

Table des matières

<i>Introduction</i>	5
La recherche de la vérité sur les effets des médicaments...	11
Souvent vérité scientifique varie, bien fol qui s'y fie !	11
Comment rechercher la vérité scientifique sur les médicaments ?	12
Objectif n°1 : l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ...	14
Après la mise sur le marché.....	19
Tolérance mais aussi efficacité	20
Truquage, biais, fraude... ..	21
Biais ou risque de biais	24
Les enquêtes épidémiologiques et l'impossible démonstration de la causalité.....	27
Trois exemples pour comprendre	29
L'enquête cas-témoins.....	35
Les biais de sélection.....	36
<i>Biais des volontaires</i>	38
<i>Biais de Berkson</i>	39
<i>Biais des groupes spécifiques</i>	40
<i>Biais de Neyman ou biais Prévalence-Incidence</i>	41
<i>Biais protopathique</i>	44
<i>D'autres biais plus anecdotiques</i>	46
<i>Les odds ratios ou rapport des cotes</i>	49
Les biais d'information ou de classement	52
<i>Les biais de classement différentiels</i>	53
<i>Les biais de classement non différentiels</i>	54
Les biais de confusion.....	55
<i>Ne pas rater un facteur de confusion</i>	56
<i>Sans tomber dans les pièges</i>	61
Conclusion sur les enquêtes cas-témoins.....	69

Les enquêtes de cohorte	71
Les biais de sélection.....	73
Le biais d'attrition.....	75
Le biais d'immortalité.....	77
Les biais de classement.....	80
<i>Le biais de Will Rogers.....</i>	<i>81</i>
Les biais de confusion.....	85
Conclusion sur les enquêtes de cohorte.....	85
Les enquêtes transversales	87
Les biais de sélection.....	88
Les biais de classement ou d'information	88
Les biais de confusion.....	89
Biais lié à la multiplicité des recherches	89
<i>C'est le moment d'un petit point statistique : « le petit p »</i>	<i>89</i>
Conclusion sur les enquêtes transversales.....	92
Le dépistage des cancers	93
<i>Lead time bias</i> (biais de délai).....	94
<i>Length time bias</i> (biais de durée)	95
Biais lié à la sélection des patients, biais des volontaires	97
Le <i>stage migration bias</i> ou phénomène de Will Rogers	98
Le faux diagnostic et le surdiagnostic	99
<i>Le premier est lié au test réalisé pour dépister le cancer.....</i>	<i>99</i>
<i>Le second est lié aux caractéristiques du cancer détecté par le test.....</i>	<i>100</i>
Mortalité ou survie ?	102
Conclusion sur le dépistage	103
Le diagnostic des maladies et leurs tests.....	105
Les biais de sélection.....	109
<i>Le biais de diversité (spectrum bias)</i>	<i>109</i>
<i>Le biais de contexte (context bias)</i>	<i>111</i>
Biais concernant la méthodologie de comparaison et le test de référence.....	111
<i>Une évaluation à l'aveugle</i>	<i>111</i>
<i>Le biais de vérification</i>	<i>112</i>

<i>Le biais d'incorporation</i>	113
Les tests quantitatifs	113
Conclusion sur les tests de diagnostic.....	115
Introduction sur les biais dans les essais cliniques	117
<i>Le sponsorship bias</i> (biais du promoteur)	118
La randomisation.....	119
Le double-aveugle, voire le triple-aveugle	120
L'absence d'attrition.....	121
En résumé.....	121
Les biais de sélection	123
La représentativité	123
<i>Pas de vieux chez moi !</i>	124
<i>Variations de la population incluse</i>	125
<i>La régression à la moyenne</i>	126
<i>L'enrichissement de la population incluse</i>	128
<i>Conclusion</i>	130
La comparabilité.....	130
<i>La randomisation (ou tirage au sort)</i>	131
Les biais d'évaluation et de suivi	139
L'analyse de l'efficacité dans les essais cliniques	145
La puissance pour voir ou ne pas voir une différence	145
Bien choisir son critère d'efficacité et savoir obtenir la différence significative.....	150
<i>Définir le critère d'évaluation avant l'essai</i>	150
<i>Les critères combinés</i>	151
<i>Critères de substitution</i>	154
<i>Multiplicité des analyses</i>	158
Les indices d'efficacité : odds ratio, NNT, RR, bénéfice relatif ou absolu.....	167
Conclusion sur l'analyse de l'efficacité dans les essais.....	170
Le biais d'attrition	171
L'exemple Avonex®.....	172
L'attrition, un bon moyen de fausser les essais.....	175

Deux autres conséquences de l'attrition	177
<i>La perte de puissance</i>	177
<i>La perte de représentativité</i>	177
L'existence, voire l'impact du biais d'attrition, peut néanmoins être détectée dans certaines circonstances	178
<i>Les analyses de sensibilité</i>	178
<i>La comparaison des analyses ITT et PP</i>	178
Conclusion	180
Les essais basés sur une analyse de survie	181
Pourquoi un tel engouement pour ces essais basés sur une analyse de survie ?	182
<i>Combiner deux critères d'évaluation</i>	183
<i>Masquer un déséquilibre entre les groupes</i>	184
<i>Augmenter le futur marché du produit</i>	185
<i>Obtenir des résultats plus favorables</i>	186
Difficultés pour démontrer le biais d'attrition dans les essais tronqués basés sur une analyse de survie	186
L'analyse des courbes de survie	187
<i>Aspects des courbes de survie</i>	188
<i>Il ne faut pas confondre les positions respectives des courbes et leur pente</i>	190
Un biais spécifique.....	192
Conclusion	193
Savoir présenter les résultats de tolérance	195
Le plus simple, ne pas signaler les effets indésirables	195
Savoir profiter des techniques déjà connues	196
<i>Les critères combinés et les analyses de sous-groupes</i>	196
<i>Le choix du bon critère</i>	197
<i>Profiter d'une faible puissance</i>	198
<i>Laisser faire le temps et savoir profiter des essais tronqués</i>	201
Choisir ce que l'on veut observer	202
Conclusion	204
Les essais de non-infériorité	205
Des essais pour aider les produits moins efficaces	205
Non-inférieur, mais de combien ?	206

L'analyse des essais de non-infériorité	209
Des essais pour mettre sur le marché des produits inefficaces ?.....	210
<i>Le référent surestimé</i>	210
<i>Des patients complices pour ne rien démontrer !</i>	211
Conclusion	212
Biais de dissémination, de publication, de reporting et méta-analyses	213
Les biais de dissémination sont fréquents	214
Comment détecter ces biais ?.....	215
Les méta-analyses	220
<i>Les études biaisées sont incluses dans les méta-analyses</i>	220
<i>Les résultats des méta-analyses dépendent des études incluses....</i>	221
<i>Une méta-analyse peut aboutir à un résultat différent de celui d'un grand essai</i>	222
<i>Les méta-analyses sont très intéressantes quand on ne doit pas les réaliser !</i>	223
Conclusion.....	225
La fraude dans les essais cliniques.....	227
Déceler les fraudes et les fraudeurs	230
<i>Les informations disponibles : dossier médical et CRF</i>	230
<i>Les techniques d'analyse d'un essai pour rechercher la fraude</i>	231
<i>Cibler les auteurs</i>	233
Conclusion	235
Pour conclure.....	237
Index des définitions	243
Références bibliographiques.....	245