régression linéaire » (<http://eve.vet-alfort.fr/course/view.php?id=353>)

** Cf. doc « Introduction à l'analyse de survie » (<http://eve.vet-alfort.fr/course/view.php?id=353>)

Partie « Results » – Contenu (1/3)

- Le nombre de sujets sur lequel porte l'étude
- Eventuellement le nombre de sujets non inclus, et/ou exclus de l'étude
- Un descriptif rapide de la population d'étude (souvent en association avec un tableau)

Ce descriptif doit concerner les expositions d'intérêt principal ainsi que les expositions qui ont été prises en compte en tant que facteurs de confusion potentiels, en plus d'autres variables démographiques ou autres...

- Eventuellement, un descriptif de la population qui ne fait pas partie de l'échantillon final des analyses statistiques (refus de participation, données manquantes, ...)

Partie « Results » – Contenu (2/3)

- Les résultats de l'analyse univariée (associations brutes entre la maladie et les expositions d'intérêt principal) (souvent en association avec un tableau)
- Les résultats de l'analyse multivariée (souvent en association avec un tableau, parfois le même que celui où sont présentées les associations brutes)
- La confirmation éventuelle des résultats dans des sous-groupes de l'échantillon

Partie « Results » – Contenu (3/3)

- Concernant les tableaux présentant les associations statistiques
 - Le titre de chaque tableau décrit très succinctement l'échantillon de l'étude sur lequel porte le tableau, ainsi que, parfois, la période d'étude, le modèle utilisé, le type d'analyse (univariée / multivariée), et la maladie étudiée
 - Les indicateurs du tableaux sont assortis de leur intervalle de confiance (ou de leur écart-type)
 - Le degré de signification, ou une étoile « * » avec une note de bas de tableau indiquant que le degré de signification est $< 0,05$
 - La liste des variables telles qu'elles ont été incluses dans le modèle
 - Les notes de bas de tableau explicitant toutes les abréviations présentes dans le tableau

Partie « Results » – Critique (1/3)

- Le nombre de sujets sur lequel porte l'étude doit correspondre au descriptif de l'échantillon sélectionné dans la partie « Material and Methods »
- Les classes des variables qualitatives ordinales issues de variables quantitatives doivent avoir été définies dans la partie « Material and Methods »
- Si les auteurs n'ont pas écrit dans la partie « Material and Methods » que certaines hypothèses étaient vérifiées (linéarité des associations, proportionnalité des risques, absence d'interactions *a priori* possibles,...), ils doivent l'écrire dans cette partie

Partie « Results » – Critique (2/3)

- Problème des tests multiples*



Vous devez absolument repérer si les auteurs ne sont pas allés « à la pêche au petit p », c'est-à-dire qu'ils ont testé beaucoup d'associations sans avoir *a priori* d'hypothèse, et mettent en évidence dans le papier toutes les expositions significativement associées à la maladie

⇒ Dans ces cas là, les auteurs n'ont pas le droit de conclure avec force à l'existence d'une association réelle, car le risque d'erreur α (5%) n'est plus respecté (sauf si les auteurs ont pris en compte ce phénomène en corrigeant la valeur du risque d'erreur α avec par exemple la correction de Bonferroni)

* Cf. doc «Les tests statistiques multiples -- Attention à ne pas en faire sans s'en rendre compte ! »

Partie « Results » – Critique (3/3)

- Si le titre ou la conclusion de l'abstract de l'article fait de l'inférence causale



- Si l'approche est expérimentale

Les auteurs doivent écrire dans les résultats que les groupes comparés sont comparables sur les facteurs de risque déjà connus de la maladie étudiée (et il doit y avoir un tableau le prouvant) (\Rightarrow absence *a priori* de biais de confusion)

Si les groupes comparés ne le sont pas, les méthodes de prise en compte des facteurs de confusion doivent avoir été utilisées

- Si l'approche est observationnelle

Les auteurs doivent avoir effectivement pris en compte un certain nombre de facteur de confusion potentiels

Si ce n'est pas le cas, les auteurs doivent écrire dans la partie « Discussion » la raison pour laquelle ils n'ont pris en compte aucun facteur de confusion

Partie « Discussion » – Contenu

- Résumé des principaux résultats de l'étude
- Cohérence de certains résultats de l'étude avec les résultats d'autres études (revue de la littérature)
- Explications biologiques, physiologiques, comportementales, environnementales, etc., des résultats trouvés dans l'étude (revue de la littérature nécessaire pour ces explications)
- Limites de l'étude et discussion de la présence de biais, mais qui n'invalident pas, selon les auteurs, leurs résultats
- Conclusion

Partie « Discussion » – Critique (1/3)

- Les principaux résultats cités doivent correspondre aux objectifs cités en introduction
- Pour appuyer la cohérence de leurs résultats, les auteurs ont pu ne citer que les études qui allaient dans le même sens que la leur...
- Faiblesse des explications des résultats trouvés dans l'étude (le lecteur n'est pas convaincu)

Si des résultats sont apparus significatifs alors que les auteurs n'avaient pas fait d'hypothèse *a priori*, les auteurs ne doivent pas conclure avec force, et doivent écrire que d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat

- Quand on se rend compte qu'il y a un nombre important de données manquantes, les auteurs doivent justifier le fait que ces données manquantes n'invalident *a priori* pas leurs conclusions

Partie « Discussion » – Critique (2/3)

- La discussion sur la présence de biais est **indispensable**
- Les auteurs doivent convaincre le lecteur qu'il n'y a ni biais de classement, ni biais de confusion, ou bien que s'ils sont présents, ils n'invalident malgré tout pas leurs conclusion*
- S'il y a, dans l'étude, aucune prise en compte de facteur de confusion, et si les auteurs ne mentionnent pas dans la discussion la raison pour laquelle ils n'ont pas pris en compte de facteur de confusion, **l'inférence causale est interdite**



* Cf. doc « Comment établir la relation de cause à effet en médecine »

Partie « Discussion » – Critique (3/3)

- Il est interdit de conclure avec force à l'absence d'association (ou de différence) réelle dans la population à partir d'une association non significative dans l'échantillon



- La conclusion à la fin de la partie « Discussion » ne doit pas aller au-delà de ce que le protocole de recrutement*, le protocole de recueil des données**, et les méthodes statistiques*** ont permis d'écrire

* Présence possible de biais de sélection

** Présence possible de biais de classement, oubli possible de recueil d'expositions jouant un rôle de confusion

*** Présence possible de biais de confusion si non prise en compte des facteurs de confusion potentiels