



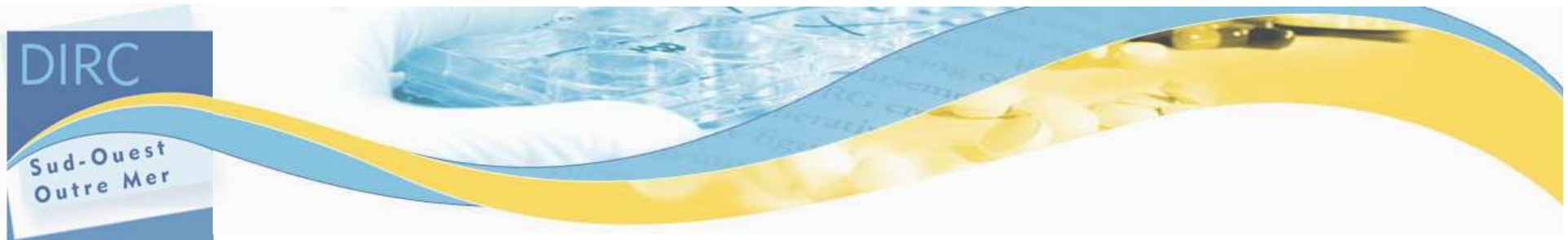
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique
Sud-Ouest Outre-Mer

ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

DE LA RECHERCHE CLINIQUE



- 1. Epidémiologie clinique et grandes questions en recherche clinique**
- 2. De l'hypothèse au schéma d'étude**
- 3. Schémas d'étude pour répondre aux questions de recherche clinique**
- 4. Mise en application : comment éviter les biais et avoir une bonne précision**
- 5. Cas particulier de l'épidémiologie interventionnelle**
- 6. Conclusion**



-1-

***Epidémiologie clinique et
grandes questions en
recherche clinique***

Epidémiologie clinique

- ❑ Consiste à utiliser toutes les **méthodes** de l'épidémiologie et de la biostatistique pour **évaluer les actions de santé** et **améliorer la décision médicale**
- ❑ Aboutir aux stratégies optimales à utiliser pour améliorer la prise de décision clinique à toutes les étapes : du diagnostic au pronostic en passant par le traitement



Cas :

Un homme de 51 ans vient consulter pour une douleur dans la poitrine. Il allait bien jusqu'à ce qu'il ressente, depuis 2 semaines environ, une douleur au milieu de la poitrine en montant à pied la petite pente qui le mène vers sa maison.

Il décrit que cette douleur s'estompe après 2 ou 3 minutes de repos. Depuis, la douleur a recommencé soit à la faveur d'un effort, soit au repos, ce qui l'inquiète.

Il fume un paquet de cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans et on lui a déjà dit que sa pression artérielle était un peu « élevée ». En dehors de cette douleur, il se porte plutôt bien et ne prend pas de médicaments. Son examen clinique est normal, ainsi que l'électrocardiogramme de repos. Il a néanmoins une pression artérielle un peu élevée à 150/95 mm Hg.

Epidémiologie clinique : exemple

Questions de cet homme à son médecin :

- Suis-je malade ?
- Comment pouvez-vous en être sûr ?
- Si je suis malade, qu'est-ce qui cause ma maladie ?
- Comment cela va-t-il évoluer ?
- Que peut-on faire pour me traiter ?
- Cela va-t-il avoir un coût ?

Questions du médecin :

- Le diagnostic est-il suffisamment certain pour commencer un traitement sans réaliser de tests diagnostiques ou attendre leurs résultats ?
- Les différents tests permettent-ils de bien distinguer les diagnostics possibles : angine de poitrine, spasme œsophagien, anxiété, etc?. Par exemple, est-ce utile de réaliser une épreuve d'effort pour faire le diagnostic ?
- Si le diagnostic est confirmé, quelle est la probabilité que le malade ait une complication à type d'insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, etc?. Si un traitement médicamenteux est prescrit, faut-il également envisager un traitement chirurgical afin de diminuer encore le risque d'infarctus du myocarde ?

Exemples de questions cliniques

ETAPE	QUESTION
Anomalie	Le sujet est-il malade ou non ?
Diagnostic	Les tests utilisés pour le diagnostic sont-ils fiables et valides ?
Pronostic	Quelles sont les conséquences de la maladie?
Traitement	Comment le traitement change-t-il la progression de la maladie ?
Prévention	Un diagnostic précoce et un traitement changent-ils la progression de la maladie ?
Cause	Quels sont les déterminants de la maladie ? Quels sont les mécanismes physio-pathologiques de la maladie ?
Coût	Quel est le coût de la prise en charge d'un malade?

Epidémiologie clinique

Recherche clinique

Recherche orientée vers le patient

➤ contexte

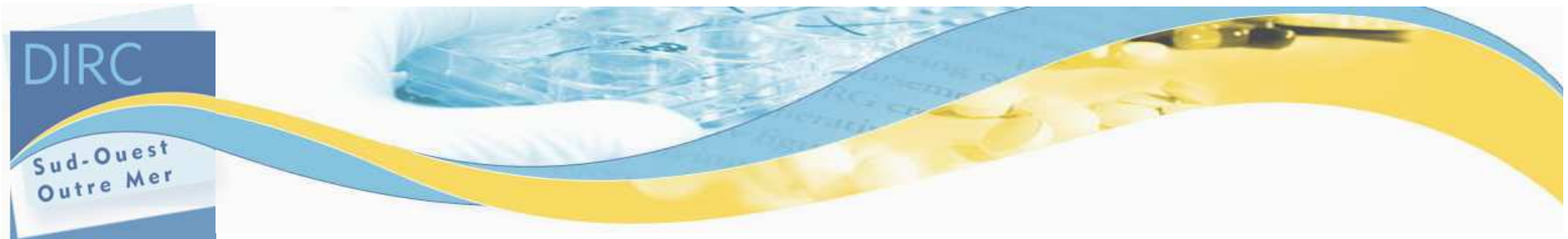
Epidémiologie

Recherche orientée vers la population

➤ méthodes

Epidémiologie clinique

« A basic science for clinical medicine »
(Sackett et al., 1991)



-2-

De l'hypothèse au schéma d'étude

De l'hypothèse au schéma d'étude : exemple (hors champ RC)

Thématique : étude des mécanismes d'apprentissage

Entre sa période d'étude en physique et son examen, un étudiant écoute le dernier disque de *Radiohead* (ou de son chanteur préféré), cela peut-il interférer avec ses capacités de rappel lors de son examen ?

De l'hypothèse au schéma d'étude : exemple (hors champ RC)

Question générale :

Quel est le niveau d'interférence si l'une des deux tâches est tout à fait nouvelle ?

Yorke (1996)

- La nouveauté a un effet négatif sur le rappel
- Deux tâches différentes (étudier sa physique et écouter Radiohead) mais dont l'une est nouvelle (écouter Radiohead) créent plus d'interférence que deux tâches différentes et familières (étudier sa physique et écouter son disque préféré)

Harvey (2002)

- Ce phénomène résulte du grand nombre d'informations nouvelles que la mémoire doit intégrer à sa structure lors d'une première écoute (nouvelles paroles, nouvelles voix, nouveaux instruments, nouveaux rythmes)
- Cet effet de nouveauté soumet la mémoire à un travail important, qui diminue d'autant son efficacité lors du rappel

De l'hypothèse au schéma d'étude : exemple (hors champ RC)

- ❑ Suivant ce raisonnement, on devrait s'attendre à ce qu'il y ait plus d'interférence lorsqu'on réunit dans une même séquence d'apprentissage deux tâches différentes et totalement nouvelles
 - faille ou lacune dans nos connaissances = problème pertinent
 - question de recherche : le caractère nouveau des tâches augmente-t-il l'interférence ?

- ❑ **Justification** de la recherche
 - mieux comprendre le phénomène d'interférence
 - contribuer à l'élaboration de nouvelles stratégies d'apprentissage en milieu scolaire

De l'hypothèse au schéma d'étude : exemple (hors champ RC)

HYPOTHESE

On fait l'**hypothèse** que deux tâches différentes et nouvelles :

- (1) étudier la physique des atomes et,
- (2) écouter le dernier disque de Radiohead,

créeront plus d'interférence lors d'un examen de rappel sur les atomes, que deux tâches différentes dont l'une est nouvelle et l'autre familière

De l'hypothèse au schéma d'étude : définitions

- ❑ Question de recherche et problème
 - Significations équivalentes
 - Formulations respectives différentes

- ❑ Le rôle du **problème** est de mettre en évidence une faille ou une lacune dans nos connaissances
 - Exemple : d'après la littérature, il y aurait plus d'interférence dans l'apprentissage lorsque deux tâches différentes sont complètement nouvelles

De l'hypothèse au schéma d'étude : définitions

- La **question** a pour but de traduire cette faille ou cette lacune en une interrogation claire et précise
 - Exemple : le caractère nouveau des tâches augmente-t-il l'interférence ?
- Redondance pour augmenter la clarté du problème

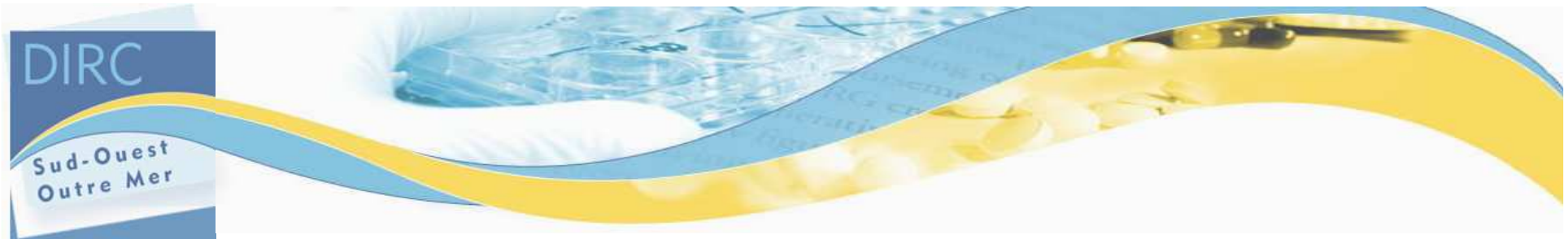
De l'hypothèse au schéma d'étude : définitions

- ❑ La question de recherche doit être transformée en une **hypothèse** ou un **objectif**
 - Dernier paragraphe de la problématique

- ❑ Une **hypothèse** est une proposition qui sert de point de départ à un raisonnement admis à titre provisoire et que l'on souhaite mettre à l'épreuve des faits
 - Deux tâches différentes et nouvelles, (1) étudier la physique des atomes et (2) écouter le dernier disque de *Radiohead*, créeront plus d'interférence lors d'un examen de rappel sur les atomes, que deux tâches différentes dont l'une est nouvelle et l'autre familière

De l'hypothèse au schéma d'étude : définitions

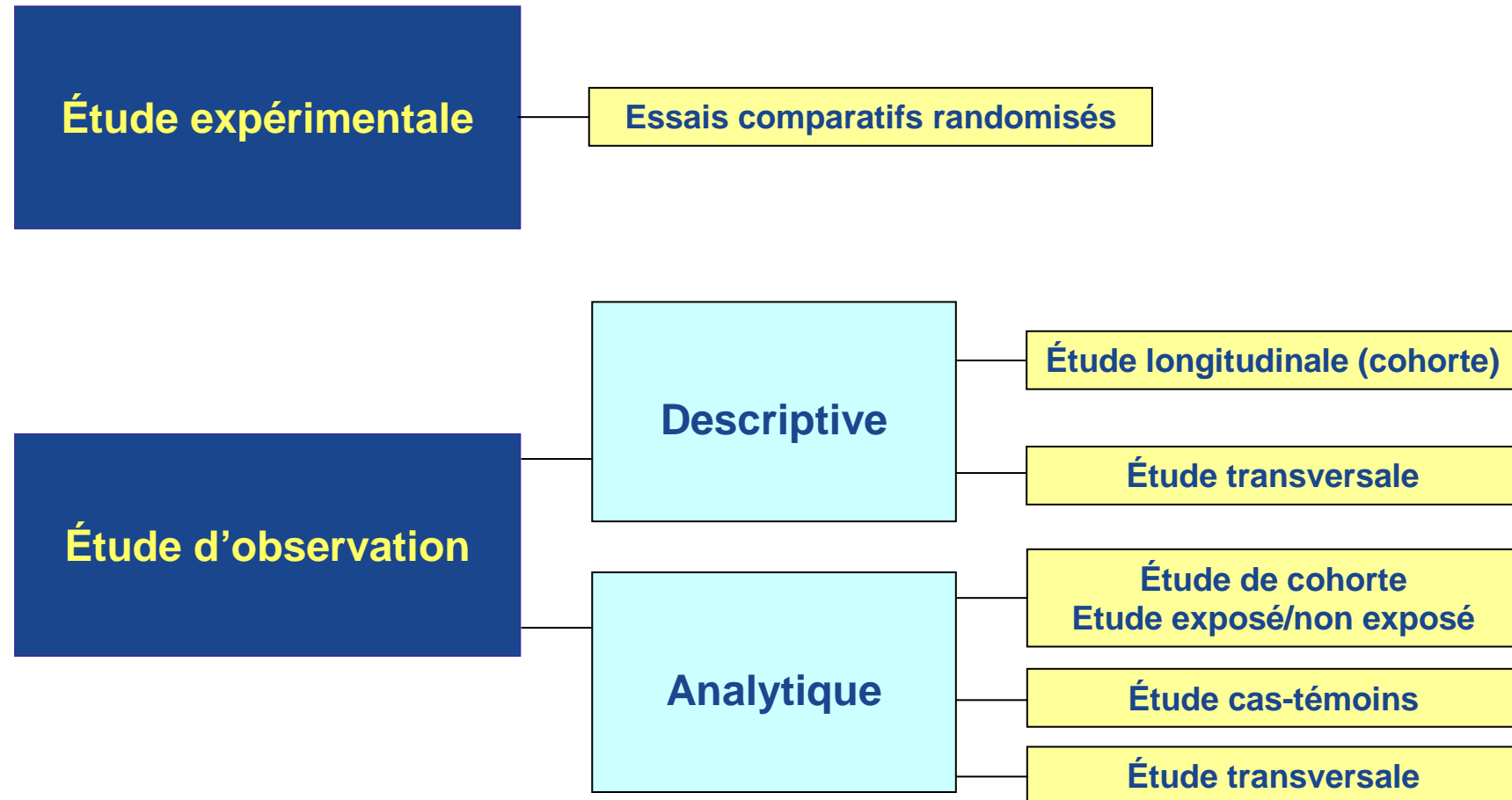
- ❑ **L'objectif** est un énoncé plus général que l'hypothèse, qui vise à décrire un phénomène ou à comparer deux groupes
 - Comparer la capacité de rappel lors de l'examen de deux groupes d'étudiants en physique : l'un ayant révisé en écoutant ses disques préférés (deux tâches différentes dont une seule nouvelle) et l'autre ayant révisé en écoutant le dernier disque de *Radiohead* (ou de son chanteur préféré)



-3-

**Schémas d'étude pour
répondre aux questions
de recherche clinique**

Typologie des études cliniques

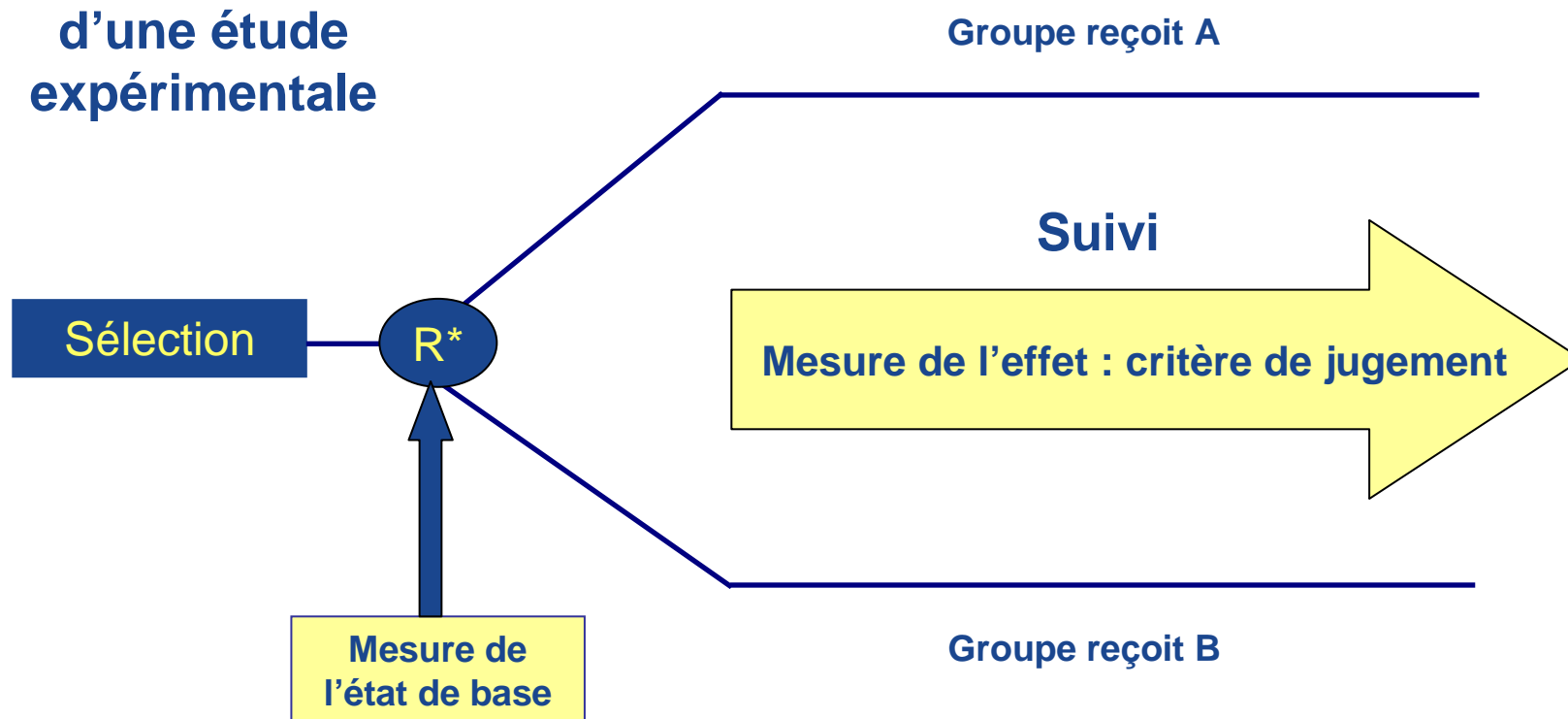


-3.1-
Etudes expérimentales :
essais comparatifs
randomisés



- ❑ Intervention prospective où l'expérimentateur maîtrise les conditions d'exposition au facteur. Le but de l'étude est d'évaluer l'effet de ce facteur
- ❑ Maîtrise des conditions d'exposition des participants (qui sera exposé, à quoi, comment, où)
- ❑ Les groupes constitués sont suivis puis comparés en ce qui concerne l'incidence de l'événement étudié
- ❑ En général ce sont des études :
 - Contrôlées → groupe contrôle
 - En double insu → sans *a priori* sur le résultat
 - Randomisées → groupes comparables
 - En intention de traiter → maintien de la comparabilité

Schéma général d'une étude expérimentale



* R : Randomisation = tirage au sort



Etudes expérimentales

- ❑ Schéma idéal pour étudier la relation entre une exposition à une caractéristique et la survenue d'un événement (par exemple guérison pour mesurer l'efficacité d'un médicament)
- ❑ Les groupes comparés ne diffèrent que par un seul caractère : l'exposition
- ❑ Ce type d'étude n'est pas possible pour des raisons d'ordre éthique pour ce qui est des facteurs d'exposition potentiellement dangereux; on est alors obligé de s'en remettre aux études observationnelles (par exemple effet du tabagisme sur la survenue de cancer du poumon)
- ❑ Quelques exemples d'études expérimentales :
 - Essais cliniques permettant d'évaluer l'efficacité ou la tolérance de traitements médicamenteux, chirurgicaux ou autres
 - Études évaluant d'autres types d'intervention : campagnes de prévention, de dépistage

Etudes expérimentales : les essais cliniques

- ❑ Expérimentation dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement de façon précise et valide chez les êtres humains
- ❑ Repose sur une organisation rigoureuse, une méthodologie adaptée
- ❑ Plusieurs phases successives
- ❑ Repose sur des règles éthiques, sur la conformité à la législation en vigueur, sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques
- ❑ Vise à fournir une réponse précise aux questions posées, à définir les conditions d'utilisation des traitements étudiés
- ❑ Étudie le rapport bénéfice / risque d'actions de santé très variés :
 - médicaments, stratégies médicamenteuses,
 - chirurgie,
 - radiothérapie,...

La suite du diaporama se concentre sur les principes des essais médicamenteux

Etudes expérimentales : les essais cliniques

Différentes phases du développement et de l'évaluation d'un traitement :
 phases I à III → expérimentales
 phase IV → observationnelle

PHASE	NUMEROTATION SPECIFIQUE AUX MEDICAMENTS	ETAPES CORRESPONDANTES
Pré-clinique	-	Expérimentation <i>in vitro</i> et sur l'animal : sécurité et toxicité
Précoce	I	1 ^{ère} administration chez l'homme : tolérance
Intermédiaire	II	Efficacité et modalités d'administration, tolérance
Confirmative	III	Efficacité et tolérance ESSAIS COMPARATIFS RANDOMISES
Tardive	IV	Conditions usuelles de prescription, après AMM



❑ Constitution de groupes similaires

- Groupes comparés **similaires** → montrer que la différence observée est uniquement imputée au traitement reçu
- Constitution des groupes par **tirage au sort** → garantir la comparabilité des groupes avant traitement
- **Randomisation** : tirage au sort permettant d'obtenir une répartition aléatoire de toutes les caractéristiques (connues ou inconnues) dans les 2 groupes
- Mise en place d'une **procédure centralisée de randomisation** dans un lieu indépendant des médecins qui incluent les patients → protection de l'investigateur contre l'expression de ses propres préférences



❑ Population d'étude

- **Population cible** : population à laquelle on pourrait proposer le nouveau traitement s'il s'avérait efficace et bien accepté
- La définition de la population cible dépend de la **phase de développement** du traitement
- La **population de l'étude** doit être aussi **représentative** que possible de cette population cible
- Les **critères d'éligibilité** se déclinent en critères d'inclusion et critères de non-inclusion
- S'aider de **critères quantitatifs** pour caractériser au mieux la population cible et donner des indications sans ambiguïté aux investigateurs pour sélectionner les patients → **exactitude** des critères d'éligibilité

Etudes expérimentales

□ Calcul de la taille de l'essai

- **Nombre minimum** de sujets à inclure pour pouvoir mettre en évidence une différence (si elle existe)
- Calculée avant le début de l'étude par des techniques statistiques
- La différence attendue doit être une **différence clinique d'intérêt** (« cliniquement pertinente ») et non pas seulement une différence statistiquement significative
- Plus la différence entre les effets des traitements est faible, plus il faudra de sujets pour répondre à la question



❑ Calcul de la taille de l'essai

La taille de l'essai dépend de certains paramètres statistiques : les **risques** que l'on accepte de prendre pour décider si un traitement est meilleur que l'autre

- **Risque α** : probabilité de conclure qu'un traitement est meilleur que l'autre alors qu'en réalité les 2 traitements ne sont pas différents
 α est très souvent fixé à 5%
- **Risque β** : probabilité de ne pas conclure à une différence alors qu'en réalité un des traitements est meilleur que l'autre.
 β se situe en général soit à 10% soit à 20% mais il peut varier entre 1 et 20
- **Puissance** : probabilité de mettre en évidence une différence entre les 2 traitements lorsque cette différence existe réellement
Puissance = $1 - \beta$

Etudes expérimentales

❑ Maintien de la comparabilité tout au long de l'essai

▪ Suivi en **insu**

- Simple insu : seuls les patients ne connaissent pas le groupe de traitement
- Double insu : ni les patients ni le personnel soignant ne connaissent le groupe de traitement
- Sans insu / ouvert : le groupe de randomisation est connu de tous

▪ Dans de nombreux cas, l'insu est assuré par le **placebo** (s'il n'existe pas de traitement de référence)

▪ **Placebo** : produit biologiquement inactif mais qui ressemble en tout point au traitement testé (même présentation, couleur, odeur, goût,...)

Etudes expérimentales

Connaissance du groupe de traitement par le participant

- Peut influencer :
 - Sa participation dans l'étude (compliance)
 - Sa réponse au traitement

- Dépend du type de pathologie étudiée et de la nature des traitements :
 - Fait une très grande différence en psychiatrie
 - Peut faire une différence dans des pathologies comme l'asthme, le cancer, les pathologies cardiovasculaires



Etudes expérimentales

Connaissance du groupe de traitement par l'équipe soignante

▪ Peut influencer :

- Modifications de posologie
- Intensité du suivi
- Poursuite du traitement (après un effet secondaire par exemple)
- Association à d'autres thérapeutiques
- Attitude du participant (enthousiasme du personnel soignant vis-à-vis d'un nouveau traitement par exemple)

❑ **Connaissance du groupe de traitement par la personne mesurant le critère de jugement**

- Peut influencer :
 - La nature du jugement

- Dépend du type de pathologie et de la nature des traitements étudiés :
 - Jugement clinique ou psychiatrique
 - Vrai même avec des critères « objectifs » (ex : infarctus du myocarde)
 - Biais minimum si critère = décès, à condition qu'il n'y ait pas de perdus de vue

Etudes expérimentales

Maintien de la comparabilité tout au long de l'essai

- **Procédures standardisées** pour la prise en charge des patients, quel que soit le groupe de randomisation → s'assurer que la prise en charge et la mesure du critère de jugement sont effectuées de manière identique pour tous les patients
- Maîtrise des **perdus de vue et des non respects du protocole** (sujets inclus à tort, sujets pour lesquels le traitement reçu n'est pas celui prévu,..)



❑ Critères de jugement

- Un bon critère de jugement doit avoir 2 propriétés essentielles :
 - fiabilité,
 - pertinence clinique.
- Un critère est **fiable** s'il évalue toujours le même état de la même façon, indépendamment de l'investigateur et des conditions de mesure
- Un critère a une **pertinence clinique** si ce qu'il mesure fait une réelle différence dans la vie du patient ou dans sa prise en charge



❑ Analyse des données : intention de traiter

- Tous les patients randomisés sont analysés dans le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés
- Vise à maintenir la comparabilité initiale assurée par la randomisation
- Pas d'exclusion de patients ni d'événements *a posteriori*
- Tous les patients doivent être suivis jusqu'à la fin de l'étude, qu'ils prennent ou non le traitement de l'essai
- Évite que la comparabilité ne soit affectée à la fin de l'étude par un comportement différent vis-à-vis d'exclusion *a posteriori* en fonction de la connaissance du groupe de traitement ou de la compliance du participant

Etudes expérimentales

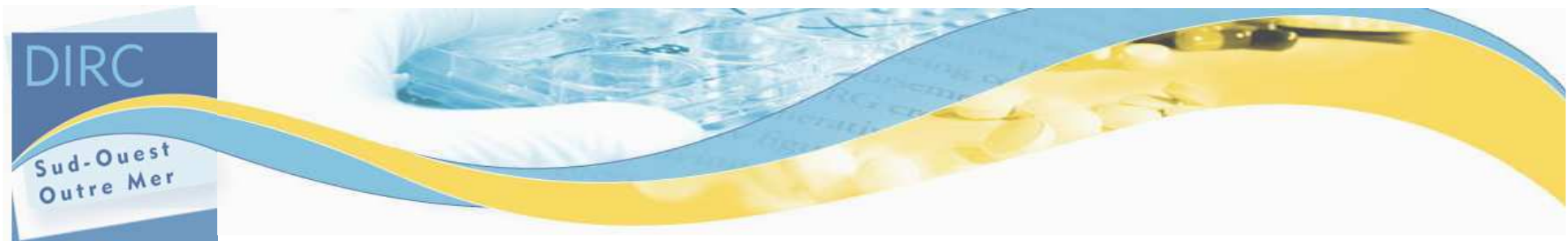
Analyse des données : prise en compte des données manquantes

- Lorsque le critère de jugement n'est pas mesuré (ex : perdus de vue), classer les données manquantes comme **échec**
- Ceci minimise la différence entre les 2 groupes car on minimise la proportion de succès dans chacun des groupes

Etudes expérimentales

□ En conclusion...

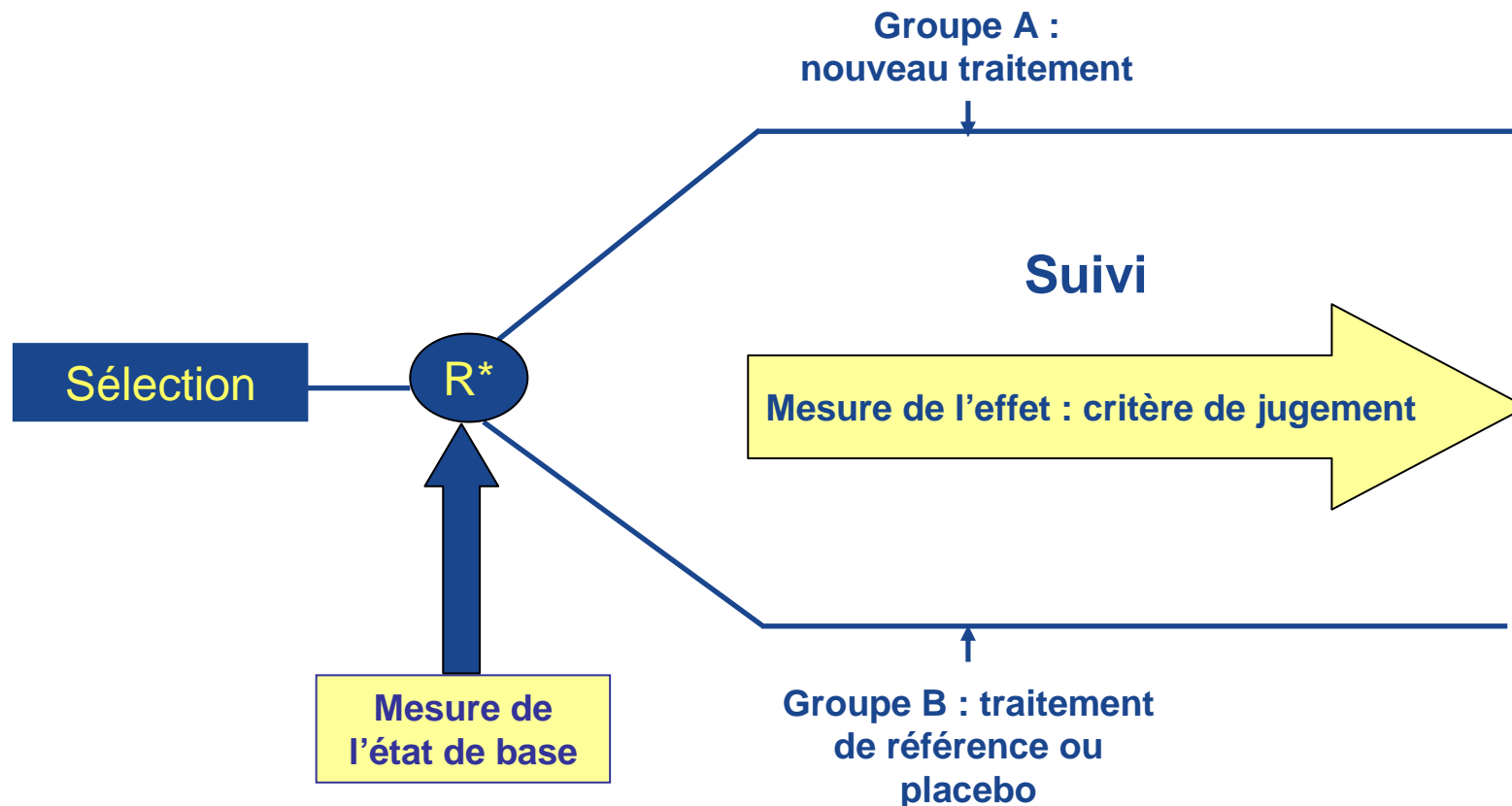
- Maintenir la **comparabilité** pour maîtriser les biais
- **Standardiser** les conditions et les procédés de mesure → utilisation d'une définition homogène et consensuelle
- **Former** les investigateurs qui vont réaliser les mesures
- Mesurer le critère **en insu** du groupe de traitement



-3.1.1-
Schéma en groupes parallèles

Schéma en groupes parallèles

Schéma général d'une étude expérimentale en groupes parallèles

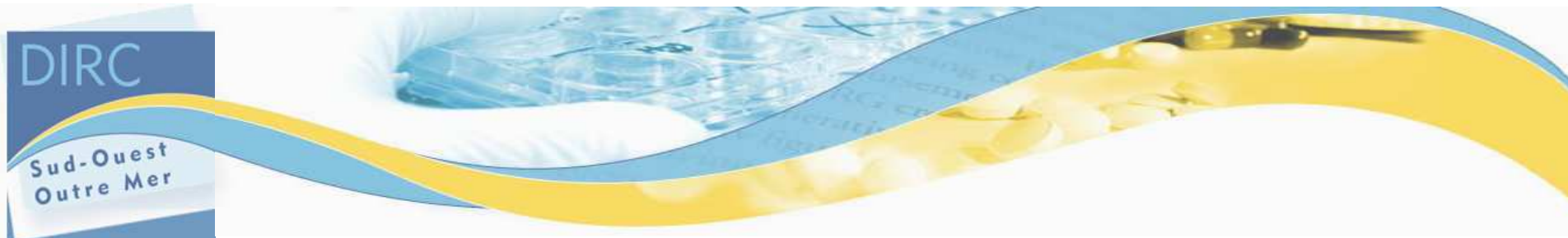


*R : Randomisation ou tirage au sort

Schéma en groupes parallèles

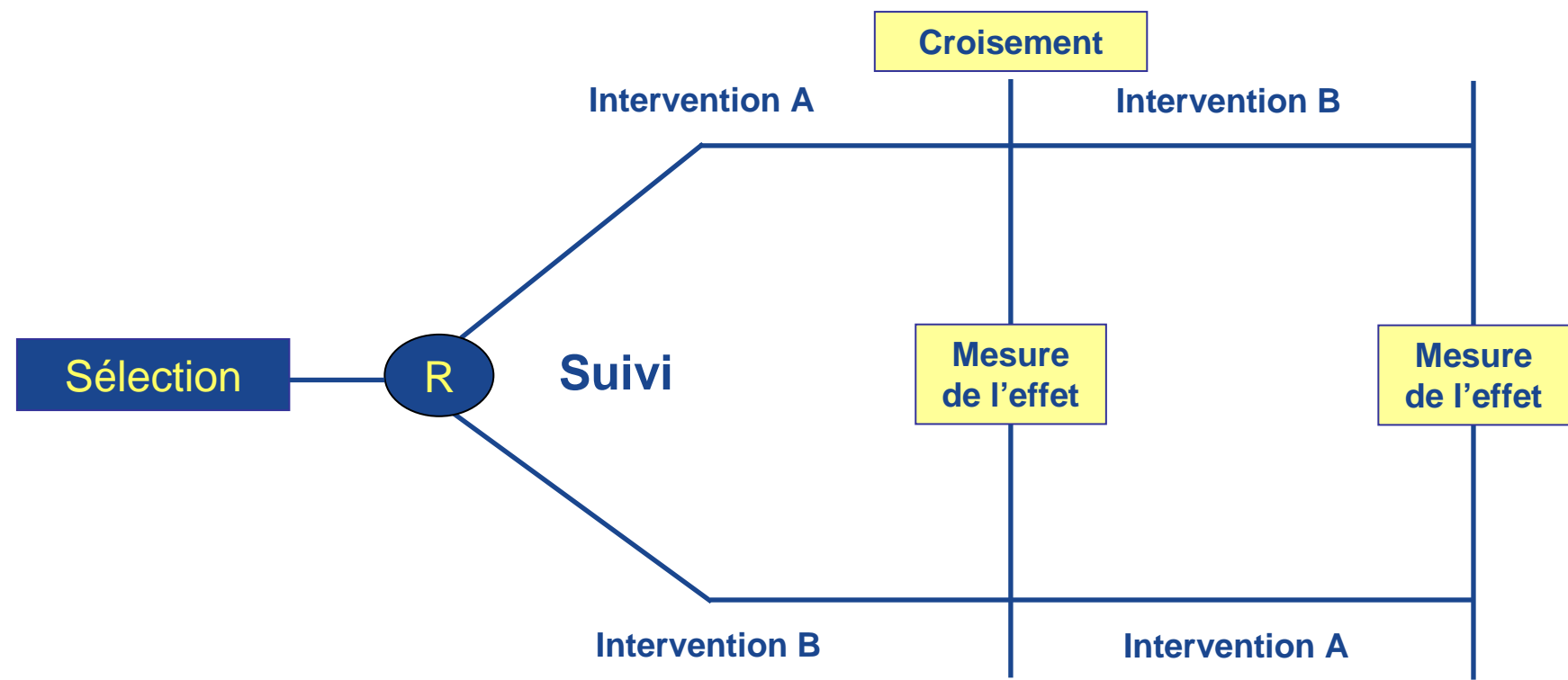
❑ Principe

- Schéma le plus répandu
- Les participants sont répartis aléatoirement en 2 ou plusieurs groupes
- Chaque groupe reçoit un traitement différent : traitement de référence ou placebo et nouveau traitement
- Le critère de jugement est mesuré à la fin de l'étude
- Réalisation en double insu



-3.1.2- Schéma croisé

Schéma croisé



R : Randomisation ou tirage au sort

Mesure de l'effet : critère de jugement

Schéma croisé

❑ Principe

- Tous les participants reçoivent au cours des 2 périodes successives chacun des 2 traitements comparés
- Le participant est pris comme son propre témoin
- Le critère de jugement est mesuré à la fin de chaque période
- L'ordre d'administration est tiré au sort

Schéma croisé

□ Indications

- Un état pathologique suffisamment stable au cours du temps : pas de guérison possible entre la 1^{ère} et la 2^{ème} période (par exemple hypertension artérielle essentielle)
- Un état pathologique pouvant revenir à un niveau de base entre la 1^{ère} et la 2^{ème} période
- Des patients pouvant recevoir les 2 traitements à 2 temps différents; l'effet des traitements n'est pas irréversible pour que les sujets puissent être dans un état similaire au début de la 1^{ère} et la 2^{ème} période
- Des traitements dont l'effet est mesurable à relativement court terme et qui ne déborde pas trop d'une période sur l'autre
- Des traitements dont l'effet ne varie pas en fonction de la position où ils sont administrés dans la séquence : en 1^{ère} ou en 2^{ème} position
- Un critère de jugement pouvant être mesuré à plusieurs reprises chez le même sujet



❑ Composantes spécifiques

- Réalisation en **double insu**
- **Durée** de chaque traitement suffisamment **longue** pour être pertinente et disposer d'une mesure suffisamment précise de l'effet
- **Durée limitée** pour ne pas excéder un délai au-delà duquel l'état pathologique ne serait pas stable

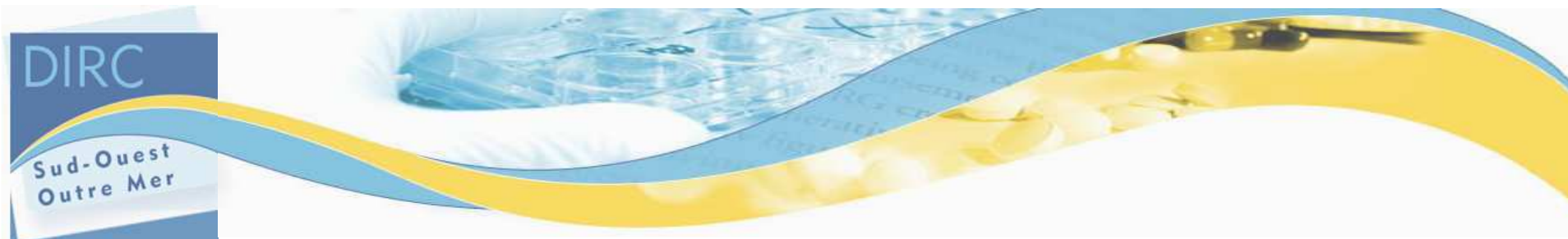
❑ Aménagements pour améliorer ce schéma

- **Wash-out** : période intermédiaire sans traitement ou avec la prise de placebo (lorsque la persistance de l'effet du 1^{er} traitement au cours de la période suivante est potentiellement importante)
- **Run-in period** : période d'observation préalable à la randomisation pour vérifier que l'état pathologique est suffisamment stable



❑ En conclusion...

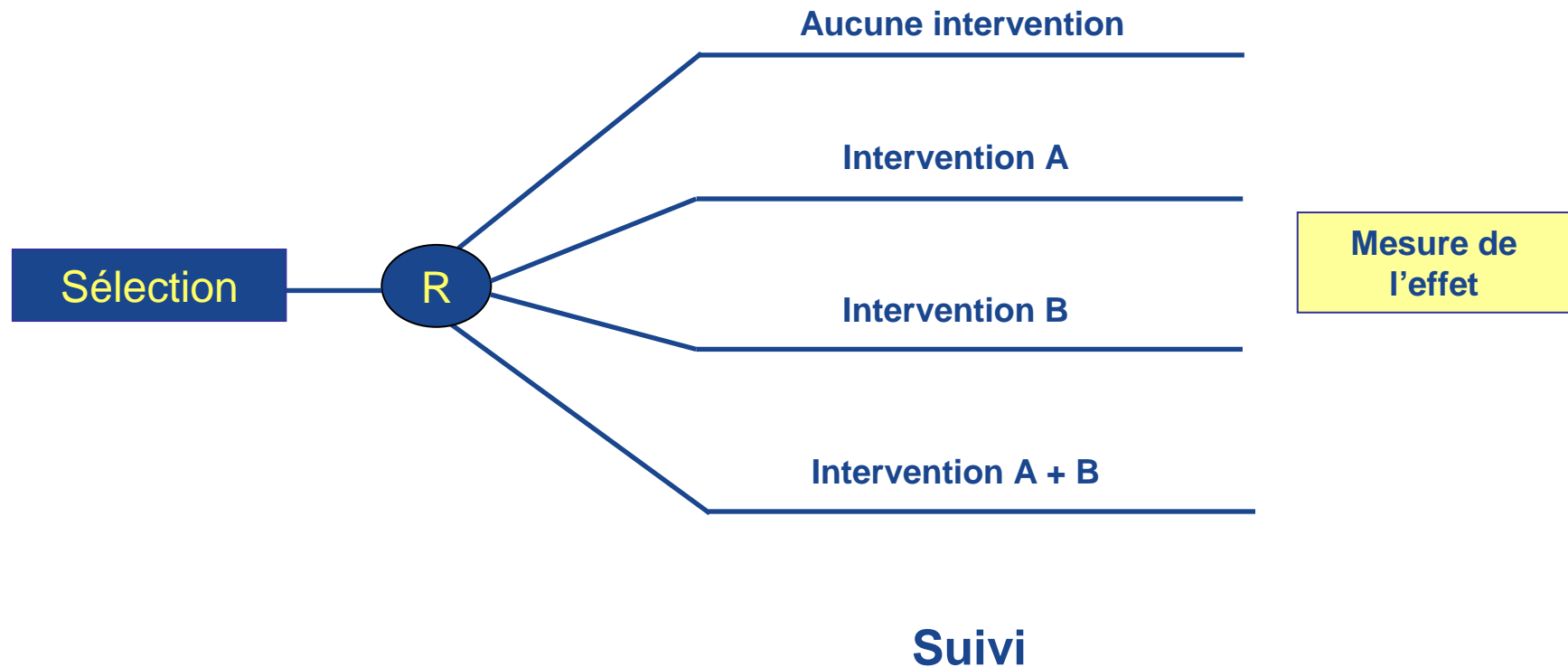
- **Schéma optimal** : permet de répondre à la question avec une taille d'étude minimale
- **Comparabilité** des groupes **parfaite** car les 2 traitements sont administrés à tous les patients
- **Variabilité** de la mesure de l'effet du traitement **réduite**
- **Puissance supérieure** pour la même taille d'étude qu'un essai selon 2 groupes parallèles
- **Réduction de la taille d'étude**
- **Recrutement des patients plus facile** car plus facilement convaincus de participer puisqu'ils auront la possibilité de recevoir les 2 traitements
- Utilisation des **tests pour séries appariées** car les 2 groupes ne sont pas indépendants



-3.1.3-

Plan factoriel

Plan factoriel





❑ Principe

- Dans la forme la plus simple, les patients sont randomisés dans 4 groupes différents

❑ Indications

- Etudier l'efficacité « propre » de 2 traitements différents et de leur administration en association
- Schéma indiqué lorsque les 2 traitements ont un mécanisme d'action différent et une toxicité non cumulative
- Schéma indiqué lorsque l'on souhaite formellement tester si l'administration concomitante des 2 traitements est plus efficace que celle de chacun des traitements séparément

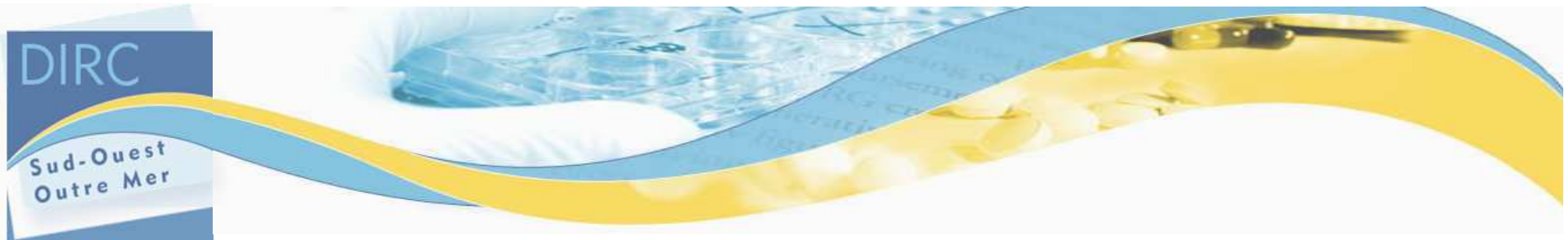


❑ Composantes spécifiques

- Schéma dénommé « **2 x 2** » : on teste dans un même essai l'effet de 2 traitements :
 - l'effet de A en rassemblant les observations des groupes « Intervention A » et « Interventions A + B » *versus* « Aucune intervention » et « Intervention B »
 - l'effet de B en rassemblant les observations des groupes « Intervention B » et « Interventions A + B » *versus* « Aucune intervention » et « Intervention A »

- Etude de l'effet de A administré conjointement à B

- Utilisation de méthodes statistiques complexes



-3.1.4- Essais d'efficacité

Essai d'efficacité

- Question** : « L'effet de l'intervention évaluée est-il différent de celui de l'intervention de référence? »
- On conclut à une différence ou à une absence de mise en évidence de différence (un manque de puissance étant toujours possible), mais **pas à une égalité**



❑ Schéma classique en phase I

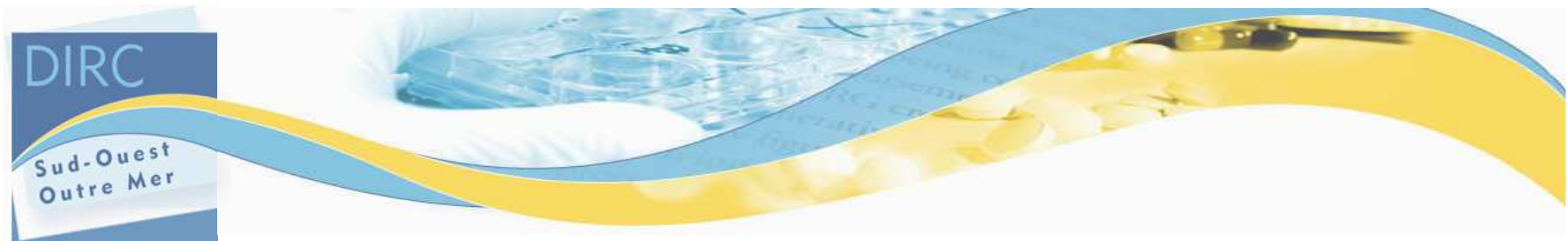
- On fixe une posologie de départ (« dose létale » ou DL10)
- On fixe une étendue et une règle de progression pour les différents paliers de posologie
- On commence par administrer la 1^{ère} posologie à 3 patients :
 - aucun effet secondaire → on passe au palier suivant
 - effet secondaire grave → on administre la même posologie à 3 autres patients
 - 2^{ème} patient présente un effet secondaire → on arrête l'administration
 - aucun effet secondaire → on passe au palier suivant
- **Dose maximale tolérée** : posologie correspondant au palier précédant immédiatement celui qui a nécessité l'arrêt

Essai d'efficacité

❑ Schéma classique en phase II

- **Essais précoces** : amélioration de l'estimation de l'effet du traitement
 - non comparatifs
 - inclusion de patients les plus à même de bénéficier du traitement

- **Essais tardifs** : préparation des essais de phase III
 - comparaison de 2 formes d'administration ou de 2 posologies restant en lice à ce stade de développement
 - schémas proches de ceux utilisés pour les essais de phase III



-3.1.5- Essais d'équivalence



❑ Principe

- Montrer qu'un nouveau traitement est équivalent au traitement de référence et que les 2 peuvent être utilisés indifféremment
→ **essai d'équivalence**
- Montrer qu'un nouveau traitement permet d'obtenir des résultats similaires (voire légèrement inférieurs en terme d'efficacité), tout en ayant une meilleure tolérance
→ **essai de non-infériorité**

❑ Indications

- Essai pertinent lorsqu'on dispose déjà d'un arsenal thérapeutique suffisamment sophistiqué pour ne pas être en mesure d'améliorer son efficacité

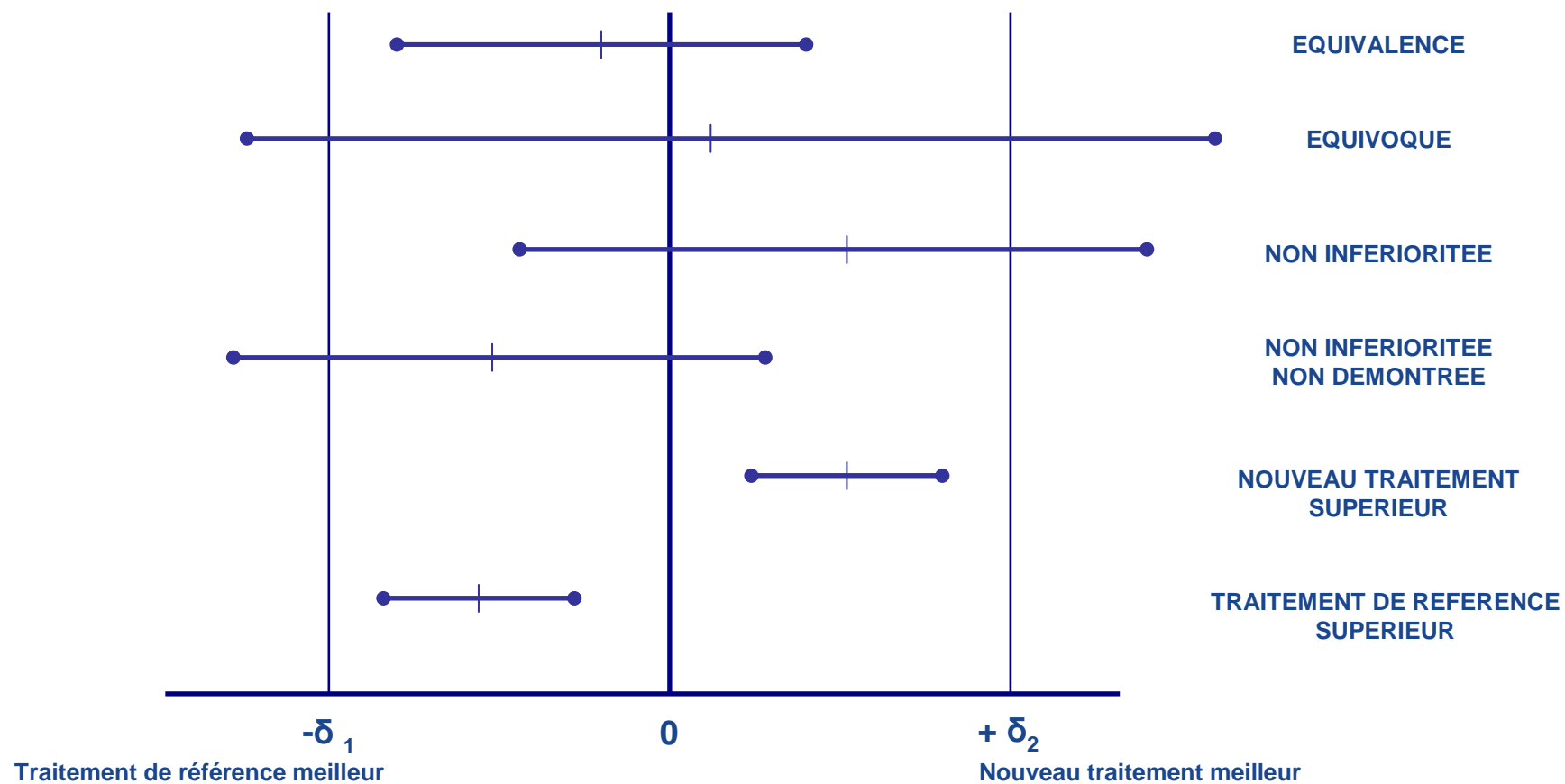


Essai d'équivalence

❑ Marge d'équivalence

- **Marge d'équivalence** : étendue au sein de laquelle on considère que la vraie valeur de la différence n'est pas pertinente cliniquement
- Montrer que la différence observée entre les traitements est suffisamment éloignée d'une différence cliniquement pertinente pour considérer les traitements comme équivalents ou non inférieurs
- Définir une **marge d'équivalence**, en dehors de laquelle l'hypothèse d'équivalence ou de non-infériorité doit être rejetée
- On considère qu'une marge d'équivalence doit avoir une étendue 2 à 3 fois plus petite que la différence considérée comme cliniquement pertinente

Essai d'équivalence : interprétation de l'intervalle de confiance de la différence



$-\delta_1$: borne inférieure de la marge d'équivalence
 $+\delta_2$: borne supérieure de la marge d'équivalence



❑ Conduite de l'essai

- La **validité interne** d'un essai d'équivalence est essentielle pour interpréter les résultats avec exactitude :
 - respect de la régularité des suivis
 - adhérence aux traitements
- S'assurer que l'absence de différence n'est pas due à une absence de prise du traitement et donc à une absence d'efficacité



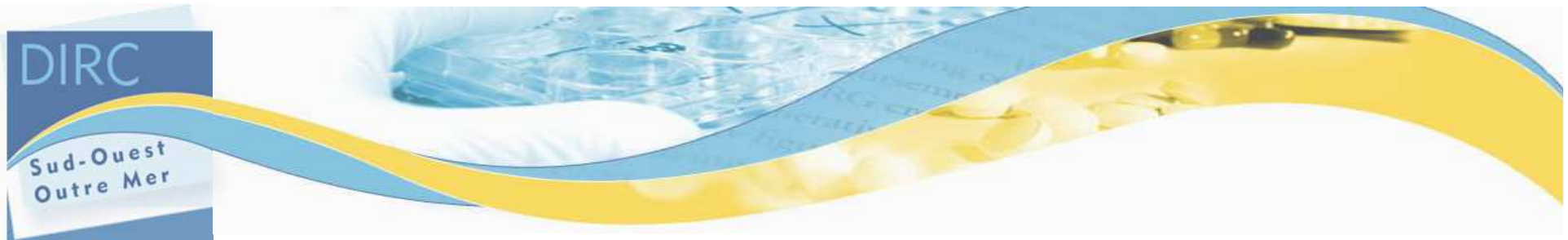
❑ Principes de l'analyse des données

- Faire l'**estimation ponctuelle** de l'effet du traitement pour le critère de jugement
- Réaliser une **analyse en intention de traiter** (mais elle contribue à diminuer les différences entre traitements)
- Réaliser une **analyse « per-protocol » sous traitement** : inclusion des patients jusqu'à l'arrêt du traitement
- Pas d'utilisation d'un test statistique pour conclure mais d'un **intervalle de confiance**



❑ Démarche

- On définit *a priori* la marge d'équivalence
- On calcule le nombre de sujets nécessaire
- On réalise l'essai
- On estime la différence entre groupes de traitement et son intervalle de confiance
- On compare ce résultat à la marge d'équivalence fixée *a priori*

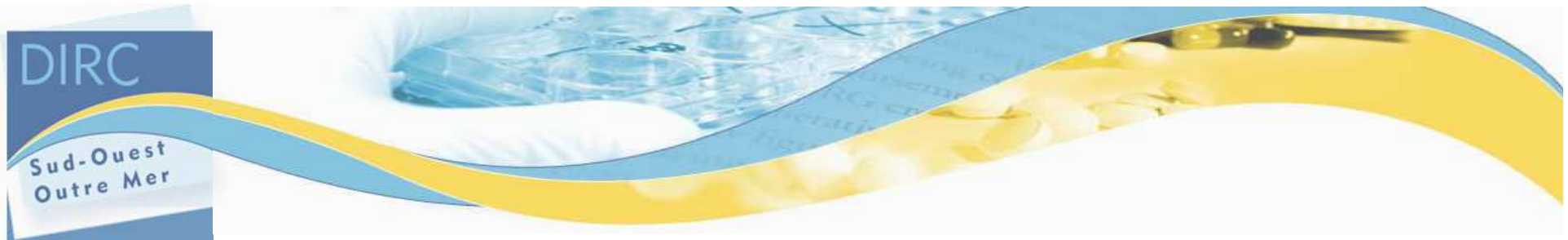


-3.2- Etudes d'observation



Etudes d'observation

- ❑ Observation de la réalité, sans maîtrise des conditions d'exposition des participants
- ❑ On distingue les études descriptives et les études analytiques
- ❑ Études descriptives :
 - Études dans lesquelles les participants (cohorte de personnes sélectionnées sur des caractéristiques communes) sont suivis au cours du temps → études longitudinales
 - Études dans lesquelles les participants sont observés ponctuellement → études transversales
- ❑ Études analytiques :
 - Études de cohortes / études exposé-non exposé
 - Études cas-témoins
 - Etudes transversales

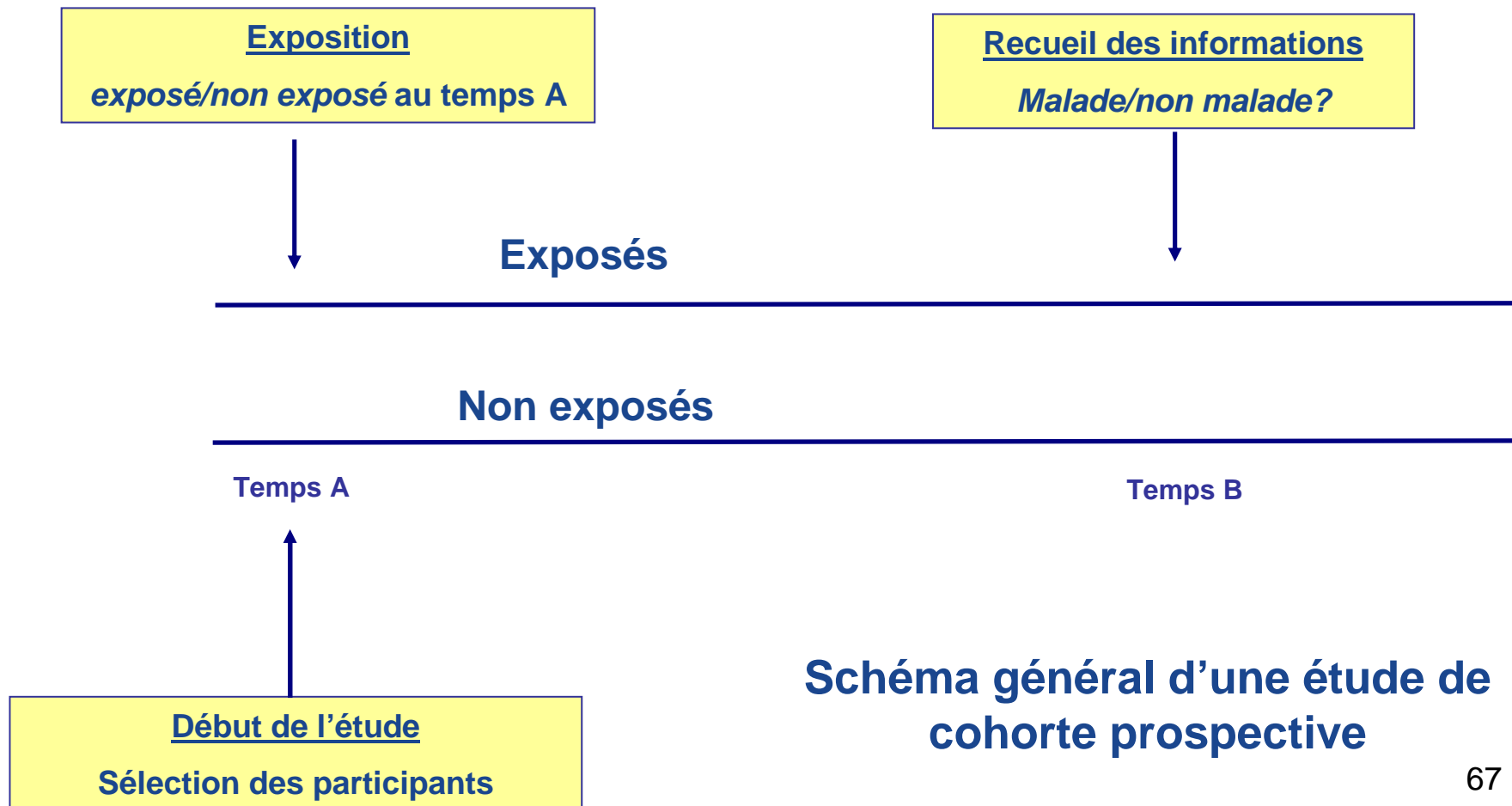


-3.2.1- Etudes de cohorte



- ❑ Études exposés/non exposés
- ❑ Au moins 2 groupes de personnes (l'un exposé et l'autre non exposé à la caractéristique) ne présentant pas initialement l'événement étudié
- ❑ Participants suivis puis comparés pour l'incidence de cet événement
- ❑ Selon le moment d'inclusion des participants dans l'étude :
 - études de cohortes **prospectives** : inclusion avant la survenue de l'événement puis suivi de façon prospective au cours du temps
 - études de cohortes **rétrospectives** ou **historiques** : sélection des participants après la survenue de l'événement chez certains d'entre eux
- ❑ Privilégier les études prospectives car le recueil de données sur l'exposition avant la survenue de la maladie est plus fiable et plus précis

Etude de cohortes



**Schéma général d'une étude de
cohorte prospective**

Etude de cohortes

Schéma général d'une étude de cohorte rétrospective ou historique

Recueil des informations

- Malade/non malade au temps B?

- Reconstitution -
Evaluation rétrospective :
exposé/non exposé au temps A?



Exposés

Temps A

Non exposés

Temps B

Début de l'étude

Sélection des participants

Etude de cohortes : mesure du risque de maladie

Incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie observé au cours d'une période donnée dans une population

$$\text{TAUX D'INCIDENCE} = \frac{\text{NOUVEAUX MALADES}}{\text{PERSONNES.TEMPS}}$$

Maladie?
=
critère de jugement

Échantillon représentatif?

Durée pendant laquelle chaque sujet a appartenu à l'échantillon

Etude de cohortes

Résultats d'une étude exposés/non exposés

	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	E
Non exposés	c	d	non-E
	M	non-M	N

Etude de cohortes

Risque absolu : taux d'incidence cumulée

	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	E
Non exposés	c	d	non-E
	M	non-M	N

M / N = Taux global d'incidence cumulée

R_E = $a / (a + b)$

= Taux d'incidence cumulée chez les exposés

= a / E

$R_{\text{non-E}}$ = $c / (c + d)$

= Taux d'incidence cumulée chez les non-exposés

= $c / \text{non-E}$

Etude de cohortes

Risque relatif ou rapport d'incidence

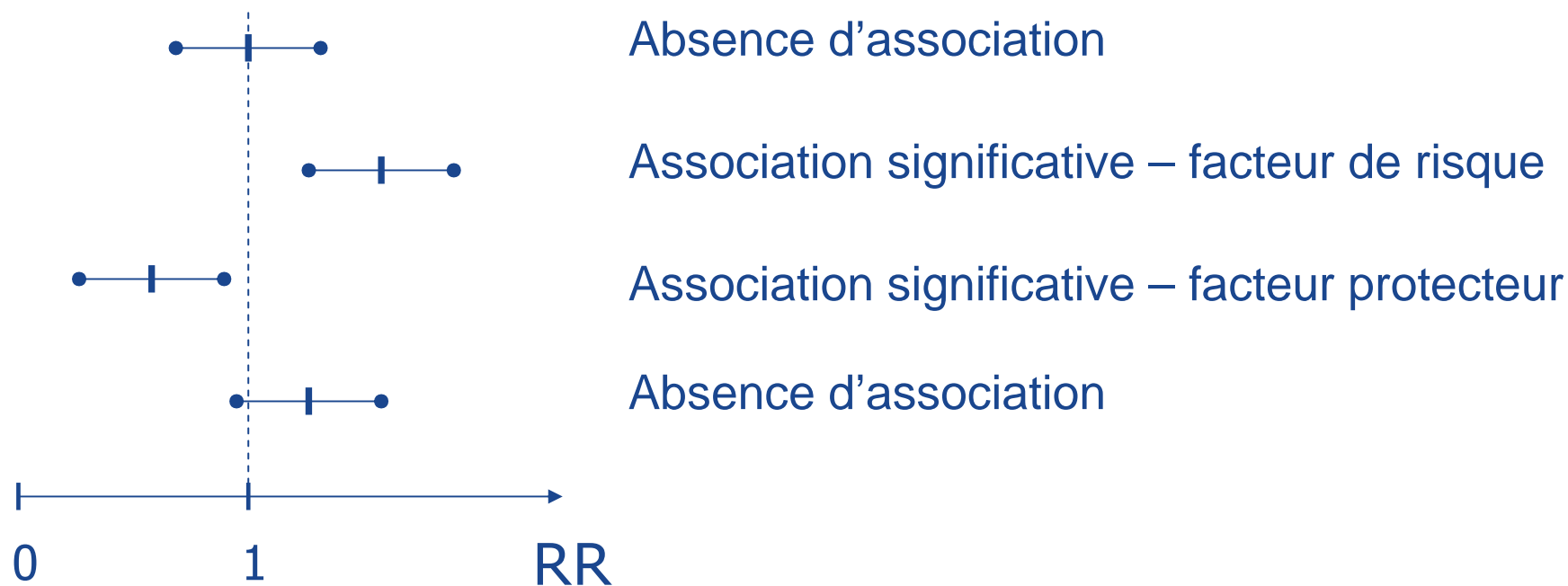
	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	E
Non exposés	c	d	non-E
	M	non-M	N

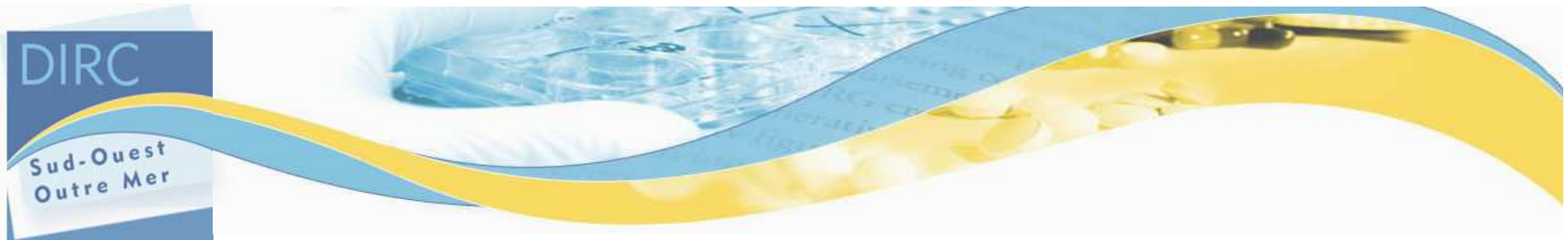
Risque relatif (RR) = dans quelle mesure l'incidence chez les exposés est-elle supérieure à l'incidence chez les non-exposés?

$$\begin{aligned}
 \text{RR} &= (a / (a + b)) / (c / (c + d)) \\
 &= (a / E) / (c / \text{non-E}) \\
 &= R_E / R_{\text{non-E}}
 \end{aligned}$$

Etude de cohortes : interprétation du risque relatif

**Facteur par lequel le risque de maladie est multiplié
en présence d'une exposition**





-3.2.2- Etudes cas-témoins



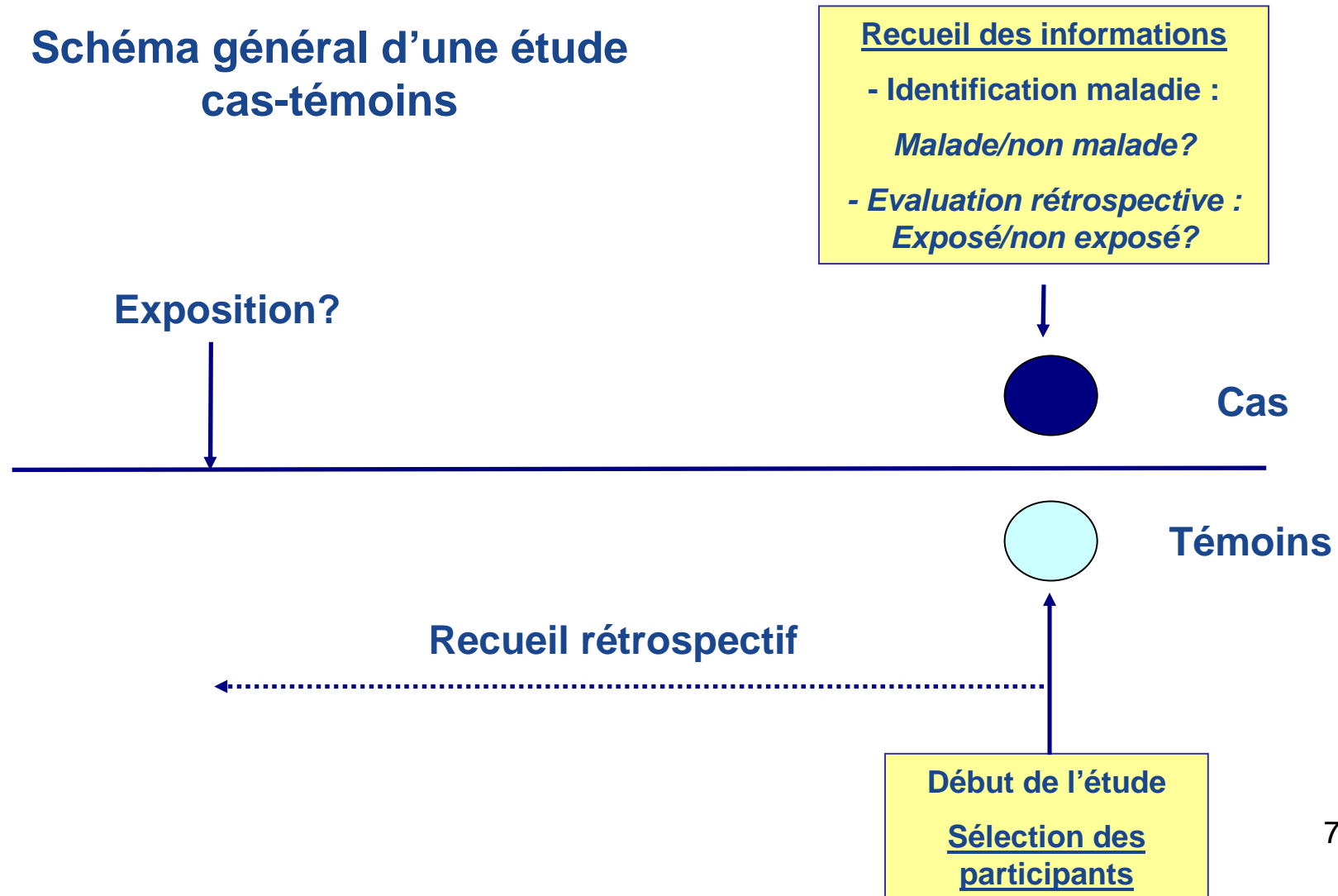
- ❑ Les 2 groupes étudiés sont :
 - personnes présentant la maladie → les « cas »
 - personnes ne présentant pas la maladie → les « témoins »

- ❑ Groupes comparés pour leur exposition antérieure à une caractéristique donnée → études rétrospectives

- ❑ Ce schéma ne permet pas de calculer l'incidence de l'événement parmi les personnes étudiées car le nombre de cas et de témoins est fixé par l'équipe réalisant la recherche

Etude cas-témoins

Schéma général d'une étude cas-témoins



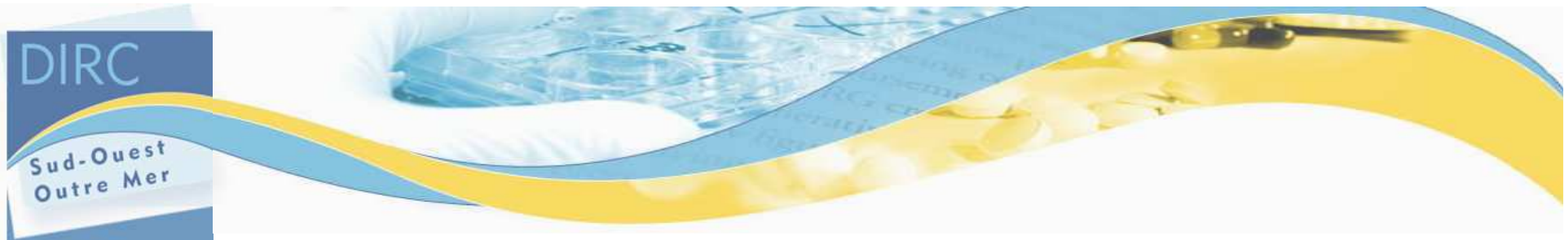


Etude cas-témoins

Odds-ratio ou rapport de côtes

	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	E
Non exposés	c	d	non-E
	M	non-M	N

- ✓ Calcul du risque relatif interdit car la proportion de malades et non-malades fixée par l'observateur
- ✓ Odds-ratio (OR) = $(a / c) / (b / d)$
- ✓ Proche du risque relatif quand la maladie est « rare » (prévalence < 10%)
- ✓ Interprétation identique



-3.2.3-

Etudes transversales



- Mesure chez les individus d'une population donnée d'un ensemble de caractéristiques, au même moment
- Études de courte durée
- Estimation de mesures de prévalence
- Utilisées pour des objectifs descriptifs ou à visée analytique
- Résultats à interpréter avec beaucoup de précaution car l'exposition à la caractéristique et la présence de la maladie mesurées au même moment

Etude transversale

Prévalence : nombre de cas existants d'une maladie donnée observé à un moment donné dans une population donnée

$$\text{PREVALENCE} = \frac{\text{NOMBRE DE MALADES}}{\text{EFFECTIF TOTAL}}$$

Maladie?
=
critère de jugement

Échantillon représentatif?

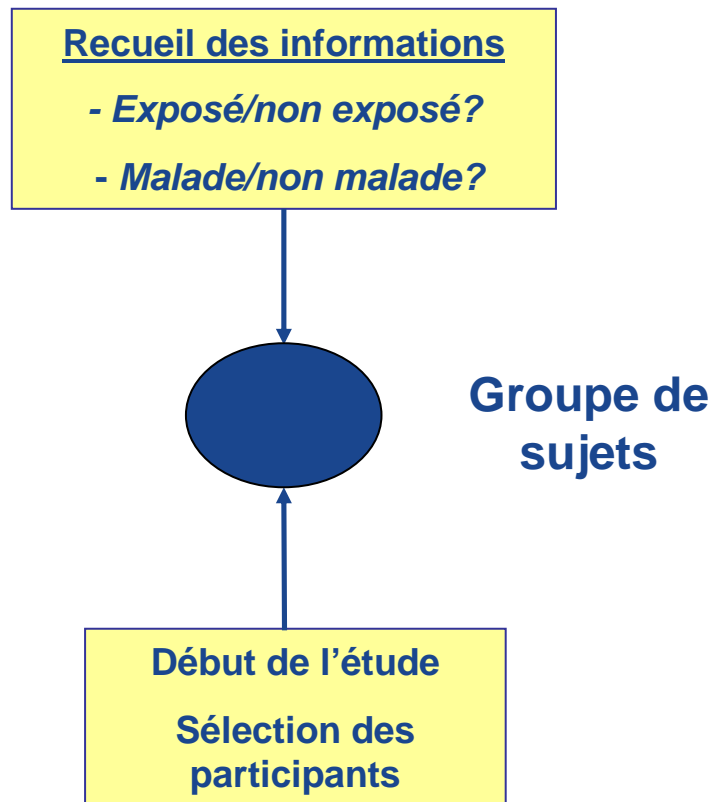


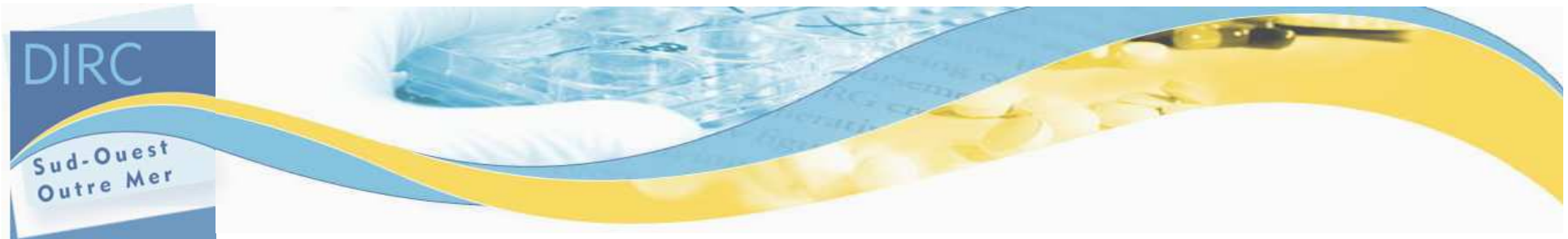
Exemple : Prévalence de l'hépatite A chez des sujets VIH+
Recueil de toutes les patients VIH+ d'un hôpital durant 7 mois

	Hommes	Femmes	Total
VHA+	77	35	112
VHA-	32	10	42
Total	109	45	154
Prévalence	71%	78%	73%

Etude transversale

Schéma général d'une étude transversale





**Schémas d'étude pour
répondre aux questions
de recherche clinique :
résumé**

Schémas d'étude pour répondre aux questions de recherche clinique

OBJECTIF	SCHEMAS ACCEPTABLES
Evaluer l'effet d'un facteur de risque	Etude de cohorte Etude cas-témoins Etude transversale
Evaluer l'effet d'un facteur pronostique	Etude de cohorte Etude cas-témoins
Décrire une situation	Tous schémas ci-dessus Série de cas (représentative)
Générer des hypothèses	Série de cas Audit clinique

DIRC

Sud-Ouest
Outre Mer

Schémas d'étude pour répondre aux questions de recherche clinique

OBJECTIF

SCHEMAS ACCEPTABLES

Evaluer la fiabilité d'un test diagnostique

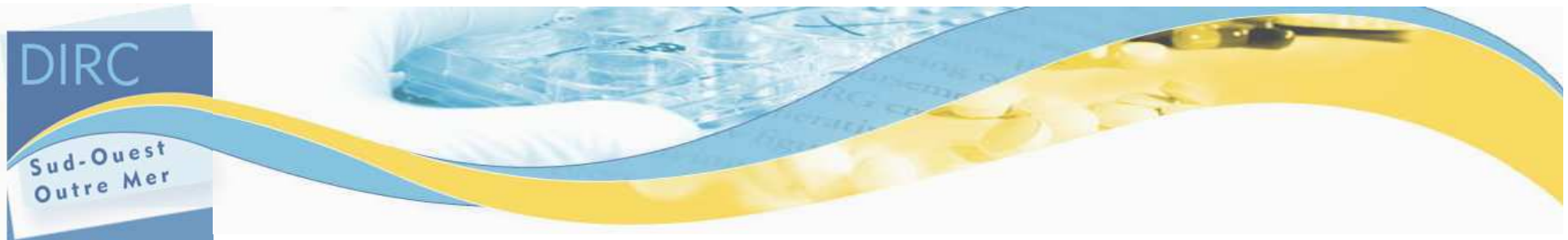
Comparaison des résultats du test soumis expérimentalement à des sources de variation
Comparaison des résultats du test soumis expérimentalement à une seule source de variation

Evaluer la validité d'un test diagnostique

Comparaison des résultats du test évalué avec ceux d'un test de référence (étude de cohorte ou cas-témoins)
Aucun autre schéma

Evaluer l'effet d'une action thérapeutique ou préventive

Essai randomisé
Etude de cohorte



-4-

***Mise en application :
comment éviter les biais et
avoir une bonne précision***



- Le résultat obtenu à partir d'une étude est une combinaison de la vraie valeur (celle que l'on observerait si l'on pouvait étudier la population entière des sujets auxquels on souhaite appliquer les résultats) et d'erreurs commises à différentes étapes de l'étude
- Ces erreurs peuvent changer les résultats attendus de la vraie valeur, soit en surestimant, soit en sous-estimant les valeurs obtenues
- Plus on prend soin de planifier l'étude, plus les erreurs seront minimisées



❑ **Erreur aléatoire**

- Due aux fluctuations d'échantillonnage, donc au hasard

❑ **Erreur systématique ou biais**

- Due à la conception de l'étude, à la constitution des groupes ou aux procédures de classement utilisées pour caractériser l'exposition et la maladie

Précision et validité d'une étude

Précision

- Absence d'erreur aléatoire
- Amélioration de la précision par l'augmentation de la taille de l'échantillon

Validité interne

- Absence de biais ou d'erreur systématique sur le paramètre mesuré

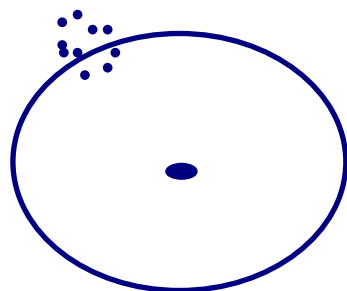
Validité externe

- Représentation et potentiel d'extrapolation des résultats d'une étude

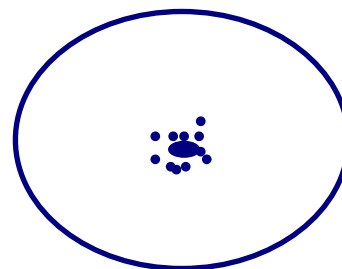
Précision et validité d'une étude

□ Définition de biais

- Erreur survenant à une étape quelconque d'une étude et tendant à produire des résultats systématiquement différents des résultats réels



BIAIS



PAS DE BIAIS

Erreur systématique dans l'estimation d'un paramètre

Précision et validité d'une étude

❑ Biais de sélection

- Concerne la façon dont sont **constitués** les groupes de comparaison
- Processus par lequel les participants sont choisis au sein de la population
→ choix d'un **échantillon représentatif**?

❑ Prévenir les biais de sélection

- Disposer d'une **liste exhaustive** de tout ou partie de la population cible et appliquer une méthode de sondage pour constituer l'échantillon de l'étude
- Constituer des **groupes comparables** en l'absence de liste exhaustive de la population cible
- Limiter la proportion de **sujets non répondants** et **perdus de vue** : faisabilité de l'étude, acceptabilité, moyens visant à faciliter les réponses et à récupérer les non réponses, moyens suffisants pour réaliser le suivi, relances

Précision et validité d'une étude

Biais de confusion

- Concerne la comparabilité des groupes
- Survient lorsqu'un facteur externe (tiers facteur) entraîne une distorsion de l'estimation de l'effet de l'exposition à l'étude sur la maladie

Prévenir les biais de confusion

- Tirage au sort ou randomisation → répartition au hasard des sujets dans les 2 groupes et égalisation de la distribution de tous les tiers facteurs
- Assortiment → constitution de groupes au sein desquels les facteurs potentiels de confusion sont répartis de manière équilibrée
- Appariement → recrutement de chaque sujet témoin en fonction du cas recruté
- Restriction → restriction de l'étude à une strate particulière du facteur de confusion

Précision et validité d'une étude

Biais d'information (« biais de classement »)

- Concerne la mesure de l'exposition et de la maladie à l'étude
- Concerne l'ensemble des informations recueillies pour la comparaison des groupes à l'étude
- Ce sont des erreurs commises en classant les sujets selon le statut exposé/non exposé et selon le statut malade/non malade

Prévenir les biais d'information

- Questionnaires standardisés et validés
- Conditions d'entretien similaires pour tous les sujets
- Formation des enquêteurs aux entretiens et recueil en insu du statut des sujets inclus
- Mesures biologiques soumises à un étalonnage et un contrôle de qualité ou centralisation des mesures dans un laboratoire de référence

Précision et validité d'une étude

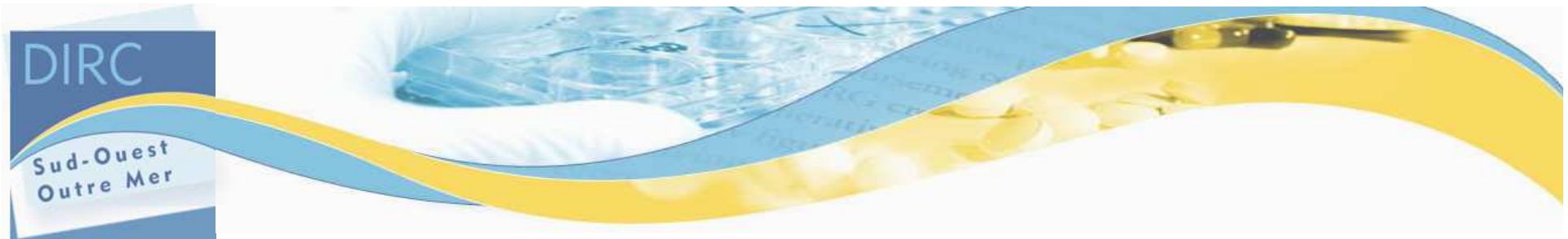
❑ Responsabilités dans la conception et la mise en application

▪ **ARC**

- conception de documents type et appliqués aux études (cahier d'observation, questionnaires standards,...)
- formation des enquêteurs aux entretiens
- réalisation des entretiens dans des conditions similaires pour tous les sujets
- recueil des informations en insu du statut des sujets inclus
- mise en place de moyens pour récupérer et faciliter les réponses (relances,...)

▪ **Méthodologiste**

- formalisation des hypothèses et définition du schéma optimal d'étude
- évaluation de la faisabilité de l'étude
- constitution d'échantillons comparables et représentatifs
- mise en place de méthodes de sondage pour constituer les échantillons
- standardisation des procédures de classement pour caractériser l'exposition et la maladie
- égalisation de la distribution des tiers facteurs (randomisation,...)



-5-
***Cas particulier de
l'épidémiologie
interventionnelle***

Epidémiologie interventionnelle

- Intervention ayant pour but de modifier un état (ou un déterminant) de santé à l'échelle d'une population, associée à une mesure de cette modification
- En d'autres termes: évaluation épidémiologique des actions de prévention

Epidémiologie interventionnelle : exemples

- De prévention primaire (réduire l'incidence)
 - Ex : vaccination

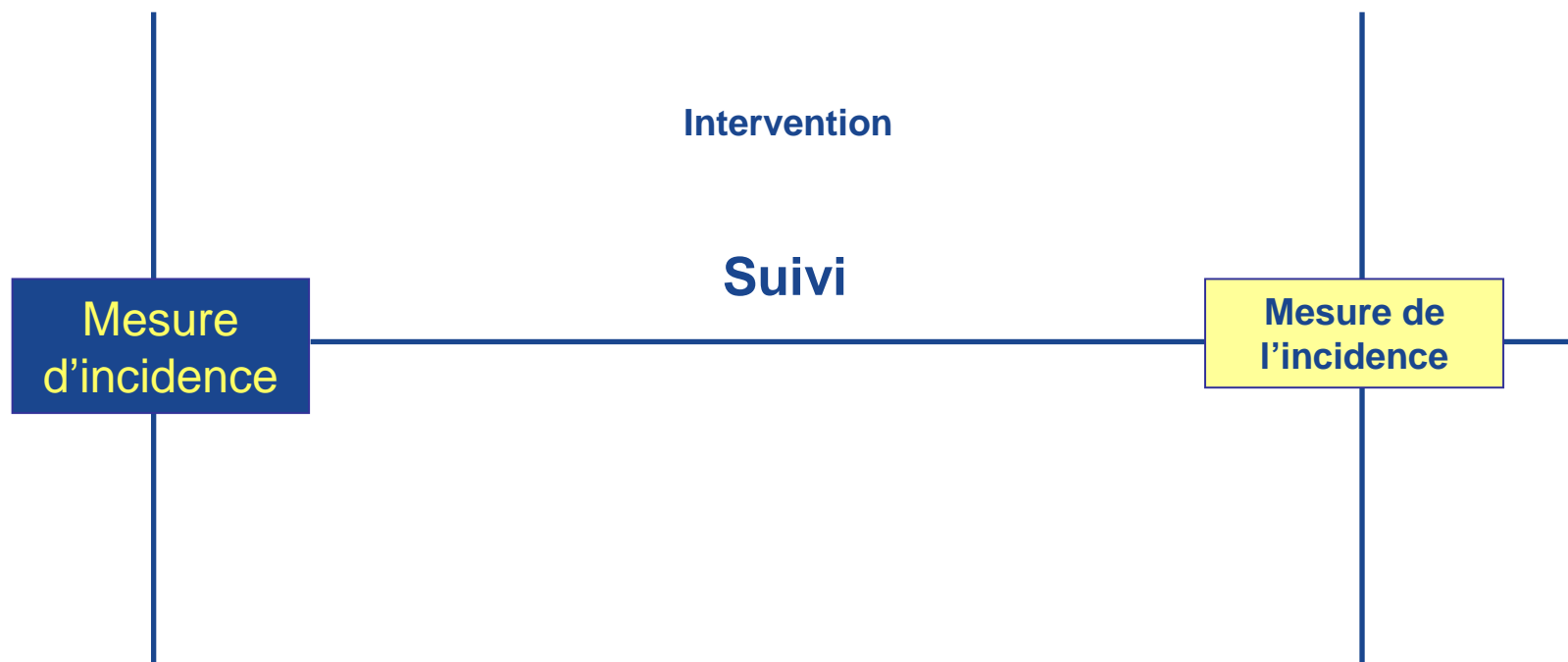
- De prévention secondaire
 - Ex : dépistage

- De prévention tertiaire (diminution des incapacités liées à la maladie)
 - Ex : réadaptation

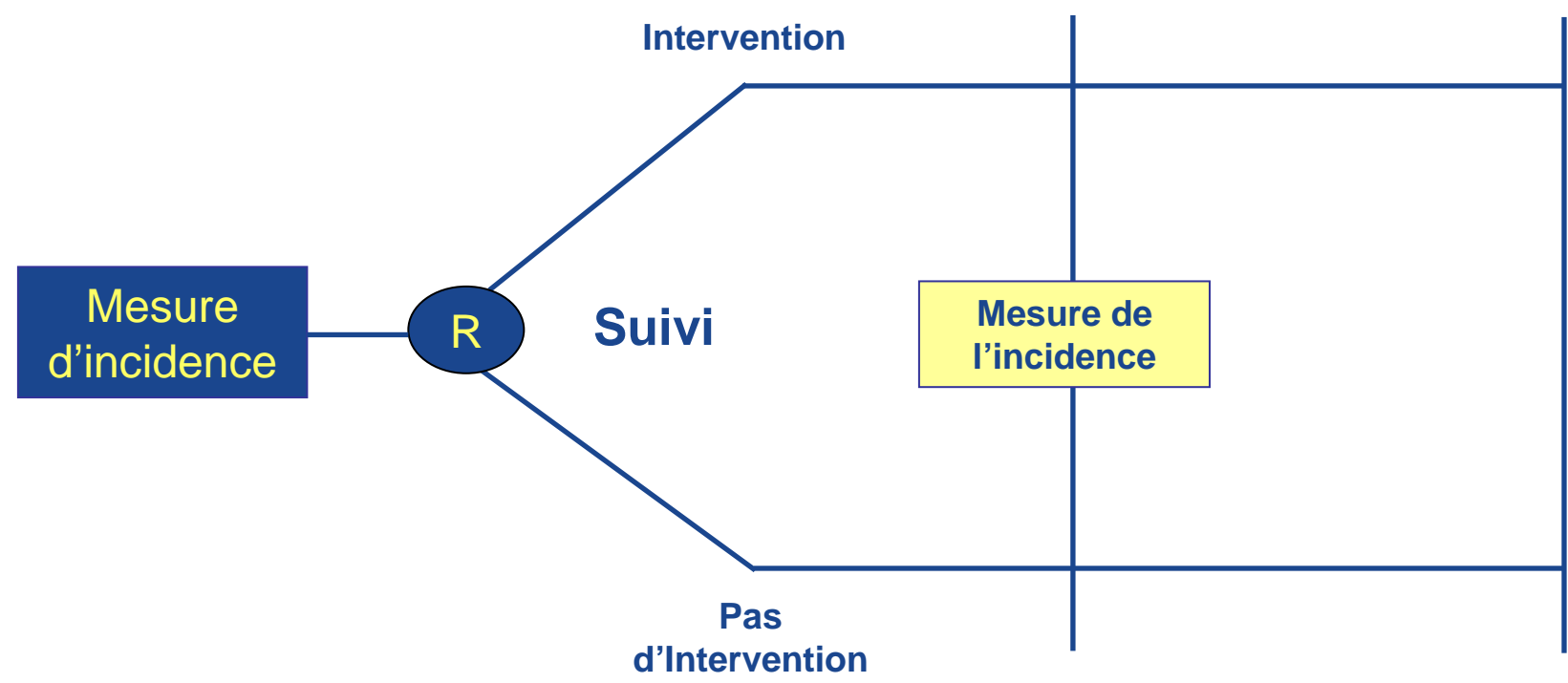
DIRC

Sud-Ouest
Outre Mer

Epidémiologie interventionnelle



Epidémiologie interventionnelle



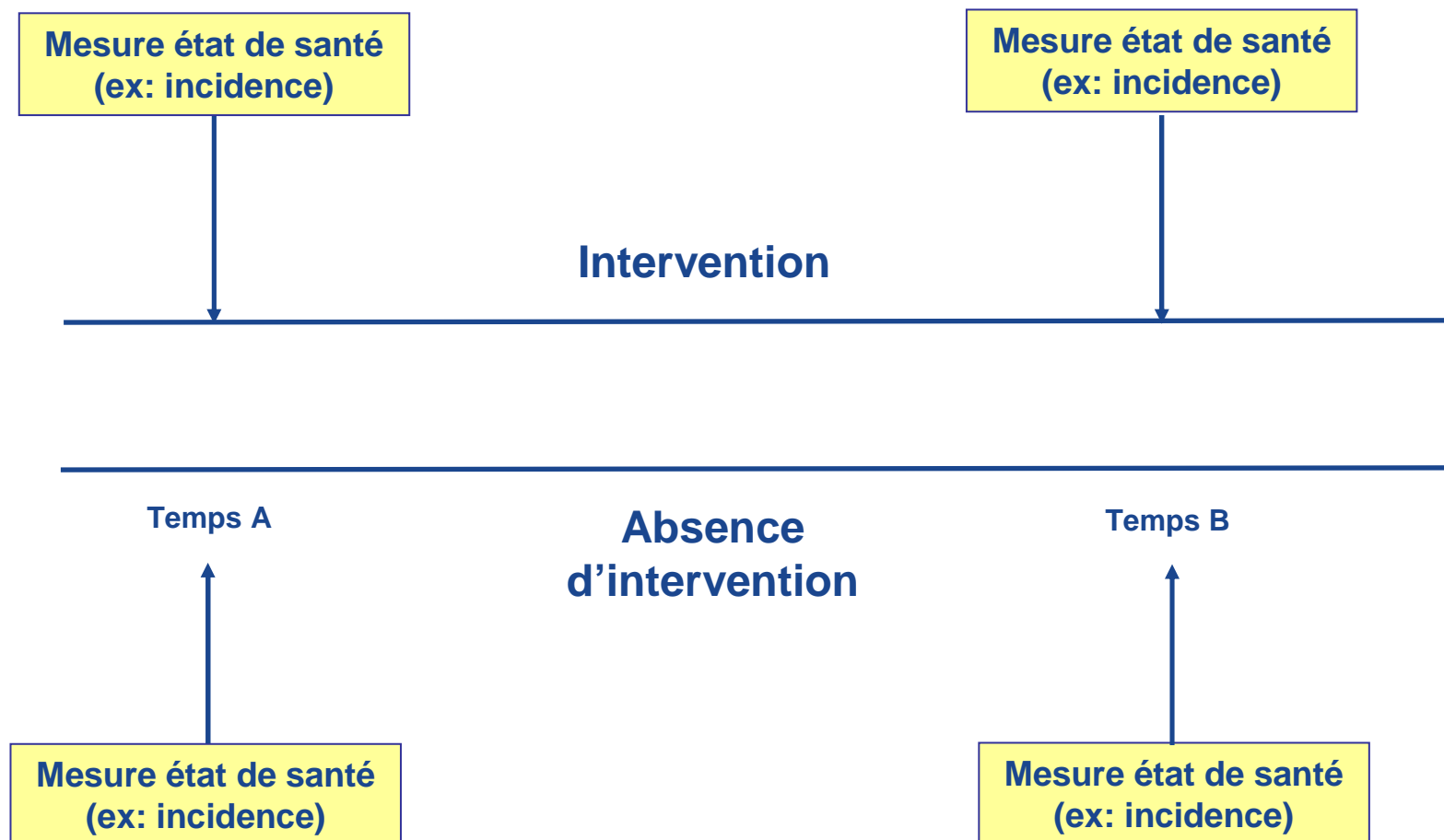


❑ Difficultés méthodologiques

- Design simple avant/après
 - effet de l'exposition liée au temps à des informations ou actions de prévention générales non contrôlée

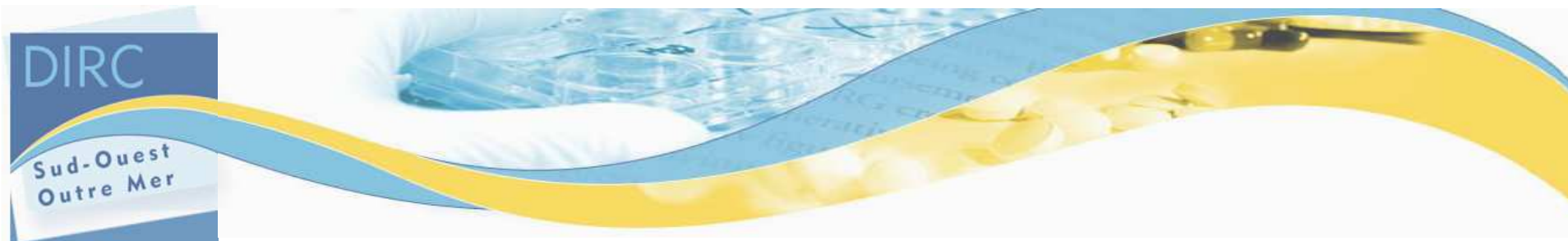
- Randomisation ou tirage au sort
 - problèmes éthiques à l'échelle d'une population
 - problèmes de diffusion de l'effet de l'intervention à la population témoin

Schéma « idéal » avant-après/ici-ailleurs





- ❑ Schéma avant- après / ici-ailleurs
 - Conditions expérimentales optimales
 - Permet un ajustement sur l'effet du temps et des autres actions de prévention générales non contrôlées
 - Schéma idéal exceptionnellement réalisable en pratique (lourdeur ++)
 - Envisageable en milieu insulaire



-6-

Conclusion



Recherche clinique est de la recherche

- Elle part d'une hypothèse et d'une question scientifiques
- A partir des meilleures connaissances du moment

Qui a des contraintes cliniques

- Porte sur des patients (personnes vulnérables ayant des droits)
- Qui peuvent ou non accepter l'étude, abandonner, manquer certaines visites

Méthodes épidémiologiques et biostatistiques

- Réponse aux questions de manière rigoureuse et extrapolable
- Permettant d'améliorer la prise en charge médicale