

Méthodologie en recherche biomédicale : les études observationnelles

Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

Equipe d'Accueil 4275 "Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en
santé", Université de Nantes

Odontologie - Cours #3



Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

1. Principes transversaux à toutes les études

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

1. Principes transversaux à toutes les études

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- L'objectif principal :
 - Il doit être précis et limité à une seule question.
 - Il guide toute la structuration de l'étude.
 - Pour ce cours : lien entre un traitement et un événement (ex : diminution de l'inflammation des gencives).
- Les objectifs secondaires :
 - Leur nombre doit être limité.
 - L'étude doit pouvoir y répondre correctement, même si elle n'est pas conçue dans ce sens.

- **La population cible :**

→ Population qui nous intéresse, celle qui est concernée par les résultats de l'enquête.

Ex : Tous les patients suivis pour une inflammation des gencives.

- **La population source :**

→ Population pour laquelle on peut observer les patients.

→ Elle est incluse dans la population cible.

Ex : Tous les patients majeurs suivis pour une inflammation des gencives en Europe.

- **La population étudiée :**

→ Un faux ami : il s'agit le plus souvent de l'échantillon.

→ Un échantillon observable contrairement à une population (voir section fluctuation d'échantillonnage).

Ex : 100 patients majeurs suivis dans deux services hospitaliers (Madrid et Bruxelles).

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

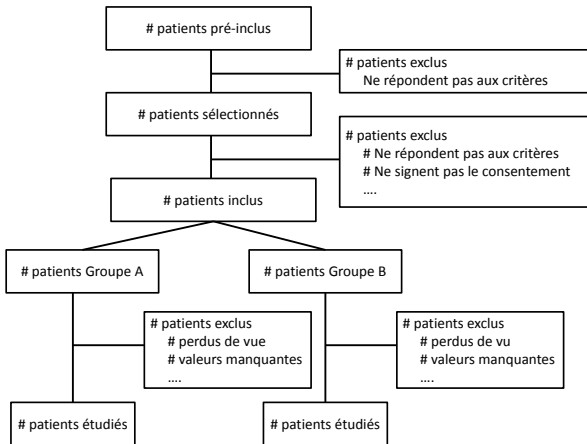
Références

- Représentativité de la pratique quotidienne.
 - Critères correspondants à la **maladie** étudiée.
 - Détails des formes cliniques et examens complémentaires.
- Connaissance du produit lui-même.
 - Critères propres aux **patients** pour obtenir un échantillon homogène.
 - Age moyen, plutôt des hommes, pas d'autres comorbidités, pas de troubles psychiatriques...
 - Consentement obligatoire.
 - Si essai expérimental : respect de la **clause d'ambivalence** *.
- Equilibre souvent difficile à définir entre l'étude de l'efficacité pratique ou théorique.

*. Un patient peut recevoir n'importe quel traitement indifféremment

Schéma de l'étude (flow-chart)

- Représentation graphique sous forme d'une figure ou d'un tableau du déroulement de l'étude.



- Il s'agit de mesures d'efficacité ou de tolérance.
- Souvent discutés et discutables. Contraintes :
 - Consensus au sein des experts.
 - Disponibles pour tous les patients.
 - Etre éthiques.
 - Etre spécifiques (ne détectent pas à tort de fausses améliorations) et sensibles (ne détectent pas à tort de fausses aggravations).
 - Etre reproductibles (fidélité des résultats).
 - Etre évaluable objectivement (même pour les critères subjectifs).
- Directes ou indirectes.
- Eviter à la tentation de multiplier ces critères même si une maladie ne se résume pas à un symptôme.
- Attention aux critères dits "composites".
- En concordance avec les objectifs :
 - Critères de jugement principal et secondaires.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

- Toute mesure est sujette à l'erreur.
- Deux types d'erreur.
 - L'erreur aléatoire (**manque de précision**).
 - L'erreur systématique (**biais**).
- La planification des études permet d'améliorer :
 - **la précision** (absence d'erreur aléatoire)
 - et **la validité** (absence de biais).

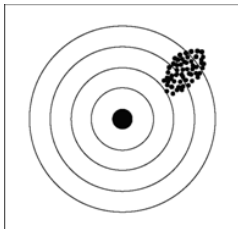
Principes
transversaux à
toutes les études

Études
observationnelles

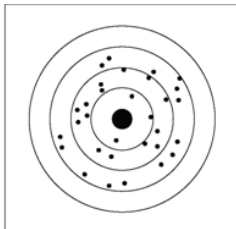
Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

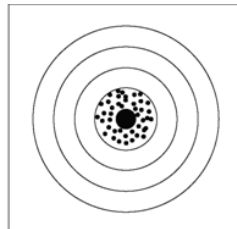
Précis mais non valide



Valide mais non précis



Valide et précis



Source : Babbie, 1992.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

- Une meilleure représentativité.
- Des capacités d'inclusion plus importantes.
- Une obligation d'une standardisation des procédures
 - Critères de jugement et d'inclusion
 - Mesures des critères de jugement et d'inclusion
 - Collecte des données
 - Définition des traitements
 - ...
- Elles s'opposent aux études mono-centriques.

Problème

Attention à l'effet centre.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

1. Principes transversaux à toutes les études

2. Etudes observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

1. Principes transversaux à toutes les études

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

- Sujets suivis au cours du temps.
- **Etude de l'incidence d'un événement.** Ex :
 - Décès du patient.
 - Récidive d'une maladie.
 - Guérison d'une maladie.
- Patients indemnes de l'événement à l'origine. Ex :
 - Patients en vie.
 - Patients en rémission.
 - Patients malades.
- Groupes initialement définis en fonction du traitement (ou d'autres facteurs d'exposition).
- On parle aussi d'**enquêtes exposés/non exposés.**
- Deux types de collecte des données.
 - **Cohortes prospectives** (+++).
 - **Cohortes historiques.**

- Les cohortes permettent d'évaluer les **cas incidents** : ils sont déjà inclus au moment où ils déclarent l'événement.
- **Taux d'incidence** : mesure de la rapidité de survenue de la maladie.

$$TI = \frac{\# \text{ de nouveaux cas pendant la période}}{\# \text{ total de patients}}$$

- **Taux de densité** : mesure de la rapidité de survenue de la maladie en tenant compte du temps d'exposition des patients.

$$TD = \frac{\# \text{ de nouveaux cas pendant la période}}{\# \text{ patients} \times \text{ temps d'exposition}}$$

- Comparaison selon le traitement (A versus B)
- Calcul des taux d'incidence dans chaque groupe, TI_A et TI_B .
- Rapport des taux d'incidences (**Hazard Ratio, HR**) :

$$RR_{A/B} = TI_A / TI_B$$

- Les patients avec le traitement A ont RR fois plus de risque de déclarer l'événement que les patients avec le traitement B.
- Interprétations :
 - Si $RR_{A/B} = 1$: pas d'association.
 - Si $RR_{A/B} > 1$: risque plus fort chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.
 - Si $RR_{A/B} < 1$: risque plus faible chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

- Calcul possible des incidences.
- Respect de l'histoire naturelle de la maladie :

Exposition → Événement.

- Permet l'étude de traitements ou de facteurs d'exposition rares.
- Permet d'apprécier la relation dose-effet

Principes
transversaux à
toutes les études

Études
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

- Pas de **comparabilité des groupes** (pas de randomisation)
- **Biais d'indication** : le traitement est prescrit en fonction de l'état de santé.
- **Biais de confusion** : les groupes que l'on compare sont différents sur d'autres paramètres que le traitement d'intérêt.
- Suivi long et coûteux lorsque le temps de survenu de l'événement est important.
- Perdus de vue.
- Étude des maladies rares.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

1. Principes transversaux à toutes les études

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Principes
transversaux à
toutes les études

Études
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- Sélection des sujets selon l'événement.
 - Le plus souvent **malade/non malade**.
- Sélection des cas :
 - Représentatifs des malades.
- Sélection des témoins :
 - Comparables aux cas.
 - Appariement possible (sexe, âge, autres facteurs de risque).
- **Collecte rétrospective** du traitement ou de facteurs d'exposition.

- Il s'agit du **rapport des côtes** au sens des parieurs :

$$RC_{A/B} = \frac{\# \text{ de cas avec A} \times \# \text{ de témoins avec B}}{\# \text{ de cas avec B} \times \# \text{ de témoins avec A}}$$

- Interprétations :
 - Si $RC_{A/B} = 1$: pas d'association.
 - Si $RC_{A/B} > 1$: risque plus fort chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.
 - Si $RC_{A/B} < 1$: risque plus faible chez les patients recevant A par rapport aux patients recevant B.
- En anglais : **Odds-Ratio (OR)**.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- Etude des maladies rares.
- Tailles des échantillons limitées.
- Evite les problèmes liés aux suivis des patients
 - coûts,
 - perdus de vue,
 - ...

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- Collecte rétrospective de l'exposition : biais de mémorisation.
- Pas de mesure directe du lien entre l'exposition et l'événement.
- Comparabilité difficile des cas et des témoins.
- Représentativité de l'échantillon.
 - La prévalence dépend de l'investigateur.

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes
Cas-témoins
Transversales

Références

1. Principes transversaux à toutes les études

2. Etudes observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- Sélection des sujets indépendamment de l'événement et de l'exposition.
- Mesure simultanée de l'exposition et de l'événement.
- Photo ponctuelle d'une population.
- Avantages :
 - Rapides et peu coûteuses.
 - Etudes pilotes permettant de récolter quelques informations.
- Inconvénients :
 - Pas de mesure d'incidence.
 - Sélection des patients ayant survécu.
 - Problème des maladies rares.
 - ...

Principes
transversaux à
toutes les études

Etudes
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- Défaut de comparabilité des groupes de traitement.
- Traitements les plus actifs proposés aux patients les plus atteints.
Ex : Cohorte VIH : Les patients sous trithérapie sont plus à risque de présenter des infections opportunistes.
- Nécessité de contrôler l'administration du traitement.

→ Essai cliniques interventionnels / études expérimentales

Principes
transversaux à
toutes les études

Études
observationnelles

Cohortes

Cas-témoins

Transversales

Références

- G. Bouvenot, Muriel Vray. Essais Cliniques - Théorie, pratique et critique. 2nde édition. Médecine-Science Flammarion. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. 1996.
- A. Laplanche, C. Com-Nougué, R. Flamant. Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Médecine-Science Flammarion. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. 1996.
- J. Bouyer et al. Epidémiologie - Principes et méthodes quantitatives. Les éditions INSERM. 1995.