

Collection dirigée
par Dr A. Charon et Dr N. Meton

FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY

LA MARTINGALE*

EDN



LCA

LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Méthode de biomédecine quantitative
pour réussir l'épreuve de LCA

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
MÉDECINE

Coordination de **JOSIANE WARSZAWSKI** et **ALEXANDRA ROUQUETTE**



A DÉFINITION DES OBJECTIFS EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET RECHERCHE CLINIQUE

J. Warszawski, A. Rouquette

Une étude en épidémiologie ou en recherche clinique a pour origine une ou plusieurs questions que se pose un chercheur, un clinicien, ou d'une manière plus générale un ou plusieurs acteurs de santé publique, en l'absence de réponse satisfaisante compte tenu des informations disponibles (dans la littérature scientifique ou autre). L'objectif de l'étude est donc de répondre à cette (ces) question(s). La mise en œuvre d'une étude (impliquant du temps, des moyens financiers et humains, et de l'énergie) ne sera justifiée qu'après une revue approfondie de la littérature et une synthèse des données existantes afin :

- de **justifier** et de **définir précisément le ou les objectifs** de cette nouvelle étude,
- et de **concevoir au mieux la méthodologie à mettre en œuvre**.

La définition du ou des objectifs est une **étape cruciale** qui va guider le chercheur tout au long de l'élaboration du protocole de son étude. **En LCA, identifier précisément le ou les objectifs de l'étude** permet de juger de l'adéquation des méthodes utilisées pour l'atteindre, et donc d'identifier notamment les biais potentiels et le manque de puissance éventuel concernant les résultats présentés.

Ci-dessous sont décrites les 4 étapes essentielles à la définition d'un objectif.

I - Préciser la question posée

Il s'agit de définir précisément :

- **Le ou les critères de jugement (« outcome »)**, noté ici « M » (comme maladie), mais qui correspond, par extension, à un critère médical (maladie, symptôme, réponse attendue à un traitement, décès, paramètre biologique...), comportemental, environnemental, en lien avec la santé.
- **Le ou les facteurs d'exposition éventuels, notés ici « E »** (= exposition)
 - E est appelé **facteur de risque** si le niveau de E pour chaque sujet est recueilli mais non attribué de manière expérimentale dans le cadre de l'étude,
 - E est appelé **intervention expérimentale** si le niveau ou la catégorie de E est attribué pour chaque sujet à titre expérimental dans le cadre de l'étude, ce qui n'est possible le plus souvent que pour des stratégies de prise en charge médicale ou préventive.
- **La population cible de l'étude, notée « P »** : celle à laquelle on souhaiterait **appliquer les résultats** (qui, quand, où dans l'idéal)
 - NB : à distinguer de la **population source** qui est celle à laquelle on a accès pour réaliser en pratique l'étude, en définissant de manière précise les critères d'éligibilité, d'inclusion et de non-inclusion, **notés « S »** comme sujet (qui, quand, où en pratique).

Dans cette notation, M et E peuvent être des critères quantitatifs ou qualitatifs comportant au moins 2 catégories.

Exemple : Evaluer l'efficacité du bisoprolol par rapport à un placebo sur la mortalité toute cause dans l'insuffisance cardiaque en Europe : M est la mortalité (à partir d'un critère binaire : décès/ vivant) / E

est l'exposition qui est ici une intervention expérimentale (critère binaire : E+=bisoprolol, E- = placebo), P est la population cible (patients atteints d'insuffisance cardiaque en Europe).

L'acronyme **PECO** est largement utilisé pour se rappeler de ces éléments essentiels à préciser lors de la formulation d'un objectif :

Population (=P) / intervention **E**xpérimentale ou **E**xposition / **C**ontrol, comparateur ou comparaison à... / **O**utcome, critères de jugement

Avec la notation PECO : P (patients atteints d'insuffisance cardiaque en Europe) / E=E+=bisoprolol / C= E- =Placebo / O =M+=Mortalité toute cause



- Il existe **toujours au moins un critère de jugement M**
- Lorsque les objectifs sont exclusivement **descriptifs**, il n'y a **pas d'exposition**
- La population source doit dans l'idéal être **aussi proche que possible** de la population cible

II - Préciser l'approche observationnelle ou expérimentale

Dans une approche **observationnelle** : on ne modifie pas la nature et le niveau des facteurs E auxquels sont soumis les sujets inclus dans l'étude

Exemple : comparer la tolérance rénale par le niveau de créatininémie (M = critère quantitatif) de quatre traitements anti-VIH (E à 4 catégories dont l'un des traitements est pris comme catégorie de référence) prescrits par les médecins dans leurs pratiques habituelles de soins chez les patients porteurs de l'infection à VIH (P).

Dans une approche **expérimentale** : les **sujets sont soumis** à une **intervention expérimentale E** qui n'aurait pas eu lieu, ou pas dans les mêmes conditions ou pas au même moment, s'ils n'étaient pas inclus dans l'étude (pas toujours faisable, pas toujours éthique).

Exemple : évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement anti-VIH (E+) administré dans le cadre d'une étude expérimentale, par rapport au traitement de référence (E-), en termes de diminution des complications rénales (M) chez les patients porteurs de l'infection à VIH (P).



Il ne faut pas confondre « expérimentale » et « interventionnelle »

- **Toutes les études expérimentales sont interventionnelles**, mais il existe des études interventionnelles qui ne sont pas expérimentales
- La définition d'étude interventionnelle relève d'un cadre réglementaire plus large : certaines études observationnelles peuvent être interventionnelles si on doit utiliser **spécifiquement pour l'étude** certaines méthodes de recueil de données que les participants n'auraient pas eu systématiquement en dehors de l'étude, ou modifier leur calendrier de suivi médical par exemple.... Dans ce cas l'étude pourra être qualifiée d'interventionnelle (**sans qu'elle soit expérimentale car il n'y a pas de modification de la nature ou des niveaux de E**).

III - Préciser l'unité de recueil (= d'analyse)

Une étude effectuée sur données **individuelles** consiste à collecter ou mesurer, **pour chaque sujet inclus dans l'étude**, le niveau ou le statut de chaque critère de jugement **M** et d'exposition **E**.

Exemple : pour étudier le lien entre risque d'accident cardio-vasculaire M et consommation d'alcool E, une étude sur données individuelles collecte pour chaque sujet sa consommation d'alcool d'une part, et la survenue ou non chez ce sujet d'accident cardio-vasculaire d'autre part, dont les modalités et la temporalité de la collecte dépendent du type d'étude (voir plus loin).

Une étude sur données **groupées (=agrégées)** repose sur l'utilisation de **plusieurs sources données car on ne connaît pas dans la même étude le statut individuel de M (et/ou de E)**. C'est le cas lorsqu'on estime par exemple *le taux d'incidence*¹ de M+ dans une population (par exemple dans un département ou un pays...) où existe un **système d'enregistrement** qui recense tous les sujets développant l'événement **M+** au fur et à mesure du diagnostic (Ex. registre de cancers, maladies à déclaration obligatoires...). Ce système n'enregistre pas d'information sur les personnes qui ne développent pas l'événement (M-). Pour estimer le taux d'incidence de **M+** à partir des cas enregistrés pendant une période donnée dans cette population, on dispose des données du **recensement** qui fournit l'effectif de la population pendant la période considérée, ce qui permet d'obtenir le dénominateur (cf Partie I.D). Ces taux d'incidence peuvent être comparés entre plusieurs populations ou dans le temps. Lorsqu'on dispose de différents systèmes d'enregistrement permettant d'estimer la fréquence de plusieurs indicateurs **M+** et **E+** dans des groupes de sujets, il est aussi possible de comparer les évolutions conjointes de ces fréquences dans le temps ou dans l'espace.

Exemple : estimer l'évolution du taux d'incidence des cancers standardisé sur l'âge et le sexe en France entre 1990 et 2020 à partir des registres de cancers, comparer ces taux d'incidence entre les différentes régions, étudier la corrélation entre l'évolution de ces taux d'incidence et l'évolution de la consommation de tabac et d'alcool sur la même période...

IV - Préciser l'objectif de l'étude

Il existe quatre grandes classes d'études selon que l'objectif est :

- à visée **descriptive**
- à visée **explicative en situation observationnelle**, souvent appelée étude **analytique**
- expérimental, c'est à dire visant à **démontrer l'effet d'une intervention expérimentale**, i.e. réalisée pour l'étude
- destiné à **évaluer les performances d'une méthode de classement** de M

IV.A - Etudes à visée descriptive

Intérêt : quantifier l'**ampleur** d'un phénomène, étudier ses **variations** géographiques et temporelles, étudier ses variations en fonction d'autres indicateurs caractérisant la même population, générer des hypothèses sur les facteurs susceptibles d'influencer la survenue de ces phénomènes, etc.

Approche : **observationnelle** toujours.

¹ Voir cours sur « mesures descriptives » : le taux d'incidence est une mesure de fréquence de M+

Unité de recueil :

- **données groupées** issues de systèmes de surveillance épidémiologique (systèmes de collecte de données permanentes sur certaines maladies et sur les causes de décès) ou d'autres études plus spécifiques
- **données individuelles** obtenues par une enquête **transversale** au sein de la population ciblée pour l'estimation de prévalence, ou par une enquête de **cohorte** à recrutement transversal initial pour estimer des taux d'incidence.

Indicateurs et principes d'analyse :

- estimer des indicateurs de **fréquence** d'une pathologie ou d'un comportement de santé, comme un **taux d'incidence**, une **prévalence** ou une **distribution** d'une variable à plus de deux catégories, ou des indicateurs de type moyennes ou médianes pour des variables quantitatives
- comparer l'**évolution de ces indicateurs** au cours du temps ou dans l'espace à partir de données groupées sur des périodes ou des zones géographiques (période ou zone géographique = groupe d'individus)
- étudier des **corrélations entre différents indicateurs** caractérisant des groupes de sujets issus de sources de données différentes (étude de corrélation écologique géographique ou temporelle)
- etc.

Principaux types d'étude :

- Etudes de surveillance épidémiologique
- Etudes de corrélations écologiques
- Enquêtes par sondage (enquêtes transversales et enquêtes de cohorte à visée représentative)



- *Les comparaisons des indicateurs de fréquence dans le temps et l'espace appartiennent au champs des études de nature descriptive même si elles font l'objet d'analyses statistiques sophistiquées comportant des tests statistiques. Ces comparaisons ne permettent pas d'identifier des facteurs plus directement associés à des différences temporelles ou spatiales.*
- *Les études de corrélation écologique entre deux indicateurs, malgré leur terminologie, sont habituellement considérées comme des études descriptives et non analytiques, car ces corrélations portent sur des indicateurs qui caractérisent des populations (données groupées) et non des individus. Elles présentent ainsi des limites importantes pour interpréter cette relation. En effet, il peut arriver que la fréquence de M+ dans un pays soit d'autant plus élevée que la fréquence de E+ y est plus élevée, alors que le risque d'être M+ est le même chez les habitants E+ et les habitants E-. Dans cette situation, la corrélation au niveau des groupes reflète l'influence d'un autre facteur impossible à prendre en compte : c'est ce qu'on appelle un « biais écologique ». Les études de corrélation écologique restent néanmoins très utiles pour générer ou de renforcer des hypothèses justifiant de mener des études sur échantillon d'individus.*

IV.B - Etudes à visée explicative (études analytiques)

Intérêt : rechercher un ou plusieurs facteurs **E** susceptibles de **modifier le niveau** de **M** ou de **favoriser le risque ou le délai de survenue** de **M+** si le critère est binaire.

L'exposition **E** est appelée **facteur de risque** d'une manière générique mais selon la nature de M, E peut être :

- une **étiologie** d'une maladie (M)

- un **facteur pronostique** de l'évolution défavorable (M) d'une pathologie
- un **déterminant** de comportement (M) connu pour augmenter le risque d'une maladie,
- un **facteur socio-économique** structurel susceptible de favoriser des pratiques de soins non optimales (M)
- etc.

Approche : **observationnelle** toujours.

Unité de recueil : données **individuelles** obtenues dans le cadre d'enquêtes de **cohorte**, d'enquêtes **cas-témoins**, ou d'enquêtes **transversales**

Indicateurs et principes d'analyse : Ces études **reposent obligatoirement sur des comparaisons de groupes de sujets** (M+/M- ou E+/E- selon le schéma d'étude), et consistent à :

- tester **l'association statistique** entre un ou plusieurs facteurs **E** (non attribué(s) à titre expérimental) et le risque de survenue, le délai de survenue ou le changement de niveau d'un critère de jugement **M**
- estimer des **mesures d'association**, comme un odds-ratio, un risque relatif, un hazard ratio, une différence de risque, une différence de moyenne (Cf. Partie I.E)

Principaux types d'étude :

- **Etudes étiologiques**
- **Etudes pronostiques (cf. Partie II.B)**

*Ces études ne permettent pas d'affirmer la nature causale des associations statistiques observées. Un **facteur de risque E** est un **facteur associé statistiquement à M**. C'est pourquoi on peut parler de **facteur de risque** même si on le présente sous forme de **facteur protecteur**, car le sens dépend de la catégorie de référence choisie : il suffit d'inverser le codage de E pour inverser la mesure de l'association (ou en changer le signe). **Dans tous les cas, déterminer un facteur de risque (ou son miroir appelé facteur protecteur) revient à mettre en évidence une association statistique dont on donne le sens, mais qui ne préjuge pas de la nature causale ou non de cette relation.***



IV.C - Etudes expérimentales

Intérêt : démontrer **l'effet** (positif ou négatif) d'une intervention expérimentale **E** réalisée pour l'étude (= situation expérimentale) sur un critère de jugement **M** (état de santé, comportement, qualité de vie...)

Approche : **expérimentale** toujours

Unité de recueil :

- données **individuelles** si l'intervention expérimentale est menée à l'échelle individuelle
- données **groupées** si l'intervention expérimentale est menée à l'échelle populationnelle (plus rare)

Indicateurs et principes d'analyse : ces études **reposent obligatoirement sur la comparaison des sujets**

- ✓ **soumis (E+) et non soumis (E-)** à une intervention expérimentale, ou soumis à deux modalités différentes d'une intervention
- ✓ **appartenant à des populations ayant reçu (E+) ou non (E-) une intervention expérimentale, ou deux modalités différentes** d'une intervention.
- ✓ **avant et après** une intervention expérimentale E+ (sans groupe contrôle)

Dans les deux premiers cas, si les modalités E+/E- sont attribuées par tirage au sort, il s'agit d'un essai randomisé individuel, ou en cluster.

L'analyse consistera à :

- tester l'**association statistique** entre l'intervention expérimentale (**E**) et un événement (**M**) qu'elle vise à modifier.
- estimer des **mesures d'association** entre l'intervention expérimentale (**E**) et un événement (**M**) qu'elle vise à modifier.

Principaux types d'étude :

- **Essais randomisés thérapeutiques (cf. partie II.E), de stratégies diagnostiques, préventives, etc**
- **Essais randomisés de prévention en population (cf. partie II.F)**
- **Etudes quasi-expérimentales** dans laquelle l'intervention expérimentale n'est pas attribuée par tirage au sort, avec ou sans groupe contrôle, mesurant les effets **avant et après** une intervention expérimentale en population (**enquêtes transversales répétées**) ou dans un échantillon (**enquête de cohorte**), ou comparant les effets **ici-ailleurs** d'une intervention expérimentale menée ou non dans différentes zones géographiques.



- *Les essais randomisés contrôlés correctement menés **sont les seules études permettant de conclure à la nature causale d'une association mise en évidence** entre l'intervention expérimentale E et le critère de jugement principal M.*
- *Le schéma de l'essai randomisé s'applique classiquement à l'évaluation de l'effet d'une stratégie thérapeutique, préventive ou diagnostique administrée au niveau **individuel** (en recherche clinique). Il peut s'appliquer à l'évaluation d'une intervention de santé publique à l'échelle **populationnelle** (comme une campagne de promotion active de vaccination par exemple) : on attribue par tirage au sort les régions qui recevront ou non cette campagne de promotion pour comparer ensuite la proportion de sujets vaccinés (M+) entre les régions ayant reçu ou non l'intervention expérimentale.*
- *L'évaluation de l'effet d'une stratégie thérapeutique E sur le pronostic d'une maladie M, par exemple, dans le cadre d'une enquête observationnelle sur données individuelles, est une étude analytique à visée explicative : le fait d'avoir reçu ou non un traitement E+ dans le cadre du suivi médical est recueilli pour chaque patient : le traitement n'a pas été attribué pour l'étude. Les conclusions ne **permettront pas de démontrer** l'effet positif éventuel.*

IV.C - Etudes visant à évaluer les performances d'une méthode de diagnostic ou de dépistage (méthode de classement)

Intérêt : Evaluation des **performances** d'un test **T** pour le diagnostic ou le dépistage de **M** permettant classer correctement en M+ et M- par rapport à la **méthode de référence**, ou **en comparant plusieurs méthodes diagnostiques** entre elles.

Ce type d'étude s'applique plus généralement à l'évaluation des performances d'une méthode de classement d'un événement ou d'une caractéristique (par exemple les performances d'un questionnaire standardisé pour classer le plus correctement possible la consommation de tabac actuelle ou passée des participants à une étude). D'une manière générale, une méthode est d'autant plus « performante » qu'elle minimise le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Approche : **observationnelle**, toujours ; le plus souvent interventionnelle (mais jamais expérimentale)

Unité de recueil : données **individuelles** toujours, dans le cadre d'une enquête **transversale +/- suivi longitudinal** avec au minimum une méthode de référence M et une méthode évaluée T, ou plusieurs méthodes T à comparer

Indicateurs et principes d'analyse :

- Evaluation des **performances diagnostiques** d'une méthode à évaluer par rapport à une méthode référence (référence standard) : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives, rapports de vraisemblance, aire sous la courbe ROC
- Comparaison de plusieurs méthodes entre elles

Principaux types d'étude :

→ **Etudes diagnostiques (cf. partie II.C)**



- *Dans ce type d'étude, il n'y a **pas d'exposition** (la ou les méthodes T à évaluer ne sont pas des expositions). Ce type d'étude n'est donc jamais expérimental.*
- *En revanche, ce type d'étude est le plus souvent interventionnel (sur le plan réglementaire) car chaque participant est soumis pour l'étude à la méthode de référence ET à la méthode à évaluer, ce qui est rarement le cas dans la pratique de routine.*
- *Ces études dites diagnostiques ne doivent pas être confondues avec des études (expérimentales ou analytiques) visant à évaluer l'efficacité d'une nouvelle démarche diagnostique (= E) d'une maladie sur son pronostic (=M) par exemple*
- *L'enquête **transversale** est le schéma classique des études diagnostiques. Mais une période de suivi longitudinal peut être nécessaire pour collecter le classement correct de M en différé (par exemple attendre le décès pour l'autopsie).*

