

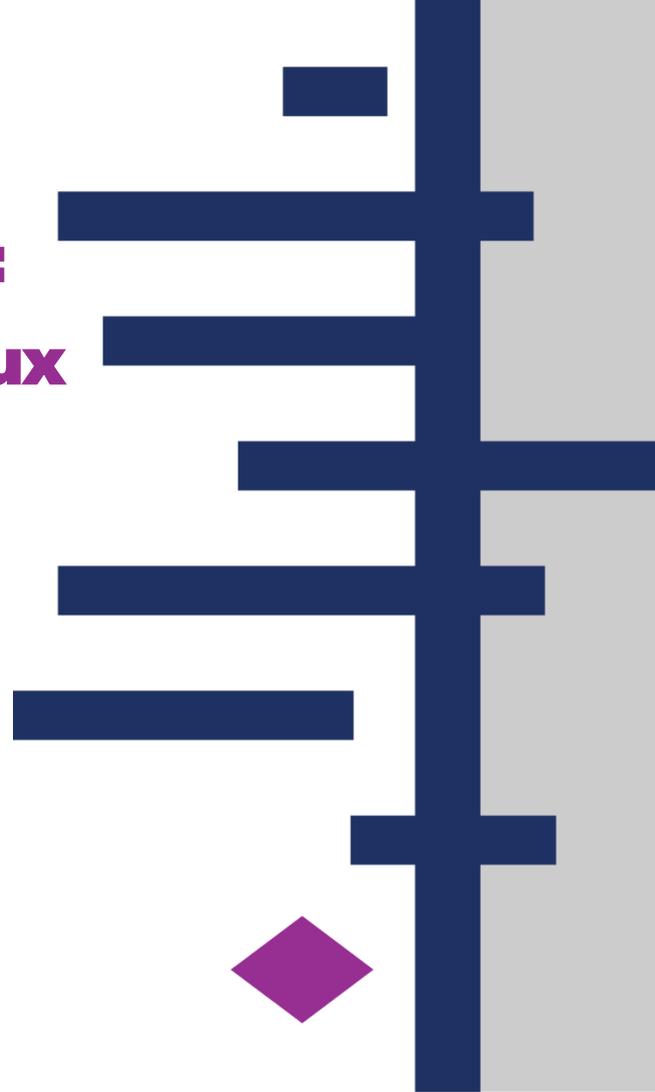


**La collaboration COCHRANE :  
faut-il intégrer d'autres niveaux  
de preuve que les études  
randomisées dans les revues  
systématiques ?**

**Virginie WESTEEL**

**Lung cancer Group, Besançon, France**

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.



- **La collaboration Cochrane**
- **Principes des revues systématiques et méta-analyses Cochrane**
- **Définition des NRS**
- **Pourquoi inclure des études non randomisées ?**
- **Différences entre les revues systématiques RCT/NRS**
- **En pratique**
- **Conclusions**



# La Collaboration Cochrane

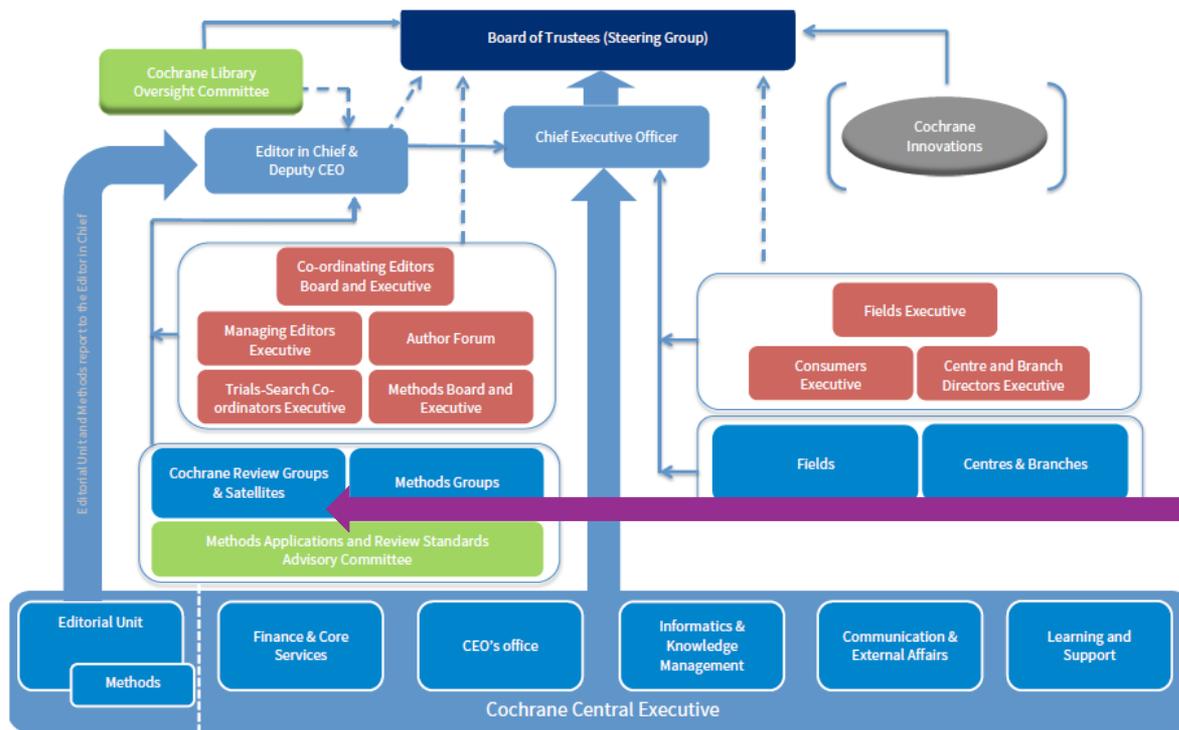
Réseau international (> 37 000 personnes dans >130 pays)

Missions :

- Revues systématiques (+/- méta-analyses) **régulièrement mises à jour**
- Médecine fondée sur les preuves, pour les cliniciens (pratique, recommandations), la conception d'essais cliniques, l'orientation des politiques de santé...
- Méthodologie très rigoureuse

Revue Cochrane > 10 000 (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), *Cochrane Library* (<http://www.cochranelibrary.com/>). IF 2016 = 6,264

Financements institutionnels



Lung Cancer group  
 Transfert sur Besançon  
 sept. 2013

- **La collaboration Cochrane**
- **Principes des revues systématiques et méta-analyses Cochrane**
- **Définition des NRS**
- **Pourquoi inclure des études non randomisées ?**
- **Différences entre les revues systématiques RCT/NRS**
- **En pratique**
- **Conclusions**

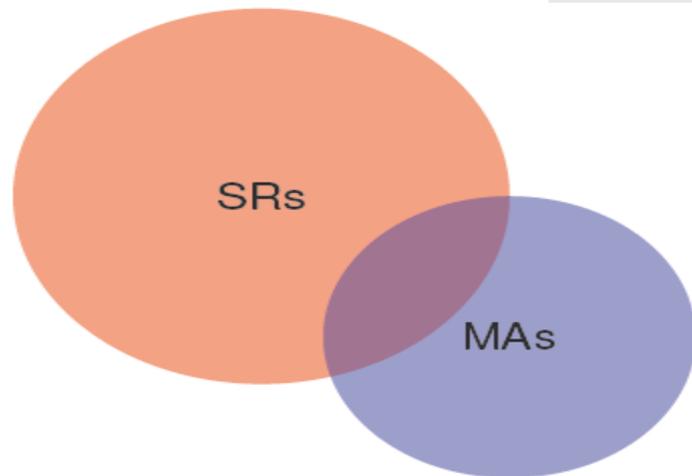


# Qu'est-ce qu'une revue systématique ?

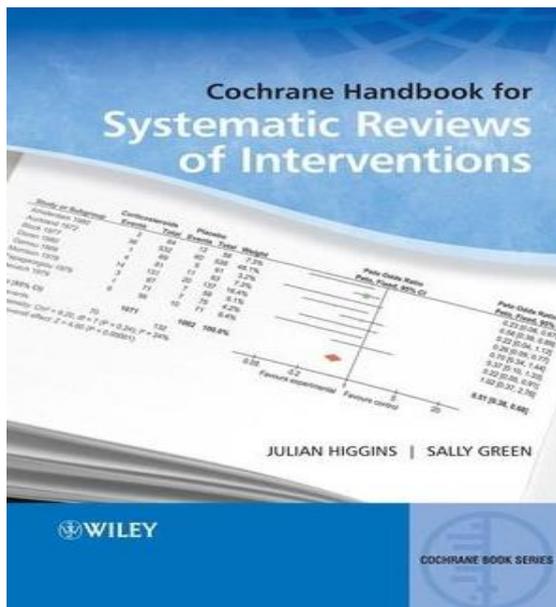
- Synthèse de **toutes** les recherches menées pour répondre à une question médicale précise concernant l'efficacité et/ou la sécurité d'une intervention donnée.
- Démarche scientifique rigoureuse de revue de la littérature scientifique qui peut être associée à une analyse quantitative par des moyens statistiques adéquats, si les données recueillies le permettent.

# Qu'est-ce qu'une méta-analyse ?

- Outil statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné.
- Permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale



# La bible Cochrane



- **Version 5.1.0**  
(March 2011 / free)
- **Chapitres 'new' = minor update (June 2017 ; Version 5.2.0)**
- **Major update (Version 6) mid to late 2018**

# Étapes d'une revue systématique

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études
4. Appliquer les critères de sélection
5. Recueillir les données
6. Evaluer les risques de biais
7. Synthétiser et présenter les résultats
8. Interpréter les résultats

# Étapes d'une revue systématique

## Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)

**Cochrane reviews focus primarily on randomized trials.** Randomization is the only way to prevent systematic differences between baseline characteristics in terms of both known and unknown (or unmeasured) confounders. Non-randomized studies produce effect estimates that indicate more extreme benefits than randomized trials. However, the extent, and even the direction, of the bias is difficult to predict.

**Practical consideration:** Including studies other than randomized trials in a review may require additional efforts to identify studies and to keep the review up to date, and might increase the risk that the result of the review will be influenced by publication bias.

# Y a-t-il des revues Cochrane avec NRS ?



Search      Search Manager      Medical Terms (MeSH)      Browse

[Search Limits](#)      [Search Help](#)      (Word variations have been searched)      [Add to Search Manager](#)

All Results (3604)

- Cochrane Reviews (327)**
    - All
    - Review
    - Protocol
  - Other Reviews (23)
  - Trials (2680)
  - Methods Studies (558)
  - Technology Assessments (8)
  - Economic Evaluations (8)
  - Cochrane Groups (0)
- 
- All

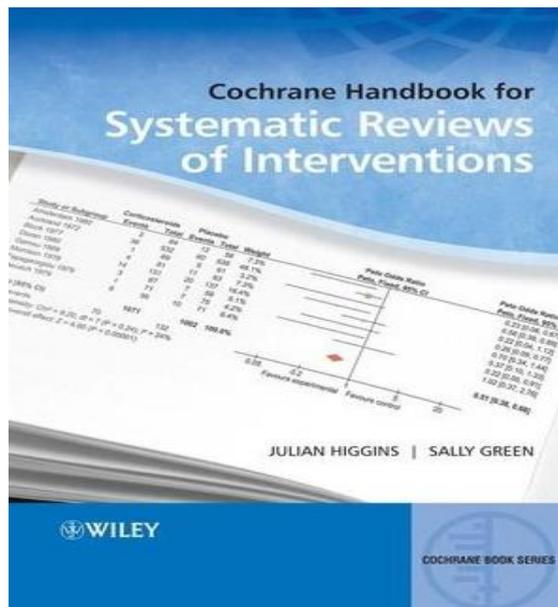
Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 2 of 12, February 2018

Issue **updated daily** throughout monthThere are **327** results from **10087** records for your search on **"non-randomised"** in **Title, Abstract, Keywords** in **Cochrane Reviews'**Pages **1 - 25** | **26 - 50** | **51 - 75** | **76 - 100** | **101 - 125** | [Next](#)Sort by [Select all](#) | [Export all](#) | [Export selected](#)[Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials](#)

Jan Odgaard-Jensen , Gunn E Vist , Antje Timmer , Regina Kunz , Elie A Akl , Holger Schünemann , Matthias Briel , Alain J Nordmann , Silvia Pregno and Andrew D Oxman

Online Publication Date: April 2011

# Que dit la bible Cochrane ?



- Version 5.1.0 (March 2011 / free)
- Chapitres 'new' = minor update (June 2017 ; Version 5.2.0)
- Major update (Version 6) mid to late 2018

## Non-randomized studies

**Authors:** Barnaby C Reeves, Jonathan J Deeks, Julian PT Higgins and George A Wells on behalf of the Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group.

- **La collaboration Cochrane**
- **Principes des revues systématiques et méta-analyses Cochrane**
- **Définition des NRS**
- **Pourquoi inclure des études non randomisées ?**
- **Différences entre les revues systématiques RCT/NRS**
- **En pratique**
- **Conclusions**



# Etudes non randomisées (NRS) : définition

- Toute étude **quantitative**  
estimant l'efficacité d'une intervention (effets délétères ou bénéfiques)  
qui n'utilise pas la randomisation pour allouer les unités aux groupes comparés.
- Inclut les études dites observationnelles (la définition des groupes est faite dans le cadre du traitement de routine ou par choix)
- Plusieurs types : de cohortes, cas-contrôles, contrôlées avant-après, séries temporelles and études contrôlées à méthode de randomisation inadéquate (études quasi-randomisées)...

# A ne pas utiliser (suite) !

Case-control study.

A study that compares people with a specific outcome of interest ('cases') with people from the same source population but without that outcome ('controls'), to examine the association between the outcome and prior exposure (e.g. having an intervention). This design is particularly useful when the outcome is rare.

Cross-sectional study.

A study that collects information on interventions (past or present) and current health outcomes, i.e. restricted to health states, for a group of people at a particular point in time, to examine associations between the outcomes and exposure to interventions.

Case series  
(uncontrolled  
longitudinal study).

Observations are made on a series of individuals, usually all receiving the same intervention, before and after an intervention but with no control group.

# A ne pas utiliser (interprétations variables) !

Controlled before-and-after study.

A study in which observations are made before and after the implementation of an intervention, both in a group that receives the intervention and in a control group that does not.

Interrupted-time-series study.

A study that uses observations at multiple time points before and after an intervention (the ‘interruption’). The design attempts to detect whether the intervention has had an effect significantly greater than any underlying trend over time.

Historically controlled study.

A study that compares a group of participants receiving an intervention with a similar group from the past who did not.

Cohort study.

A study in which a defined group of people (the cohort) is followed over time, to examine associations between different interventions received and subsequent outcomes. A ‘prospective’ cohort study recruits participants before any intervention and follows them into the future. A ‘retrospective’ cohort study identifies subjects from past records describing the interventions received and follows them from the time of those records.

Non exhaustif,  
combinaisons  
possibles

- **La collaboration Cochrane**
- **Principes des revues systématiques et méta-analyses Cochrane**
- **Définition des NRS**
- **Pourquoi inclure des études non randomisées ?**
- **Différences entre les revues systématiques RCT/NRS**
- **En pratique**
- **Conclusions**



## 3 raisons acceptables pour inclure des NRS

1. Pour mettre en place une RCT :
  - évaluer l'intérêt d'une RCT en mesurant la faiblesse du niveau de preuve existant
  - préciser le design de l'étude ex : définition de la population d'intérêt
2. Pour évaluer des interventions qui ne peuvent pas être randomisées ; permet l'évaluation de situations qui ne sont pas vraiment des interventions ex : choix nutritionnels
3. Pour évaluer des effets pour lesquels les RCT ont peu de chance d'aboutir
  - ex : critère de jugement rare, effets indésirables rares, inattendus ou survenant au-delà de la période de suivi des RCT

# D'autres raisons, insuffisantes...

- Etudier les effets dans des groupes de patients non inclus dans les essais (ex : sujets âgés)
- Pour compléter les résultats de RCT (sauf pour des critères de jugement différents ex : efficacité/tolérance)
- Quand l'effet d'une intervention est vraiment important (ex: chirurgie vs pas de chirurgie dans les cancers du poumon de petits stades, à considérer plutôt comme une intervention ne pouvant être randomisée)

**Mieux vaut ne pas fournir de mesure de l'effet d'une intervention que donner un résultat biaisé, qui pourrait être utilisé sans conscience des limitations méthodologiques.**

- **La collaboration Cochrane**
- **Principes des revues systématiques et méta-analyses Cochrane**
- **Définition des NRS**
- **Pourquoi inclure des études non randomisées ?**
- **Différences entre les revues systématiques RCT/NRS**
- **En pratique**
- **Conclusions**



# Qu'est-ce-qui diffère avec les NRS ?

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études (+ difficile, pas de registre)
4. Appliquer les critères de sélection
5. Recueillir les données
6. Evaluer les risques de biais
7. Synthétiser et présenter les résultats
8. Interpréter les résultats



# Types d'études

## Les recherches

### Référence RCT : recherche exhaustive

- Beaucoup plus d'études... beaucoup + difficile de ne pas en rater
  - difficile de les identifier avec une équation « exhaustive »
  - pas de registres (ex : [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov))
- Toutes ces études n'apportent pas d'information de valeur
- Biais de publication :
  - les + accessibles risquent d'être un sous-groupe biaisé
  - les - accessibles peuvent aussi être les + biaisées...
- Même design ? designs très variés, informations souvent insuffisantes ; les moins biaisées ?

# Types d'études / les recherches

Recherche exhaustive  
ou  
Sélection ?



# Qu'est-ce-qui diffère avec les NRS ?

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études (+ difficile, pas de registre)
4. **Appliquer les critères de sélection : VOLUME DE CITATIONS**  
**plus d'études non éligibles,**  
**moins de détails dans les titres et abstracts**
5. Recueillir les données
6. Evaluer les risques de biais
7. Synthétiser et présenter les résultats
8. Interpréter les résultats

# Qu'est-ce-qui diffère avec les NRS ?

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études (+ difficile, pas de registre)
4. Appliquer les critères de sélection
5. **Recueillir les données : HETEROGENEITE : en + des données RCT, détails du design, facteurs de confusion, comparabilité des groupes pour les facteurs de confusion, méthodes de contrôle des facteurs de confusion, biais spécifiques aux NRS, résultats bruts et ajustés, travail statistique d'harmonisation des résultats entre études...**
6. Evaluer les risques de biais
7. Synthétiser et présenter les résultats
8. Interpréter les résultats

**Table 13.2.a: List of study design features (studies with allocation to interventions at the individual level)**

	RCT	Q-RCT	NRCT	CBA	PCS	RCS	HCT	NCC	CC	XS	BA	CR/CS
<i>Was there a comparison:</i>												
Between two or more groups of participants receiving different interventions?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N
Within the same group of participants over time?	P	P	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N
<i>Were participants allocated to groups by:</i>												
Concealed randomization?	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	na	na
Quasi-randomization?	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	na	na
By other action of researchers?	N	N	Y	P	N	N	N	N	N	N	na	na
Time differences?	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	na	na
Location differences?	N	N	P	P	P	P	P	na	na	na	na	na
Treatment decisions?	N	N	N	P	P	P	N	N	N	P	na	na
Participants' preferences?	N	N	N	P	P	P	N	N	N	P	na	na
On the basis of outcome?	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	P	na	na
Some other process? (specify)												
<i>Which parts of the study were prospective:</i>												
Identification of participants?	Y	Y	Y	P	Y	N	P*	Y	N	N	P	P
Assessment of baseline and allocation to intervention?	Y	Y	Y	P	Y	N	P*	Y	N	N	na	na
Assessment of outcomes?	Y	Y	Y	P	Y	P	P	Y	N	N	P	P
Generation of hypotheses?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	P	P	P	na
<i>On what variables was comparability between groups assessed:</i>												
Potential confounders?	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	N	na
Baseline assessment of outcome variables?	P	P	P	Y	P	P	P	N	N	N	N	na

Y=Yes; P=Possibly; P\*=Possible for one group only; N=No; na=not applicable. NB: Note that 'possibly' is used in the table to indicate cells where either 'Y' or 'N' may be the case. It should not be used as a response option when applying the checklist; if uncertain, the response should be 'can't tell' (see [Box 13.4.a](#)).

RCT=Randomized controlled trial; Q-RCT=Quasi-randomized controlled trial; NRCT=Non-randomized controlled trial; CBA=Controlled before-and-after study; PCS=Prospective cohort study; RCS=Retrospective cohort study; HCT=Historically controlled trial; NCC=Nested case-control study; CC=Case-control study; XS=Cross-sectional study; BA=Before-and-after comparison; CR/CS=Case report/Case series.

# Qu'est-ce-qui diffère avec les NRS ?

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études (+ difficile, pas de registre)
4. Appliquer les critères de sélection
5. Recueillir les données
6. **Evaluer les risques de biais : BIAIS +++ (pas de protocole dans la plupart des cas)**
7. Synthétiser et présenter les résultats
8. Interpréter les résultats

# Les biais

Sélection



- ▶ Sequence generation
- ▶ Allocation concealment

Performance



- ▶ Blinding of participants, personnel

Evaluation



- ▶ Blinding of outcome assessment

Attrition



- ▶ Incomplete outcome data

Reporting



- ▶ Selective outcome reporting

Autre biais

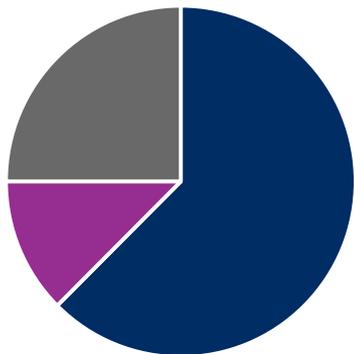


- ▶ Other sources of bias

# Comparaison revue RCT vs revue NRS

8 couples de revues systématiques répondant à la même question :

Nb d'études



- Effets différents
- surestimation par NRS
- effets comparables

Deeks JJ et al.  
Health Technol Assess.  
2003;7(27):iii-x, 1-173

# Principes d'évaluation des biais

- Manque d'informations

STROBE = CONSORT des études observationnelles épidémiologiques (Vandebroucke 2007, von Elm 2007)  
peu utilisé

- A adapter selon que les groupes sont formés par événement ou pas exposition

Ex : étude de type cas-témoin, l'évaluateur était-il en aveugle de l'événement ?



# Le biais de sélection

- = déséquilibre entre groupes pour les facteurs pronostiques
- Effets : biais systématique (modifie l'effet de l'intervention), ou augmente l'hétérogénéité
- Lister les potentiels facteurs de confusion dans le protocole
- Identifier les facteurs de confusion pris en compte/omis dans les NRS
- Equilibre des groupes vis vis à vis du facteur de confusion ?
- Mesures de contrôle du risque de sélection (appariement, ajustement ?)

## The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

### ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

#### Specify the review question

Participants

Experimental intervention

Comparator

Outcomes

#### List the confounding domains relevant to all or most studies

#### List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

# Qu'est-ce-qui diffère avec les NRS ?

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études (+ difficile, pas de registre)
4. Appliquer les critères de sélection
5. Recueillir les données
6. Evaluer les risques de biais
7. **Synthétiser et présenter les résultats : HETEROGENEITE**  
si le risque de biais est acceptable, les études suffisamment homogènes, méta-analyse possible / ne pas pooler avec RCT ou des NRS de designs différents
8. **Interpréter les résultats**

# Qu'est-ce-qui diffère avec les NRS ?

1. Définir la question (très précisément)
2. Etablir les critères de sélection (dont le type d'études)
3. Rechercher les études (+ difficile, pas de registre)
4. Appliquer les critères de sélection
5. Recueillir les données
6. Evaluer les risques de biais
7. Synthétiser et présenter les résultats
8. **Interpréter les résultats**



# Interpréter et conclure

- Toutes les NRS importantes sont-elles incluses dans la revue ?
- Le risque de biais a t-il été correctement évalué ?  
(direction supposée du biais ? Amplitude du biais ?)
- En découle la crédibilité des résultats de la revue systématique :
- Très fréquemment la conclusion sera : « pas possible de mesurer l'effet de l'intervention », « données inadéquates pour évaluer l'efficacité / les risques de l'intervention », « besoin de RCT »
- Dépend cependant du contexte

- **La collaboration Cochrane**
- **Principes des revues systématiques et méta-analyses Cochrane**
- **Définition des NRS**
- **Pourquoi inclure des études non randomisées ?**
- **Différences entre les revues systématiques RCT/NRS**
- **En pratique**
- **Conclusions**



# En pratique, le déroulement d'une revue

## 1. Titre :

Soumis aux co-eds (vérifier avant la politique du groupe)

## 2. Protocole : 6 mois

Soumis à des rapporteurs internes et externes

## 3. Revue : + 12 mois

Dernière requête biblio <12 mois

## 4. MAJ tous les 2 ans

# Le protocole

- Encore plus important : choix méthodologiques complexes, qui influencent encore + les résultats
- Détails supplémentaires inutiles pour les RCT :
  - + de détails dans les étapes + difficiles : ex : critères d'éligibilité, stratégie de recherche des études éligibles
  - En + : ex : méthodes prévues pour identifier les facteurs de confusion et pour évaluer la susceptibilité des études à ces facteurs de confusion
- *A posteriori* : rapporter les décisions ou de modifications méthodologiques prises après collection des données

## Conclusion (1)

C'est possible  
mais....

**Bof..**



## Conclusions (2)

- Beaucoup plus complexe qu'une revue de RCT
- Requiert une expertise méthodologique supérieure
- Travail COLOSSAL, pour un résultat loin d'être garanti
- Acceptable pour des questions non couvertes par des RCT
- Tout en gardant à l'esprit le faible niveau de preuve des conclusions
- Pour les effets rares à long terme d'une intervention ?
- Ne pas commencer par une revue de NRS, se rapprocher d'auteurs qui en ont l'expérience

# **Nouveaux auteurs et rapporteurs bienvenus !**

<http://lungcancer.cochrane.org>

[lungcancergroup@chu-besancon.fr](mailto:lungcancergroup@chu-besancon.fr)