

# Les biais dans la recherche non interventionnelle

Dominique Costagliola

Membre de l'Académie des Sciences

Directrice de Recherches émérite INSERM

Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique

INSERM et Sorbonne Université

# Liens d'intérêt

- Contrats de recherches versés à l'Unité
  - Janssen (2019-2020)
- Exposés
  - Gilead Sciences (2018, 2020)

# Comment j'ai détournée la question

- En lui substituant certaines de celles qui m'avaient été posée par écrit avant mon audition par la commission d'enquête du Sénat le 15 septembre 2020
- Car les biais ce n'est pas le seul problème
- Il peut aussi y avoir des biais dans un essai randomisé
- Il n'y a pas de différence de nature entre un essai randomisé et une étude observationnelle !
- En me limitant aux études visant à évaluer l'efficacité ou la sécurité d'emploi d'une intervention

# Quelles sont selon vous les types d'études les plus fiables pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement ?

- Pour évaluer l'effet d'un traitement il faut comparer un groupe de patients qui reçoivent le traitement et un groupe de patients qui ne le reçoivent pas
  - mais qui n'y ont pas de contre-indication majeure
- sur un critère de jugement qui est pertinent dans la maladie que vous cherchez à traiter, dans le cas de la COVID-19 :
  - la mortalité, la progression de la maladie, l'hospitalisation
- Lorsqu'une différence entre les groupes est mise en évidence, se pose la question de savoir si vous pouvez interpréter le traitement comme étant la **cause** de la différence observée

# Quelles sont les facteurs qui peuvent empêcher de conclure à la causalité ?

- Les facteurs de confusion :
  - facteurs qui sont pronostiques du critère de jugement
  - dont la distribution est déséquilibrée entre les groupes
    - Par exemple pour la COVID-19, le sexe l'âge, la présence de comorbidités; le niveau social, le mois de diagnostic, ...
  - Dans un essai randomisé, **grâce au tirage au sort**, les distributions sont équilibrées pour les facteurs connus comme pour les facteurs non connus et il n'y a pas de risque d'attribuer à tort au médicament une différence qui s'explique par un ou des facteurs de confusion
  - Dans une étude observationnelle, il faut stratifier, ou ajuster l'analyse sur l'ensemble des facteurs pronostiques connus qu'on ait ou non observé une différence significative entre les groupes sur ces facteurs ou recourir à des méthodes plus sophistiquées comme l'analyse du score de propension ou les modèles marginaux structuraux
    - Les facteurs à prendre en compte doivent être prédéfinis, la taille des groupes doit être suffisante pour que ces analyses puissent être conduites
    - On ne pourra jamais garantir que tous les facteurs ont été pris en compte
    - Pour qu'une étude observationnelle puisse apporter de l'information sur l'effet d'un traitement **il faut qu'il y ait une part d'aléatoire dans l'attribution du traitement**, sinon les caractéristiques des deux groupes sont systématiquement différentes et on ne peut avoir aucune conclusion causale de l'effet du traitement

# Un exemple dans la COVID

Travel Medicine and Infectious Disease 36 (2020) 101791



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Travel Medicine and Infectious Disease

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tmaid](http://www.elsevier.com/locate/tmaid)



Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/  
azithromycin and other regimens in Marseille, France: A  
retrospective analysis

Jean-Christophe Lagier<sup>a,b,1</sup>, Matthieu Million<sup>a,b,1</sup>, Philippe Gautret<sup>a,c</sup>, Philippe Colson<sup>a,b</sup>,  
Sébastien Cortaredona<sup>a,c</sup>, Audrey Giraud-Gatineau<sup>a,c,d,e</sup>, Stéphane Honoré<sup>f,g</sup>,  
Jean-Yves Gaubert<sup>h</sup>, Pierre-Edouard Fournier<sup>a,c</sup>, Hervé Tissot-Dupont<sup>a,b</sup>, Eric Chabrière<sup>a,b</sup>,  
Andreas Stein<sup>a,b</sup>, Jean-Claude Deharo<sup>i</sup>, Florence Fenollar<sup>a,c</sup>, Jean-Marc Rolain<sup>a,b</sup>,  
Yolande Obadia<sup>a</sup>, Alexis Jacquier<sup>j</sup>, Bernard La Scola<sup>a,b</sup>, Philippe Brouqui<sup>a,b</sup>,  
Michel Drancourt<sup>a,b</sup>, Philippe Parola<sup>a,c</sup>, Didier Raoult<sup>a,b,\*</sup>, IHU COVID-19 Task force

# Un exemple dans la COVID

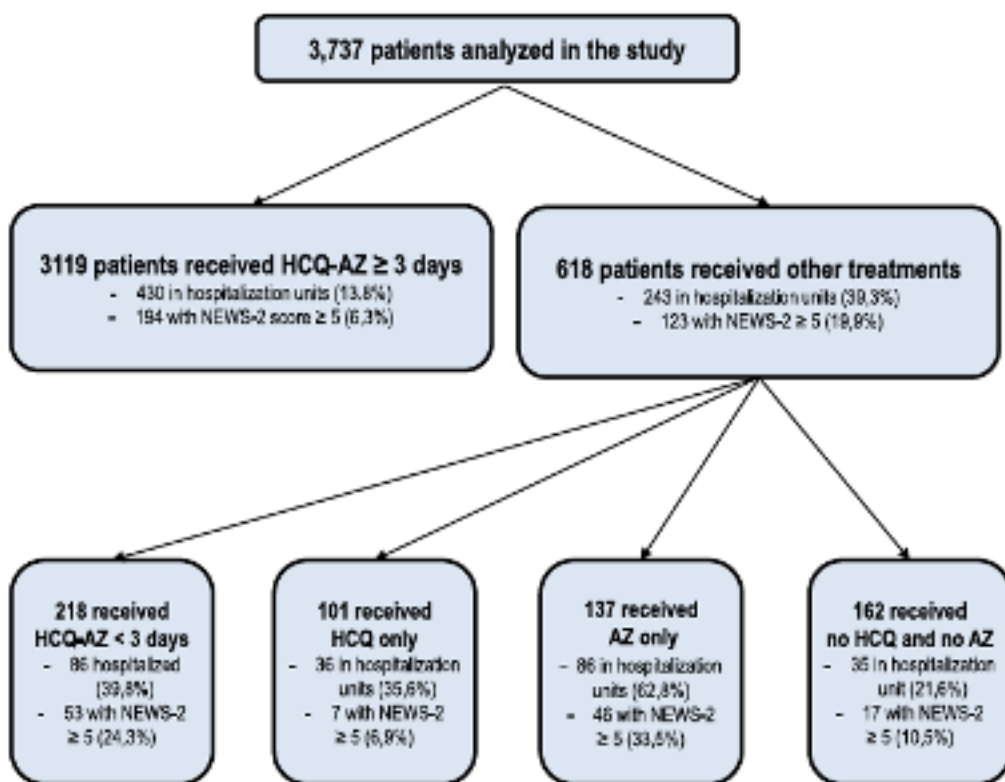


Fig. 1. Flowchart summarizing our study design.

## 2.3. COVID-19 management and outcomes

The treatment consisted of the combination of HCQ (200 mg of oral HCQ, three times daily for ten days) and AZ (500 mg on day 1 followed by 250 mg daily for the next four days). This regimen was proposed as standard care for all patients without contraindications to these drugs [8]. Patients were informed of the off-label character of the prescription

- Les personnes présentant une contre-indication ne devraient pas être incluses, elles ne le seraient pas dans un essai
- On reviendra sur ceux qui n'ont pas pris le traitement au moins 3 jours
- Comme le traitement est proposé à tous, il n'y a aucune part d'aléatoire
  - **L'étude ne peut par définition apporter aucune information sur l'efficacité de traitement**

# Quelles sont les facteurs qui peuvent empêcher de conclure à la causalité ?

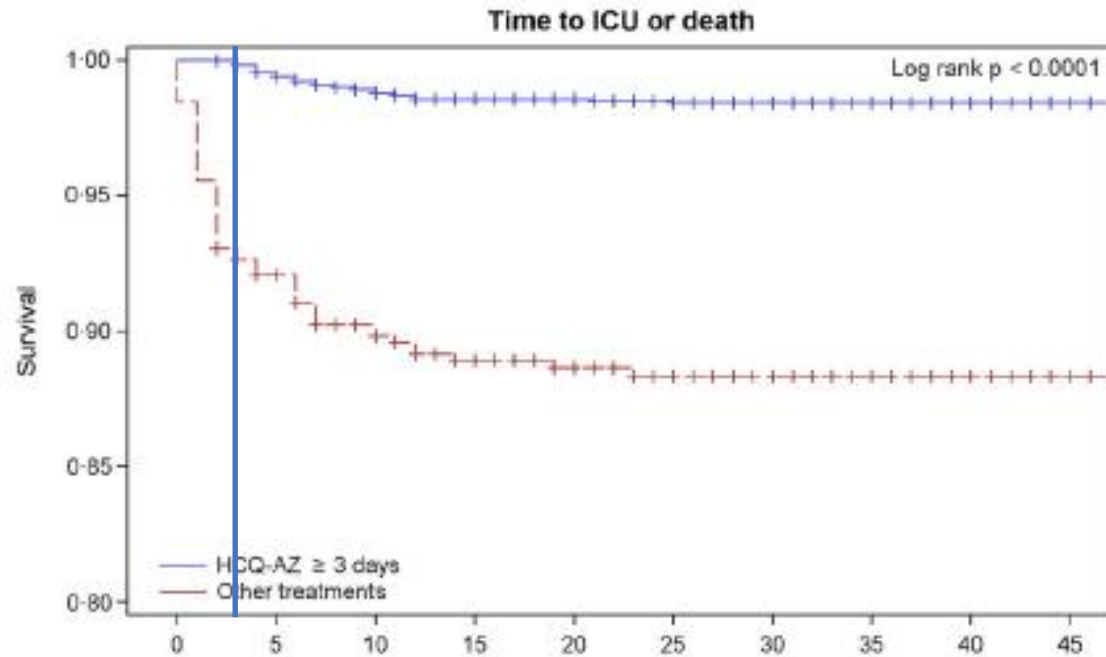
- les biais :
  - Une erreur systématique sur l'estimation de l'effet du traitement
  - Un biais c'est différent des fluctuations d'échantillonnage dues à l'imprécision de l'estimation de l'effet du traitement et ça ne dépend pas de la taille de l'échantillon
- il existe deux grandes catégories de biais :
  - les biais de sélection
    - Un biais de sélection survient quand des différences systématiques dans la procédure de sélection des sujets affecte la constitution de l'échantillon
    - Un biais de sélection survient quand l'association entre le traitement et le critère de jugement diffère entre ceux qui participent et ceux qui ne participent pas à l'étude
  - les biais de classification
    - Un biais de classification survient si on ne définit pas correctement le traitement ou le critère de jugement, et en particulier si on n'évalue pas le critère de jugement de la même façon dans les 2 groupes



# Les biais : pour aller plus loin

- Les biais peuvent s'introduire dans les études au moment de la planification ou pendant son déroulement
  - Avec des biais on peut mettre en évidence une différence qui n'existe pas. Les biais ne peuvent pas être corrigés par l'analyse et conduisent à des résultats erronés
- Un des biais de sélection possible qui est important dans les études observationnelles est **le biais d'immortalité** et d'une manière générale tous les biais liés à la définition de J0, c'est à dire le moment à partir duquel on observe le critère de jugement
  - Ces biais surviennent lorsqu'il y a une différence entre le moment où on évalue les critères d'éligibilité pour la participation à l'étude, le moment où on prend la décision d'attribution du traitement et le début du suivi
  - Dans un essai randomisé le J0 est clairement défini et ce risque de biais est minimisé, alors que dans les études observationnelles, notamment celles conduites sur la COVID-19, on observe très souvent ces biais

# Un exemple dans la COVID



Number at risk	Days since inclusion									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
HCQ-AZ $\geq 3$ days	2365	2317	2212	2046	1785	1431	846	318	86	17
Other treatments	517	463	423	374	322	241	168	123	88	31

Fig. 3. Kaplan-Meier curve of clinical outcomes/viral shedding clearance according to treatment groups ( $n = 3,737$ ). HCQ: hydroxychloroquine, AZ: azithromycin, ICU: Intensive care unit, PCR: polymerase chain reaction. a: For time to negative PCR, event was defined as first negative PCR during follow-up. Accordingly, patients were still considered positive at each time point if previous sample was positive.

Un bel exemple du biais de temps immortel :

- Le traitement est défini après 3 jours
- Beaucoup de ceux qui ne peuvent prendre le traitement 3 jours ont en fait progressé
- Les événements survenant dans les 3 jours ne devraient pas être pris en compte
- Ou le traitement est défini par au moins une prise dans les 24h suivant le début du suivi en ne comptant que les événements survenant après 24h

## Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses

Miguel A. Hernán<sup>a,b,c,\*</sup>, Brian C. Sauer<sup>d</sup>, Sonia Hernández-Díaz<sup>a</sup>, Robert Platt<sup>e,f,g</sup>, Ian Shrier<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, USA

<sup>b</sup>Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02215, USA

<sup>c</sup>Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, 77 Massachusetts Avenue, E25-518, Cambridge, MA 02139, USA

<sup>d</sup>Salt Lake City Veterans Affairs Medical Center, Division of Epidemiology, Department of Internal medicine, University of Utah, 500 S Foothill Blvd, Salt Lake City, UT 84149, USA

<sup>e</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 1020 Pine Avenue West, Montreal, Quebec H3A 1A2, Canada

<sup>f</sup>Research Institute of the McGill University Health Centre, 1020 Pine Avenue West, Montreal, Quebec H3A 1A2, Canada

<sup>g</sup>Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, 3755 Côte Ste-Catherine Road, Montreal, Quebec H3T 1E2, Canada

Accepted 23 April 2016; Published online 27 May 2016

---

### Abstract

Many analyses of observational data are attempts to emulate a target trial. The emulation of the target trial may fail when researchers deviate from simple principles that guide the design and analysis of randomized experiments. We review a framework to describe and prevent biases, including immortal time bias, that result from a failure to align start of follow-up, specification of eligibility, and treatment assignment. We review some analytic approaches to avoid these problems in comparative effectiveness or safety research. © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Observational; studies; Comparative effectiveness research; Target trial; Time zero; Immortal time bias; Selection bias

# Les biais : pour aller plus loin

- Parmi les biais pouvant survenir en cours d'étude, on peut retenir trois grands types :
  - les participants perdus de vue et comment on gère l'analyse du critère de jugement dans ce cas, en vue de minimiser l'impact des perdus de vue sur l'estimation de l'effet du traitement
    - Ce biais peut exister dans une étude observationnelle comme dans un essai clinique, même si en général on se donne plus les moyens de minimiser les perdus de vue dans un essai clinique
  - La façon d'évaluer les critères de jugement peut différer selon le traitement reçu
    - Le fait de réaliser un essai en double aveugle par exemple grâce à un placebo minimise ce biais et bien sûr ce n'est pas le cas dans une étude observationnelle
  - La prise en charge des participants peut différer lorsque le traitement est connu avec par exemple une différence sur les traitements concomitants reçus
    - Là encore, le double aveugle vise à minimiser ce biais

# Dans un essai randomisé

- Il peut aussi y avoir des biais!!!!
- il n'y a pas de différence de nature entre une étude observationnelle et un essai clinique randomisé
- Néanmoins
  - Le tirage au sort
    - Permet de limiter les facteurs de confusion et biais de sélection à J0
  - Le double aveugle
    - Permet de limiter les biais survenant en cours d'étude
- **En conséquence l'attribution de l'effet observé au traitement est beaucoup plus étayée dans un essai randomisé que dans une étude observationnelle**
- C'est la raison pour laquelle c'est sur des essais randomisés qu'on s'appuie pour évaluer les traitements en vue de leur octroyer une AMM

## Mais comment faire

- Si on doit s'appuyer sur des études observationnelles car il n'y a pas de données d'essais ?
  - on doit s'efforcer de définir l'essai que l'on cherche à émuler et adopter les mêmes principes que ceux qu'on utilise dans les essais, notamment en terme de critères d'éligibilité et un autre des points critiques est la définition du JO de l'étude

# EXAMPLE

## Hormone therapy and heart disease

- Question
  - What is the intention-to-treat effect of hormone therapy on the risk of coronary heart disease in postmenopausal women?

---

ORIGINAL ARTICLE

---

Observational Studies Analyzed Like  
Randomized Experiments  
*An Application to Postmenopausal Hormone Therapy  
and Coronary Heart Disease*

Miguel A. Hernán,<sup>a,b</sup> Alvaro Alonso,<sup>c</sup> Roger Logan,<sup>a</sup> Francine Grodstein,<sup>a,d</sup> Karin B. Michels,<sup>a,d,e</sup>  
Walter C. Willett,<sup>a,d,f</sup> JoAnn E. Manson,<sup>a,d,g</sup> and James M. Robins<sup>a,h</sup>

**Background:** The Women's Health Initiative randomized trial found greater coronary heart disease (CHD) risk in women assigned to estrogen/progestin therapy than in those assigned to placebo. Observational studies had previously suggested reduced CHD risk in hormone users.

**Methods:** Using data from the observational Nurses' Health Study, we emulated the design and intention-to-treat (ITT) analysis of the randomized trial. The observational study was conceptualized as a sequence of "trials," in which eligible women were classified as initiators or noninitiators of estrogen/progestin therapy.

also present comparisons between these estimates and previously reported Nurses' Health Study estimates.

**Conclusions:** Our findings suggest that the discrepancies between the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study ITT estimates could be largely explained by differences in the distribution of time since menopause and length of follow-up.

(*Epidemiology* 2008;19: 766–779)

# Answers

## (shocking discrepancy)

- Observational studies
  - >30% **lower risk** in current users compared with never users
    - e.g., HR 0.68 in Nurses Health Study
      - Grodstein et al. *J Women's Health* 2006
- Randomized trial
  - >20% **higher risk** in initiators compared with noninitiators
    - HR 1.24 in Women's Health Initiative
      - Manson et al. *NEJM* 2003



# The WHI randomized trial

Manson et al, NEJM 2003

- Double-blind
- Placebo-controlled
- Large
  - >16,000 U.S. women aged 50-79 yrs
- Randomly assigned to estrogen plus progestin therapy or placebo
- Women followed approximately every year like in many large observational studies
  - No intervention after baseline

# WHI: Effect estimates

Intention-to-treat hazard ratio (95% CI) of CHD

- Overall 1.23 (0.99, 1.53)
- Years of follow-up
  - 0-2 1.51 (1.06, 2.14)
  - >2-5 1.31 (0.93, 1.83)
  - >5 0.67 (0.41, 1.09)
- Years since menopause
  - <10 0.89 (0.54, 1.44)
  - 10-20 1.24 (0.86, 1.80)
  - >20 1.65 (1.14, 2.40)

# Why did observational studies get it “wrong”?

- Popular theory: residual confounding
  - insufficient adjustment for lifestyle and socioeconomic indicators
  - Corollary: causal inference from observational data is a hopeless undertaking
- An alternative theory: Observational and randomized studies asked different **questions**

# Randomized trial estimated the intention-to-treat effect

- What is the CHD risk in women who **initiate** hormone therapy compared with women who do not?
- Design and analysis:
  - Women randomly assigned to initiation of hormone therapy or placebo
  - Analytic approach
    - Compare risk between **incident** users and nonusers of hormone therapy

# Observational studies did not estimate intention-to-treat effect

- What is the CHD risk in women who **are currently taking** hormone therapy compared with women who are not?
- Design and analysis:
  - Women are asked about therapy use
  - Analytic approach
    - Compare risk between **prevalent** users and nonusers of hormone therapy (current users vs. never users)

# “Current vs. never users” contrast is not clinically relevant

- Consider a woman wondering whether to start hormone therapy
  - The current vs. never contrast does not provide the information she needs
- Consider a woman wondering whether to stop hormone therapy
  - The current vs. never contrast does not provide the information she needs

# What if we re-analyze the observational study...

- ... to compare the risk in incident users vs. nonusers?
- That is, what if we use the observational data to answer same question as randomized trial?
  - estimate the observational analog of the intention-to-treat effect
    - Hernán et al. *Biometrics* 2005
    - Hernán et al. *Epidemiology* 2008

## Effect estimates (ITT hazard ratios)

	Randomized Women's Health Initiative	Observational Nurses' Health Study
--	---	---------------------------------------


- |                         |                   |                   |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| • Overall               | 1.23 (0.99, 1.53) | 1.05 (0.82, 1.34) |
| • Years of follow-up    |                   |                   |
| • 0-2                   | 1.51 (1.06, 2.14) | 1.43 (0.92, 2.23) |
| • >2                    | 1.07 (0.81, 1.41) | 0.91 (0.72, 1.16) |
| • Years since menopause |                   |                   |
| • <10                   | 0.89 (0.54, 1.44) | 0.88 (0.63, 1.21) |
| • 10-20                 | 1.24 (0.86, 1.80) | 1.13 (0.85, 1.49) |
| • >20                   | 1.65 (1.14, 2.40) | --                |



# When same question is asked

- No shocking observational-randomized discrepancies for ITT estimates
  - though wide CIs in both studies
- What about the popular hypothesis? Any residual confounding?
  - Probably, but insufficient to explain the original discrepancy

# Avoidable flaws in observational analyses: an application to statins and cancer

Barbra A. Dickerman <sup>1\*</sup>, Xabier García-Albéniz<sup>1,2</sup>, Roger W. Logan<sup>1</sup>, Spiros Denaxas<sup>3,4,5</sup> and Miguel A. Hernán<sup>1,6,7</sup>

**The increasing availability of large healthcare databases is fueling an intense debate on whether real-world data should play a role in the assessment of the benefit-risk of medical treatments. In many observational studies, for example, statin users were found to have a substantially lower risk of cancer than in meta-analyses of randomized trials. Although such discrepancies are often attributed to a lack of randomization in the observational studies, they might be explained by flaws that can be avoided by explicitly emulating a target trial (the randomized trial that would answer the question of interest). Using the electronic health records of 733,804 UK adults, we emulated a target trial of statins and cancer and compared our estimates with those obtained using previously applied analytic approaches. Over the 10-yr follow-up, 28,408 individuals developed cancer. Under the target trial approach, estimated observational analogs of intention-to-treat and per-protocol 10-yr cancer-free survival differences were  $-0.5\%$  (95% confidence interval (CI)  $-1.0\%$ ,  $0.0\%$ ) and  $-0.3\%$  (95% CI  $-1.5\%$ ,  $0.5\%$ ), respectively. By contrast, previous analytic approaches yielded estimates that appeared to be strongly protective. Our findings highlight the importance of explicitly emulating a target trial to reduce bias in the effect estimates derived from observational analyses.**

# The Target Trial

- An analysis of observational data (e.g., large health care database) can be viewed as an attempt to emulate a hypothetical pragmatic randomized trial
  - As suggested more or less explicitly by many authors, including Cochran, Rubin, Feinstein, Dawid, Robins...
  - Hernán, Robins. *Am J Epidemiol* 2016
- If the observational analysis succeeds at emulating the target trial, both studies would yield identical effect estimates
  - except for random variability

## Key elements of target trial protocol

- Eligibility criteria
- Strategies
  - assigned at start of follow-up
- Randomized assignment
- Start/End follow-up
- Outcomes
- Causal contrast(s) of interest
- Analysis plan

## Observational study needs to emulate

- Eligibility criteria
- Strategies
  - followed from start of follow-up
- Randomized assignment
- Start/End follow-up
- Outcomes
- Causal contrast(s) of interest
- Analysis plan



American Journal of Epidemiology

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Vol. 188, No. 8

DOI: 10.1093/aje/kwz100

Advance Access publication:

May 7, 2019

---

## Practice of Epidemiology

---

# Effect Estimates in Randomized Trials and Observational Studies: Comparing Apples With Apples

**Sara Lodi\*, Andrew Phillips, Jens Lundgren, Roger Logan, Shweta Sharma, Stephen R. Cole, Abdel Babiker, Matthew Law, Haitao Chu, Dana Byrne, Andrzej Horban, Jonathan A. C. Sterne, Kholoud Porter, Caroline Sabin, Dominique Costagliola, Sophie Abgrall, John Gill, Giota Touloumi, Antonio G. Pacheco, Ard van Sighem, Peter Reiss, Heiner C. Bucher, Alexandra Montoliu Giménez, Inmaculada Jarrin, Linda Wittkop, Laurence Meyer, Santiago Perez-Hoyos, Amy Justice, James D. Neaton, and Miguel A. Hernán, on behalf the INSIGHT START Study Group and the HIV-CAUSAL Collaboration**



*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective  
OCTOBER 7, 2021

FUNDAMENTALS OF PUBLIC HEALTH

**Methods of Public Health Research — Strengthening  
Causal Inference from Observational Data**

Miguel A. Hernán, M.D., Dr.P.H.

## Outline of a Target-Trial Protocol: Specification and Emulation Using Observational Data.

Protocol Component	Description	Example: Antiretroviral Therapy Initiation in HIV-Positive Persons <sup>1</sup>	
		Specification	Emulation Using Observational HIV Cohorts
Eligibility criteria	Who will be included in the study?	HIV-positive persons $\geq 18$ yr of age with no prior use of antiretroviral therapy and no history of AIDS	Same as for specification <i>Required data for each person: age, history of therapy use, history of AIDS diagnosis</i>
Treatment strategies	What interventions will eligible persons receive?	Initiation of antiretroviral therapy: 1. Immediately 2. When CD4 cell count drops below 500 cells per cubic millimeter	Same as for specification <i>Required data: date of therapy initiation, clinical measurements of CD4 cell count</i>
Treatment assignment	How will eligible persons be assigned to the interventions?	Eligible persons will be randomly assigned to one strategy and will be aware of which strategy they were assigned to.	Eligible persons will be assigned to the strategies with which their data were compatible at the time of eligibility.
Outcomes	What outcomes in eligible persons will be compared among intervention groups?	Death	Same as for specification <i>Required data: date of death during the study</i>
Follow-up	During which period will eligible persons be followed in the study?	From treatment assignment until death, loss to follow-up, or administrative end of follow-up, whichever occurs first	Same as for specification <i>Required data: date of loss to follow-up</i>
Causal estimand	Which counterfactual contrasts will be estimated using the above data?	Intention-to-treat effect (effect of being assigned to treatment) Per-protocol effect (effect of receiving treatment as indicated in the protocol)	Observational analogue of the per-protocol effect
Statistical analysis	How will the counterfactual contrasts be estimated?	Intention-to-treat analysis Per-protocol analysis (requires adjustment for preassignment and post-assignment confounders)	Same as per-protocol analysis <i>Required data: preassignment and postassignment confounders</i>



---

Original Article

## **Emulating a target trial in case-control designs: an application to statins and colorectal cancer**

**Barbra A Dickerman** <sup>1</sup>\* **Xabier García-Albéniz**,<sup>1,2</sup> **Roger W Logan**,<sup>1</sup>  
**Spiros Denaxas**<sup>3,4,5</sup> and **Miguel A Hernán** <sup>1,6,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA, <sup>2</sup>RTI Health Solutions, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Institute of Health Informatics Research, University College London, London, UK, <sup>4</sup>Health Data Research UK (HDR UK) London, University College London, London, UK, <sup>5</sup>Alan Turing Institute, London, UK, <sup>6</sup>Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA and <sup>7</sup>Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Boston, MA, USA

\*Corresponding author. Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, USA. E-mail: bad788@mail.harvard.edu

Accepted 13 July 2020; editorial decision 5 July 2020



# Conclusions

- Raisonner à partir des notions de biais et de facteurs de confusion aide à comprendre pourquoi un essai, s'il est faisable et bien conduit apporte un meilleur niveau de preuve qu'une étude observationnelle
- Cela ne veut pas dire qu'on ne doit jamais utiliser des études observationnelles à condition
  - De définir un essai cible
  - De vérifier qu'on dispose des données disponibles
  - De bien définir le JO
    - C'est plus facile si on compare 2 traitements plutôt qu'un traitement versus rien