



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER

# *ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES DE LA RECHERCHE CLINIQUE*

# Sommaire

---

1. Epidémiologie clinique
2. De l'hypothèse au protocole
3. Enjeux méthodologiques en fonction du schéma
  1. Etudes expérimentales
  2. Etudes observationnelles
4. Biais et précision
5. Cas particulier de l'épidémiologie interventionnelle
6. Conclusion



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



**-1-**

# **EPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE ET GRANDES QUESTIONS EN RECHERCHE CLINIQUE**



# 1. Epidémiologie clinique

## a. Définitions

- ❑ De « Epi » (sur, parmi) et « Demos » (peuple, population)
  - ✓ « sur le peuple », « frappant tout le peuple »
  - ✓ Discipline qui étudie la santé des population (santé publique)
  - ✓ Et dont les méthodes sont utilisées en « Recherche clinique » (population de « patients ») = Epidémiologie clinique
  
- ❑ « Raisonement et méthode appliqués à la description des phénomènes de santé, à l'explication de leur étiologie (≈de leur causes) et à la recherche des méthodes d'intervention les plus efficaces » (Jenicek)

# 1. Epidémiologie clinique

## b. Pour quoi faire ?

Permet de produire des connaissances utiles à la prise de décision clinique à toutes les étapes :

- ✓ Connaissances épidémiologiques et étiologiques : *Combien d'enfants atteints de drépanocytose naissent par an ? Les enfants nés par césarienne seront-ils en aussi bonne santé que les autres ? Le tabac est-il une cause de cancer ?*
- ✓ Connaissances cliniques et d'évaluation des pratiques de soins : *Quelle est la probabilité qu'une hypothyroïdie frustre évolue vers une hypothyroïdie avérée ? Y a-t-il besoin d'antibiotiques pour guérir sans séquelle d'une otite ? Vaut-il mieux traiter chirurgicalement ou médicalement une sténose carotidienne modérée ?*
- ✓ Connaissances de santé publique et dimensionnement de l'offre : *Si on met en place un dépistage de masse du cancer colorectal, combien de décès seront évités ? Combien de personnes consulteront pour une coloscopie confirmatoire ?*

# 1. Epidémiologie clinique

## c. Applications pour la clinique

Cas clinique :

*Un homme de 51 ans vient consulter pour une douleur dans la poitrine. Il allait bien jusqu'à ce qu'il ressente, il y a 2 semaines environ, une douleur en montant à pied la petite pente qui le mène vers sa maison. Initialement, cette même douleur revenait au cours d'effort et s'estompait après 2 ou 3 minutes de repos. Mais récemment, la douleur survient aussi 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 à 150/95 mmHg.*

# 1. Epidémiologie clinique

## c. Applications pour la clinique

### 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 ?
- ✓ Est-ce que ce traitement va être efficace ?
- ✓ Cela va-t-il avoir un coût ?

# 1. Epidémiologie clinique

## c. Applications pour la clinique

### ☐ Questions du médecin :

- ✓ Quelle est la fréquence de la pathologie suspectée ? (Epidémiologie)
- ✓ Quelle est la probabilité que ce patient soit atteint d'angine de poitrine ? Le diagnostic est-il suffisamment certain pour commencer un traitement sans réaliser de tests diagnostiques ou attendre leurs résultats ? Les différents examens complémentaires disponibles permettent-ils de bien distinguer les diagnostics possibles ? Est-ce utile de réaliser une épreuve d'effort pour faire le diagnostic ? Est-ce possible que ce patient soit quand même atteint d'angine de poitrine si l'épreuve d'effort est normale ? (Diagnostic)
- ✓ Comment expliquer la pathologie et ses causes au patient ? Quels sont les facteurs de risques qui auraient pu être repérés en amont ? (Etiologie)
- ✓ Si le diagnostic est confirmé, quelle est la probabilité que le malade ait une complication à type d'infarctus du myocarde ? Quels sont les facteurs à rechercher chez ce patient pour estimer son pronostic ? (Pronostic)
- ✓ Si un traitement médicamenteux est prescrit, faut-il également envisager un traitement chirurgical afin de diminuer encore le risque d'infarctus du myocarde ? (Traitement et prévention)



# 1. Epidémiologie clinique

## d. Lien entre la clinique et l'épidémiologie clinique

Enjeu clinique	Type de questions de recherche
Epidémiologie	Quelle est la fréquence de la pathologie ?
Diagnostic	Devant telle observation, quelle est la probabilité que tel diagnostic soit le bon ? Soit le mauvais ? Tel test va-t-il apporter une information utile, valide et fiable dans la stratégie diagnostique ?
Etiologie	Quels sont les déterminants de la maladie ? Quels sont les mécanismes physio-pathologiques de la maladie ?
Pronostic	Quelles sont les conséquences et l'évolution de la maladie ? Certaines caractéristiques sont-elles prédictives d'une évolution plus défavorable ?
Traitement & prévention	Tel traitement va-t-il améliorer la symptomatologie ? Va-t-il améliorer le pronostic ?



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



**-2-**

# **DE L'HYPOTHÈSE AU PROTOCOLE**



# 2. De l'hypothèse au protocole

## a. Formuler un objectif

D'une problématique, question ou hypothèse...

Quelles sont les caractéristiques des patients souffrant de lombalgie chronique ?

Quelle est la durée de vie des patients après un infarctus ?

Quelle sont les différentes typologies des troubles du langage de l'enfant ?

Quels sont les caractéristiques des patients recevant un diagnostic de lymphome associées à un risque augmenté de pas répondre au traitement standard ?

Parmi les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, peut-on identifier le sous-groupe de ceux qui ne vont pas survivre plus de 5 ans ?

La consommation d'alcool augmente-t-elle le risque de cancer de l'œsophage ?

Ce nouveau traitement devrait améliorer la qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans augmenter le risque d'effets secondaires.

Si l'on utilise un score pronostic au moment du diagnostic de pancréatite, on devrait améliorer le taux de guérison sans séquelle des patients.

# 2. De l'hypothèse au protocole

## a. Formuler un objectif

...à un objectif de recherche = que va-t-on faire pour répondre à la question?

Quelles sont les caractéristiques des patients souffrant de lombalgie chronique ?

Décrire les caractéristiques...

Quelle est la durée de vie des patients après un infarctus ?

Estimer la survie des patients...

Quelle sont les différentes typologies des troubles du langage de l'enfant ?

Identifier des typologies de symptômes...

Quels sont les caractéristiques des patients recevant un diagnostic de lymphome associées à un risque augmenté de pas répondre au traitement standard ?

Identifier les caractéristiques des patients associées à la non-réponse...

Parmi les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, peut-on identifier le sous-groupe de ceux qui ne vont pas survivre plus de 5 ans ?

Développer un modèle prédictif de la survie à 5 ans des patients...

La consommation d'alcool augmente-t-elle le risque de cancer de l'œsophage ?

Comparer le risque en fonction...

Ce nouveau traitement devrait améliorer la qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans augmenter le risque d'effets secondaires.

Tester l'efficacité et la sécurité du traitement versus le traitement standard en terme de...

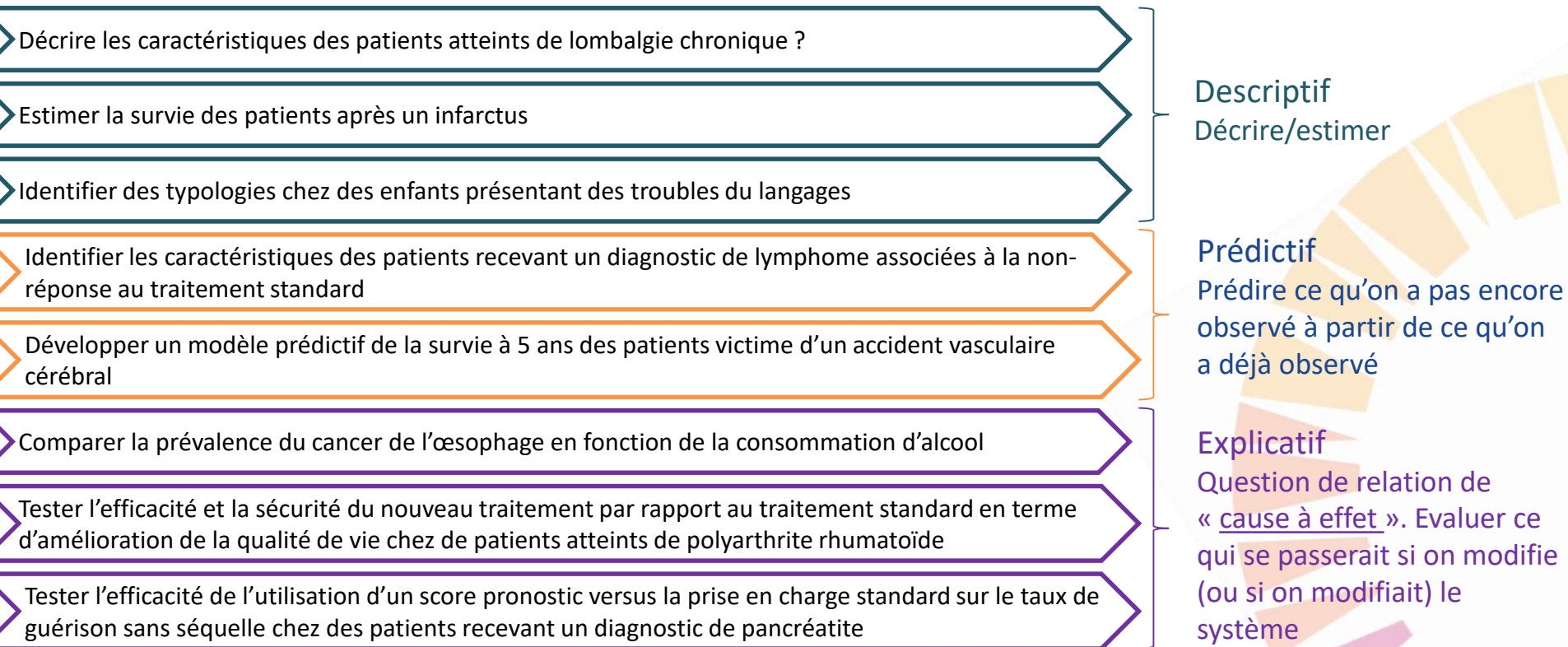
Si l'on utilise un score pronostic au moment du diagnostic de pancréatite, on devrait améliorer le taux de guérison sans séquelle des patients.

Tester l'efficacité de l'utilisation du score versus la prise en charge standard ...

# 2. De l'hypothèse au protocole

## a. Formuler un objectif

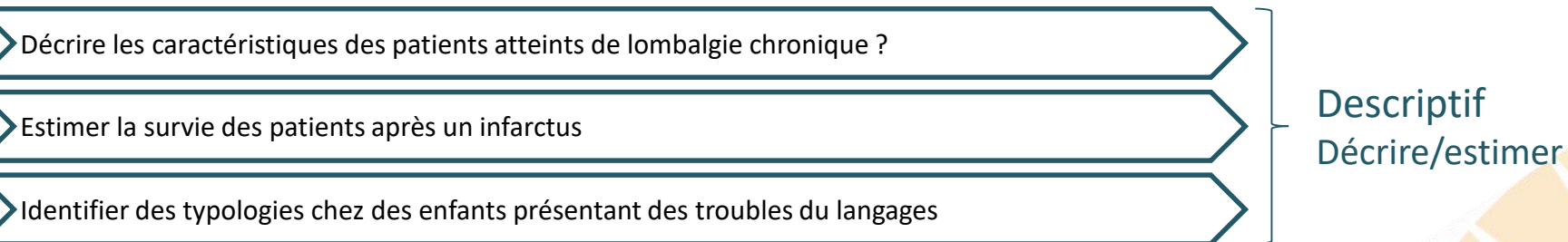
La nature de l'objectif va déterminer le reste du protocole



# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

La nature de l'objectif va déterminer le reste du protocole



Quels schéma pour les études descriptives ?

- ✓ On regarde ce qui se passe pour le décrire → Observationnel
- ✓ On décrit un indicateur à un moment donné (prévalence) : Transversal
- ✓ Ou au cours du temps → suivi « longitudinal » (incidence, survie) : Cohorte

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

La nature de l'objectif va déterminer le reste du protocole

Identifier les caractéristiques des patients recevant un diagnostic de lymphome associées à la non-réponse au traitement standard

Développer un modèle prédictif de la survie à 5 ans des patients victime d'un accident vasculaire cérébral

Prédictif

Prédire ce qu'on a pas encore observé à partir de ce qu'on a déjà observé

Quels schéma pour les études prédictives ?

- ✓ On regarde ce qui se passe → Observationnel
- ✓ Temporalité importante : on a besoin d'un suivi « longitudinal » :

$X \rightarrow Y$

Prédicteur(s) → Outcome

- ✓ Cohorte exposés/non-exposés, ou, si non faisable, cas-témoin (*voir diapo x*)
- ✓ Etude transversale possible, mais pas de notion de temporalité entre X et Y

Pour plus de détails sur ces schémas, voir la partie « Etudes observationnelles »

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

La nature de l'objectif va déterminer le reste du protocole

➤ Comparer la prévalence du cancer de l'œsophage en fonction de la consommation d'alcool

➤ Tester l'efficacité et la sécurité du nouveau traitement par rapport au traitement standard en terme d'amélioration de la qualité de vie chez de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

➤ Tester l'efficacité de l'utilisation d'un score pronostic versus la prise en charge standard sur le taux de guérison sans séquelle chez des patients recevant un diagnostic de pancréatite

Explicatif

Question de relation de « cause à effet ». Evaluer ce qui se passerait si on modifie (ou si on modifiait) le système

Quels schéma pour les études explicatives ?

✓ Recherche à analyser une relation de cause à effet :

$X \rightarrow Y$

Exposition(s)/Intervention  $\rightarrow$  Outcome



# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

### Facteur associé ou cause ?

On sait qu'un *patient qui a les doigts jaunes* a plus de risque de développer un cancer  
qu'une *haleine de « pomme aigre »* peut être un signe de diabète  
qu'un *fœtus avec une « nuque large »* est peut-être atteint de trisomie 21

✓ Ces facteurs sont associés à l'outcome.

- Leur présence ou absence va donc modifier nos actes parce qu'ils prédisent un outcome de santé que l'on veut modifier. Mais, pour agir sur l'outcome, nos actes ne vont pas consister à modifier ces facteurs (nettoyer les doigts jaunes, donner un chewing-gum pour l'haleine, réduire chirurgicalement la nuque du fœtus...).
- Parce que ces facteurs ne sont pas des *causes* de l'outcome, ce sont des marqueurs

✓ Un facteur est une cause d'un outcome si, lorsqu'on le modifie, l'outcome se modifie:

- Par exemple : si un patient n'avait pas pris le traitement qu'il a pris, il n'aurait pas guéri, alors le traitement A est la cause de la guérison
- Autre exemple : si ce patient n'avait pas fumé, il n'aurait pas déclaré de cancer, alors son tabagisme est une cause de son cancer
- En pratique, à l'échelle individuelle, on ne peut pas savoir « ce qui se serait passé si », donc pour explorer un lien de causalité on compare des sujets similaires en tout point sauf concernant le facteur d'intérêt

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

La nature de l'objectif va déterminer le reste du protocole

- ▶ Comparer la prévalence du cancer de l'œsophage en fonction de la consommation d'alcool
- ▶ Tester l'efficacité du nouveau traitement par rapport au traitement standard en terme d'amélioration de la qualité de vie chez de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde
- ▶ Tester l'efficacité de l'utilisation d'un score pronostic versus la prise en charge standard sur le taux de guérison sans séquelle chez des patients recevant un diagnostic de pancréatite

Explicatif

Question de relation de « cause à effet ». Evaluer ce qui se passerait si on modifie (ou si on modifiait) le système

Quels schéma pour les études explicatives ?

- ✓ Recherche à analyser une relation de cause à effet :

$X \rightarrow Y$

exposition(s)/intervention  $\rightarrow$  Outcome

- ✓ Schéma « Gold standard » : Etude expérimentale = Essai clinique
- ✓ Parfois, l'essai n'est pas possible (études étiologiques; ex : tabac  $\rightarrow$  cancer)

$\rightarrow$  schémas observationnels analytiques  
exposés/non exposés > cas-témoins > transversal

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

L'essai clinique pour analyser un lien de causalité

- ✓ Pourquoi assurer la comparabilité des groupes ?
  - Les deux groupes sont comparables en tout point
  - Mais reçoivent une exposition différente = intervention (seule différence entre les groupes)
  - Si à la fin on observe une différence sur l'outcome, elle ne peut être *due* qu'à l'intervention
- ✓ Comparabilité initiale : Randomisation
  - Le fait d'appartenir à un groupe ou à un autre est aléatoire
  - Il ne dépend pas des caractéristiques des sujets (attention à la clause d'ambivalence !)
  - Donc les groupes sont a priori initialement comparables
  - Sur les critères connus ou non
- ✓ Maintien de la comparabilité : Aveugle/insu
  - Les patients et soignants/évaluateurs ignorent à quel groupe ils appartiennent
  - Les patients n'ont pas de vécu différent, ne sont donc pas pris en charge différemment et la mesure de l'outcome n'est pas biaisé par la connaissance de la différence de traitement
  - L'aveugle n'est pas toujours possible, mais doit toujours être recherché

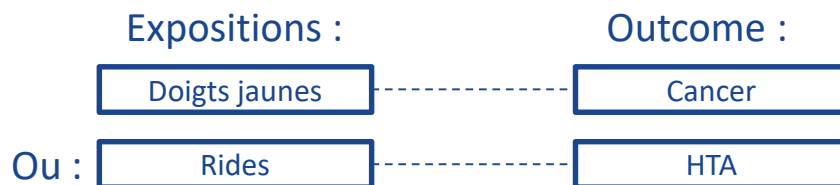
Voir la partie « Etudes expérimentales » pour plus de détails

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

Les études observationnelles pour analyser un lien de causalité

- ✓ Problématique principale : les biais de confusion
  - Si l'on réalise des études de cohorte pour étudier :



- On trouvera une différence sur l'outcome en fonction de l'exposition (association).
- Cette association existe parce que les groupes définis par l'exposition ne sont pas comparables, notamment sur des caractéristiques qui sont des causes à la fois de l'exposition et de l'outcome.
- Ces caractéristiques sont des facteurs de confusion.



# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

Les études observationnelles pour analyser un lien de causalité

- ✓ Problématique principale : les biais de confusion

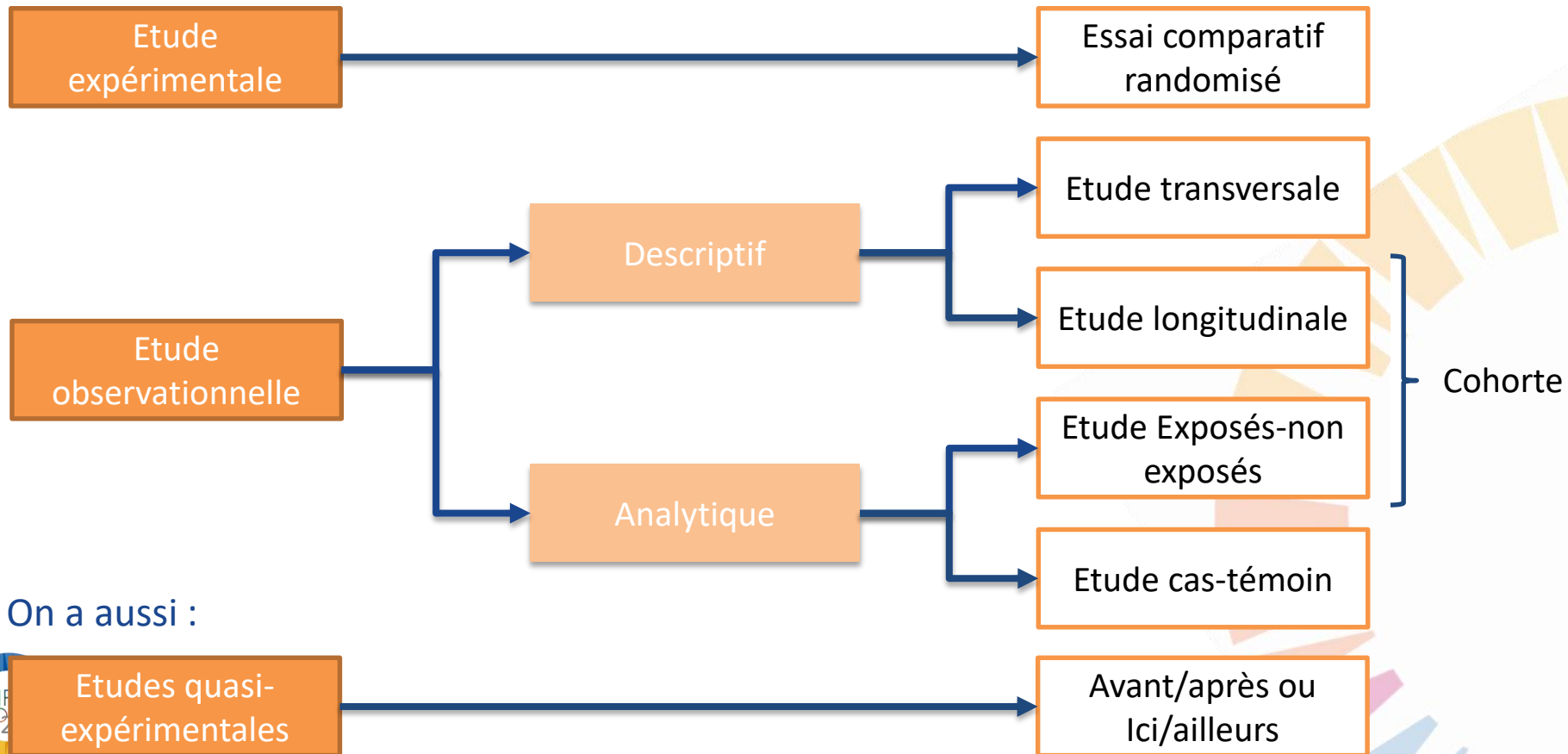


- Si l'on veut étudier un lien de causalité avec un schéma observationnel, il faut donc rendre les groupes d'exposition comparables : il faut « contrôler la confusion » en « ajustant sur les facteurs de confusion ».
- Les méthodes d'ajustement dans les schémas observationnels sont : l'appariement, la stratification, la standardisation, l'ajustement statistique par modèle multivarié, l'ajustement statistique par score de propension, l'utilisation de variables instrumentales, etc.

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

Synthèse



On a aussi :



Etudes quasi-expérimentales

Avant/après ou Ici/ailleurs

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

Attention !

Il ne faut pas confondre

- ✓ la classification réglementaire : interventionnelle/ non interventionnelles
- ✓ et la classification méthodologique : expérimentale/non expérimentale

Pour les deux, on parle d'intervention mais :

- ✓ d'un point de vue réglementaire, ce terme désigne un acte qui ne fait pas parti de la prise en charge habituelle
- ✓ d'un point de vue méthodologie, ce terme désigne une exposition contrôlée expérimentalement

Par exemple, on peut réaliser une cohorte (étude observationnelle, non expérimentale) dans laquelle les participants vont, pour les besoins de la recherche, avoir une biopsie cutanée au cours du suivi (étude interventionnelle)

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

### Exemple 1

**Tableau 2** Prévalence (% et intervalle de confiance à 95%) de l'asthme et des symptômes évocateurs d'asthme chez l'adulte, enquête décennale santé 2003 (adultes de 15 ans ou plus).

	Enquête décennale (n = 20 649)
<i>Symptômes 12 mois</i>	
Sifflements	12,0 (11,4–12,5)
Sifflements avec essoufflement	8,0 (7,5–8,4)
Sifflements en dehors rhume	6,5 (6,1–6,9)
Réveils avec gêne respiratoire	14,3 (13,8–14,9)
Réveils par crise d'essoufflement	4,5 (4,2–4,9)
Réveils par quinte de toux	24,2 (23,5–24,9)
<i>Asthme</i>	
Crise asthme 12 mois	4,4 (4,1–4,7)
Traitement actuel pour asthme	4,6 (4,3–4,9)
Asthme actuel <sup>a</sup>	6,0 (5,7–6,4)

<sup>a</sup> Crise d'asthme dans les 12 derniers mois ou traitement actuel pour asthme.

**Objectif :** Estimer la prévalence de l'asthme chez l'adulte

**Schéma :** Etude observationnelle transversale

Delmas, M. C., Guignon, N., Leynaert, B., Com-Ruelle, L., Annesi-Maesano, I., Herbet, J. B., & Fuhrman, C. (2009). Prévalence de l'asthme chez l'enfant en France. *Archives de pédiatrie*, 16(9), 1261-1269.



# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

### Exemple 2

Tableau 6  
Facteurs significativement associés au contrôle de l'asthme (analyse bivariée)

	Contrôle de l'asthme (%)		p*
	Optimal	Non optimal	
<i>Sévérité de l'asthme</i>			
Intermittent	29	71	< 0,001
Persistant léger	20	80	
Persistant modéré	36	64	
Persistant sévère	14	86	
<i>Type de traitement de fond</i>			
Association fixe CSI / $\beta$ 2LA	38	62	< 0,0001
CSI + $\beta$ 2LA	26	74	
CSI	18	82	
$\beta$ 2CA seuls	14	86	
Associations libres	21	79	
Pas de traitement	0	100	
Association fixe vs autre traitement	38/17	62/83	
<i>Observance du traitement de fond</i>			
Totale	33	67	0,0005
Partielle	24	76	

\*Test du  $\chi^2$  :  $p < 0,0001$  ; Regroupement des patients avec contrôle acceptable et contrôle inacceptable ; CSI : corticoïdes inhalés ;  $\beta$ 2LA :  $\beta$ 2 mimétique de longue durée d'action ;  $\beta$ 2CA :  $\beta$ 2 mimétique de courte durée d'action ; Associations libres : Association fixe CSI/ $\beta$ 2LA +  $\beta$ 2LA ; association fixe CSI/ $\beta$ 2LA +  $\beta$ 2LA + antileucotriène ; autres associations.

**Objectif** : Identifier les facteurs associés au contrôle de l'asthme

**Schéma** : Etude observationnelle transversale analytique

Mais attention : pas de critère de temporalité, par exemple, à partir de ces résultats, on ne peut pas savoir si le choix du traitement de fond a impacté la qualité du contrôle de l'asthme ou si c'est la qualité du contrôle de l'asthme qui a orienté le choix du traitement.

De Blic, J., Boucot, I., Pribil, C., Huas, D., & Godard, P. (2007). Niveau de contrôle de l'asthme chez l'enfant en médecine générale en France: résultats de l'étude ER'ASTHME. *Archives de pédiatrie*, 14(9), 1069-1075.

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

### Exemple 3

À l'âge de 7 ans (1964)	À l'âge de 42 ans (1999)				Total
	Pas d'asthme récent (n = 199)	Asthme peu fréquent (n = 58)	Asthme fréquent (n = 76)	Asthme persistant (n = 70)	
Bronchites asthmatiformes légères	40 (66 %)	12 (20 %)	9 (15 %)	0 (0 %)	61 (100 %)
Bronchites asthmatiformes	50 (57 %)	13 (15 %)	16 (18 %)	9 (10 %)	88 (100 %)
Asthme	28 (29 %)	19 (19 %)	27 (28 %)	24 (24 %)	98 (100 %)
Asthme sévère	8 (11 %)	9 (13 %)	20 (29 %)	33 (47 %)	42 (100 %)
Pas d'asthme (Contrôles)	73 (85 %)	5 (6 %)	4 (5 %)	4 (5 %)	86 (100 %)

**Objectif :** Comparer le statut asthmatique à 42 ans en fonction du statut de l'asthme à 7 ans (étiologique)

**Schéma :** Etude observationnelle longitudinale analytique (cohorte exposés/non exposés)

Tunon-de-Lara, M., & Raheison, C. (2003). Les leçons des cohortes de l'enfance à l'âge adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 43(7), 431-436.

# 2. De l'hypothèse au protocole

## b. Quels schémas pour quels objectifs ?

### Exemple 4

Tableau 2  
Paramètres respiratoires et circulatoires

	Salbutamol (n = 22)	Adrénaline (n = 22)
Score de Fischl	5,5 ± 1,4	5,6 ± 0,8
DEP (1 min <sup>-1</sup> )	117,7 ± 41,6	116,4 ± 36,8
VEMS (l)	0,33 ± 0,3	0,32 ± 0,2
PAS (mm Hg)	135 ± 15,7	135 ± 15,7
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	91,1 ± 42,0	112,3 ± 37,3
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	41,9 ± 11,4	44,5 ± 11,7
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol·l <sup>-1</sup> )	23,8 ± 5,0	23,3 ± 4,8

Moyenne ± DS ; DEP = débit expiratoire de pointe ; PAS = pression artérielle systolique ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde ; PaO<sub>2</sub> = pression artérielle en oxygène ; PaCO<sub>2</sub> = pression artérielle en gaz carbonique ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = bicarbonates sanguins

Pas de différence significative

L'her, E. (2002). Révision de la troisième Conférence de consensus en réanimation et médecine d'Urgence de 1988: Prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Réanimation*, 11(2).

**Objectif :** Evaluer l'efficacité de l'adrénaline comparé au salbutamol pour le traitement des crises d'asthme aiguë grave

**Schéma :** Etude expérimentale = essai clinique  
= essai contrôlé randomisé

# 2. De l'hypothèse au protocole

## c. Définir une population d'étude

La population d'étude peut être :

- ✓ Exhaustive (toute la population d'intérêt)
  - Registre, observatoire...
  - Données médico-administratives
  
- ✓ Sur un échantillon issu de la population d'intérêt
  - Échantillon = sujets pour lesquels on recueille et analyse les données
  - Population source = population dont est issu l'échantillon
  - Population cible = population réellement visée par l'étude

# 2. De l'hypothèse au protocole

## c. Définir une population d'étude

La population d'étude doit être représentative

- ✓ Enjeux majeur de l'échantillonnage !
  - Conditionne la généralisabilité de l'étude à la population cible
  - Si l'échantillon n'est pas représentatif, on parle de biais de sélection
  
- ✓ S'évalue à partir de « l'écart » entre la population source et cible
  - Exemple : on souhaite estimer la prévalence de la dépression dans la population française par un questionnaire en ligne
    - Population cible : français.e
    - Population source : français.e ayant accès à internet

# 2. De l'hypothèse au protocole

## c. Définir une population d'étude

### Critères d'éligibilité

#### ✓ Critère d'inclusion

- Description de la population de façon positive = population cible
- Exemples : patients diabétiques, patients consultant pour une otite, etc.

#### ✓ Critère de non inclusion

- Critères souvent plus « pragmatiques » qui limitent l'inclusion de certains patients
- Exemples : refus de participation, impossibilité de consentir (légalement, intellectuellement ou en raison de la barrière de la langue), patients trop sévères ou cas trop particulier

#### ✓ Critère d'exclusion

- Critères qui vont conduire à retirer un patient inclus au cours de l'étude
- Exemples : apparition d'un critère de non-inclusion, retrait du consentement, etc.

#### ✓ Ces critères doivent être décrits de façon très précises

# 2. De l'hypothèse au protocole

## d. Définir les critères de jugement et l'exposition

Définir les critères de jugement (= « outcomes »)

- ✓ Leurs mesures doivent être décrites précisément et reposer sur des méthodes validées, standardisées, reproductibles
- ✓ Critère final et intermédiaire :
  - critère final = ce que l'on vise à modifier au final
    - Exemples : mortalité, morbidité, séquelles, etc.
  - critère intermédiaire = critère a priori associé au critère final
    - Exemples : diminution de l'inflammation, diminution des symptômes, etc.
    - On l'utilise par défaut, quand le critère final est difficile à recueillir (ex : suivi trop long)
    - mais moins bon niveau de preuve (le critère final est-il aussi amélioré?)

# 2. De l'hypothèse au protocole

## d. Définir les critères de jugement et l'exposition

### Définir l'exposition ou l'intervention

- ✓ Dans les études analytiques, il faut aussi décrire, selon l'objectif :
  - Le(s) prédicteur(s) (observationnel prédictif),
  - Le(s) exposition(s) (observationnel explicatif)
  - L'intervention (explicatif expérimental)
- ✓ Les mesures doivent aussi être décrites, précises, validés, standardisés, etc.
  - Exemple : le « tabagisme » : oui/non ? Quantité ? Sur quelle période ? ...
- ✓ Etude expérimentale : détailler l'intervention... et la non intervention :
  - L'intervention dont on souhaite mesurer l'effet
  - Et ce à quoi on veut le comparer : prise en charge standard (à décrire) ou placebo (comment?)
- ✓ Lorsque l'objectif est explicatif, il faudra aussi définir les potentiels facteurs de confusion (possibles causes de l'exposition et de l'outcome) pour les recueillir



# 2. De l'hypothèse au protocole

## d. Définir les critères de jugement et l'exposition

### Exemples

Objectif  
de l'étude 1

Identifier les caractéristiques des patients recevant un diagnostic de lymphome associées à la non-réponse au traitement standard

Critère de jugement

Prédicteurs

Objectif  
de l'étude 2

Comparer la prévalence du cancer de l'œsophage en fonction de la consommation d'alcool

Critère de jugement

Exposition

Objectif  
de l'étude 3

Tester l'efficacité du nouveau traitement par rapport au traitement standard en terme d'amélioration de la qualité de vie chez de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Critère de jugement

Intervention



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER

**-3-**

# **ENJEUX MÉTHODOLOGIQUES EN FONCTION DU SCHÉMA**



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



**-3.1-**

**ETUDES EXPÉRIMENTALES :**

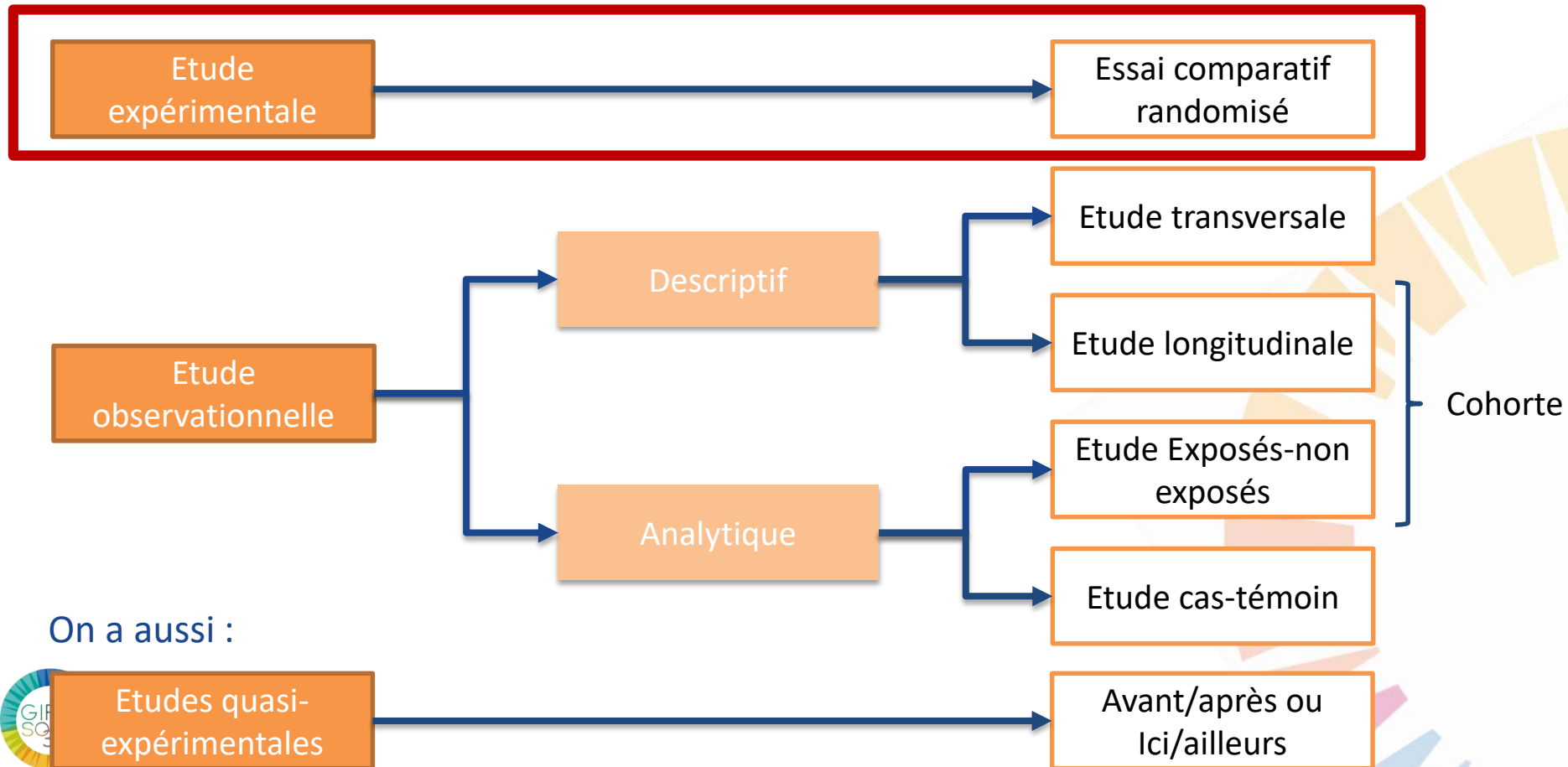
**ESSAIS COMPARATIFS**

**RANDOMISÉS**



# 3.1 Etudes expérimentales

Maîtrise des conditions d'exposition des participants (qui sera exposé, à quoi, comment, où)



On a aussi :

Etudes quasi-expérimentales

Avant/après ou Ici/ailleurs

# Etudes expérimentales

- ✓ 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 : <u>sécurité et toxicité</u>
Précoce	I	1 <sup>ère</sup> administration chez l'homme : <u>dose maximale tolérée, posologie, mécanismes du traitement</u>
Intermédiaire	II	1 <sup>ère</sup> administration chez l'homme malade : <u>pharmacocinétique, pharmacodynamie, dose minimale efficace, effets indésirables, posologie</u>
Confirmatoire	III	<u>Efficacité et tolérance</u> <b>ESSAIS CLINIQUES</b>
Tardive	IV	Effets à long terme sur la population, après l'AMM : <u>pharmacovigilance</u>

# 3.1 Etudes expérimentales

- ✓ Schéma idéal pour étudier la relation entre :  
exposition à une caractéristique ↔ survenue d'un événement
- ✓ A noter : lors de l'étude de facteurs d'exposition potentiellement dangereux, nous réaliserons des études observationnelles pour des raisons d'ordre éthique  
*Exemple : effet du tabagisme sur la survenue de cancer du poumon*
- ✓ Types d'études expérimentales :
  - Essais cliniques : permettant d'évaluer l'efficacité ou la tolérance de traitements médicamenteux, chirurgicaux ou autres  
*Exemple : évaluer l'efficacité de l'adrénaline comparée au salbutamol pour le traitement des crises d'asthme aiguë grave*
  - Études évaluant d'autres types d'intervention : campagnes de prévention, de dépistage  
*Exemple : évaluation de la campagne de dépistage organisé du cancer du sein « Octobre rose »*

# 3.1 Etudes expérimentales

- ✓ Etude dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement de manière précise et valide chez les êtres humains
- ✓ Vise à définir les conditions d'utilisation des traitements étudiés
- ✓ Étudie le rapport bénéfice / risque d'actions de santé très variés :
  - chirurgie,
  - médicaments, stratégies médicamenteuses,
  - radiothérapie,...
- ✓ Repose sur des règles éthiques, sur la conformité à la législation en vigueur, sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques
- ✓ La suite du diaporama se concentre sur le principe des essais médicamenteux

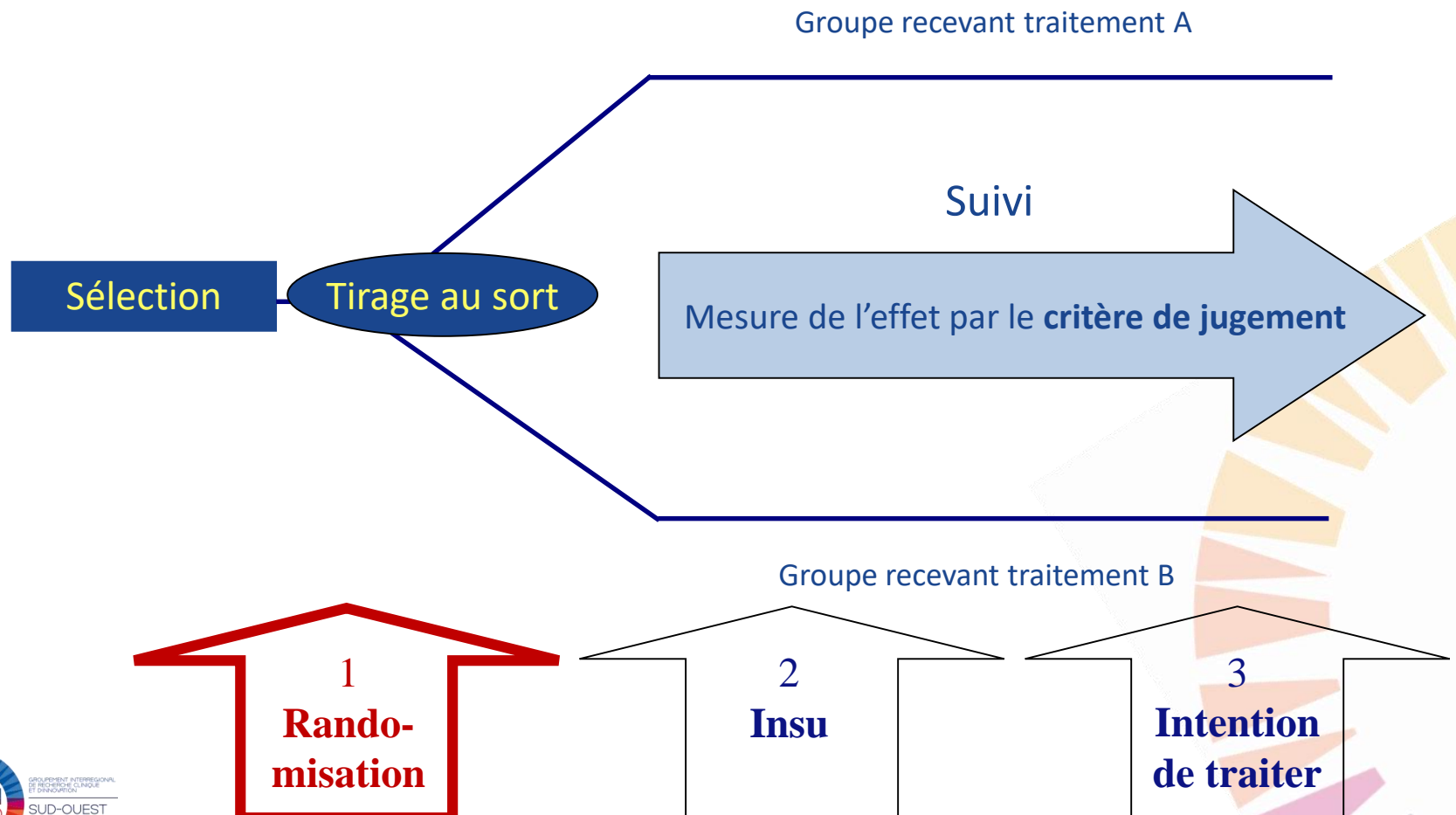
# 3.1 Etudes expérimentales

- ✓ Intervention prospective
- ✓ Contrôle des conditions d'exposition à un facteur
- ✓ Objectif d'une étude expérimentale : évaluer l'effet d'un facteur
- ✓ Les groupes constitués sont suivis puis comparés en ce qui concerne l'incidence de l'événement étudié
- ✓ Groupes comparés ne diffèrent que par un seul caractère : l'exposition
  
- ✓ Trépied méthodologique des études expérimentales :
  - **Randomisées** → groupes comparables
  - **En double insu** → maintien de la comparabilité
  - **En intention de traiter** → maintien de la comparabilité



# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique

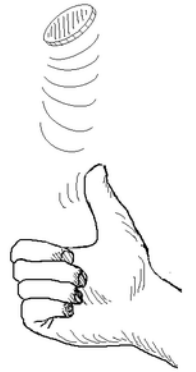


# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique

### ✓ La Randomisation

- ✓ = choix du traitement pour chaque malade par le biais d'un tirage au sort
- ✓ Objectif : Constituer des groupes comparables
  - ✓ Assurer la comparabilité des groupes
  - ✓ Eviter un biais de confusion : investigateur pourrait donner un traitement en fonction de sa conviction
- ✓ Assurer que la seule différence entre les groupes comparés soit le traitement reçu
- ✓ Les autres façons de constituer des groupes témoins ne sont pas adéquates



# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique

### ✓ La Randomisation

#### ✓ Mise en œuvre

*Préférence* : procédure centralisée dans le centre investigateur principal

- Par une structure indépendante des investigateurs
- Permet la dernière vérification des critères d'éligibilité

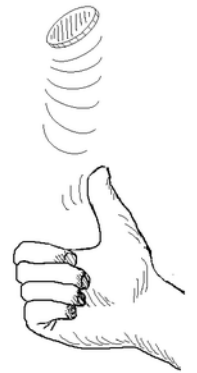
Procédure décentralisée si randomisation dans chaque centre de recrutement

#### ✓ Procédure juste avant l'administration du traitement (diminution du temps entre randomisation et administration)

- Limite les biais de sélection (= groupes différents en termes de pronostic)
  - Dus à l'abandon des traitements, amélioration du pronostic, aggravation du pronostic, décès

#### ✓ Modalités pratiques

- **Internet** (randomisation électronique, 24h/24h)
- Fax, enveloppes opaques





# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique

### ✓ La Randomisation

#### ✓ Randomisation par blocs

- Consiste à tirer au sort des combinaisons de traitement
  - *Exemple : si traitement A et B évalués, on peut constituer des blocs de taille 4 : AABB, BAAB, BBAA, ABBA*
  - Equilibre strict du nombre de patients dans chaque groupe de traitement à la fin de chaque bloc
- Méthode de référence : blocs de tailles variables
  - Taille 4, puis 2, puis 6, etc... cela favorise le maintien de l'insu

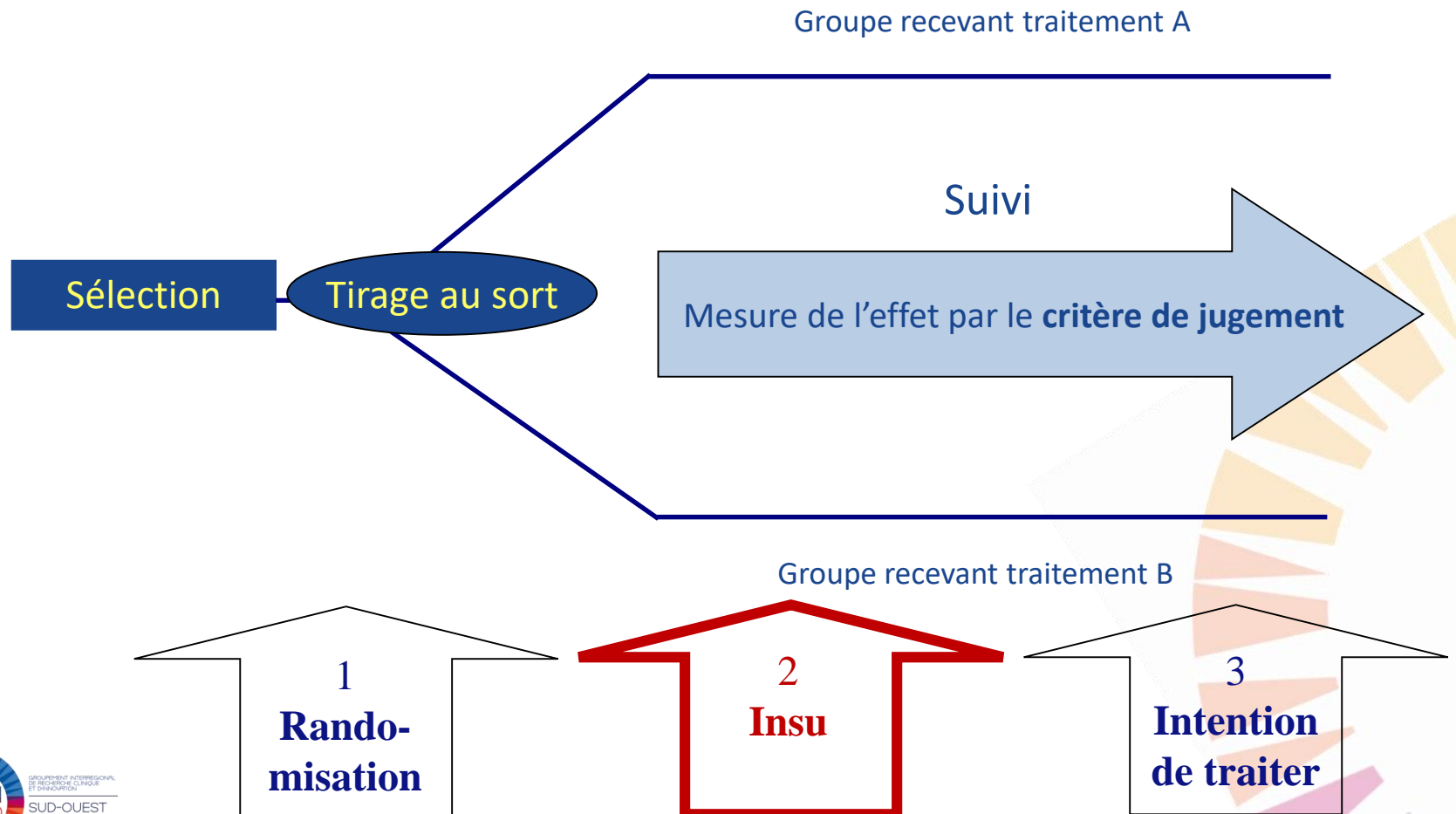
#### ✓ Stratification

- Objectif : s'assurer de la distribution comparable d'une caractéristique
- Principe
  - Élaborer une liste de randomisation pour chaque catégorie d'une caractéristique (strate) définie a priori comme jouant un rôle pronostique (c'est-à-dire liée au critère de jugement choisi)
  - Ne pas stratifier selon un trop grand nombre de caractéristiques

Classiquement : stratification sur le centre, les facteurs pronostiques...

# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique



# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique

### ✓ L'Insu

- Objectif : Maintenir la comparabilité tout au long de l'essai (on parle aussi d'essai en *aveugle*)
  - Absence de connaissance du groupe de traitement
  - Simple insu : le patient ne connaît pas le groupe de traitement
  - Double insu : ni le patient ni l'investigateur ne connaissent le groupe de traitement
    - Eviter que la comparabilité ne soit affectée au cours de l'essai par un comportement différent du patient et de l'investigateur en fonction de leur connaissance du groupe de traitement
  - L'insu concerne aussi :
    - L'ensemble du personnel soignant avec lequel le patient aura un contact pendant la durée de l'essai
    - La personne (ou le groupe de personnes) qui mesure(nt) le critère de jugement, si ce n'est pas l'investigateur
    - Le(s) statisticien(s) de l'essai

# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique

### ✓ L'Insu

#### ✓ Mise en œuvre : Comment assurer l'insu ?

##### – Placebo

- Ce que reçoit le groupe témoin, s'il n'existe pas déjà de traitement standard
- Ne pas négliger l'effet placebo

##### – Intérêt du placebo

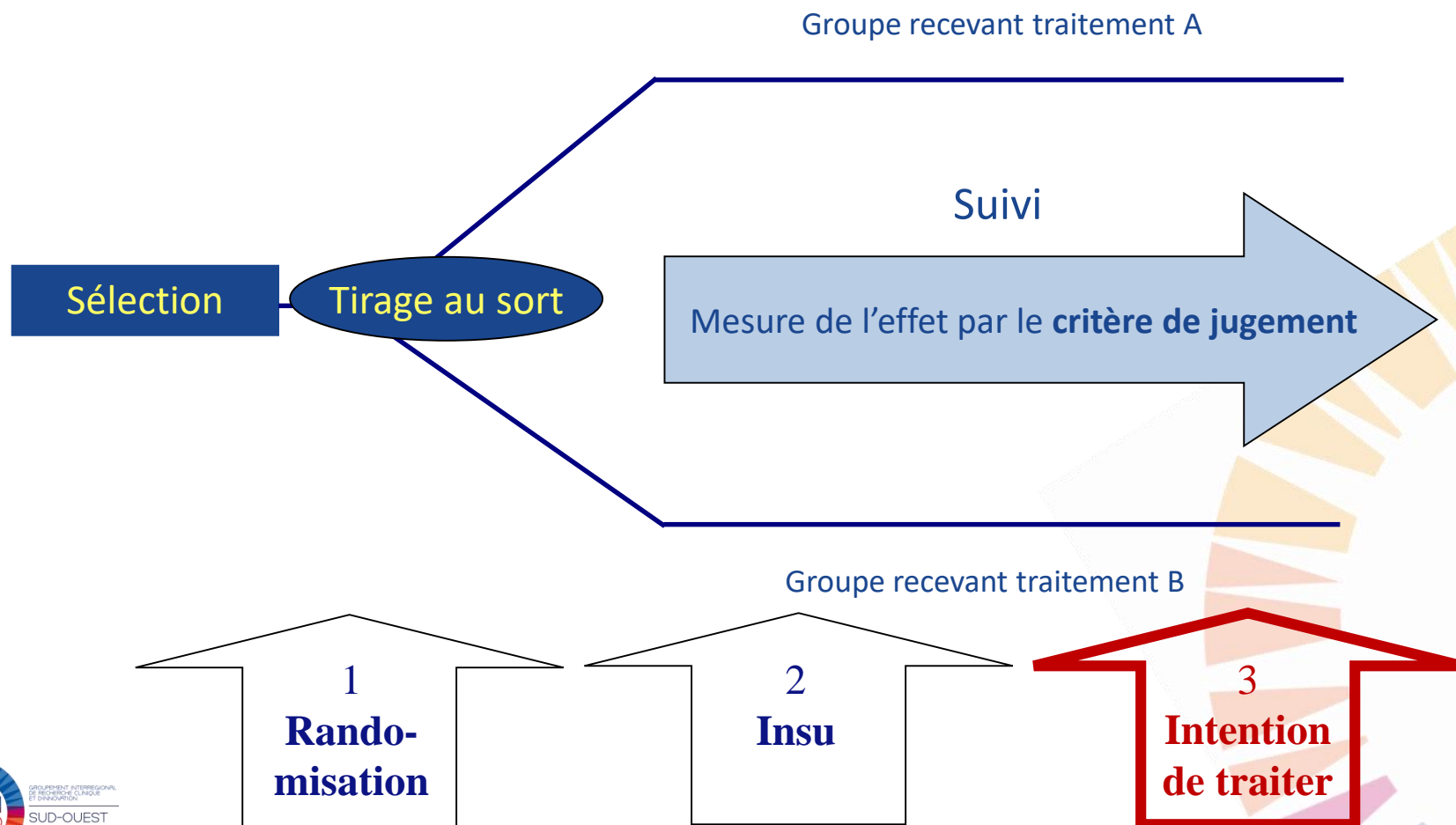
- A pour rôle d'égaliser les comportements des patients dans les groupes comparés
- Permet d'attribuer la différence observée au nouveau traitement

#### ✓ Si l'insu ne peut être pas maintenu ? (*Exemple : comparaison d'une méthode chirurgicale vs méthode médicamenteuse*)

- Nécessité d'un critère de jugement objectif
- Evalueur en insu

# 3.1 Etudes expérimentales

## a. Trépied méthodologique





# 3.1 Etudes expérimentales

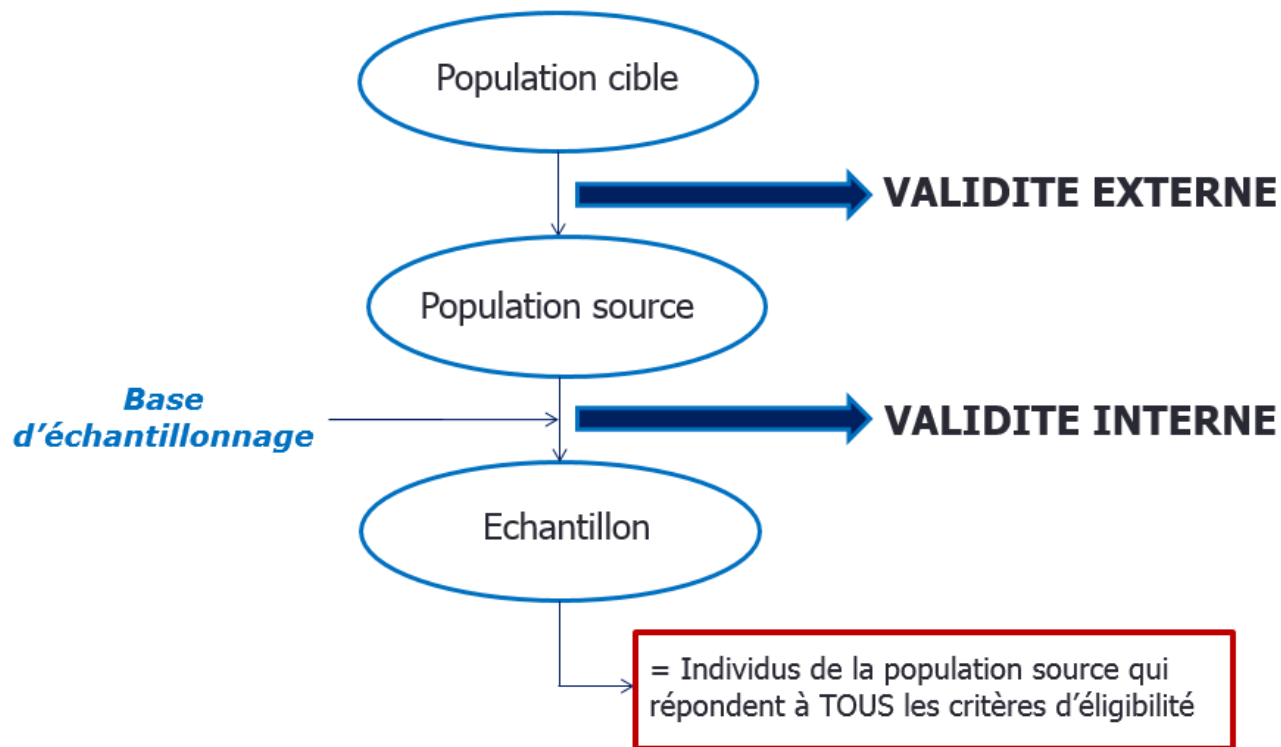
## a. Trépied méthodologique

### ✓ **L'Intention de traiter**

- ✓ Méthode de référence d'analyse des données dans un essai clinique
- ✓ Définition : « tous les patients sont analysés dans le groupe de traitement où ils ont été initialement randomisés »
- ✓ Objectif : Eviter que la comparabilité ne soit affectée par une décision d'exclusion a posteriori qui pourrait être liée à la connaissance du groupe de traitement ou à la compliance du patient
- ✓ Appliquée même s'il y a des écarts au protocole :
  - Inclusion à tort
  - Mauvaise adhérence
  - Arrêt du traitement, perdus de vue

# 3.1 Etudes expérimentales

## b. Population d'étude



- ✓ Population cible : population à laquelle on veut proposer le nouveau traitement, s'il s'avérait efficace et bien toléré
- ✓ L'échantillon doit être représentatif de cette population cible

# 3.1 Etudes expérimentales

## b. Population d'étude

- ✓ Calcul de la taille de l'essai, « Nombre de sujets nécessaires »
  - = Nombre minimum de sujets à inclure pour pouvoir mettre en évidence une différence (si elle existe) → Puissance de l'étude
  - Calculée avant le début de l'étude à partir d'une hypothèse, par des tests 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 étudiés est faible, plus il faudra de sujets pour répondre à la question

# 3.1 Etudes expérimentales

## b. Population d'étude

- ✓ Calcul de la taille de l'essai, « Nombre de sujets nécessaires »

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

- Risque  $\alpha$  : probabilité de conclure qu'un traitement est meilleur que l'autre alors qu'en réalité les 2 traitements ne sont pas différents  
 **$\alpha$  est habituellement fixé à 5%**
- Risque  $\beta$  : probabilité de ne pas conclure à une différence alors qu'en réalité un des traitements est meilleur que l'autre  
 **$\beta$  est habituellement fixé à 10% ou à 20%**
- Puissance : probabilité de mettre en évidence une différence entre les 2 traitements lorsque cette différence existe réellement

Puissance =  $1 - \beta$

**Elle est habituellement comprise entre 80 et 90%**

# 3.1 Etudes expérimentales

## c. Mesure de l'effet

### ✓ Critères de jugement

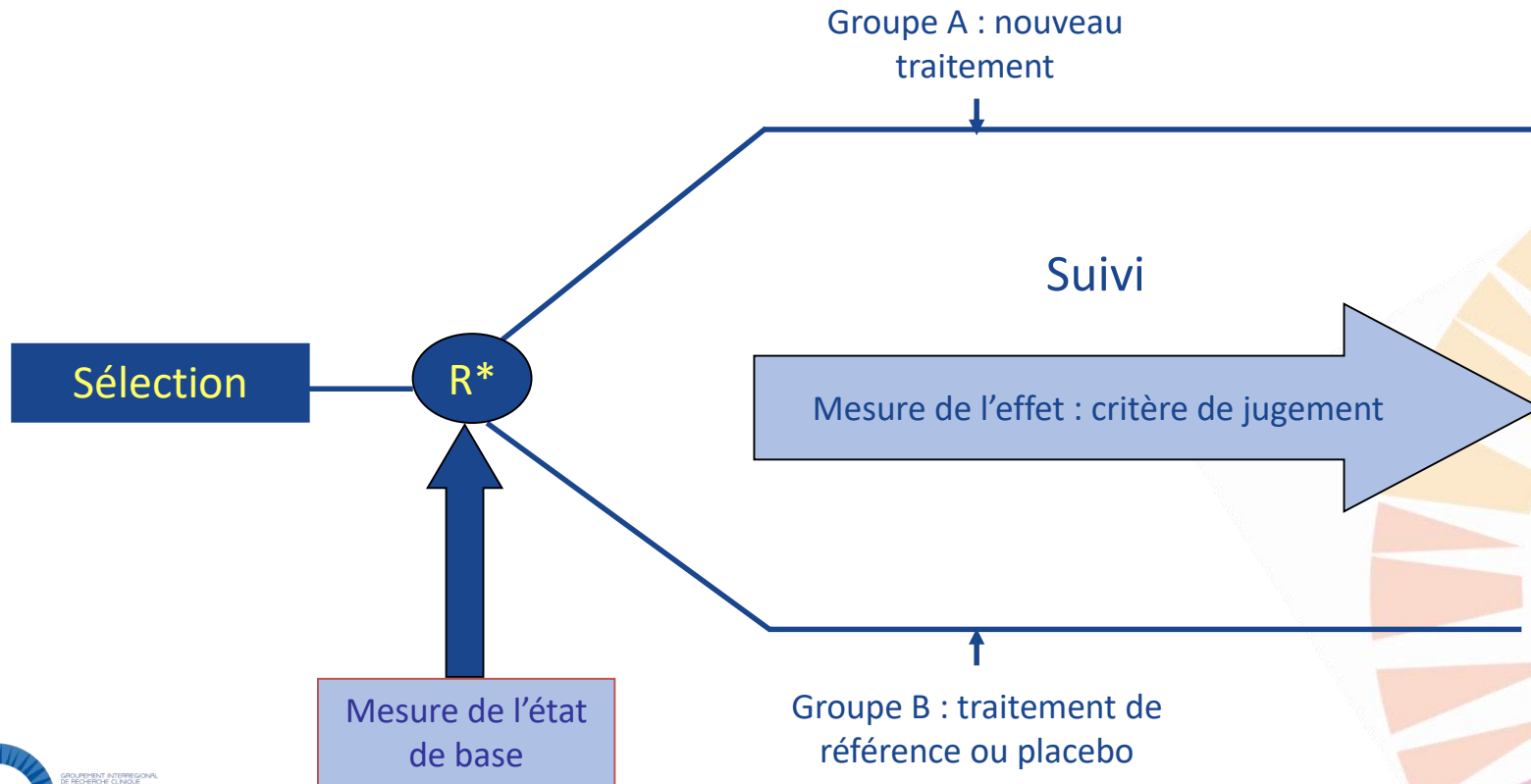
- Un bon critère de jugement doit avoir 2 propriétés essentielles :
  - fiabilité,
  - pertinence clinique
- Un critère est fiable s'il mesure toujours le même paramètre de manière identique et objective, indépendamment de l'investigateur et des conditions de mesure
- Un critère a une pertinence clinique si ce qu'il mesure fait une réelle différence dans la vie du patient ou dans sa prise en charge
- *Exemple : Dans l'étude d'évaluation de l'efficacité de l'adrénaline comparée au salbutamol pour le traitement des crises d'asthme aiguë grave, le critère de jugement principal était la mesure du débit expiratoire de pointe*



# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Schéma en groupes parallèles*



# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Schéma en groupes parallèles*

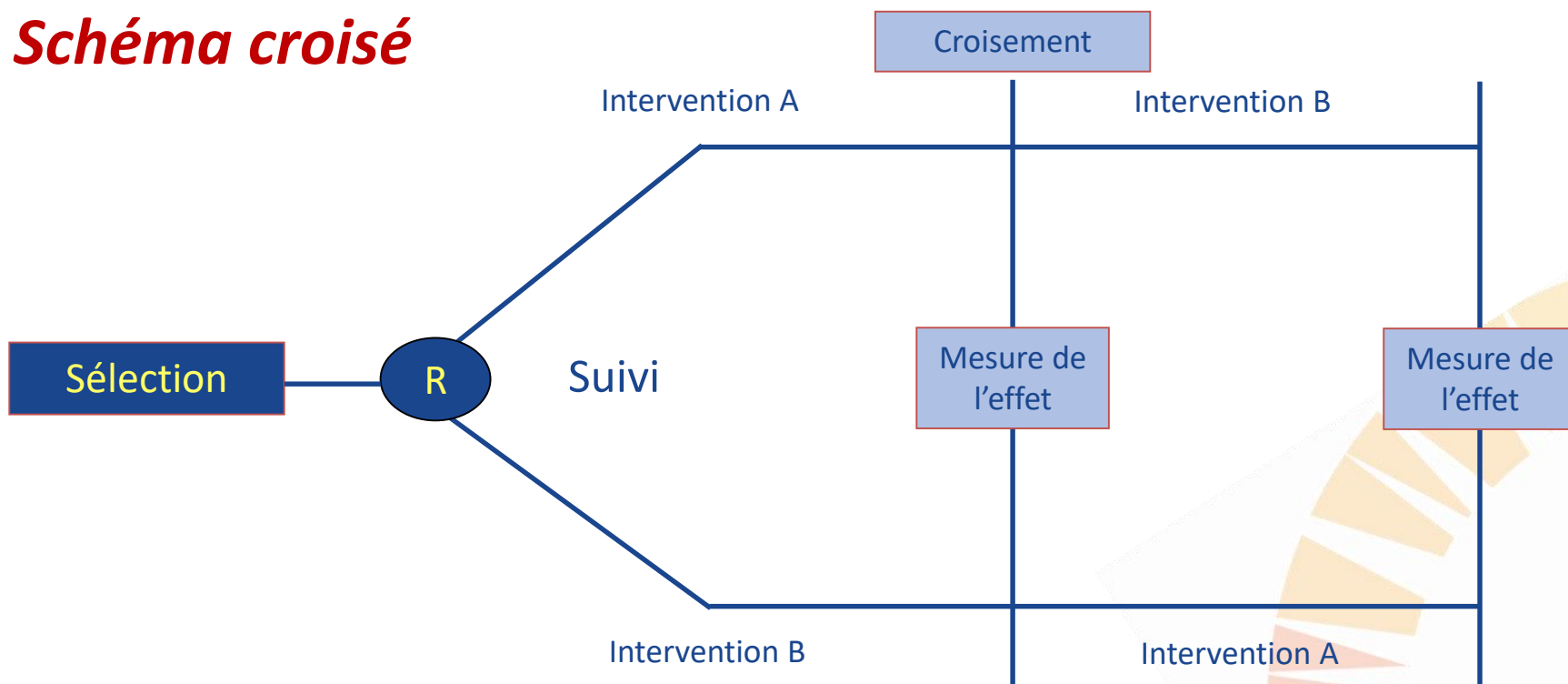
#### ✓ Principe

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

# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Schéma croisé*





# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *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

# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### **Schéma croisé**

#### ✓ Indications

- Un état pathologique suffisamment stable au cours du temps : pas de guérison possible entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> période (*Exemple : hypertension artérielle*)
- Un état pathologique pouvant revenir à un niveau de base entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> période
- Des traitements dont l'effet est mesurable à relativement court terme, qui n'agissent pas d'une période sur l'autre (idéalement : période de wash-out)
- Des traitements dont l'effet ne varie pas en fonction de la position où ils sont administrés dans la séquence : en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> position

Un critère de jugement pouvant être mesuré à plusieurs reprises chez le même sujet

# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Schéma croisé*

#### ✓ Particularités méthodologiques

- 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
- Période de Wash-out : période intermédiaire sans traitement ou avec la prise de placebo (lorsque la persistance de l'effet du 1<sup>er</sup> 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

# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Schéma croisé*

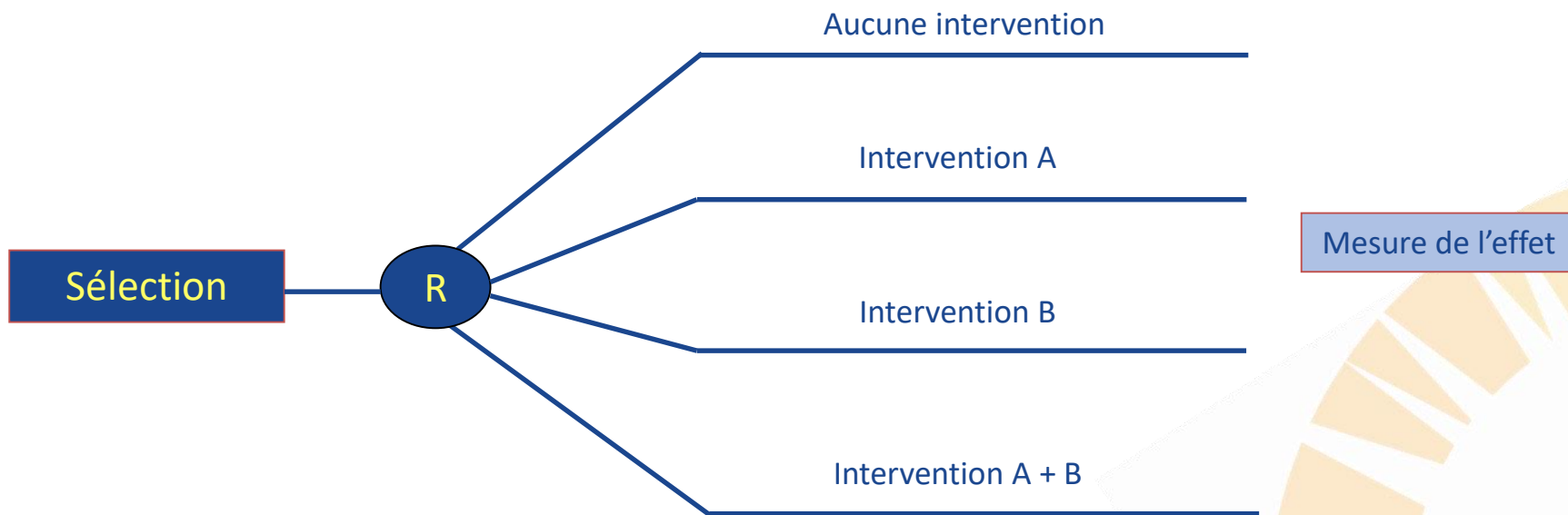
#### ✓ Avantages

- ✓ 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 schéma en groupes parallèles
  - ✓ Réduction de la taille d'étude
- ✓ Recrutement des patients plus facile car motivation supérieure à participer, puisqu'ils auront la possibilité de recevoir les 2 traitements
- ✓ Utilisation de tests statistiques pour séries appariées

# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Plan factoriel*



# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### ***Plan factoriel***

#### ✓ Principe

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

#### ✓ Objectifs

- 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

# 3.1 Etudes expérimentales

## d. Types d'essais cliniques

### *Plan factoriel*

#### ✓ 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

# 3.1 Etudes expérimentales

## e. Principes des essais cliniques

### Essai de supériorité



- ✓ Gold Standard des études en recherche clinique : « B est plus efficace que A »

- ✓ Permet, avec une taille d'échantillon minimale, de démontrer la **supériorité** de l'intervention testée

- ✓ Problèmes éthiques et pratiques
  - recrutement difficile quand le patient sait qu'il peut être dans un bras « placebo »
  - arrêts de traitement plus fréquents si inefficacité perçue

### Essai d'équivalence



- ✓ « A et B sont cliniquement équivalents »

### Essai de non infériorité



- ✓ « B n'est pas plus « mauvais » que A »

Evalue :

- ✓ Tolérance
- ✓ Acceptabilité, qualité de vie
- ✓ Coût

- ✓ Plus grand NSN
- ✓ Test de supériorité sur un critère secondaire



# 3.1 Etudes expérimentales

## e. Principes des essais cliniques

### *Essais de supériorité*

- ✓ « 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 de phase I

Sont fixées :

- Une posologie de départ (« dose létale » ou DL10)
- Une étendue et une règle de progression pour les différents paliers de posologie
- Administration de la 1<sup>ère</sup> posologie à 3 patients :
  - Aucun effet secondaire → passage au palier suivant
  - Effet secondaire grave → administration de la même posologie à 3 autres patients
  - 2<sup>ème</sup> patient présente un effet secondaire → arrêt de l'administration
  - Aucun effet secondaire → passage au palier suivant

Dose maximale tolérée : posologie correspondant au palier précédant  
immédiatement celui qui a nécessité l'arrêt

# 3.1 Etudes expérimentales

## e. Principes des essais cliniques

### *Essais de supériorité*

- ✓ Schéma classique de phase II
  - ✓ Essais précoces
    - Objectif : améliorer l'estimation de l'effet du traitement
      - non comparatifs
      - inclusion de patients les plus à même de bénéficier du traitement
  - ✓ Essais tardifs
    - Objectif : préparer les essais de phase III
      - comparaison de 2 formes d'administration ou de 2 posologies sélectionnées à ce stade de développement
      - schémas proches de ceux utilisés pour les essais de phase III

# 3.1 Etudes expérimentales

## e. Principes des essais cliniques

### ***Essais d'équivalence et non infériorité***

#### ✓ 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

# 3.1 Etudes expérimentales

## e. Principes des essais cliniques

### ***Essais d'équivalence et non infériorité***

#### ✓ Notion de marge d'équivalence

- = « étendue au sein de laquelle on considère que la vraie valeur de la différence n'est pas pertinente cliniquement »
- Objectif : 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

# 3.1 Etudes expérimentales

## e. Principes des essais cliniques

### ***Essais d'équivalence et non infériorité***

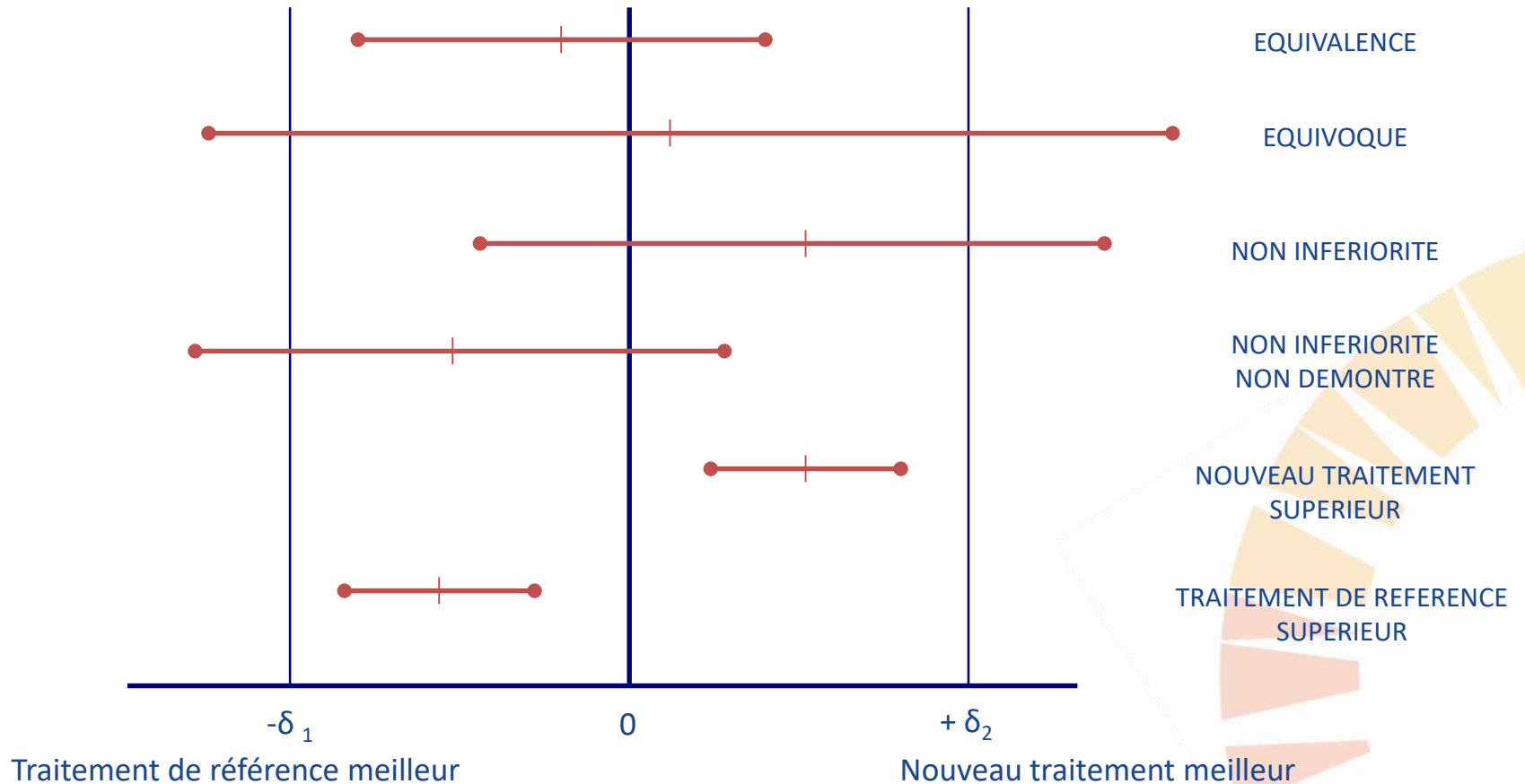
- ✓ Spécificités de l'analyse statistique des données
  - Faire l'estimation ponctuelle de l'effet du traitement pour le critère de jugement
  - Réaliser deux types d'analyse :
    - en intention de traiter (elle contribue à diminuer les différences entre traitements)
    - en « per-protocol » : inclusion des patients jusqu'à l'arrêt du traitement
  - Pas d'utilisation d'un test statistique pour conclure mais d'un intervalle de confiance de la différence entre groupes de traitement
  - Comparaison de ce résultat à la marge d'équivalence fixée *a priori*



# 3.1 Etudes expérimentales

## Interprétation de l'intervalle de confiance selon le principe de l'essai

### PRINCIPE de L'ESSAI



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



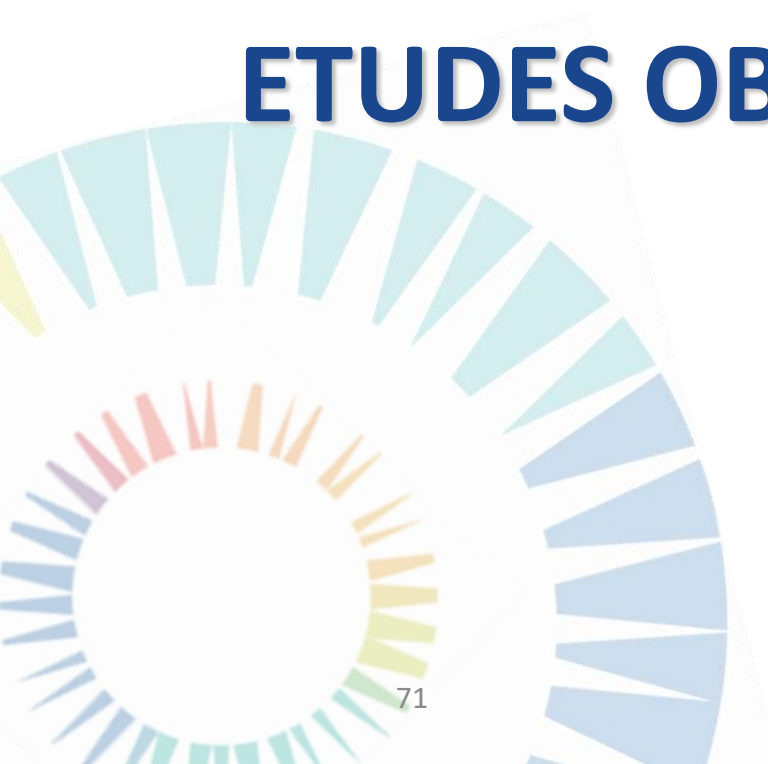
GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



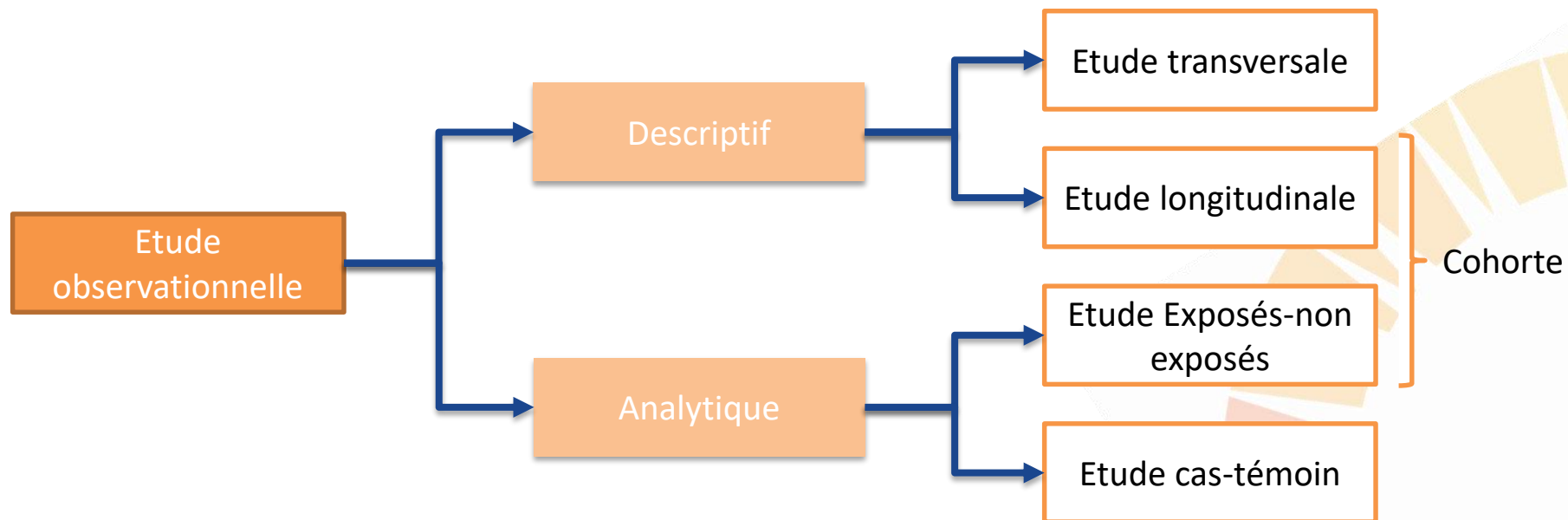
**-3.2-**

# **ETUDES OBSERVATIONNELLES**



## 3.2. Etudes observationnelles

Observation de la réalité, sans maîtrise des conditions d'exposition des participants

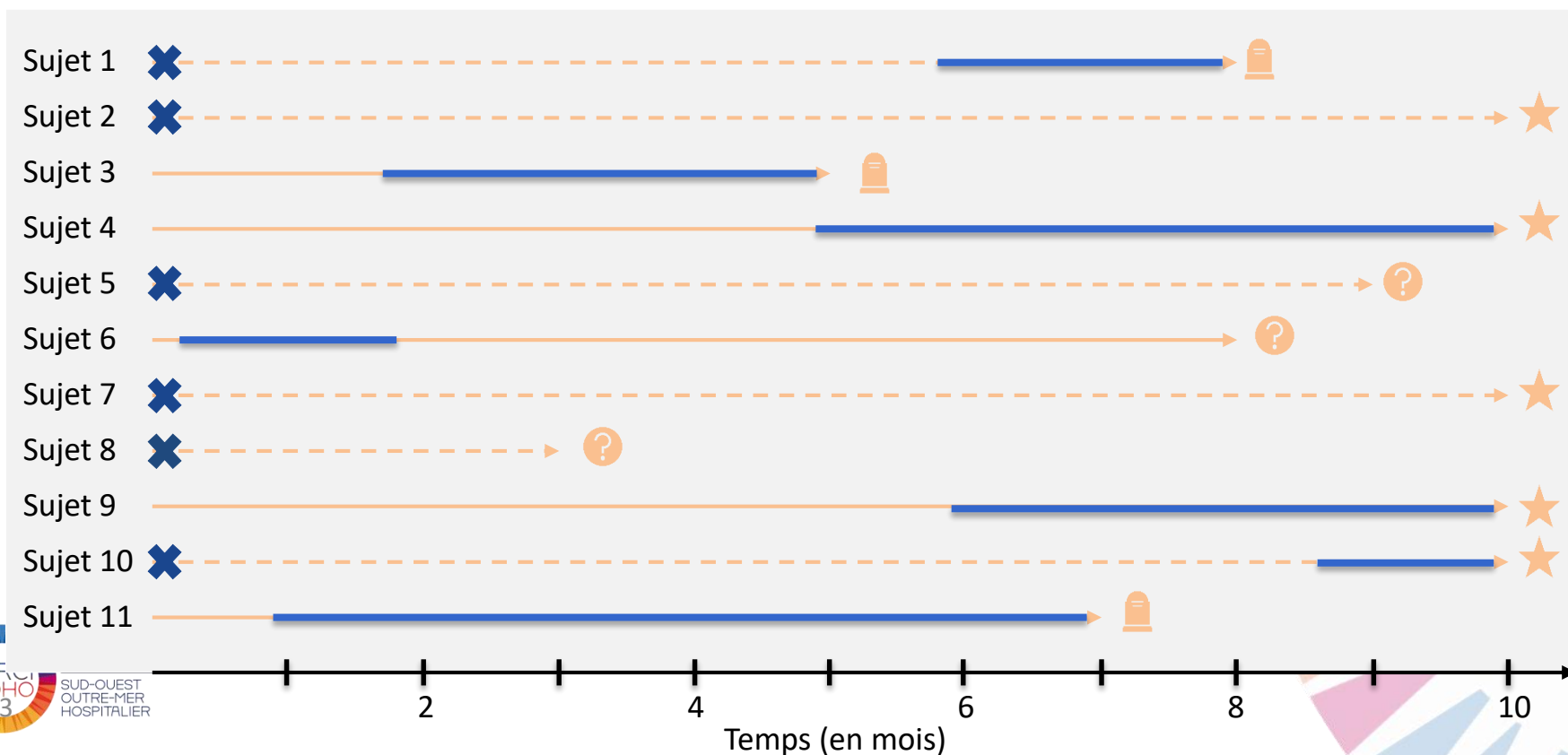




## 3.2. Etudes observationnelles

Soit un ensemble de personnes qui vont, pendant un temps donné, :

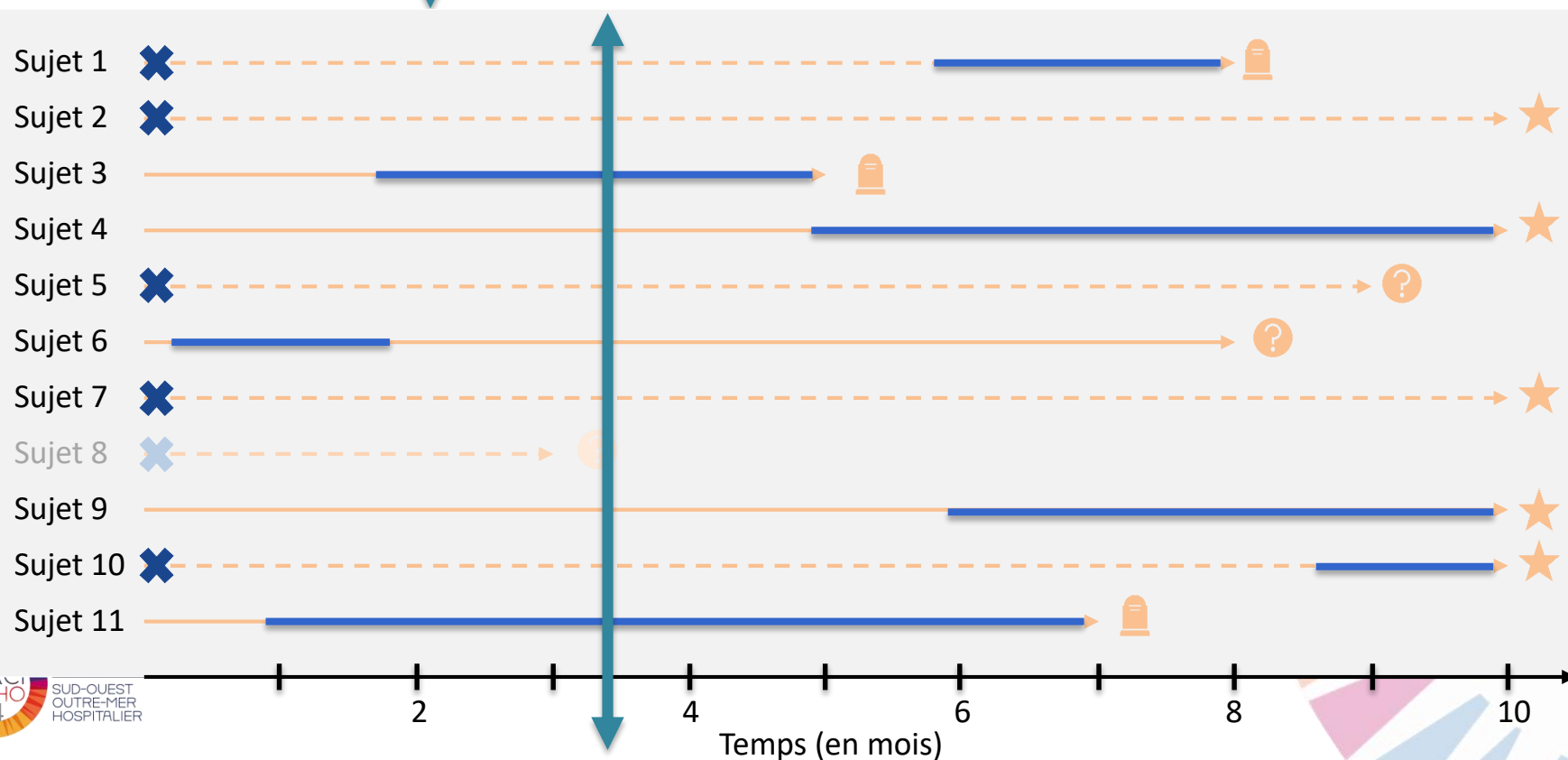
- Être exposé ✕
- Être malade —
- Mourir ☠
- Rester en vie ★
- Être perdu de vue ?



# 3.2. Etudes observationnelles

## a. Etudes transversales

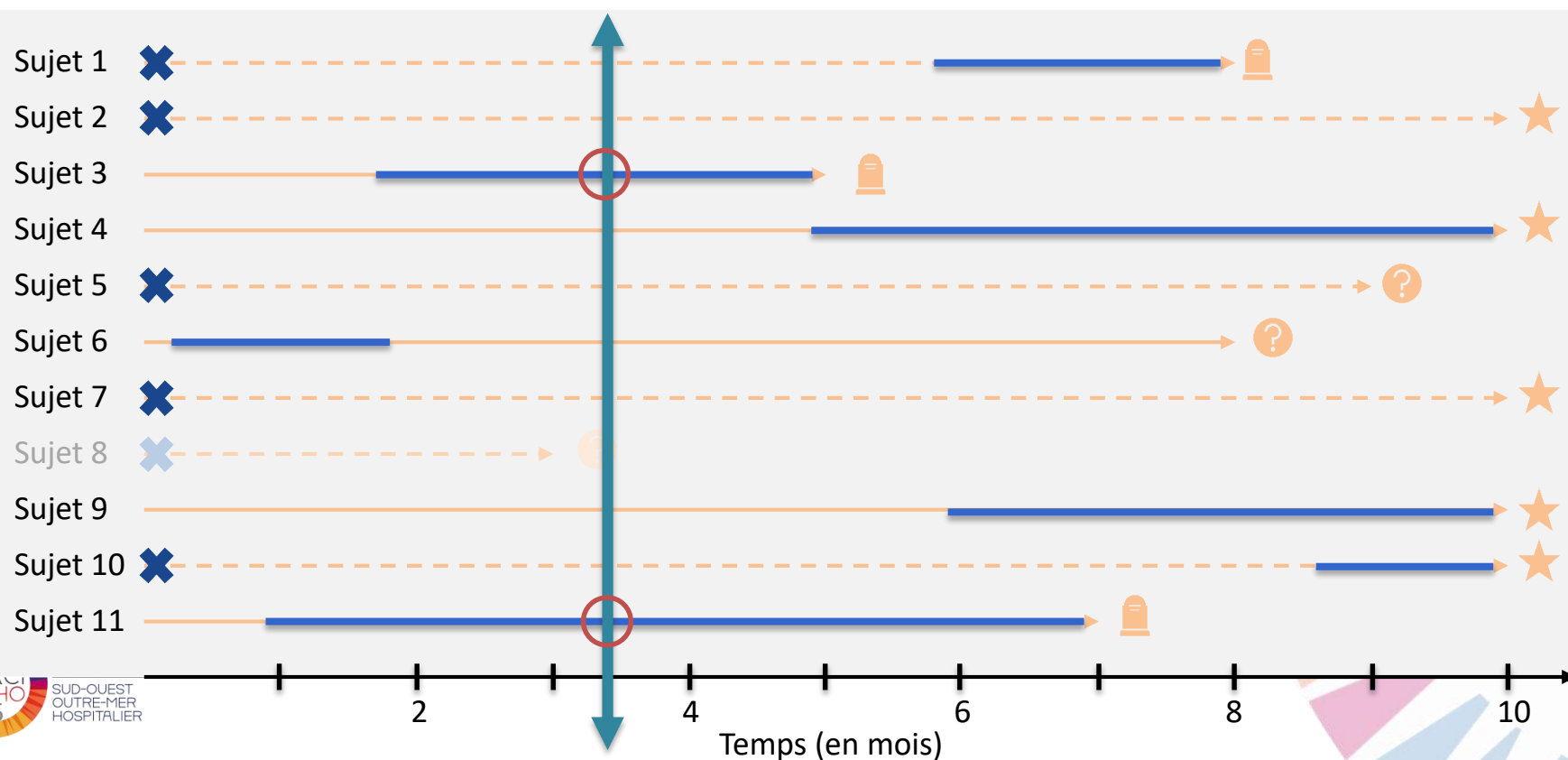
- ✓ Observation à un moment donné (études courtes)
- ✓ Temps de l'étude : 



## 3.2. Etudes observationnelles

### a. Etudes transversales

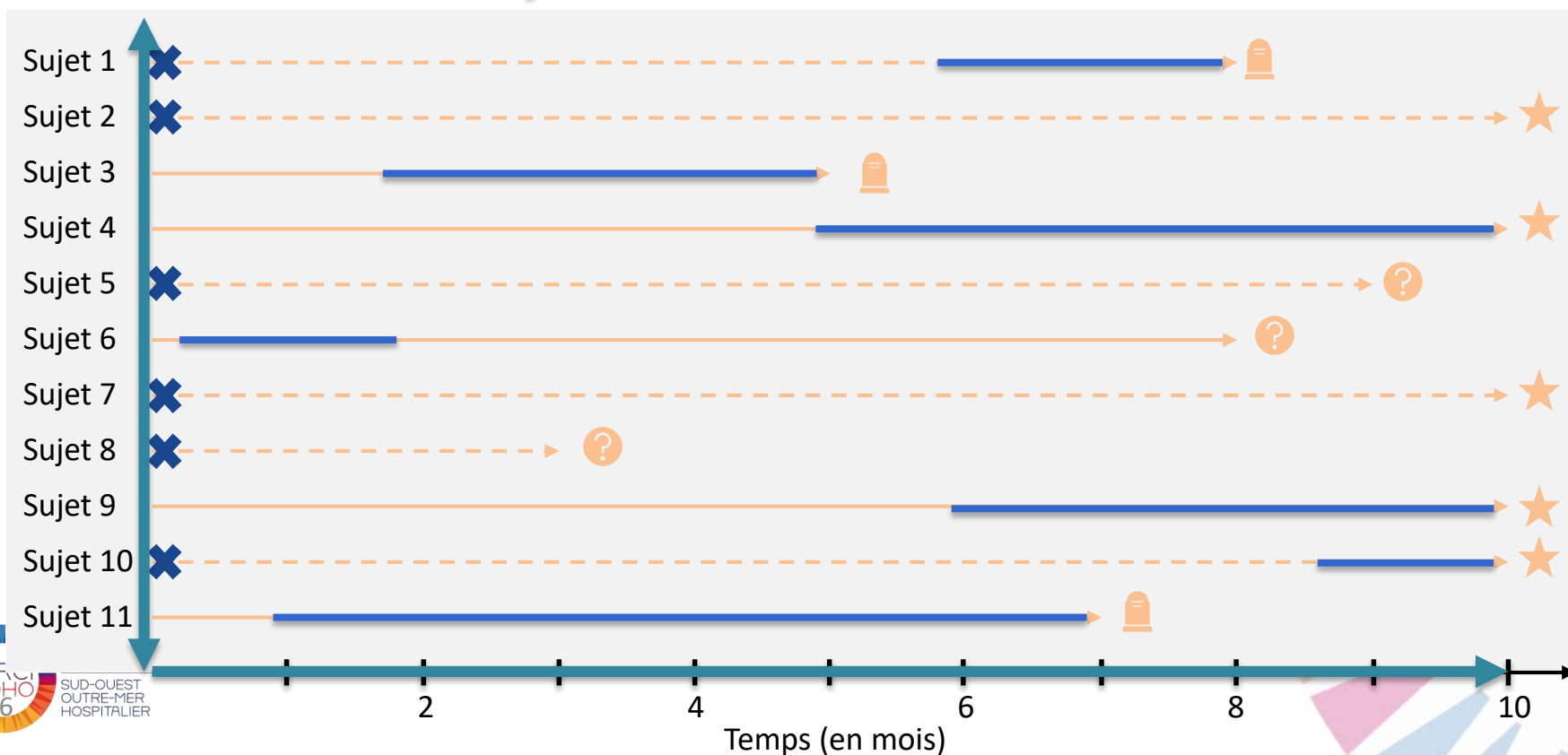
- ✓ Estimation de prévalences = effectif présentant le critère de jugement sur l'effectif total (Exemple ici : 2 malades /10 sujets = 20%)



## 3.2. Etudes observationnelles

### b. Cohorte descriptive

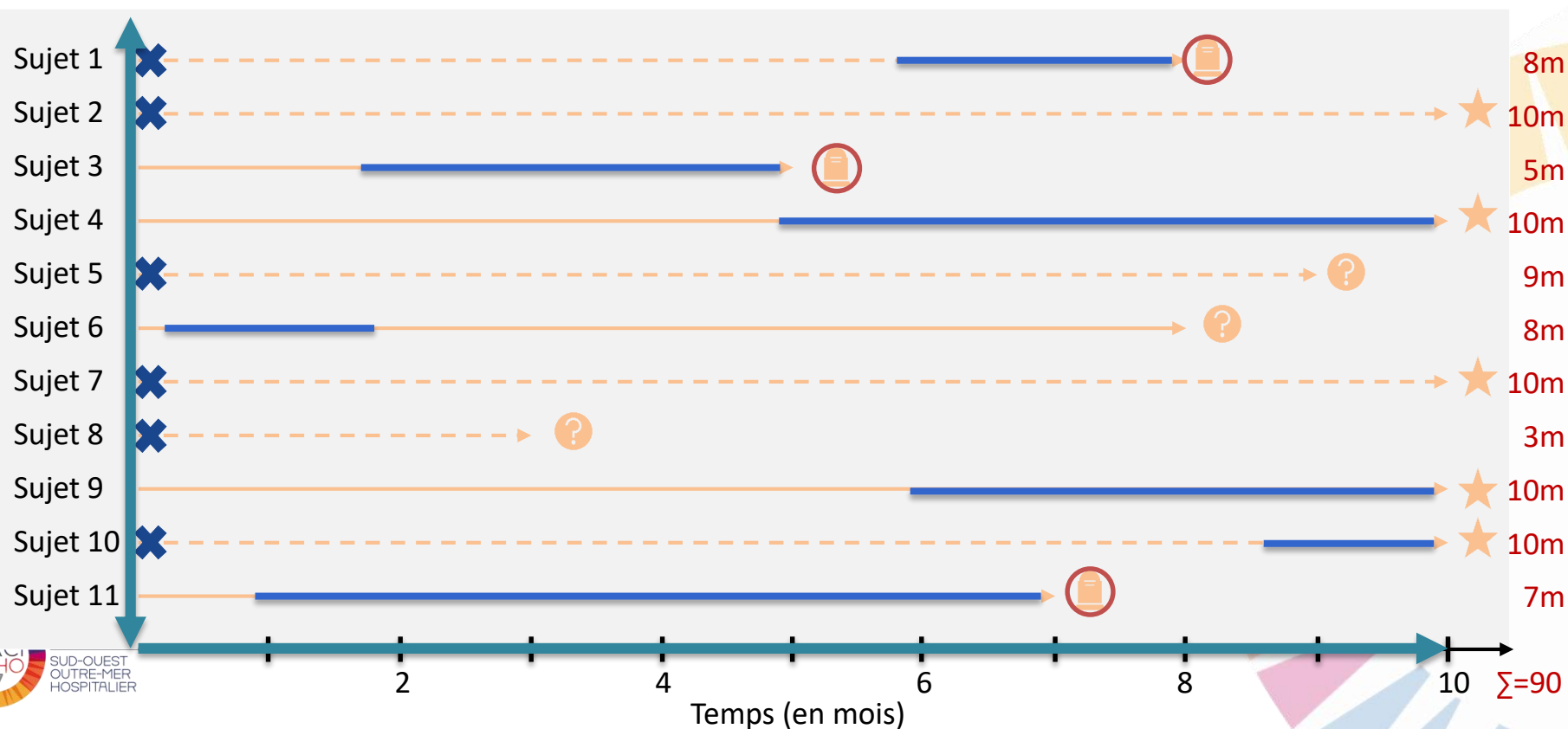
- ✓ Observation au court du temps
- ✓ Temps de l'étude : →



## 3.2. Etudes observationnelles

### b. Cohorte descriptive

- ✓ Estimation d'incidences = nombre de cas/nombre de personnes-temps
- ✓ Exemples : ici on a 3 décès pour un total de suivi de 90 personnes-mois = 3,3% décès/mois



## 3.2. Etudes observationnelles

---

### b. Cohorte descriptive

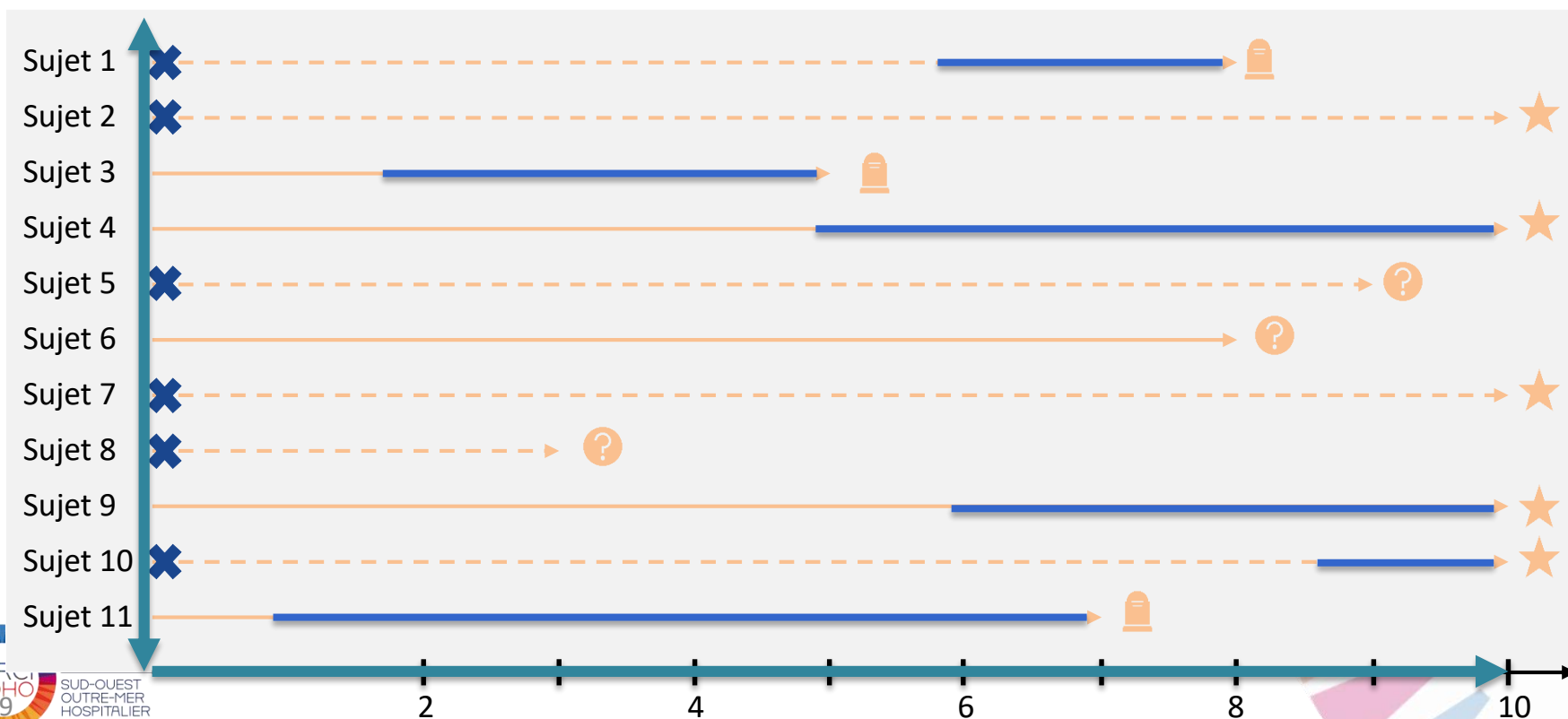
---

- ✓ Une cohorte peut être prospective ou historique :
  - Historique (ou « rétrospective ») : on reconstitue une cohorte en incluant des patients dont les données sont déjà recueillies.  
Exemple : On débute une étude en 2016, dans laquelle sont inclus tous les patients ayant consulté pour une suspicion de sclérose en plaque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2005, puis on recueille les données à partir de leurs dossiers médicaux jusqu'en 2015
  - Prospective : inclusion de sujets indemnes de l'événement d'intérêt puis suivi de façon prospective au cours du temps. Le suivi et le recueil de données est plus précis et plus fiables car organisés en fonction des objectifs de l'étude.

## 3.2. Etudes observationnelles

### c. Cohorte exposés/non-exposés

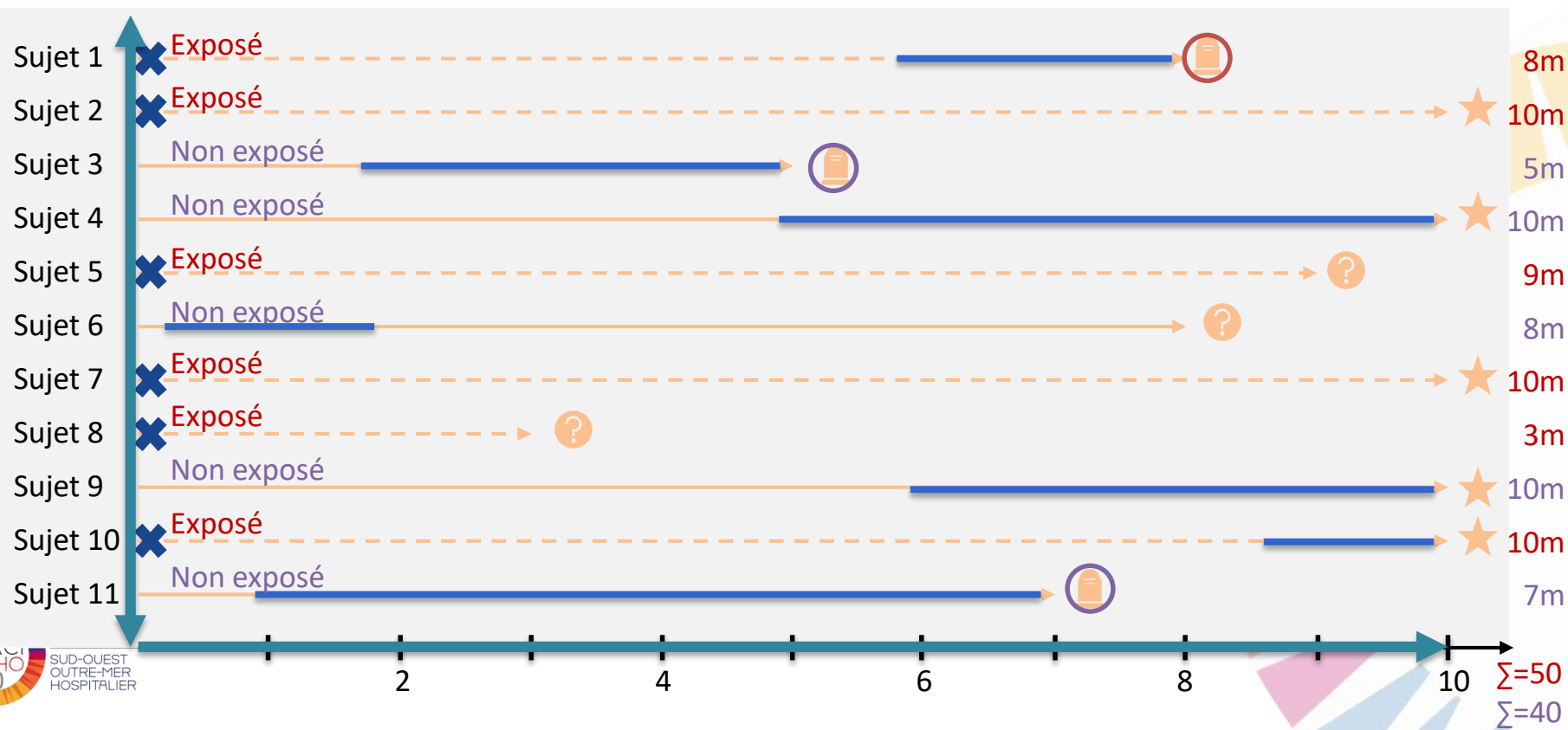
- ✓ On va comparer l'incidence ou la prévalence à un temps donné de l'outcome en fonction du statut d'exposition au début de l'étude



# 3.2. Etudes observationnelles

## c. Cohorte exposés/non-exposés

✓ Exemple: l'incidence des décès est de 1 pour 50 personnes-mois = 2%/mois parmi les exposés ; et de 2 pour 40 personnes-mois = 5%/mois parmi les non-exposés. L'exposition semble protectrice.





## 3.2. Etudes observationnelles

### c. Cohorte exposés/non-exposés

Mesure de taille d'effet dans une étude exposés/non exposés

Groupes	N	Séquelle à 1 an	Risque de séquelle à 1 an
Exposés (1)	30	n =15	R1 = 50%
Non exposés (0)	30	n =12	R0 = 40%

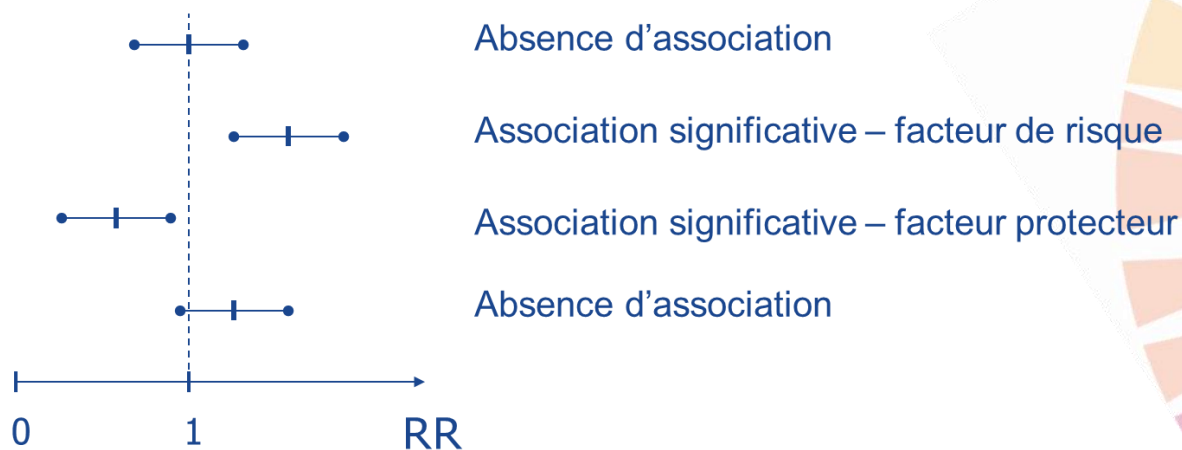
- ✓ Excès de risque
  - Différence de risque entre les deux groupes
  - $\Delta = R1 - R0 = 50 - 40\% = +10\%$
- ✓ Risque relatif
  - Rapport de risque entre les deux groupes
  - $RR = R1/R0 = 50\%/40\% = 1,25$
- ✓ Odds ratio
  - Rapport de côtes (odds) entre les deux groupes
  - La côte = rapport entre la probabilité de survenue / probabilité de non survenue
  - $OR = (R1/(1-R1))/ (R0/(1-R0)) = (50\%/50\%)/ (40\%/60\%) \approx 1/0,67 \approx 1,5$

# 3.2. Etudes observationnelles

## c. Cohorte exposés/non-exposés

### Significativité de l'association entre l'exposition et l'outcome

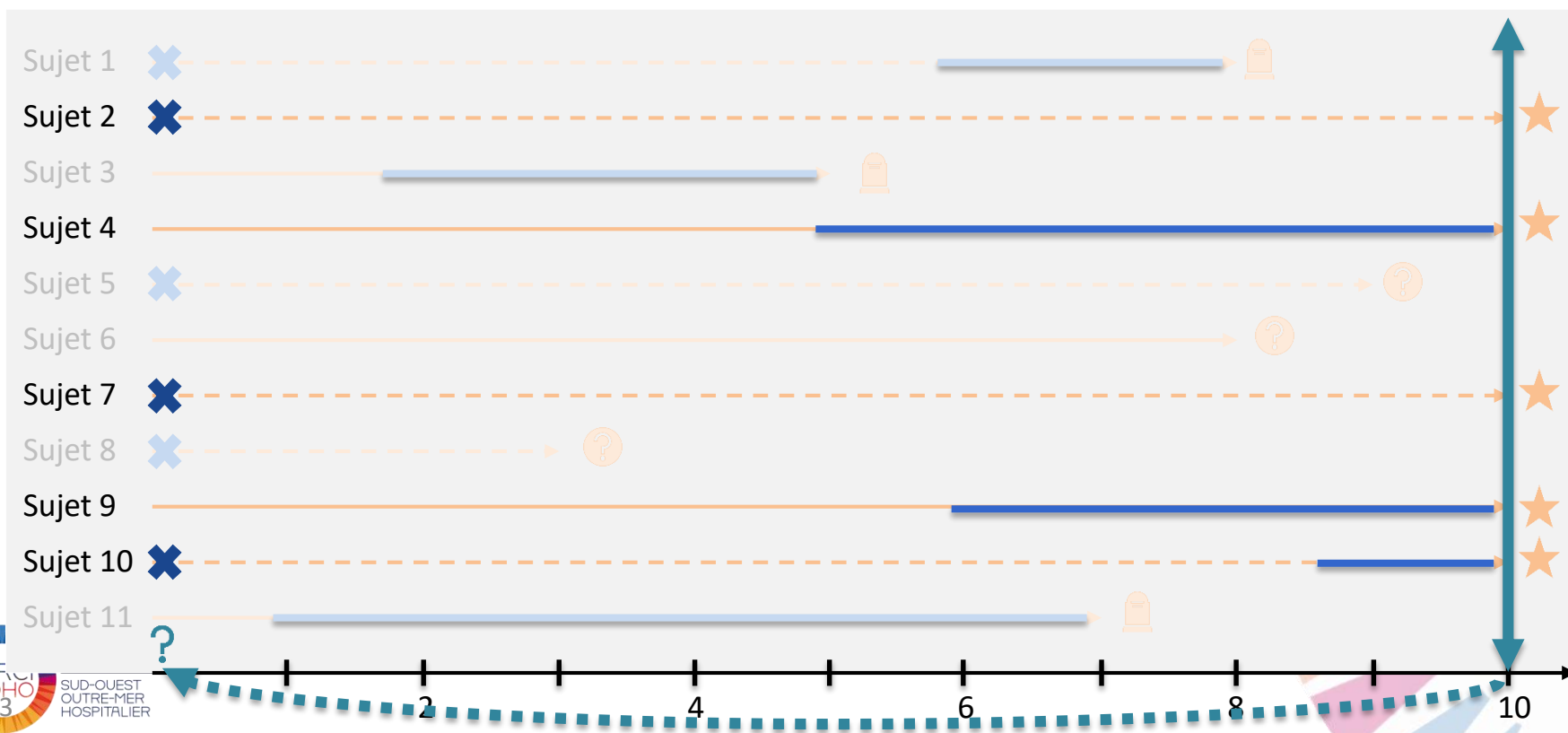
- ✓ Test statistique
  - On compare le risque (ex : proportion de séquelles) entre les deux groupes d'exposition
  - La différence est significative si la  $p\text{-value} < 0,05$
- ✓ Intervalle de confiance du rapport de risque
  - Si  $RR=1$  c'est que les risques ne sont pas différents entre les deux groupes
  - Si l'intervalle de confiance à 95% du RR ne comprend pas la valeur 1, alors le risque est statistiquement différent en fonction de l'exposition, au risque 5%



## 3.2. Etudes observationnelles

### d. Cas-témoin

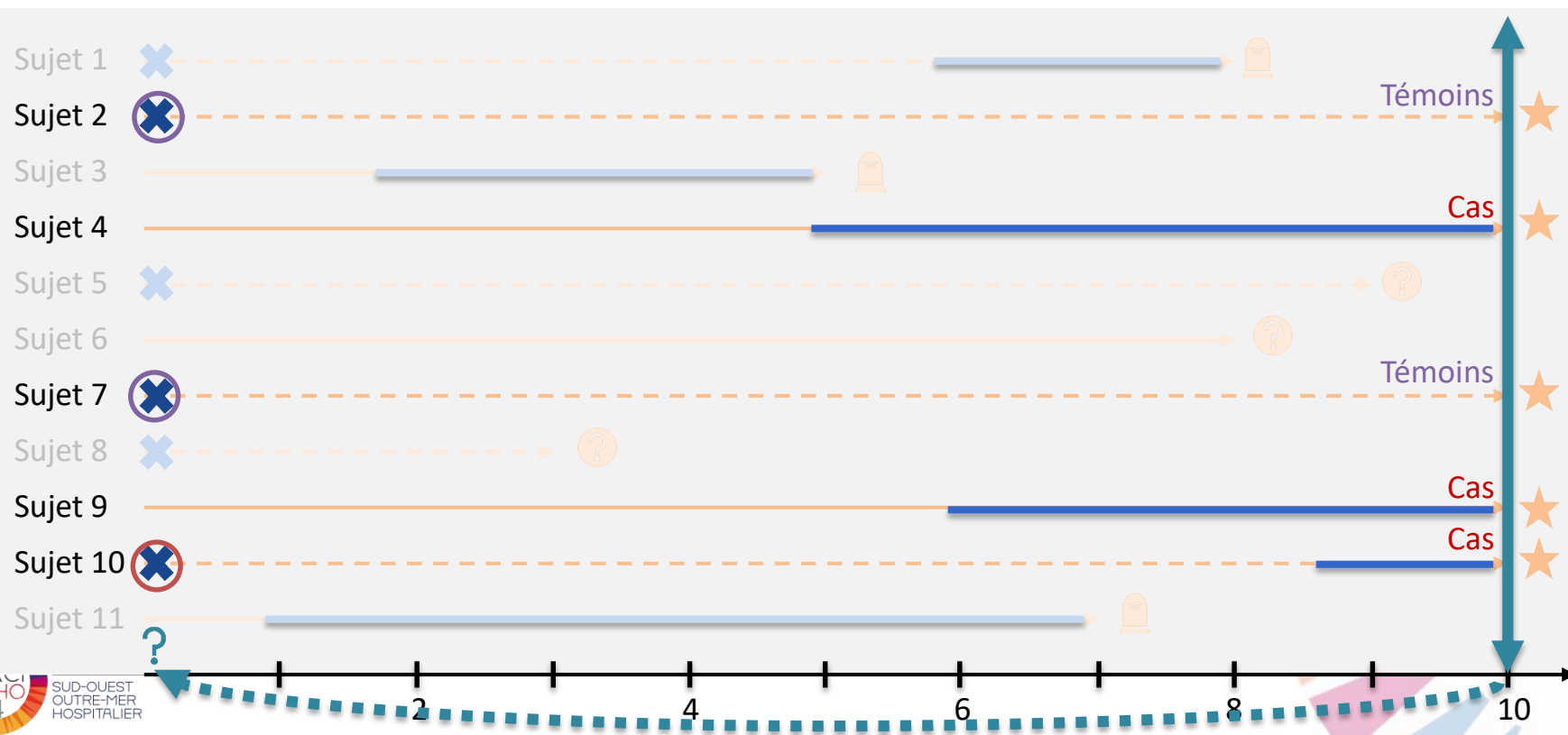
- ✓ On va comparer la fréquence de l'exposition à un moment donné dans le passé (recueil rétrospectif) en fonction du statut vis-à-vis de l'outcome (cas/témoins)



## 3.2. Etudes observationnelles

### d. Cas-témoin

- ✓ Exemple : Parmi les 3 personnes malades au début de l'étude (cas), 1 était exposée 10 mois auparavant (33%) et parmi les 2 non malades (témoins), on en retrouve 2 exposées (100%)



## 3.2. Etudes observationnelles

### d. Cas-témoin

Mesure de taille d'effet dans une étude cas-témoins

Groupes	Séquelle (N=50)	Pas de séquelle (N=50)
Exposés (1)	28	23
Non exposés (0)	22	27
% d'exposition	56%	46%

- ✓ Risque, risque relatif et excès de risque ne sont pas valides !
    - Car le rapport entre les cas et les témoins est artificiel (pas représentatif)
    - On ne peut pas calculer le risque pour chaque groupe, ni le rapport de risque
  - ✓ Odds ratio
    - Est toujours valide car il ne dépend pas de la fraction de sujets exposés ou non
    - Approxime bien le risque relatif si la prévalence de l'outcome est faible
    - $OR = (R1/(1-R1)) / (R0/(1-R0)) \approx 1,22/0,82 \approx 1,5$
  - ✓ Significativité de l'association entre l'exposition et l'outcome
    - Test statistiques
- Intervalles de confiance de l'odds ratio

## 3.2. Etudes observationnelles

### e. Cohorte exposés/non-exposés ou cas-témoins ?

- ✓ Avantages du schéma « Exposés/non exposés » :
  - Mesure précise et non biaisé de l'exposition
  - Mesure de l'incidence de l'outcome possible
  - Plusieurs outcomes possibles
- ✓ Mais schéma difficile à réaliser car il faut un suivi dans le temps, parfois long,
  - Ce qui est couteux
  - Et difficile à réaliser sur le plan logistique
  - On risque de perdre des sujets (« perdus de vue ») ce qui peut biaiser les résultats
  - Nécessite un nombre de sujets importants, surtout quand l'outcome est rare
- ✓ Pour ces raisons, on peut plutôt réaliser une étude « cas-témoin »
  - Plus facile, plus rapide, moins couteux, avec moins de sujets, mais avec...
  - Plus à risque de biais de mesure de l'exposition (mémorisation)
  - Moins de représentativité, notamment du groupe « témoin »
  - Des indicateurs qui ne seront pas estimables (incidence, risques relatifs, etc.)



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



**-4-**

# **BIAIS ET PRÉCISION**



# 4.1 Biais

- ✓ = Erreur systématique entre l'estimation d'un paramètre (prévalence, incidence, RR, OR,...) sur un échantillon et la valeur de ce paramètre dans la population
- ✓ 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)
  - ✓ 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

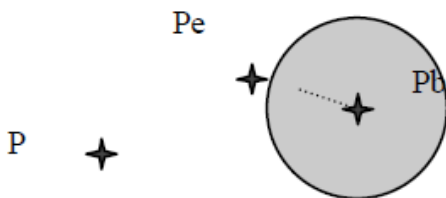


# 4.1 Biais

- ✓ 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

## Biais

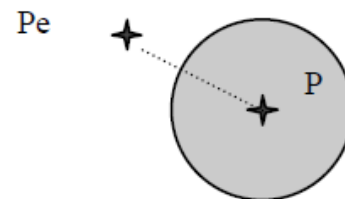
La prévalence observée sur l'échantillon fluctue autour d'une valeur biaisée  $P_b$ , différente de la prévalence  $P$  dans la population (erreur de visée).



- ✓ Erreur aléatoire
  - ✓ Due aux fluctuations d'échantillonnage, donc au hasard

## Fluctuations d'échantillonnage

l'estimation  $P_e$  observée sur un échantillon s'écarte de la prévalence  $P$  dans la population (la zone grisée est celle où  $P_e$  a le plus de chance de se trouver = imprécision autour du point visé)



*Les biais diffèrent des fluctuations d'échantillonnage (=erreur aléatoire provenant d'un défaut de précision des estimations)*

# 4.1 Biais

## a. Biais de sélection

- ✓ Définition
  - ✓ Concerne la constitution des 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

# 4.1 Biais

## b. Biais d'information

- ✓ Définition
  - ✓ Concerne la mesure de l'exposition et de la maladie
  - ✓ Concerne l'ensemble des informations recueillies pour la comparaison des groupes
  - ✓ Ce sont des erreurs commises en classant les sujets selon le statut exposé/non exposé ou selon le statut malade/non malade
- ✓ Prévenir les biais d'information
  - ✓ Questionnaires standardisés et validés
  - ✓ Conditions d'enquête 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

# 4.1 Biais

## c. Biais de confusion

- ✓ Définition
  - ✓ Concerne la comparabilité des groupes
  - ✓ Survient lorsqu'un facteur externe (tiers facteur) entraîne une distorsion de l'estimation de l'effet de l'exposition 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

# 4.1 Biais

---

## ✓ Autres notions

### ✓ 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

- ✓ Représentativité et potentiel d'extrapolation des résultats d'une étude

# 4.1 Biais

- ✓ Connaissance des biais possibles et de leurs mécanismes
  - ✓ Liés au type d'étude
  - ✓ Liés à la thématique
- ✓ De nombreux biais sont évitables
  - ✓ Par le choix d'un groupe de comparaison adapté
  - ✓ Par l'utilisation d'outils standardisés et fiables
  - ✓ Par l'examen de la comparabilité entre groupes et sa prise en compte

- ✓ Maîtrise a priori

- ✓ Méthodologie

- ✓ Maîtrise a posteriori

- ✓ Analyse statistique

Biais de sélection

Biais d'information

Biais de confusion



GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



**-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



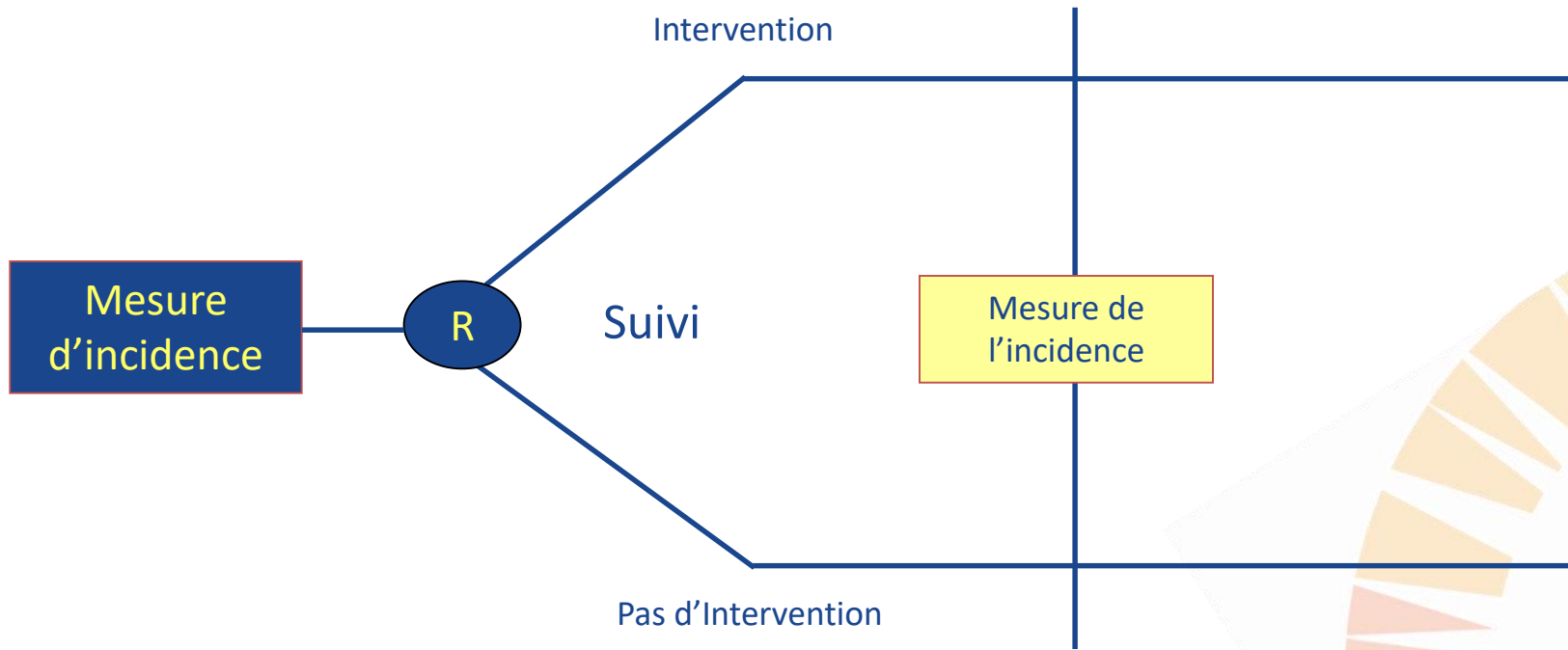
# Epidémiologie interventionnelle : exemples

- 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

# Epidémiologie interventionnelle



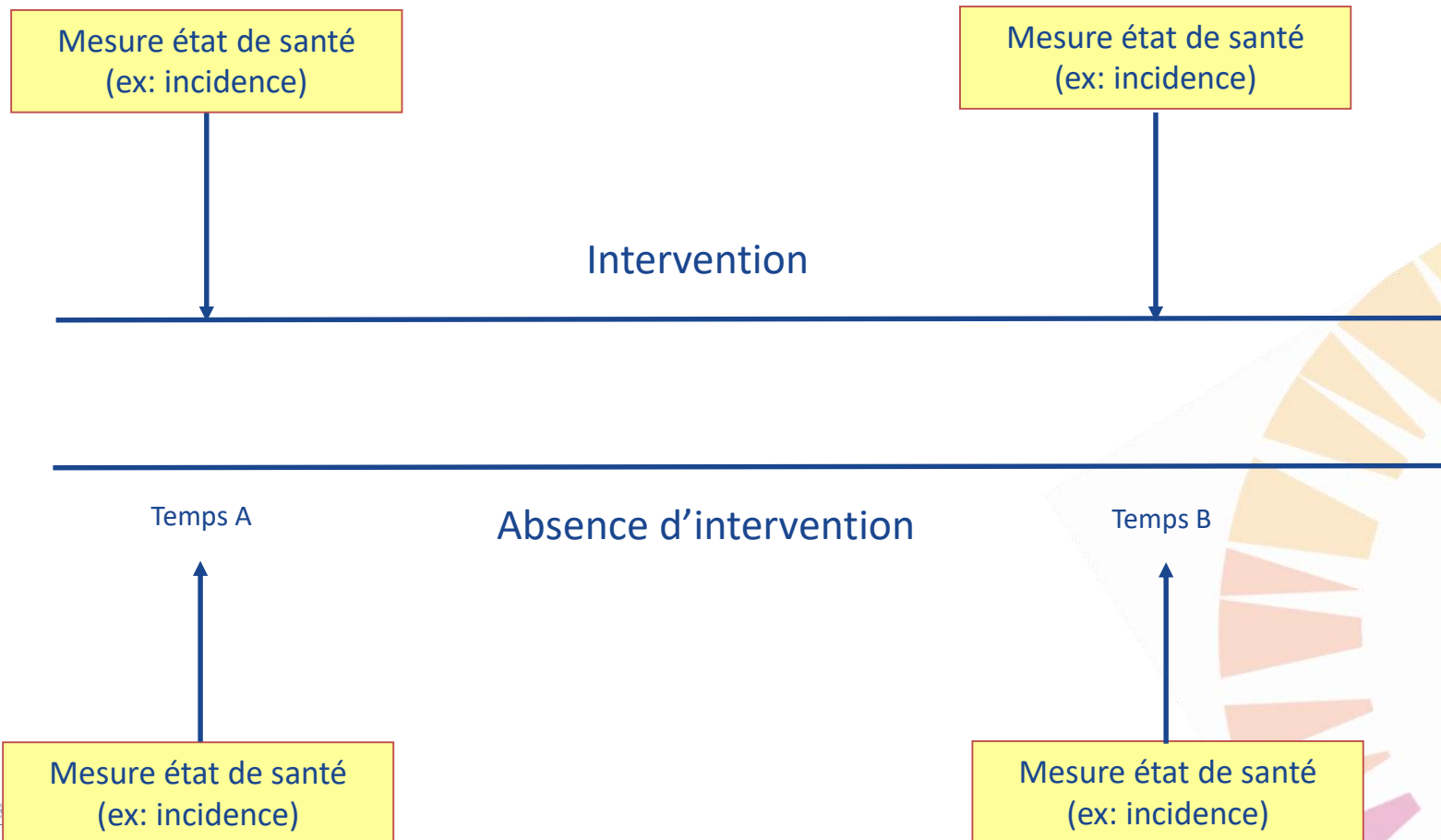
# Epidémiologie interventionnelle



# 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 « 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



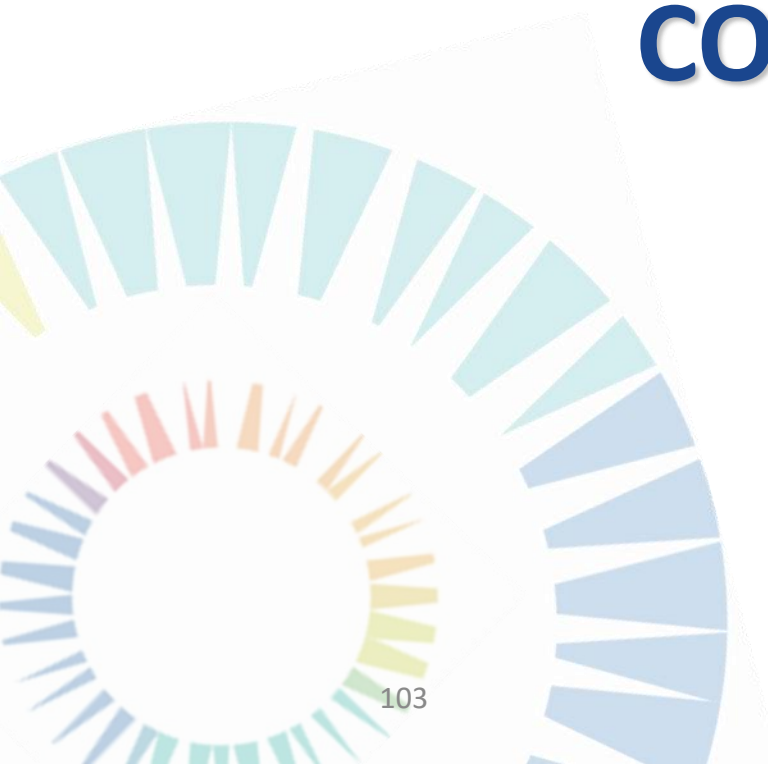
GROUPEMENT INTERREGIONAL  
DE RECHERCHE CLINIQUE  
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST  
OUTRE-MER  
HOSPITALIER



**-6-**

# **CONCLUSION**



# 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