

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

Méthodologie en recherche biomédicale

Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

SPHERE (EA-4275)
"bioStatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciEnces REsearch", Nantes University

CES de Parodontologie



Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine factuelle

Concept EBM
Principes transversaux

Etudes observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes expérimentales

Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage
Tests d'hypothèse
Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

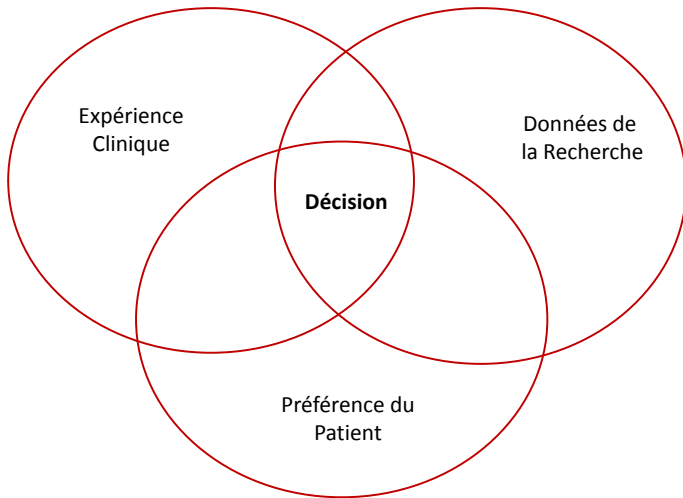
Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Les déterminants des pratiques médicales n'ont pas toujours été basés sur les faits
- Jusqu'aux années 60, force de la routine, des traditions...
- Notion d'expérience professionnelle.
- Depuis, structuration de l'*Evidence-Based-Medicine*.
- Comité Consultatif National d'Ethique :
 - *"Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait pas, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles [...]"*



Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes

Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

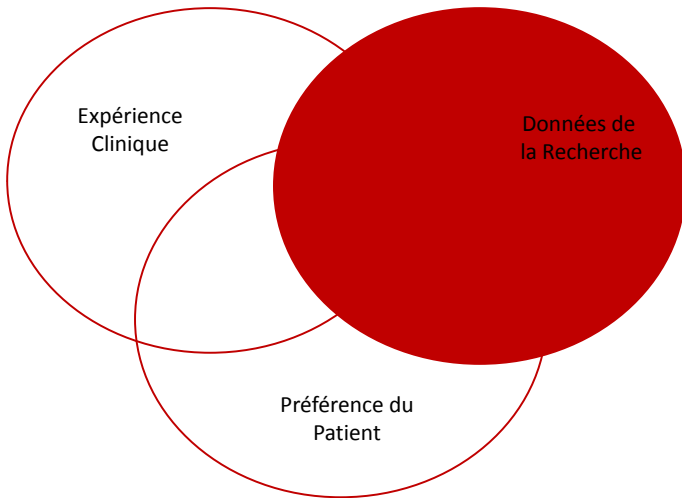
Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Médecine factuelle
- Concept EBM
- Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références



Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- 1 Essais cliniques contrôlés (études expérimentales).
- 2 Méta-analyses.
- 3 Cohortes (études observationnelles).
- 4 Etudes cas-témoins (études observationnelles).
- 5 Etudes transversales (études observationnelles).

- Médecine factuelle
- Concept EBm
- Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

J Clin Periodontol 2010; 37: 266-275 doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01521.x

Journal of Clinical Periodontology

Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial

Marta Escribano¹, David Herrera^{1,2}, Sergio Morante¹, Wim Teughels³, Marc Quirynen³ and Mariano Sanz^{1,2}

¹Section of Graduate Periodontology, Faculty of Odontology, Complutense University, Madrid, Spain; ²ETEP Research Group, Complutense University, Madrid, Spain; ³Department of Periodontology, Faculty of Medicine, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

- L'objectif principal :
 - Il doit être précis et limité à une seule question.
 - Il guide toute la structuration de l'étude.
 - Pour ce cours : lien entre un traitement et un événement (ex : diminution de l'inflammation des gencives).
- Les objectifs secondaires :
 - Leur nombre doit être limité.
 - L'étude doit pouvoir y répondre correctement, même si elle n'est pas conçue dans ce sens.

- **La population cible :**

→ Population qui nous intéresse, celle qui est concernée par les résultats de l'enquête.

Ex : Tous les patients suivis pour une inflammation des gencives.

- **La population source :**

→ Population pour laquelle on peut observer les patients.

→ Elle est incluse dans la population cible.

Ex : Tous les patients majeurs suivis pour une inflammation des gencives en Europe.

- **La population étudiée :**

→ Un faux ami : il s'agit le plus souvent de l'échantillon.

→ Un échantillon observable contrairement à une population (voir section fluctuation d'échantillonnage).

Ex : 100 patients majeurs suivis dans deux services hospitaliers (Madrid et Bruxelles).

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

Material and Methods

Study population

Consecutive patients were selected in two centres (the Graduate Clinic of Periodontology at the University Complutense in Madrid, Spain, and the Department of Periodontology at the School of Dentistry in Leuven, Belgium) from their respective SPC programmes when fulfilling the following inclusion and exclusion criteria.

- Représentativité de la pratique quotidienne.
 - Critères correspondants à la **maladie** étudiée.
 - Détails des formes cliniques et examens complémentaires.
- Connaissance du produit lui-même.
 - Critères propres aux **patients** pour obtenir un échantillon homogène.
 - Age moyen, plutôt des hommes, pas d'autres comorbidités, pas de troubles psychiatriques...
 - Consentement obligatoire.
 - Si essai expérimental : respect de la **clause d'ambivalence** *.
- Equilibre souvent difficile à définir entre l'étude de l'efficacité pratique ou théorique.

*. Un patient peut recevoir n'importe quel traitement indifféremment

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

Inclusion criteria

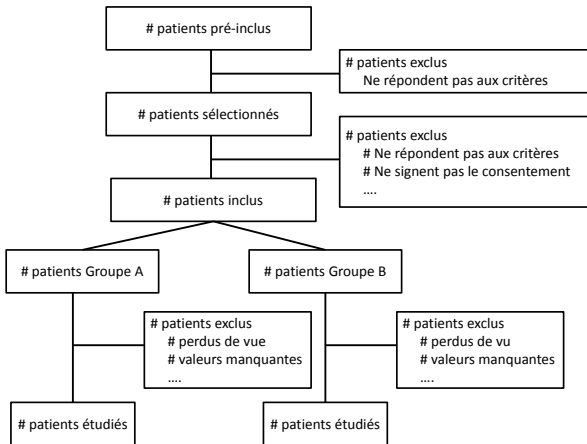
- Adult patients, older than 18.
- Moderate to advanced chronic periodontitis (Armitage 1999).
- Basic periodontal treatment received in the previous 6 months.
- Turesky plaque index > 1, at re-evaluation.
- Patients systemically healthy, and without relevant chronic medication intake.

Exclusion criteria

- Pregnant women or in lactation.
- Active periodontitis, with clear need of additional treatment [defined as having ≥ 2 sites per quadrant with probing pocket depth (PPD) ≥ 6 mm].
- Known allergies to CHX or CPC.
- Systemic antibiotic intake in the previous month.
- Mouth rinse usage in the previous month.

Schéma de l'étude (flow-chart)

- Représentation graphique sous forme d'une figure ou d'un tableau du déroulement de l'étude.



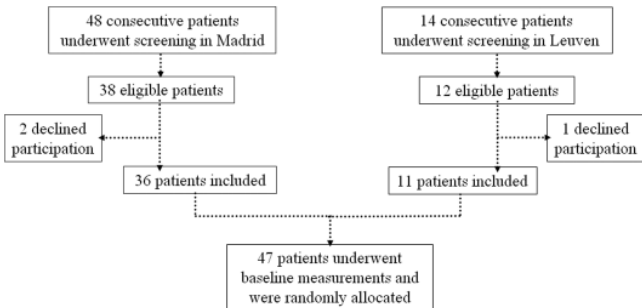


Fig. 1. Flowchart of patient inclusion.

- Il s'agit de mesures d'efficacité ou de tolérance.
- Souvent discutés et discutables. Contraintes :
 - Consensus au sein des experts.
 - Disponibles pour tous les patients.
 - Etre éthiques.
 - Etre spécifiques (ne détectent pas à tort de fausses améliorations) et sensibles (ne détectent pas à tort de fausses aggravations).
 - Etre reproductibles (fidélité des résultats).
 - Etre évaluable objectivement (même pour les critères subjectifs).
- Directes ou indirectes.
- Eviter à la tentation de multiplier ces critères même si une maladie ne se résume pas à un symptôme.
- Attention aux critères dits "composites".
- En concordance avec les objectifs :
 - Critères de jugement principal et secondaires.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversauxEtudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentalesPreuve par la
statistiqueFluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

at baseline and at the 3-month follow-visits. The following clinical parameters (in sequential order) were recorded (before the re-instrumentation at baseline), at 5 sites per tooth in the entire mouth excluding the third molars:

- Degree of visual GI via the modified gingival index (Lobene et al. 1988)
- PPD and gingival recession, recorded to the nearest millimetre using manual probe (Merrit B[®] prot Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). Clinical attachment levels (CAL) were calculated for each site by adding PPD and gingival recession.
- Bleeding on probing (BoP) evaluated 20 s after probing to the depth of the pockets.
- Plaque extension (PII) after plaque disclosure with a 2% aqueous erythrosin solution. A cotton swab was submerged 10 s in the solution, and then applied to the tooth surface. After rinsing with water once, plaque deposits were assessed with the Quigley & Hein (1962) index modified by Turesky et al. (1970), with scores from 0 to 5.

The changes in PII and GI between the baseline and final visit were considered as the primary outcome parameters.

- Toute mesure est sujette à l'erreur.
- Deux types d'erreur.
 - L'erreur aléatoire (**manque de précision**).
 - L'erreur systématique (**biais**).
- La planification des études permet d'améliorer :
 - **la précision** (absence d'erreur aléatoire)
 - et **la validité** (absence de biais).

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

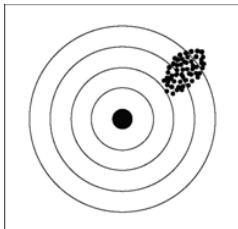
Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

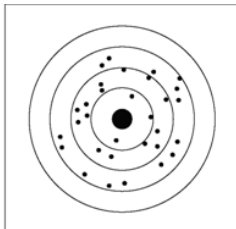
Puissance

Références

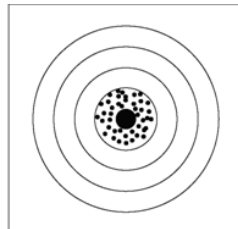
Précis mais non valide



Valide mais non précis



Valide et précis



Source : Babbie, 1992.

- Une meilleure représentativité.
- Des capacités d'inclusion plus importantes.
- Une obligation d'une standardisation des procédures
 - Critères de jugement et d'inclusion
 - Mesures des critères de jugement et d'inclusion
 - Collecte des données
 - Définition des traitements
 - ...
- Elles s'opposent aux études mono-centriques.

Problème

Attention à l'effet centre.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

Clinical study

Two calibrated examiners in each centre carried out the oral examinations, being always the same examiner who assessed the outcome variables in the same patient at baseline and at the 3-month follow-up visits. The following clinical parameters (in sequential order) were recorded (before the re-instrumentation at baseline), at six

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

- Sujets suivis au cours du temps.
- **Etude de l'incidence d'un événement.** Ex :
 - Décès du patient.
 - Récidive d'une maladie.
 - Guérison d'une maladie.
- Patients indemnes de l'événement à l'origine. Ex :
 - Patients en vie.
 - Patients en rémission.
 - Patients malades.
- Groupes initialement définis en fonction du traitement (ou d'autres facteurs d'exposition).
- On parle aussi d'**enquêtes exposés/non exposés.**
- Deux types de collecte des données.
 - **Cohortes prospectives** (+++).
 - **Cohortes historiques.**

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

- Les cohortes permettent d'évaluer les **cas incidents** : ils sont déjà inclus au moment où ils déclarent l'événement.
- **Taux d'incidence** : mesure de la rapidité de survenue de la maladie.

$$TI = \frac{\# \text{ de nouveaux cas pendant la période}}{\# \text{ total de patients}}$$

- **Taux de densité** : mesure de la rapidité de survenue de la maladie en tenant compte du temps d'exposition des patients.

$$TD = \frac{\# \text{ de nouveaux cas pendant la période}}{\# \text{ patients} \times \text{ temps d'exposition}}$$

- Comparaison selon le traitement (A versus B)
- Calcul des taux d'incidence dans chaque groupe, TI_A et TI_B .
- Rapport des taux d'incidences (**Hazard Ratio, HR**) :

$$RR_{A/B} = TI_A / TI_B$$

- Les patients avec le traitement A ont RR fois plus de risque de déclarer l'événement que les patients avec le traitement B.
- Interprétations :
 - Si $RR_{A/B} = 1$: pas d'association.
 - Si $RR_{A/B} > 1$: risque plus fort chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.
 - Si $RR_{A/B} < 1$: risque plus faible chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Calcul possible des incidences.
- Respect de l'histoire naturelle de la maladie :
Exposition → Événement.
- Permet l'étude de traitements ou de facteurs d'exposition rares.
- Permet d'apprécier la relation dose-effet

- Pas de **comparabilité des groupes** (pas de randomisation)
- **Biais d'indication** : le traitement est prescrit en fonction de l'état de santé.
- **Biais de confusion** : les groupes que l'on compare sont différents sur d'autres paramètres que le traitement d'intérêt.
- Suivi long et coûteux lorsque le temps de survenu de l'événement est important.
- Perdus de vue.
- Etude des maladies rares.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Sélection des sujets selon l'événement.
 - Le plus souvent **malade/non malade**.
- Sélection des cas :
 - Représentatifs des malades.
- Sélection des témoins :
 - Comparables aux cas.
 - Appariement possible (sexe, âge, autres facteurs de risque).
- **Collecte rétrospective** du traitement ou de facteurs d'exposition.

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Il s'agit du **rapport des côtes** au sens des parieurs :

$$RC_{A/B} = \frac{\# \text{ de cas avec A} \times \# \text{ de témoins avec B}}{\# \text{ de cas avec B} \times \# \text{ de témoins avec A}}$$

- Interprétations :
 - Si $RC_{A/B} = 1$: pas d'association.
 - Si $RC_{A/B} > 1$: risque plus fort chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.
 - Si $RC_{A/B} < 1$: risque plus faible chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.
- En anglais : **Odds-Ratio (OR)**.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Etude des maladies rares.
- Tailles des échantillons limitées.
- Evite les problèmes liés aux suivis des patients
 - coûts,
 - perdus de vue,
 - ...

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Collecte rétrospective de l'exposition : biais de mémorisation.
- Pas de mesure directe du lien entre l'exposition et l'événement.
- Comparabilité difficile des cas et des témoins.
- Représentativité de l'échantillon.
 - La prévalence dépend de l'investigateur.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Sélection des sujets indépendamment de l'événement et de l'exposition.
- Mesure simultanée de l'exposition et de l'événement.
- Photo ponctuelle d'une population.
- Avantages :
 - Rapides et peu coûteuses.
 - Etudes pilotes permettant de récolter quelques informations.
- Inconvénients :
 - Pas de mesure d'incidence.
 - Sélection des patients ayant survécu.
 - Problème des maladies rares.
 - ...

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Défaut de comparabilité des groupes de traitement.
- Traitements les plus actifs proposés aux patients les plus atteints.
Ex : Cohorte VIH : Les patients sous trithérapie sont plus à risque de présenter des infections opportunistes.
- Nécessité de contrôler l'administration du traitement.

→ Essai cliniques interventionnels / études expérimentales

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- L'objectif est de contrôler l'essai pour limiter les biais.
- On parle aussi d'étude contrôlée (problème sémantique avec groupe contrôle).
- Les traitements peuvent être :
 - répartis aléatoirement par **tirage au sort en groupes parallèles**
 - administrés successivement aux patients (**essais intra-individuels**)

- **Indépendance** entre l'attribution du traitement et les caractéristiques du patient.
- **Imprévisibilité** de la répartition †.
- Le seul moyen de garantir la comparabilité des groupes.
- **Il s'agit du protocole de référence pour démontrer une causalité.**
- Ne dispense pas de vérifier la comparabilité des groupes ensuite (sans faire de tests d'inférence, voir la section "tests d'hypothèse").
- En anglais : *randomized trial*.
- Inconvénients :
 - Grande variabilité des critères de jugement entre les individus.
 - Risque d'obtenir des groupes non-comparables (surtout quand les effectifs inclus sont faibles).

†. On ne peut pas deviner le traitement qui sera attribué

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

Experimental design

This study was designed as a randomized, parallel, dual-centre, double-blind, placebo-controlled, 3-month clinical trial.

During the screening visit, subjects were assessed for suitability to be included in the study by an oral examination and a medical and dental history. This screening visit occurred 1–6 months after receiving basic periodontal therapy, and if fulfilling the criteria and after accepting to participate by signing

- Traitements administrés successivement et aléatoirement.
- Situation particulière : traitements administrés simultanément.
- Avantages :
 - Moins de sujets nécessaires que pour un essai en parallèle.
 - Comparabilité assurée des groupes de traitements.
- Inconvénients :
 - Maladie évolutive (l'état initial sera différent entre les traitements d'un même patient).
 - Traitement long (état initial différent et longueur l'étude).
 - Peu adapté lorsqu'il y a un phénomène d'apprentissage.
 - L'effet *carry-over* : la première phase de traitement peut influencer la seconde.

→ Aménagement d'une phase de sevrage intermédiaire (*wash-out*).
- 2 types d'essais intra-individuels :
 - Les **essais croisés** quand 2 traitements (*cross-over*).
 - Les **carrés** latins quand plus de 3 traitements (*latin square*).

- 2 traitements A et B sont comparés.
- L'ordre, AB ou BA, est choisi aléatoirement.
- Nécessité de prendre en compte l'**effet de l'ordre**
- Possibilité de tester un effet différent du traitement selon l'ordre (**interaction**).
- Evaluer si le niveau initial du critère de jugement varie en fonction de la période (efficacité du wash-out).
- Equivalent à un carré latin 2×2 .

Les carrés latins

- Plus de deux traitements comparés.
 → Ex : Quatre traitements A, B, C et D. 4×4 *latin square*.
- Pour définir un carré latin, il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :
 - Le nombre de sujets est égal au nombre de traitements.
 - Chaque sujet reçoit tous les traitements.
 - Chaque période inclue tous les traitements.

Patients	Période 1	Période 2	Période 3	Période 4
1	A	B	C	D
2	B	C	D	A
3	C	D	A	B
4	D	A	B	C

- Ce schéma permet d'étudier les facteurs "sujet", "ordre" et "traitement".
- On utilise plusieurs carrés latins, la taille de l'échantillon étant un multiple du nombre de traitements.

Problème

- L'ordre des traitements peut avoir une influence
- Les séquences AB, BC, CD, DA... sont surreprésentées

Patients	Période 1	Période 2	Période 3	Période 4
1	A	B	C	D
2	B	C	D	A
3	C	D	A	B
4	D	A	B	C

- Utilisation de **carrés latins équilibrés** (*balanced latin square*).
- Par exemple :

Patients	Période 1	Période 2	Période 3	Période 4
1	A	B	C	D
2	B	D	A	C
3	C	A	D	B
4	D	C	B	A

1 L'investigateur n'est pas totalement objectif :

- A priori favorable au nouveau traitement testé.
- Influencé par les résultats au fil de l'essai : la préférence peut donc varier.
- La préférence influence l'appréciation des critères de jugement :
 - vers le succès thérapeutique (efficacité surestimée).
 - vers l'absence d'effets secondaires (tolérance surestimée).

2 Le sujet croit aux avancées thérapeutiques :

- Amélioration des critères subjectifs.
- Minimisation des effets secondaires.

→ Simple aveugle (single-blind) :

- Seul le patient ne connaît pas le traitement.

→ Double aveugle (double-blind) :

- Le patient et tous les autres membres de l'équipe soignante ne connaissent pas le traitement.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

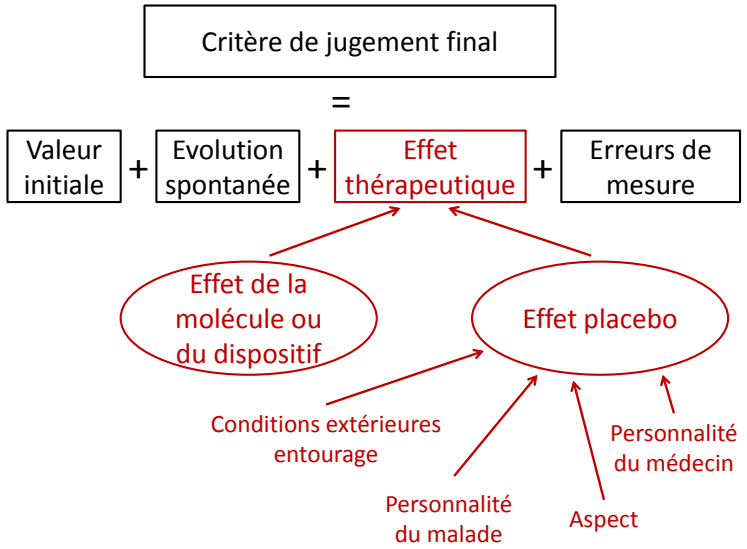
Experimental design

This study was designed as a randomized, parallel, dual-centre, double-blind, placebo-controlled, 3-month clinical trial.

During the screening visit, subjects were assessed for suitability to be included in the study by an oral examination and a medical and dental history. This screening visit occurred 1–6 months after receiving basic periodontal therapy, and if fulfilling the criteria and after accepting to participate by signing

L'effet placebo

- Médecine factuelle
- Concept EBM
- Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références



- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

- Uniquement si la maladie est bénigne ou si aucun traitement n'est connu.
- Difficulté de recrutement.
- **Placebo impur** : traitement prescrit dans une situation où l'efficacité n'est pas prouvée.
- Même apparence que le traitement pour garantir l'aveugle.
- **Double placebo** si deux traitements A et B sont comparés mais ne peuvent pas avoir la même apparence
 - Dans le bras A, on administre le placebo de B.
 - Dans le bras B, on administre le placebo de A.

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

Experimental design

This study was designed as a randomized, parallel, dual-centre, double-blind, placebo-controlled, 3-month clinical trial.

During the screening visit, subjects were assessed for suitability to be included in the study by an oral examination and a medical and dental history. This screening visit occurred 1–6 months after receiving basic periodontal therapy, and if fulfilling the criteria and after accepting to participate by signing

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

blind examiners for tooth staining was made. The experimental mouth rinse formulation contained no alcohol and 0.05% CHX digluconate and 0.05% CPC as active ingredients, as well as

water, glycerin, propylene glycol, xylitol, peg-40 hydrogenated castor oil, sodium saccharin, potassium acesulfame, neohesperidine DC, aroma and C.I. 42090 (Perio-Aid Maintenance (R), Dentaïd). The placebo rinse was identical, except that it lacked the active agents, CHX and CPC.

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversauxEtudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentalesPreuve par la
statistiqueFluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

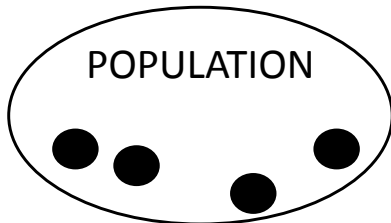
Puissance

Références

- Le réel est monstrueux. Il est énorme, il est hors norme. †
- Etudier totalement une population reviendrait à vouloir percevoir de manière simultanée et continue, toutes les caractéristiques de tous les individus de cette population. §
- Pour approcher et distinguer les choses, pour s'en faire une idée tangible, il faut s'en tenir à l'appréhension d'un nombre limité de caractéristiques.

†. Edgar Morin

§. Y. Macé. Journal de la Société Française de Statistique, tome 147, 2006.



- Population non-observable
- μ = moyenne de l'indice gingival modifié (0.95)
- Echantillons observables

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

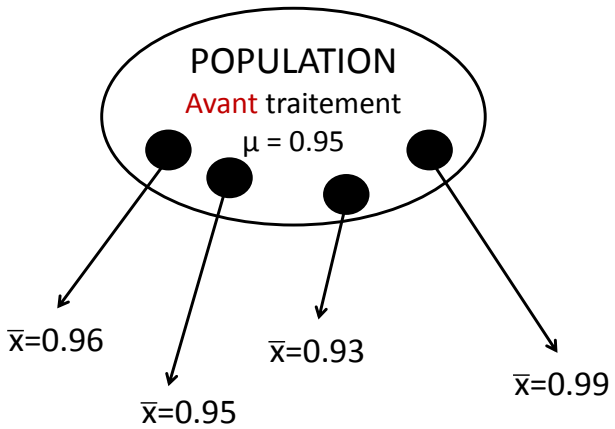
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

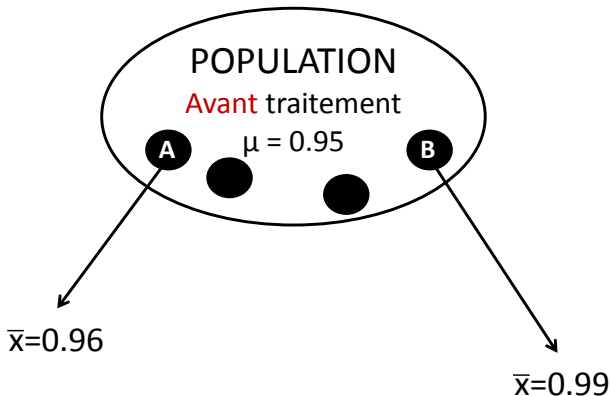
- Soit \mathcal{P} la population cible.
- Exemple de la publication :
 - $\mathcal{P} = \textit{non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme.}$
- Soit μ l'indice moyen gingival modifié
 - Ex : $\mu = 0.95$ (supposition).
- Il n'est pas possible de mesurer μ à partir de tous les patients de la population.
- On réalise un échantillon de N patients à partir desquels on observe la moyenne \bar{x} .
- On espère que \bar{x} est proche de μ .
- **Problème** : si plusieurs échantillons sont réalisés, on observera autant de moyennes.

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

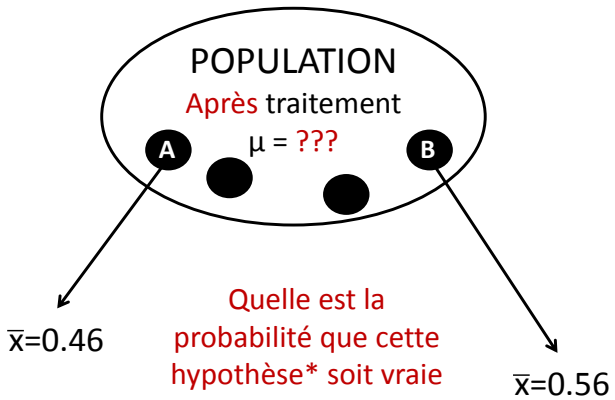


Gingival index

The GI in both groups was almost identical at baseline (0.96 in the placebo group and 0.99 in the test group). After 3 months, even though the test group showed lower scores than the control group (0.46 *versus* 0.56, respectively), the inter-group differences in GI were not statistically significant. Both groups showed statistically significant reductions in gingival inflammation between baseline and 3 months (Table 3), which were higher in the test group. However, these differences were not statistically significant. In the ANOVA model, no significant treatment effect was observed. Conversely, baseline PII and baseline GI demonstrated an impact on the results. No influence of centre, examiner, age or smoking was detected.



- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
- Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références



* Pas de différence entre les deux traitements

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Les tests d'hypothèse

- J'observe une moyenne \bar{x}_A à partir d'un échantillon A et \bar{x}_B à partir d'un échantillon B (et leur variance).
- Est ce que la différence que j'observe est due à la fluctuation d'échantillonnage ?
- Je veux connaitre la probabilité que ces deux échantillons soient issues de populations où les moyennes μ_A et μ_B sont égales.
- Deux hypothèses :
 - 1 La différence entre les moyennes observées est minime. Elle est due au fait que trop peu de sujets de la population ont été inclus. Si tous les sujets des deux populations avaient été inclus, on aurait observé une égalité.
→ **Hypothèse nulle** : $H_0 (\mu_A = \mu_B)$.
 - 2 La différence observée est importante. Elle ne peut pas être due au fait que tous les sujets n'ont pas été inclus. Il est évident que si on avait inclus tout le monde, les moyennes observées auraient été différentes.
→ **Hypothèse alternative** : $H_1 (\mu_A \neq \mu_B)$.

Médecine factuelle

- Concept EBM
- Principes transversaux

Etudes observationnelles

- Cohortes
- Cas-témoins
- Transversales

Etudes expérimentales

- Preuve par la statistique
- Fluctuation d'échantillonnage
- Tests d'hypothèse
- Puissance

Références

$$H_0 (\mu_A = \mu_B).$$

$$H_1 (\mu_A \neq \mu_B).$$

- Probabilité de se tromper si on rejette H_0 :
 - Risque de première espèce.
 - On l'estime à partir des tests statistiques : **probabilité critique**.
 - En anglais : *p-value ou type I error*
- Probabilité de se tromper si on rejette H_1 :
 - Risque de seconde espèce (*type II error*).
 - 1 moins la *puissance (power)*.

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

- 1 Définition a priori d'un seuil de décision :
 - Risque de première espèce maximal accepté.
 - Ex : $\alpha = 0.05$
- 2 Calcul de la p-value.
 - Ex : comparaison de deux moyennes et grands échantillons : t-test.
- 3 Conclusions :
 - Si la p-value est trop importante, c.-à-d. supérieure à α : tendance au non-rejet de H_0 .
 - Si la p-value est faible, c.-à-d. inférieure à α : rejet de H_0 .

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

For the analyses of the data, the patient was considered as the statistical unit. For each of the clinical outcome variables, the mean score per subject was calculated, both at baseline and at the 3-month visit. At baseline and at 3 months, differences between the test and placebo group were analysed by means of the Student *t*-test. Intra-group differences were assessed by means of a paired *t*-test.

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- $H_0 (\mu_A = \mu_B)$.
 - Le niveau moyen de l'indice gingival est équivalent quelque soit le traitement.
- $H_1 (\mu_A \neq \mu_B)$.
 - Le niveau moyen de l'indice gingival est différent entre les patients recevant le placebo et les patients sous traitement.
- Probabilité de me tromper si je rejette $H_0 > 0.05$.
- On ne peut pas rejeter H_0 avec un niveau de confiance suffisant.
- L'étude ne permet pas de mettre en évidence une relation significative entre le traitement et le niveau moyen de l'indice gingival.

Gingival index

The GI in both groups was almost identical at baseline (0.96 in the placebo group and 0.99 in the test group). After 3 months, even though the test group showed lower scores than the control group (0.46 *versus* 0.56, respectively), the inter-group differences in GI were not statistically significant. Both groups showed statistically significant reductions in gingival inflammation between baseline and 3 months (Table 3), which were higher in the test group. However, these differences were not statistically significant. In the ANOVA model, no significant treatment effect was observed. Conversely, baseline PII and baseline GI demonstrated an impact on the results. No influence of centre, examiner, age or smoking was detected.

- Médecine factuelle
- Concept EBM
- Principes transversaux
- Etudes observationnelles
- Cohortes
- Cas-témoins
- Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
- Fluctuation d'échantillonnage
- Tests d'hypothèse
- Puissance
- Références

Table 1. Demographic characteristics of both study groups

	Placebo	Test
Age		
Mean	56.7	55.8
SD	9.3	8.4
Maximum	77	75
Minimum	44	43
Gender		
Female	14	12
Male	8	13
<i>n</i>	22	25
Smokers		
No	17	18
Yes	5	7
Centre		
Madrid	17	19
Leuven	5	6

→ Pas de test statistique : H_0 est vraie par définition.

Table 2. Mean values and standard deviation (SD) of different clinical variables at baseline and after 3 months

	Placebo		Test		p inter-group
	mean	SD	mean	SD	
Baseline					
Mean GI	0.96	0.92	0.99	0.78	NS
Mean PII	2.87	0.83	2.86	0.65	NS
Mean PPD	2.80	0.46	2.99	0.47	NS
Mean % of 1–3 mm pockets	81.79%	13.15%	74.20%	15.81%	NS
Mean percentage of 4–6 mm pockets	16.78%	11.74%	24.58%	15.26%	NS
Mean % of > 6 mm pockets	0.85%	1.85%	0.72%	1.15%	NS
Mean BoP	32.42%	14.70%	46.52%	18.91%	0.007
Mean CAL	3.72	0.64	3.56	0.88	NS
Mean % of 1–3 mm CAL	50.47%	17.06%	54.95%	22.23%	NS
Mean % of 4–6 mm CAL	41.87%	13.74%	37.96%	18.27%	NS
Mean % of > 6 mm CAL	7.10%	5.68%	6.69%	6.81%	NS
3 months					
Mean GI	0.56	0.41	0.46	0.27	NS
Mean PII	3.03	0.62	2.10	0.90	0.000
Mean PPD	2.71	0.39	2.80	0.45	NS
Mean % of 1–3 mm pockets	85.48%	9.52%	80.79%	13.61%	NS
Mean % of 4–6 mm pockets	13.50%	8.55%	18.11%	12.73%	NS
Mean % of > 6 mm pockets	0.56%	1.07%	0.73%	1.21%	NS
Mean BoP	33.39%	17.79%	35.52%	16.92%	NS
Mean CAL	3.44	0.70	3.40	1.00	NS
Mean % of 1–3 mm CAL	57.49%	18.75%	58.45%	24.45%	NS
Mean % of 4–6 mm CAL	36.65%	16.47%	34.63%	18.22%	NS
Mean % of > 6 mm CAL	5.40%	4.07%	6.46%	7.80%	NS

NS, not statistically significant ($p > 0.05$).

GI, gingival inflammation; CAL, clinical attachment level; BoP, bleeding on probing; PPD, probing pocket depth; PII, plaque extension.

→ Pas besoin de test statistique à la baseline...

- Si la p-value est supérieure à 5%, **une conclusion du type "il semble qu'il n'ait pas d'effet du traitement" est fausse !**
 - Le risque d'erreur lié au rejet de H_1 est le risque de 2nd espèce.
 - Le test statistique ne donne pas cette probabilité.
 - Ex :
 - Quand les effectifs des deux échantillons ↘ alors la p-value ↗.
 - On rejette rarement H_0 pour des effectifs très faibles.
 - Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de différence en réalité.
 - Manque de puissance.
 - Tests d'équivalence ou de non-infériorité.
- **Toujours inclure une notion d'incertitude car les populations ne sont jamais observées.**

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

1. Médecine factuelle

Concept EBM

Principes transversaux

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

3. Etudes expérimentales

4. Preuve par la statistique

Fluctuation d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Combien de patients ?

Médecine
factuelle

Concept EBM

Principes
transversaux

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage

Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- Pour tous les tests d'inférence, il est nécessaire que les effectifs soient d'autant plus importants que :
 - la différence attendue et intéressante cliniquement est petite.
 - le critère de jugement est variable.
 - les risques de première et seconde espèces sont faibles.
- Les effectifs nécessaires dépendent aussi des tests statistiques utilisés.
- Les effectifs nécessaires sont calculés a priori.

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

Statistical analyses

A sample size calculation was performed based on the changes on plaque that occurred in a previous study (Santos et al. 2004), rendering a standard deviation of approximately 0.50 (0.55 in the test group and 0.38 in the placebo) for changes between baseline and 15 days. Considering a power of 80%, 18 patients needed to be included in each arm to detect a difference of 0.48. To compensate for drop outs, 22 patients were planned as the minimum sample.

© 2010 John Wiley & Sons A/S

A priori, à partir de l'étude de Santos et al. (2004), les auteurs ont calculé qu'il fallait 18 patients dans chaque bras pour s'assurer :

- un risque de première espèce de 5%
- et un risque de seconde espèce de 20%,

en supposant :

- Une variance de l'ordre 0.5
- Une différence cliniquement intéressante de 0.48 (différence entre 15 jours et début du traitement)

- Médecine factuelle
 - Concept EBM
 - Principes transversaux
- Etudes observationnelles
 - Cohortes
 - Cas-témoins
 - Transversales
- Etudes expérimentales
- Preuve par la statistique
 - Fluctuation d'échantillonnage
 - Tests d'hypothèse
 - Puissance
- Références

Plaque index

The PII in both groups was almost identical at baseline (2.86 in the placebo group and 2.87 in the test group). Significant ($p < 0.001$) higher values were detected after 3 months in the placebo group (3.03 *versus* 2.10, respectively). The inter-group differences in the changes between baseline and 3 months were also statistically significant ($p < 0.001$), with an increase of 0.16 for the placebo group and a decrease of 0.64 for the test group. In the analysis of variance (ANOVA) model, the treatment showed the highest effect while base-

- Article et méthodologie globalement sérieux.
- Problèmes liés au calcul de la taille échantillon :
 - Les auteurs ne précisent pas la variance de la différence observée sur leur échantillon (leur hypothèse a priori était-elle réaliste ?).
 - Les auteurs ne précisent pas si le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire est unilatéral ou bilatéral.
- Problèmes liés aux analyses :
 - Certains tests sont réalisés alors que H_0 est par définition vraie.
 - Les auteurs ne précisent pas si les tests sont unilatéraux ou bilatéraux (voir cours suivants).
 - Des t-tests sont utilisés à partir de faibles effectifs (voir cours suivants).

Médecine
factuelle

Concept EBM
Principes
transversaux

Etudes
observationnelles
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Etudes
expérimentales

Preuve par la
statistique

Fluctuation
d'échantillonnage
Tests d'hypothèse

Puissance

Références

- G. Bouvenot, Muriel Vray. Essais Cliniques - Théorie, pratique et critique. 2nde édition. Médecine-Science Flammarion. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. 1996.
- A. Laplanche, C. Com-Nougué, R. Flamant. Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Médecine-Science Flammarion. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. 1996.
- J. Bouyer et al. Epidémiologie - Principes et méthodes quantitatives. Les éditions INSERM. 1995.