



Essentiel
iECN

LES ANNALES DU COLLÈGE

Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)

Ouvrage dirigé par le Pr Hervé Devilliers



Les annales en QRM DE 2009 à 2019

Lecture critique d'un article Médical

6^e édition actualisée

COLLÈGE

iECN

- Toutes les dernières annales LCA adaptées sous forme de QRM par le Collège
- Corrigées et commentées par les professeurs impliqués dans la correction de l'épreuve LCA + Méthodologie de l'épreuve



En bonus : les corrigés des concours
blancs officiels 2017 et 2018

MED-LINE
Editions

LES ANNALES EN QRM DE 2009 À 2019

LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MÉDICAL

6^e édition actualisée

Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)

Ouvrage dirigé par le Pr Hervé Devilliers

Collection dirigée par le Pr Serge Perrot

MED-LINE
Editions 

ÉDITIONS MED-LINE
74, boulevard de l'hôpital - 75013 Paris
Tél. : 09 70 77 11 48

www.med-line.fr

Achévé d'imprimer par GPS - Imprimé en France - Janvier 2020

Mise en pages : **FACOMPO** et **Meriem REZGUI**

ISBN : 978-2-84678-237-9

LES ANNALES EN QRM DE 2009 À 2019 LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MÉDICAL

© 2020 MED-LINE

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement des auteurs, ou de leurs ayants droit ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Collège National des Enseignants de Thérapeutique Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET)

Pour le Collège :

Pr Jacques AMAR, Service de Médecine Interne et HTA, Fédération de Cardiologie
CHU de Rangueil, Toulouse – UFR de Médecine, Université de Toulouse

Pr Pierre AMBROSI, Service de Médecine Interne, Gériatre et Thérapeutique, Hôpital de
la Timone, Marseille – UFR de Médecine, Université d'Aix-Marseille II

Pr Éric BATARD, Service des Urgences, Hôtel Dieu, CHU Nantes – UFR de Médecine,
Université de Nantes

Pr Jean-François BERGMANN, Service de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière,
AP-HP, Paris – UFR de Médecine, Université Paris Diderot

Pr Jacques BLACHER, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Unité hypertension
artérielle, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaire, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, Paris
– UFR de Médecine, Université Paris Descartes

Pr Claire BONITHON-KOPP, INSERM U 866 CIC-EC, CHU Faculté de Médecine,
Dijon – UFR de Médecine, Université de Dijon

Pr Béatrice BOUHANICK, Service de Médecine Interne et HTA, Fédération de
Cardiologie, CHU Rangueil, Toulouse – UFR de Médecine, Université de Toulouse

Pr Nathalie BRION, Unité de Thérapeutique, CHR Versailles – UFR de Médecine,
Université Paris Ouest

Pr Alain CARIOU, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris –
UFR de Médecine, Université Paris Descartes

Dr Vanessa COTTET, CIC-EC 1432, CHU de Dijon, – UFR de Médecine, Université
de Bourgogne

Dr Aurélie DAUMAS, Service de Médecine Interne et thérapeutique, Hôpital de la
Timone, Marseille

Pr Hervé DEVILLIERS, Service de Médecine Interne, CHU de Dijon – UFR de
Médecine, Université de Dijon

Pr Alain DUROCHER, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Calmette, CHRU de
Lille – UFR Médecine, Université de Lille 2

Pr Jean-Pierre FAUVEL, Service de Néphrologie, Hôpital Édouard Herriot, Lyon - Université Claude Bernard, Faculté de Médecine Lyon Est

Pr Raphaël FAVORY, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Calmette, CHRU de Lille – UFR Médecine, Université de Lille 2

Dr Isabelle FOURNEL, CIC-EC 1432, CHU de Dijon

Pr Jean-Michel HALIMI, Service de Néphrologie, CHU de Tours - Université de Tours

Dr Julie HAESEBAERT, Hospices Civils de Lyon - Université Claude Bernard, Faculté de Médecine Lyon Est

Pr Karine LACUT, Département de Médecine Interne et Pneumologie, CHU la Cavale Blanche, Brest – UFR de Médecine, Université de Brest

Pr Marc LAMBERT, Service de Médecine Interne, Hôpital Huriez, CHRU de Lille – UFR Médecine, Université de Lille 2

Pr Claire LE JEUNNE, Service de Médecine Interne, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, Paris – UFR de Médecine, Université Paris Descartes

Dr Laurence LE CLEACH, Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor - Université Paris Est

Pr Florian NAUDET, Service de Psychiatrie, Hôpital Pontchaillou Rennes. Université de Rennes

Pr Pierre NAZEYROLLAS, Service de Cardiologie, Hôpital Robert Debré, Reims – UFR de Médecine, Université de Reims

Pr Serge PERROT, Service de Douleur, Centre Hospitalier Cochin, AP-HP, Paris – UFR de Médecine, Université Paris Descartes

Dr Jean-Michel ROUÉ, Service de Pédiatrie, CHRU de Brest

Pr Pierre-Jean SAULNIER, Centre d'Investigation Clinique CIC 1402, CHU de Poitiers - Université de Poitiers

Dr Bénédicte SAUTENET, Service de Néphrologie, CHU de Tours - Université de Tours

Dr Florent SÉGURO, Service de Médecine Interne et HTA, Fédération de Cardiologie, CHU Rangueil, Toulouse – UFR de Médecine, Université de Toulouse

Pr Patrick VILLANI, Service de Médecine Interne, Gériatre et Thérapeutique, Hôpital de la Timone, Marseille – UFR de Médecine, Université d'Aix-Marseille II

Dr Cécile YELNIK, Service de Médecine Interne, CHU de Lille – UFR de Médecine, Université de Lille 2

Sommaire

Les auteurs	3
Sommaire	5
Avant-propos	9

1^{re} Partie :

LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉPREUVE LCA

Épreuve de lecture critique d'un article médical.....	13
Chapitre 1 : Comment répondre aux 24 objectifs pédagogiques de l'épreuve de LCA des Épreuves Classantes Nationales	17
L'article thérapeutique Jean-François Bergmann	
Chapitre 2 : Lecture critique d'article	31
Méthodologie des études thérapeutiques Raphaël Favory, Marc Lambert, Alain Durocher	
Chapitre 3 : Lecture critique d'article	55
Méthodologie des études diagnostiques Marc Lambert, Raphaël Favory, Isabelle Fournel, Claire Bonithon-Kopp, Alain Durocher	
Chapitre 4 : Lecture critique d'article	65
Méthodologie des études épidémiologiques Claire Bonithon-Kopp, Isabelle Fournel	
Glossaire ECN – Lecture critique d'un article médical	89

2^e Partie : LES CORRIGÉS LCA 2009 À 2019 PAR LE COLLÈGE

Les épreuves 2009 à 2019 corrigées et commentées
par Le Collège National des Enseignants de Thérapeutiques

Épreuve Lecture critique d'un article médical 2009	111
Corrigée par Alain Durocher, Claire Bonithon-Kopp	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2010	133
Corrigée par Aurélie Dumas, Pierre Ambrosi, Patrick Villani	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2011	161
Corrigée par Béatrice Bouhanick, Jacques Amar, Florent Seguro	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2012	185
Corrigée par Hervé Devilliers	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2013	211
Corrigée par Karine Lacut, Alain Durocher	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2014	243
Corrigée par Karine Lacut	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2015	271
Corrigée par Karine Lacut, Pierre Ambrosi	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2016 (article 1)	287
Corrigée par Hervé Devilliers, Vanessa Cottet, Karine Lacut	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2016 (article 2)	311
Corrigée par Céline Yelnik, Raphaël Favory, Alain Durocher, Marc Lambert	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2017 (article 1)	337
Corrigée par Karine Lacut et Hervé Devilliers	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2017 (article 2)	351
Corrigée par Hervé Devilliers, Karine Lacut, Laurence Le Cleach	
Concours blanc Lecture critique d'un article médical 2017 (article 1)	373
Corrigée par Hervé Devilliers et Karine Lacut	
Concours blanc Lecture critique d'un article médical 2017 (article 2)	391
Corrigée par Karine Lacut, Pierre-Jean Saulnier, Cécile Yelnick	

Épreuve Lecture critique d'un article médical 2018 (article 1)	415
Corrigée par Hervé Devilliers	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2018 (article 2)	431
Corrigée par Karine Lacut et Hervé Devilliers	
Concours blanc Lecture critique d'un article médical 2018 (article 1)	449
Corrigée par Hervé Devilliers et Karine Lacut	
Concours blanc Lecture critique d'un article médical 2018 (article 2)	467
Corrigée par Hervé Devilliers	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2019 (article 1)	489
Corrigée par Jean-Pierre Fauvel, Bénédicte Sautet et Pierre-Jacques Ambrosi	
Relecture : Julie Haesebaert et Hervé Devilliers	
Épreuve Lecture critique d'un article médical 2019 (article 2)	509
Corrigée par Aurélie Daumas, Florian Naudet et Jean-Michel Halimi	
Relecture : Hervé Devilliers	

Avant-propos

L'iECN est une étape essentielle pour votre future carrière d'interne et de médecin. Cet ouvrage a pour objectif de vous aider à réussir l'iECN et de vous préparer à avoir un esprit critique lors de votre futur exercice médical.

Il est le résultat d'un travail de rédaction d'une équipe multidisciplinaire de médecins hospitalo-universitaires de différentes facultés françaises, tous membres de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique. Tous les auteurs sont impliqués dans l'enseignement et la correction de la LCA au sein de leur faculté et ont adapté leur pédagogie et leur docimologie aux règles de l'iECN. Ainsi les épreuves de LCA de 2009 à 2019 ont été revues et transformées en « LCA- QRM ».

Cet ouvrage vous propose d'une part des guides méthodologiques d'analyse de chaque type d'articles thérapeutique, diagnostique et épidémiologique, d'autre part un entraînement à l'iECN grâce à un corrigé des épreuves transformées de lecture critique d'article (LCA-QRM) des concours des années 2009 à 2019. Chaque corrigé comporte une grille de corrections et des commentaires correspondant aux QRM posées afin de vous permettre de tirer le meilleur projet de leur lecture et d'appréhender ce qui est attendu lors de cette épreuve.

Nous espérons que cet ouvrage vous aidera à être performants lors de l'épreuve de LCA et à avoir une approche critique et pragmatique de la prise en charge d'un patient.

Professeur Alain Durocher
Ancien Directeur de l'ouvrage

Professeur Hervé Devilliers
Directeur de la 6^e édition de l'ouvrage

1^{re} Partie

LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉPREUVE LCA



Épreuve de lecture critique d'un article médical*

Conseil Scientifique de Médecine
Centre National des Concours d'Internat (CNCI)

L'objectif de l'épreuve est d'amener l'étudiant à lire de façon critique et à analyser le contenu d'un article en vue de son autoformation actuelle et future. Le mot critique ne doit pas être entendu dans le sens où l'on demanderait aux étudiants de chercher systématiquement tous les défauts d'un article. Cette épreuve part du principe que toute information médicale doit être analysée avec du recul, en cherchant les défauts éventuels mais aussi les limites, les implications, l'utilité pour la pratique.

L'article choisi doit être considéré comme de bonne qualité (le but de l'enseignement de la lecture critique est de donner à la fois le sens critique et le goût de la lecture).

1 Principes de l'épreuve

L'épreuve porte sur des articles :

- Médicaux scientifiques originaux, c'est-à-dire rapportant une étude d'observation ou expérimentale ou physio-pathologique, traitant d'un sujet mentionné dans le programme de la deuxième partie du 2^e cycle (bulletin officiel du Ministère de l'Éducation Nationale n° 31 du 30 août 2001 à l'adresse www.education.gouv.fr/bo/2001/31/sup.htm).
- Issus d'une revue médicale avec comité de lecture.

* Source : Conseil Scientifique de Médecine – CNCI (2007).

2 Objectifs pédagogiques

- **Identifier**

1°) L'objet d'un article médical scientifique, parmi les suivants : évaluation d'une procédure diagnostique, d'un traitement, d'un programme de dépistage, estimation d'un pronostic, enquête épidémiologique à l'exclusion des méta-analyses.

2°) La « question » posée par les auteurs (hypothèse).

- **Analyser la méthodologie**

- **Population étudiée :**

3°) Identifier les caractéristiques (données démographiques) de la population étudiée, à laquelle, les conclusions pourront être appliquées.

4°) Analyser les modalités de sélection des sujets, critères d'inclusion et de non-inclusion et d'exclusion.

5°) Identifier la technique de randomisation et vérifier sa cohérence, le cas échéant.

6°) Discuter la comparabilité des groupes soumis à la comparaison.

7°) Discuter l'évolution des effectifs étudiés et leur cohérence dans la totalité de l'article ; savoir si le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué a priori.

- **Méthodes :**

8°) S'assurer que la méthode employée est cohérente avec le projet du travail et qu'elle est effectivement susceptible d'apporter « une » réponse à la question posée dans l'introduction.

9°) Vérifier que les analyses statistiques (en fonction de notions élémentaires) sont cohérentes avec le projet du travail ; connaître les limites de l'analyse par sous groupe ; connaître la notion de perdus de vue.

10°) Vérifier le respect des règles d'éthique.

- **Analyser la présentation des résultats**

11°) Analyser la présentation, la précision et la lisibilité des tableaux et des figures, leur cohérence avec le texte et leur utilité.

12°) Vérifier la présence des indices de dispersion permettant d'évaluer la variabilité des mesures et de leurs estimateurs.

- **Critiquer l'analyse des résultats et de la discussion**

13°) Discuter la nature et la précision des critères de jugement des résultats.

14°) Relever les biais qui ont été discutés. Rechercher d'autres biais d'information et de sélection éventuels non pris en compte dans la discussion et relever leurs conséquences dans l'analyse des résultats.

15°) Vérifier la logique de la discussion et sa structure. Reconnaître ce qui relève des données de la littérature et ce qui est opinion personnelle de l'auteur.

16°) Discuter la signification statistique des résultats.

17°) Discuter la pertinence clinique des résultats.

18°) Vérifier que les résultats offrent une réponse à la question annoncée.

19°) Vérifier que les conclusions sont justifiées par les résultats.

20°) Indiquer le niveau de preuve de l'étude (grille de l'HAS).

- **Évaluer les applications cliniques**

21°) Discuter la ou les applications potentielles proposées par l'étude.

- **Analyser la forme de l'article**

22°) Identifier la structure IMRAD (Introduction, Matériel et méthode, Résultats, Discussion) et s'assurer que les divers chapitres de la structure répondent à leurs objectifs respectifs.

23°) Faire une analyse critique de la présentation des références.

24°) Faire une analyse critique du titre.



Comment répondre aux 24 objectifs pédagogiques de l'épreuve de LCA des Épreuves Classantes Nationales

L'article thérapeutique

Jean-François BERGMANN



ATTENTION :

Les 24 objectifs sont ceux qui ont été précisés par le CNCI.
Les propositions de réponse aux 24 objectifs pédagogiques de l'épreuve LCA concernent pour la plupart plus spécifiquement les articles thérapeutiques.

1 Identifier

1^{er}) L'objet d'un article médical scientifique, parmi les suivants : évaluation d'une procédure diagnostique, d'un traitement, d'un programme de dépistage, estimation d'un pronostic, enquête épidémiologique à l'exclusion des méta-analyses

- L'évaluation d'une procédure diagnostique doit permettre de définir sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, positives et négatives, rapports de cotes.
- L'évaluation d'un traitement repose sur l'essai contrôlé randomisé. On doit savoir au départ si on veut faire un essai de supériorité ou de non-infériorité.
- Un programme de dépistage évalue une intervention chez des sujets non malades pour permettre de faire un diagnostic.
- L'estimation d'un pronostic s'adresse à une population malade pour laquelle on évalue des différences d'évolution.
- L'enquête épidémiologique cherche à répondre à une question sanitaire sur une population générale.



ATTENTION :

- Un suivi de cohorte ne peut pas être assimilé à un essai contrôlé randomisé puisqu'il n'y a pas de groupe contrôle.
- Dans tout essai contrôlé, il faut vérifier que la population incluse corresponde à la population connue de la maladie.
- Dans toutes ces études, la représentativité de la population étudiée et du groupe contrôle (ou du groupement malade et du groupe témoin) est capitale et ces groupes doivent pouvoir être comparables.

2^e) La « question » posée par les auteurs (hypothèse)

- Il faut qu'une hypothèse soit présentée dans l'introduction ou dans la méthodologie de l'essai (quel est le but de l'étude ?).
- La question étudiée doit avoir une pertinence clinique.
- La question étudiée doit être précise.



ATTENTION :

- C'est parfois dans le chapitre de méthodes, où l'on explique le calcul du nombre de sujets nécessaires, que l'on comprend quelle était réellement l'hypothèse de départ.
- La pertinence et le bon sens clinique s'imposent pour évaluer l'intérêt de la question.
- Dire qu'un essai est fait pour mesurer l'intérêt ou l'efficacité d'un médicament est bien peu précis et il vaut mieux une question cherchant à montrer une supériorité sur un critère précis par rapport à un traitement de référence.

2 Analyser la méthodologie

2.1. Population étudiée

3^e) Identifier les caractéristiques (données démographiques) de la population étudiée à laquelle les conclusions pourront être appliquées

- Il faut que la maladie soit clairement définie.
- Cette définition doit correspondre à celle que l'on connaît de la maladie.
- Il ne faut pas qu'elle soit ni trop floue, ni trop précise.

- Il faut donner une définition de la maladie, préciser son stade ou son niveau de gravité, définir les âges et caractéristiques épidémiologiques des patients à inclure, définir les éventuelles pathologies associées acceptables, ou au contraire inacceptables pour l'inclusion.



ATTENTION :

- Cette population définie correspond-elle à mes connaissances de la maladie ?
- Y a-t-il une pertinence clinique à étudier cette question-là dans cette population-là ?
- La table 1 ou la table définissant la population incluse doit permettre de bien définir les caractéristiques de cette population.
- Le médicament proposé à l'étude est-il adapté à cette pathologie ?

4^e) Analyser les modalités de sélection des sujets, critères d'inclusion et de non inclusion et d'exclusion

- Les critères d'inclusion sont-ils précis et compréhensibles par tous ?
- Les critères d'exclusion ne sont-ils pas trop nombreux ?
- A-t-on bien défini le lieu de recrutement ?



ATTENTION :

- Un essai n'a pas la même signification s'il est mené en hôpital spécialisé, en hôpital général, chez le spécialiste ou chez le généraliste, car les populations ne sont pas les mêmes et l'extrapolation des résultats n'est donc pas faisable dans une autre population.
- Tous les critères de non inclusion sont-ils réellement nécessaires et pertinents ?
- Un diagramme (*flow chart*) permet de suivre la sélection des sujets depuis la définition initiale de la population jusqu'à la population réellement incluse et analysée.

5^e) Identifier la technique de randomisation et vérifier sa cohérence, le cas échéant

- Il doit s'agir d'un vrai tirage au sort.
- Les traitements doivent être aléatoires, imprévisibles et méconnaissables si l'essai est mené en double aveugle.



ATTENTION :

- Une randomisation doit être imprévisible grâce à un ordinateur ou une table de nombres au hasard, et non pas sur des données géographiques ou chronologiques.
- Si la randomisation est bien faite, les groupes doivent être comparables, ce qui est à vérifier dans les tableaux et textes définissant les populations à l'inclusion.
- Il faut savoir si la randomisation a été centralisée, effectuée par bloc, ou définie localement...
- Il est souhaitable qu'on décrive les moyens pour s'assurer du respect de la randomisation telle qu'elle a été définie dans le protocole.
- Dans certains cas, on peut décider de faire une randomisation déséquilibrée 1-2 ou 1-3 où les effectifs sont différents selon les groupes, mais cela doit être explicité dans le paragraphe « méthodes » de l'essai. Sinon la randomisation 1-1 donne le même nombre de malades dans les deux groupes comparés.

6^e) Discuter la comparabilité des groupes soumis à la comparaison

- Elle est vérifiée grâce au tableau décrivant la population à l'inclusion.
- Elle peut ne pas être parfaite lorsque les essais sont menés sur des petits effectifs.



ATTENTION :

- Surtout lorsque les effectifs sont petits, il est possible que la comparabilité des groupes après randomisation ne soit pas parfaite sur l'ensemble des critères étudiés et par la multiplicité des comparaisons. En tout cas elle doit l'être sur l'âge, la gravité de la maladie et les facteurs importants pour la prise en charge des patients.

7^e) Discuter l'évolution des effectifs étudiés et leur cohérence dans la totalité de l'article ; savoir si le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué a priori

Il doit y avoir un calcul du nombre de sujets nécessaires à partir d'hypothèses statistiques et cliniques escomptées concernant l'efficacité des médicaments soumis à comparaison.

La cohérence de ces effectifs doit être retrouvée tout le long de l'essai : l'analyse en intention de traiter impose que les mêmes effectifs soient retrouvés lors de la randomisation et lors de l'analyse des données d'efficacité et de tolérance. Autrement dit, tous les malades inclus sont gardés pour l'analyse finale

d'efficacité et de tolérance. Lorsque l'essai est en per protocole, seuls les malades inclus ayant respecté le protocole du début jusqu'à la fin sont gardés dans l'analyse.



ATTENTION :

- Pour les essais de supériorité, le calcul du nombre de sujets nécessaires repose sur la différence (supériorité) escomptée entre le nouveau produit et le produit de référence ou le placebo.
- Pour un essai d'équivalence ou de non infériorité, le calcul du nombre de sujets nécessaires repose sur la définition des bornes d'équivalence. On considérera que le nouveau produit est équivalent ou non inférieur à la référence si son efficacité se situe dans cette borne ($\pm 5\%$ ou $\pm 10\%$ voire $\pm 20\%$) par rapport au traitement de référence.
- Ce calcul se fait donc à partir d'hypothèses d'efficacité, pondérées par le risque alpha et le risque bêta.
- Dans certains protocoles, on considère légitimement que l'analyse est en intention de traiter si on inclut dans cette analyse les malades randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

2.2. Méthodes

8^e) S'assurer que la méthode employée est cohérente avec le projet du travail et qu'elle est effectivement susceptible d'apporter « une » réponse à la question posée dans l'introduction

Pour l'évaluation d'une thérapeutique, la méthode la plus cohérente est celle de l'essai contrôlé randomisé.

RESPECT DES « 10 COMMANDEMENTS »

1. Essai contrôlé.
2. Étude randomisée.
3. Étude en double aveugle.
4. Calcul du nombre de sujets nécessaires.
5. Population d'inclusion claire.
6. Critère principal d'évaluation unique.
7. Analyse en intention de traiter.
8. Analyse du critère principal en fin d'étude sur l'ensemble de la population incluse.
9. Différence statistiquement significative.
10. Différence cliniquement significative.



ATTENTION :

- Vérifier la qualité de la population incluse.
- Vérifier la légitimité du critère principal d'évaluation.
- Vérifier le calcul du nombre de sujets nécessaires et son respect durant l'étude.
- Vérifier que l'analyse a réellement été faite en intention de traiter et, pour les essais de non infériorité, en intention de traiter et en per protocole.
- Vérifier la comparabilité des groupes.
- Vérifier que l'analyse est faite sur le critère principal d'évaluation au terme de l'essai sur l'ensemble de la population incluse, sans analyse par sous-groupes ni analyse intermédiaire.
- Dans l'essai de non infériorité ou d'équivalence, le 9^e commandement devient : le médicament à l'étude a une efficacité et un intervalle de confiance de son efficacité qui se situent en totalité dans la borne d'équivalence par rapport au comparateur.

9^e) Vérifier que les analyses statistiques (en fonction de notions élémentaires) sont cohérentes avec le projet du travail ; connaître les limites de l'analyse par sous-groupes ; connaître la notion de perdus de vue

- Si l'on compare des pourcentages (répondeurs, échecs...) il faut comparer des pourcentages par des tests type test de Chi².
- Si l'on compare des moyennes, on fera plutôt un test de Student.
- Si l'on compare des taux de survie, on fera souvent des analyses type courbes de survie (test de log-rank – courbe de Kaplan-Meier) mais la durée de suivi peut être différente selon les sujets. Dans ces cas l'analyse se fait au moment de la fin de l'essai pour des patients qui auront été suivis dans l'essai pour des durées variables.
- L'analyse sur le critère principal doit se faire sur l'ensemble de la population incluse. Les analyses par sous-groupes de malades ne sont qu'exploratoires et ne remplacent pas l'analyse sur la population entière.
- Dans l'analyse en intention de traiter, tous les patients sont gardés dans l'analyse. Les patients perdus de vue sont considérés comme des échecs.



ATTENTION :

- Dans des analyses actuarielles, les durées de suivi sont différentes d'un sujet à l'autre et cela doit être prévu dans le protocole.
- Il faut un seul test statistique sur le critère principal d'évaluation.



- Vérifier que le critère principal analysé n'a pas changé par rapport aux méthodes envisagées initialement et que la population pour cette analyse est bien la totalité de la population incluse.
- On doit ainsi pouvoir déterminer une efficacité en pourcentage ou en comparaison de moyennes, en définissant des modifications en termes de risque absolu, qui est toujours plus performant que l'évolution en termes de réduction du risque relatif.
- Si les perdus de vue sont exclus de l'analyse, il ne s'agit plus d'une analyse en intention de traiter. Il est important que le nombre de perdus de vue soit le plus faible possible et sans commune mesure avec la différence observée entre les deux traitements.

10^e) *Vérifier le respect des règles d'éthique*

- Confidentialité.
- Comité de Protection des Personnes.
- Consentement écrit.
- Respect des lois et des Bonnes Pratiques Cliniques.
- Respect de la convention d'Helsinki.



ATTENTION :

- Pour les mineurs, le consentement des deux parents est nécessaire.
- Seules les personnes ayant la Sécurité Sociale peuvent être incluses en France.
- Le consentement écrit doit être obtenu après une information orale et écrite complète.

3 Analyser la présentation des résultats

11^e) *Analyser la présentation, la précision et la lisibilité des tableaux et des figures, leur cohérence avec le texte et leur utilité*

- Vérifier la présentation, la précision, la lisibilité.
- Vérifier la cohérence par rapport aux hypothèses initiales.



ATTENTION :

- Normalement, les tables et/ou les figures doivent apporter des informations supplémentaires et complémentaires et convergentes par rapport au texte mais ne doivent pas être redondantes.
- Il faut regarder de très près les tables ou figures ou le texte correspondant au critère principal d'évaluation.
- Bien évidemment, les résultats des tableaux et du texte doivent être cohérents.
- En général une figure (flow chart) définit la population en partant du nombre de malades *screenés*, puis certains malades ne peuvent pas être inclus, puis certains malades ne donnent pas leur consentement, puis on arrive à la population d'inclusion, puis le flow chart précise comment les malades randomisés sont répartis entre les différents groupes à l'étude, puis figurent les malades n'ayant pas terminé l'essai, et enfin les malades gardés pour l'analyse de tolérance et pour l'analyse de l'efficacité.
- Un tableau définit les données démographiques et épidémiologiques de la population à l'inclusion.
- Un tableau ou une figure donne généralement les résultats sur le critère principal d'évaluation (vérifier que c'est bien celui qui a été défini dans les hypothèses de l'étude et que toute la population incluse est bien retrouvée sur ce tableau).
- Les tableaux d'analyse par sous-groupes ou sur des critères secondaires sont possibles, exploratoires, mais ne remplacent pas l'analyse du critère principal.

12^e) Vérifier la présence des indices de dispersion permettant d'évaluer la variabilité des mesures et de leurs estimateurs

- Donner des résultats en valeur absolue + valeurs extrêmes + déviation standard ou écart-type. L'imprécision des estimations doit conduire à la définition d'intervalles de confiance, de variance, de déviation standard.



ATTENTION :

- Les données chiffrées doivent, notamment pour le critère principal d'évaluation, être données avec un intervalle de confiance à 95 %.
- Le test statistique permet d'affirmer une différence si p est $< 0,05$.
- Dans un essai de non infériorité, l'ensemble des intervalles de confiance du résultat d'efficacité du nouveau traitement doit se trouver dans la borne d'équivalence déterminée au préalable.

4 Critiquer l'analyse des résultats et de la discussion

13^e) *Discuter la nature et la précision des critères de jugement des résultats – Analyse des critères de jugement*

- S'agit-il bien du critère principal d'évaluation, est-il étudié avec précision ?
- Les critères secondaires ou les analyses sur des sous-groupes ou des sous-populations ne peuvent pas remplacer le critère principal.
- Le critère principal ne peut pas avoir changé en cours d'essai.



ATTENTION :

- Le critère principal de jugement figure généralement dans le résumé, à la fin de l'introduction, dans « matériel et méthodes » et enfin dans le chapitre « statistiques » concernant le calcul du nombre de sujets nécessaires, qui doit être effectué en proposant des hypothèses sur ce critère principal d'évaluation. Il faut vérifier que c'est bien lui qui est pris comme critère principal de jugement des résultats.
- Il faut vérifier si les résultats de ce critère principal sont bien donnés avec l'intervalle de confiance.
- Les critères secondaires de jugement ne sont qu'exploratoires ou complémentaires lorsque le résultat attendu est observé sur le critère principal (supériorité ou non infériorité). Les critères secondaires ne peuvent pas remplacer le critère principal lorsque celui-ci n'a pas conduit au résultat escompté.
- Les critères de tolérance ou de sécurité sont des critères secondaires habituels dans les essais thérapeutiques et peuvent être analysés indépendamment des critères d'efficacité, ce qui constitue une exception à la règle énoncée ci-dessus.

14^e) *Relever les biais qui ont été discutés. Rechercher d'autres biais d'information et de sélection éventuels non pris en compte dans la discussion et relever leurs conséquences dans l'analyse des résultats*



ATTENTION :

- Les biais de sélection peuvent être liés aux critères d'inclusion et de non inclusion dans l'essai qui conduisent à la fabrication d'une population biaisée par rapport à la population habituelle ayant la maladie.
- Une erreur dans la randomisation, dans le double aveugle, dans la mesure du critère d'évaluation, conduit à des biais méthodologiques.
- Dans les essais de supériorité, une analyse ne prenant pas en compte l'ensemble de la population incluse ne respecte pas la règle de l'analyse en



intention de traiter et conduit au risque d'un résultat faussement positif, alors qu'il n'y a en fait pas de différence (biais d'analyse).

- D'autres biais peuvent exister lorsque les centres ayant fait l'étude ne sont pas représentatifs des structures prenant en charge ce type de malade.
- Il y a un biais intrinsèque à tous les essais thérapeutiques : seuls les malades correspondant aux critères d'inclusion et ayant donné leur consentement peuvent participer. Il est donc normal que la population à l'étude ne soit pas exactement la même que la population des malades ayant la même pathologie que celle étudiée dans l'essai ; c'est le biais intrinsèque à l'essai thérapeutique qui ne peut pas être évité.
- C'est sûrement biaiser que ne pas analyser le critère principal sur l'ensemble de la population incluse.

15°) Vérifier la logique de la discussion et sa structure. Reconnaître ce qui relève des données de la littérature et ce qui est opinion personnelle de l'auteur

- Analyse des résultats.
- Remise des résultats dans le contexte, dans la pathologie et dans la connaissance d'études précédentes.
- Les auteurs doivent discuter des limites de leur étude en termes de population incluse, de critères d'évaluation, de signification des résultats observés, de qualité de déroulement de l'essai.
- La qualité des références à l'appui de cette analyse doit aussi être vérifiée.
- Séparer les données acquises de la littérature avec références des opinions personnelles des auteurs.



ATTENTION :

- Les faits issus de la littérature doivent être référencés.
- Les analyses des auteurs doivent être basées sur les résultats de l'étude et les extrapolations doivent être annoncées au conditionnel.
- Les données de physiopathologie ou de pharmacologie peuvent appuyer une démonstration thérapeutique mais non la remplacer.

16°) Discuter la signification statistique des résultats

- $p < 0,05$ sur le critère principal d'évaluation en intention de traiter et sur l'ensemble de la population incluse.

- Dans un essai de non infériorité ou d'équivalence, le rejet de l'hypothèse nulle se fait si l'on conclut que les deux médicaments étaient finalement différents. Le p est $< 0,05$ lorsqu'on peut conclure qu'il y a 95 chances sur 100 que les deux médicaments soient équivalents ou non inférieurs. Dans ces essais, l'analyse a été faite en intention de traiter et en per protocole en n'incluant que les malades ayant correctement suivi l'essai. La différence doit être statistiquement significative pour ces deux populations.



ATTENTION :

- Le critère principal doit conduire à une seule comparaison statistique.
- Si les comparaisons statistiques sont multiples, il y a un risque de perte de puissance. Pour une seule comparaison on doit admettre un $p < 0,05$ comme seuil de significativité ($p < 0,025$ s'il y a deux comparaisons, $p < 0,017$ s'il y en a trois, etc.).
- Lorsque les échantillons sont très grands, une toute petite différence peut conduire à un $p < 0,05$ (si on compare deux populations de 5 à 10 000 malades, on peut observer des différences statistiquement significatives pour des événements survenant dans 5 % des cas dans un groupe et 5,4 % des cas dans l'autre groupe).
- Par définition arbitraire mais ne pouvant jamais être remise en question, un $p < 0,051$ est non significatif et un $p < 0,049$ est dit significatif.

17^e) Discuter la pertinence clinique des résultats

- Le bon sens clinique permet de savoir si la différence observée ou la non infériorité suspectée correspond à une situation clinique significative.



ATTENTION :

- Dans des essais de supériorité, des effectifs très grands permettent de mettre en évidence des différences statistiquement significatives qui n'ont pas forcément de signification clinique, car des différences de toute petite taille peuvent être observées.
- Dans des essais de non infériorité ou d'équivalence, des petits effectifs conduisent à des bornes d'équivalence extrêmement larges et peuvent faire conclure à tort à une équivalence entre deux produits. Cette équivalence n'est en fait qu'une absence de différence et un manque de puissance. On observe alors un intervalle de confiance très large et des bornes d'équivalence qui ne correspondent pas à l'équivalence clinique que l'on aurait de deux médicaments : lorsqu'un antibiotique guérit 80 % des malades, on ne peut admettre une équivalence à ± 15 % car cela voudrait dire qu'une guérison de 65 % ou de 95 % des malades serait dans la même borne d'équivalence. Il faut, pour les maladies graves, exiger des bornes d'équivalence plus étroites de l'ordre de 5 voire 10 % à droite et à gauche des résultats observés dans le groupe traité par le traitement de référence.

ENTRAÎNEZ-VOUS AVEC LE COLLÈGE

- Conçu par le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)
- Annales de 2009 à 2019 corrigées et commentées par les équipes universitaires de Thérapeutique impliquées dans la correction de l'épreuve LCA
- La méthodologie de l'épreuve : études diagnostiques, thérapeutiques, épidémiologiques
- Toutes les dernières annales adaptées sous forme de QRM par le Collège.

Un ouvrage incontournable pour mettre toutes les chances de votre côté avec l'aide du Collège



Le référentiel LCA-UE 12 :
Cours + Entraînement
du Collège National
des Enseignants
de Thérapeutique

Chez le
même éditeur



23,90 € TTC
ISBN : 978-2-84678-273-9
www.med-line.fr

MED-LINE
Editions