



## **DIPLOME UNIVERSITAIRE**

# **ENSEIGNEMENT DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE CLINIQUE**

**Coordonnateurs :  
Pr PIERRE DUHAUT, Amiens, France**

**ANNEE 2019-2020**

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>IDENTIFICATION DES BESOINS. POPULATION CIBLEE PAR L'ENSEIGNEMENT. REFERENTIEL .....</b>	<b>5</b>
<b>PROGRAMME RESUME (REFERENTIEL).....</b>	<b>8</b>
I- NOSOLOGIE MEDICALE : .....	8
II- ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE, OU DES CAUSES, D'UNE MALADIE : .....	10
II.1- <i>Les cas rapportés</i> : .....	10
II.2- <i>Les séries de cas</i> : .....	10
II.3- <i>Les études écologiques</i> : .....	11
II.4- <i>Les études de prévalence</i> : .....	11
II.5- <i>Les études cas-témoins</i> : .....	12
II.6- <i>Les études de cohorte</i> : .....	13
II.7- <i>Synthèse</i> : .....	13
III- ETABLIR LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE : .....	14
IV- ETABLIR LE TRAITEMENT D'UNE MALADIE : .....	15
IV.1- <i>L'étude de référence</i> : .....	15
IV.2- <i>Les méta-analyses</i> : .....	16
IV.3- <i>Les arbres de décision</i> : .....	17
V- EVALUER LE PRONOSTIC D'UNE MALADIE : .....	18
<b>MOYENS PEDAGOGIQUES ET ENSEIGNANTS .....</b>	<b>20</b>
I- ENSEIGNANTS : .....	20
II- METHODES PEDAGOGIQUES : .....	20
<b>EVALUATION.....</b>	<b>22</b>
I- L'ENSEIGNEMENT A LYON : .....	22
II- L'EVALUATION DE L'ENSEIGNEMENT A L'ETRANGER : .....	22
<b>DES CHIFFRES ET DES LETTRES... OU REFLEXIONS GENERALES SUR LE CONTENU DE L'ENSEIGNEMENT .....</b>	<b>23</b>
<b>ANNEXE 1 : OBJECTIFS .....</b>	<b>27</b>
LES GRANDS TYPES D'ETUDE CLINIQUE : .....	27
EVALUATION D'UN TEST DIAGNOSTIQUE : .....	28
LES ESSAIS THERAPEUTIQUES : .....	28
ETUDE DU PRONOSTIC : .....	29
LIMITES D'INTERPRETATION D'UNE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE. SYNTHESE : .....	29
<b>ANNEXE 2 : LES ENSEIGNANTS.....</b>	<b>31</b>
<b>ANNEXE 3 : PROGRAMME TYPE D'UN SEMINAIRE INTENSIF .ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>32</b>

## INTRODUCTION

La méthodologie en recherche clinique sous-tendant le mouvement d'épidémiologie clinique, puis de médecine factuelle (ou 'evidence-based medicine') a été présentée par ses promoteurs comme une science nouvelle, comme une nouvelle façon d'aborder la médecine clinique, de l'étudier et de la pratiquer. Parallèlement, la méthodologie, de type épidémiologique, a fini par devenir synonyme de recherche clinique. Il convient, avant de poser les bases d'un enseignement de recherche clinique, d'en retracer brièvement les contours.

La recherche clinique bien entendu n'est pas née à la fin du vingtième siècle, et personne ne saurait nier les apports fondamentaux en médecine clinique des grands séméiologistes du siècle dernier : la nosologie actuelle est encore pour sa plus grande part basée sur la description qu'ils ont faite des diverses maladies ou syndromes, et c'est toujours dans ce cadre nosologique que bien souvent s'opère la recherche médicale actuelle, dans ses aspects cliniques ou plus fondamentaux. Il s'agissait de recherche clinique de haut vol basée sur l'observation attentive des patients, et la pérennité de ses résultats en dit encore toute la qualité.

Si l'idée n'est pas nouvelle, la méthodologie, peut-être, l'est-elle ? Les techniques bien sûr ont bénéficié de l'apport des concepts modernes en épidémiologie et en statistiques. Cependant, Jean le Rond D'Alembert au dix-huitième siècle déjà exposait de façon presque visionnaire la méthode d'évaluation la plus adéquate, selon lui, pour apprécier l'impact de la vaccination anti-variolique à la fois sur la population et sur l'individu en tenant compte de la variation naturelle du risque de décès, et du risque de contracter la variole en fonction de l'âge <sup>1,2</sup>. Ce type de raisonnement représente la base même du courant de l'évidence based medicine, que nous ne distinguerons pas du courant d'épidémiologie clinique qui l'a immédiatement précédé tant les deux concepts sont superposables tant sur le fond que sur les méthodes employées.

Ni la recherche clinique, ni ses outils, ne sont finalement très nouveaux, et l'on s'étonne presque de la passion actuelle engendrée par leur redécouverte. Ce mouvement relève plutôt, après des années de progrès importants dans les sciences fondamentales, de professionnalisation de la recherche et de séparation des métiers, d'un retour aux sources du siècle dernier, lorsque clinicien et chercheur ne faisaient qu'un, passaient de la salle d'hôpital au laboratoire, et essayaient, dans l'une ou l'autre fonction, d'observer au mieux et de la façon la plus précise possible le phénomène pathologique.

Retour à la tradition, donc... très certainement. Tout retour cependant peut être novateur, du moins dans les sujets abordés, et dans le développement d'outils basés sur des concepts plus anciens. Le but de ce séminaire de premier niveau est d'apporter les bases de certaines méthodes en les illustrant de situations cliniques couramment rencontrées par les médecins praticiens : le contact avec les patients, avec leur maladie, engendre les questions médicales fondamentales :

Quelle est, quelles sont, les causes de la maladie ?

Comment arriver à diagnostiquer au mieux la maladie ?

Comment arriver à la traiter au mieux ?

Comment arriver à en cerner au mieux l'évolution, et, partant, comment la traiter au mieux en fonction de l'évolution prévisible ?

Il n'existe pas de méthode universelle permettant de répondre à l'ensemble de ces questions, et il est difficile de ne pas voir un continuum entre la recherche la plus fondamentale et la recherche la plus appliquée : si toute recherche fondamentale ne conduit pas toujours à des applications pratiques rapidement reconnues, toute recherche appliquée s'appuie sur les acquis préalable de la recherche fondamentale, et l'on ne pourrait doser le cholestérol comme facteur de risque des maladies cardio-vasculaires s'il n'avait été pas reconnu, puis synthétisé, une molécule dont le rôle au départ restait mystérieux.

Nous appellerons recherche clinique dans ce mémoire, la recherche directement appliquée aux besoins du patients. Nous n'en développerons que les aspects en relation avec les méthodes d'épidémiologie clinique, sachant que ces méthodes à elles seules souvent ne suffisent pas à établir un fait et qu'une preuve, souvent, ne s'apporte avec une certitude acceptable que par la conjonction de plusieurs voies de recherche, biologiques au sens large du terme, cliniques, épidémiologiques... Nous aborderons après l'exposé des méthodes, les difficultés d'interprétation et ferons un rapide survol des questions épistémologiques soulevées par l'emploi de ces méthodes lors de l'élaboration d'un travail, et lors de l'application clinique des résultats obtenus : l'apparence de rigueur ne suffit pas à certifier la réalité d'une observation. Certaines analyses peuvent paraître personnelles, et de fait ne sont pas partagées par l'ensemble des méthodologistes. Quelques rares voix cependant se font entendre <sup>3</sup>. La méthodologie de recherche clinique est un outil d'appréhension du vivant qui présente, comme les autres outils, des forces et des faiblesses : l'appréciation de celles-ci n'est plus affaire de méthode à proprement parler, mais dépend de la distance entre ce que peut offrir la méthode et ce que l'on veut lui faire faire.

## IDENTIFICATION DES BESOINS. POPULATION CIBLEE PAR L'ENSEIGNEMENT. REFERENTIEL

Il est intéressant de constater que les méthodes de recherche clinique n'ont pas été utilisées pour identifier avec précision les besoins de leurs utilisateurs potentiels : il n'existe pas d'audit mesurant les besoins des médecins praticiens en termes de connaissances des méthodes employées par l'épidémiologie clinique ou l'évidence based medicine. Ces besoins, par contre, ont été soulignés par nombre d'éditoriaux ou de revues générales : le manque d'études documentées, et l'abondance des articles généraux est un des paradoxes d'un courant allant à l'encontre de la médecine dite... d'opinion. Le milieu universitaire, notamment, n'a pas cherché à connaître les besoins précis de ses acteurs et a assumé que vraisemblablement, tout était à apporter ou à enseigner.

L'attitude des généralistes anglais vis-à-vis de la médecine factuelle a cependant été explorée : la majorité d'entre eux considère l'évolution vers une médecine basée sur des faits mesurés comme positive et en comprend les concepts. Seule une minorité (moins de 20% seulement) a accès à des bases de données bibliographiques lui permettant d'acquérir les connaissances développées à partir d'études cliniques. La majorité d'entre eux n'a pas le temps de les utiliser, et pense que l'établissement de recommandations à partir des études effectuées représenterait le meilleur moyen de promouvoir la médecine factuelle dans leur pratique clinique<sup>4</sup>. Il est possible que l'opinion des généralistes de la région du Wessex reflète celle de la majorité de leurs collègues européens. La recherche en médecine générale, cependant, ne pourra être efficacement menée que si les généralistes eux-mêmes peuvent participer à la construction de protocoles, en identifient les biais, en interprètent les résultats en fonction de leur propre pratique clinique : il peut donc sembler important qu'un enseignement de méthodologie en recherche clinique puisse tout au moins être proposé aux généralistes<sup>5</sup>, et que les étudiants se destinant à la médecine générale puisse y être exposé durant leur cursus universitaire.

Les besoins en milieu spécialisé libéral et en milieu hospitalier n'ont pas été mesurés, et l'on doit se contenter d'une appréciation basée sur l'expérience quotidienne : l'empirisme remplace l'évaluation. Il semblent cependant que les méthodologistes soient plus souvent consultés que par le passé, et ceci dès le stade de la construction d'une étude ; que les enseignements offerts ne souffrent pas de manque de candidatures ; que les internes, au moment de leur thèse, soient particulièrement conscients des défauts de méthode et chercheront souvent le conseil leur permettant d'y remédier dans la mesure du possible ; qu'enfin de plus en plus de cliniciens ressentent le besoin, dans leur pratique quotidienne, d'être capables de lire, de comprendre et, le cas échéant, de critiquer les comptes-rendus des grandes études cliniques dont les conclusions sont rapidement rapportées par les médias et mises à disposition du grand public. Les médecins seniors des hôpitaux universitaires apprécient le plus les revues médicales axés sur la médecine factuelle, suivis par les internes, et en dernier lieu seulement par les étudiants<sup>6</sup> alors que c'est chez les étudiants de deuxième cycle que l'acquisition de notions de médecine factuelle est associée à l'amélioration optimale du niveau de connaissances médicales en général<sup>7</sup>. Les journaux médicaux non biologiques à facteur d'impact les plus élevés sont aussi ceux qui publient le plus de travaux utilisant les méthodes de la médecine factuelle, et dont les résultats sont directement utiles au patient<sup>8</sup>. Enfin, plusieurs études ont montré que l'enseignement de la méthodologie de recherche clinique ou des résultats d'études empruntant ces méthodes modifiait les habitudes de pratique

clinique, et ce dans différentes cultures : au Canada <sup>9</sup>, aux Etats-Unis <sup>10</sup>, en Australie <sup>11</sup>, mais aussi en Italie <sup>12</sup> ou en France <sup>13</sup>. Pour toutes ces raisons, l'enseignement des méthodes de recherche clinique aux médecins praticiens, mais aussi aux étudiants en médecine, semble se justifier à l'heure actuelle.

Le programme que nous proposons dans ce travail s'adresse en priorité aux médecins praticiens, porteurs d'une certaine expérience clinique et conscients des incertitudes quotidiennes relatives à l'établissement d'un diagnostic, dans le choix d'une stratégie d'examen complémentaires, dans la proposition d'une thérapeutique. Son but n'est pas forcément de lever l'incertitude, car ça n'est pas toujours (pas souvent ?) possible, mais plutôt d'apporter au médecin les éléments qui lui permettront de conforter son choix ou sa décision par les arguments les plus solides possibles.

En l'absence d'enquête précise des besoins, le contenu de ce programme a été élaboré sur différentes bases : l'expérience des enseignants qui les premiers, ont instauré un enseignement de méthodologie de recherche clinique dans leur université a été d'un grand apport, et leurs ouvrages constituent l'ossature du référentiel que nous avons utilisé. Il convient de citer, pour l'exposé des notions de base, Charles Hennekens, professeur à la faculté de médecine de Harvard <sup>14</sup>, Stephen Hulley et Steven Cummings, professeurs à l'université de Californie à San Francisco <sup>15</sup>, Robert et Suzanne Fletcher, professeurs à l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill, puis à la faculté de médecine de Harvard <sup>16</sup> et David Sackett, professeur à l'université MacMaster <sup>17</sup>. La lecture de Kenneth Rothman (Université du Massachusetts, Worcester) a été particulièrement utile pour la compréhension et l'enseignement de concepts plus avancés <sup>18</sup>, celle de David Kleinbaum (Université de Caroline du Nord à Chapel Hill) <sup>19</sup>, pour la compréhension des méthodes d'analyse, et celle de James Schlesselman (Université de Bethesda, Maryland), pour une meilleure approche de concepts plus spécialisés et propres à certains types d'études <sup>20</sup>. L'ouvrage collectif du RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone) représente la synthèse française des notions d'épidémiologie clinique, plus particulièrement adaptée aux cursus de nos universités, que nous utilisons dans nos enseignements <sup>21</sup>.

Le contenu actuel enfin a considérablement bénéficié de notre expérience personnelle, acquise lors de la tenue de séminaires intensifs en France ou à l'étranger (Roumanie plus particulièrement) : il a fallu, lors de ces séminaires en petits groupes, répondre à l'attente de participants de diverses spécialités cliniques ou biologiques, et à leurs multiples questions. Certaines études ont pu montrer par ailleurs qu'un enseignement interactif de méthodologie s'avérait plus efficace en terme d'acquisition de connaissances nouvelles et de modification de pratiques cliniques qu'un enseignement passif <sup>22</sup>.

Ceci a progressivement, année après année, amené des modifications de forme et de fond et le feedback des participants a joué un rôle essentiel dans l'évolution de cet enseignement. Le programme que nous proposons est la résultante de ces diverses influences, et appellera, dans l'avenir, une évaluation plus précise non seulement en terme de satisfaction de l'enseigné, mais aussi en terme de retombées pratiques : l'utilisation faite des notions apportées dans la construction de projets effectivement mis en œuvre, et la réalisation d'études acceptées dans des revues avec comité de lecture à facteur d'impact élevé, seront sans doute des éléments clés de cette évaluation.

Il faut reconnaître cependant que peu d'études jusqu'à présent se sont intéressées à la finalité de ce type d'enseignement, et tout particulièrement à ses conséquences sur l'amélioration du pronostic du patient. Ce type d'étude dépasse sans doute le cadre de l'évaluation de

l'enseignement, mais il est difficile de les ignorer dans l'enseignement de méthodes tout entières axées sur l'évaluation, et dont le but hautement proclamé est, justement, l'amélioration de la santé des individus et des populations. Quelques études réalisées laissent entrevoir que ce but serait moins facilement atteint que le but premier de l'enseignement, à savoir l'amélioration des connaissances du praticien et la modification de sa pratique...<sup>23</sup>,<sup>24</sup><sup>25</sup>.

## PROGRAMME RESUME (REFERENTIEL)

Les outils méthodologiques nécessaires à l'étude des facteurs de risque ou des causes d'une maladie, à l'établissement de son diagnostic, à l'évaluation de son pronostic, et au choix de son traitement seront successivement abordés. La notion de nosologie, et les réalités qu'elle recouvre, doit cependant être explorée au préalable.

### I- Nosologie médicale :

Au delà de la notion même de normal et de pathologique, qui varie selon les époques, et au sein d'une même époque, selon les mentalités et les cultures (l'alcoolisme peut être considéré comme une maladie, une déviance, voire comme une délinquance selon les circonstances), les maladies une fois reconnues comme telles sont classées, séparées, en entités que l'on suppose distinctes. L'acte même de classification, cependant, ne confère pas à toutes les maladies un statut d'unicité ou d'originalité équivalent, et les critères utilisés pour isoler une entité pathologique diffèrent selon l'entité considérée. On peut considérer que la classification des maladies repose essentiellement sur quatre grands axes de raisonnement : les maladies peuvent se différencier par :

- a- la reconnaissance de l'agent étiologique
- b- la reconnaissance de la cause immédiate
- c- les particularités épidémiologiques
- d- l'association de symptômes : les syndromes.

La reconnaissance de l'agent, ou des agents étiologiques, représente sans doute le meilleur critère de différenciation d'une maladie, tout particulièrement lorsque l'agent étiologique est spécifique de la maladie décrite : Bacille de Koch et tuberculose, virus HIV et SIDA. Même lorsque l'agent étiologique n'est pas une cause suffisante pour provoquer la maladie, il reste une cause nécessaire et suffit alors à définir la maladie : il n'y a pas de tuberculose sans Bacille de Koch, même si la notion de terrain prédisposant redevient de plus en plus importante avec les progrès de l'immunologie, de la génétique et de l'étude des conditions environnementales favorisantes.

La reconnaissance de la cause immédiate de la maladie permet également, souvent, de définir des contours assez précis. La cause immédiate peut être la perturbation d'un mécanisme physiologique (carence d'insuline, excès ou carence d'hormone thyroïdienne, carence en vitamine B 12...), l'apparition d'une masse anormale, de localisation anormale (cancers...), la perturbation du fonctionnement d'un organe (oblitération d'un vaisseau, foyers épileptogènes...). La ou les causes primitive cependant de la maladie ne seront pas connues, même si des facteurs de risque ont pu être isolés et cela sera déterminant pour le type de recherche à construire : on peut imaginer en effet que la cause immédiate reconnue au trouble constatée (cancérisation de cellules normales par exemple) ne relève que d'un seul facteur, traduise l'expression de plusieurs facteurs agissant concomitamment ou successivement, ne soit que la résultante non spécifique de facteurs très divers, s'exprimant de façon variable selon les hôtes. Le virus d'Epstein-Barr peut ainsi être à l'origine d'une maladie bénigne ou de lymphome malin, mais le même type de lymphome malin sous d'autres latitudes n'est pas associé au virus... Un projet de recherche s'intéressant aux facteurs de risque ou aux causes

potentielles d'une maladie à cause immédiate reconnue se construira donc en tenant compte des diverses possibilités envisageables, de l'existence de facteurs confondants éventuels, et l'adéquation au groupe de cas d'un groupe témoin le cas échéant prend ici toute son importance. En zone de forte endémie virale, la cause virale d'une maladie maligne peut ne pas être reconnue car les témoins pourront être porteurs du virus, sans exprimer la maladie. Dans un tel cas de figure, le virus ne sera pas cause suffisante, mais pourra être cause nécessaire, sur laquelle il sera possible d'agir, de la maladie. L'ignorer du fait de la constitution d'un groupe témoin dans une étude apparemment bien construite traduira en fait l'acquisition de *fausses connaissances à l'aide d'une méthodologie d'apparence rigoureuse*. On peut imaginer que de telles acquisitions actives de fausses connaissances ne soient pas rares, et soient la conséquence de la trop grande réussite du modèle pasteurien dans les maladies infectieuses, et de sa gravure dans nos schémas de pensée : à une maladie, une cause spécifique. Rien ne prouve en fait que les processus physiopathologiques ayant conduit à une lésion identique sur le plan histo-pathologiques, soient similaires chez deux patients différents.

Des particularités épidémiologiques communes ont pu faire classer ensembles des maladies d'aspect différent : la maladie de Horton et la pseudopolyarthrite rhizomélique sont associées dans 40% des cas, ce qui est très nettement supérieur au taux d'association attendu, si l'association n'était liée qu'au hasard. Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélique font ainsi partie du même cadre nosologique. Rien ne permet de dire, cependant, si l'association est liée à un facteur étiologique commun, à l'action de divers facteurs étiologiques sur un terrain, génétique par exemple, commun, à des particularités géographiques ou environnementales que nous ne savons pas apprécier... Le degré d'incertitude, ou de non-connaissance, peut sembler encore plus grand dans ce type de pathologie que dans les maladies définies par une cause immédiate connue, et là encore, les projets de recherche clinique doivent en tenir compte et envisager des hypothèses supplémentaires. Il existe cependant quelque évidence pour qu'un lien existe entre les deux expressions de la pathologie.

Le degré d'incertitude maximale cependant est atteint dans les syndromes : l'association de symptômes peut, ou peut très bien ne pas, correspondre à une entité pathologique précise. Certains syndromes ont vu leur réalité confirmée au cours du temps (le syndrome de Brown-Sequard par exemple, identifié comme tel avant que l'on ne comprenne la nature de la lésion), et ont rejoint les pathologies du premier, deuxième ou troisième groupe. D'autres syndromes ont été complètement démantelés, et plus personne à l'heure actuelle ne diagnostique de chlorose de la jeune fille... un projet de recherche sur un tel sujet n'aurait sans doute pu aboutir à aucune conclusion solide dans l'état des connaissances du 19<sup>ème</sup> siècle, et aurait abouti à la disparition du syndrome plus rapidement sitôt que les notions d'anémie, d'hypothyroïdie, de dépression, de trouble psycho-somatiques, de carences diverses, auraient été intégrées aux connaissances médicales et disponibles à l'investigation sur le plan clinique ou biologique.

Il est fort possible qu'à l'heure actuelle, un certain nombre de syndromes, en pathologie inflammatoire, dermatologique, psychiatrique, voire néoplasique, entrent dans ce cadre incertain : là encore, tout projet de recherche doit en tenir compte, et l'hypothèse d'une hétérogénéité importante du cadre nosologique doit être considérée en premier lieu.

## **II- Etude des facteurs de risque, ou des causes, d'une maladie :**

Il s'agit de la partie la plus classique du cours, et sans doute de celle qui a le plus emprunté aux techniques d'épidémiologie classique. Il s'agit cependant de la partie la plus complexe, car la plus sujette aux biais potentiels, qui seront étudiés en détail : les connaître est indispensable à la bonne construction d'un projet de recherche.

La hiérarchie des différents types d'études sera tout d'abord explicitée :

### ***II.1- Les cas rapportés :***

Ils représentent la forme la plus courante de publication médicales, et semblent être hors du propos de l'épidémiologie clinique : beaucoup de cas rapportés sans doute décrivent des situations cliniques liées au hasard, tout particulièrement lorsque l'auteur est à la recherche d'une présentation ou d'une manifestation rare. Le devenir d'un cas rapporté dans l'histoire de la connaissance médicale est ainsi très incertain, et la plupart seront oubliés (parfois à tort ? mais souvent à raison) après leur publication.

Les cas rapportés toutefois constituent la forme la plus fréquente d'identification d'une nouvelle pathologie, et ne doivent pas être négligés dans une démarche de recherche structurée : la démarche analytique ne peut que suivre une étape descriptive initiale. L'association embolie pulmonaire et prise d'oestro-progestatifs rapportée en 1961 dans le Lancet a été à l'origine des études analytiques nombreuses qui ont permis d'authentifier l'association, d'en mesurer l'incidence, d'en estimer le risque et les co-facteurs, et de proposer en pratique clinique les contre-indications de l'administration d'oestro-progestatifs chez les personnes à risque.

### ***II.2- Les séries de cas :***

Elles aussi restent dans le cadre des études descriptives et peuvent de ce fait sembler hors de propos dans un exposé de méthodes de recherches médicales. Il faut là encore, reconnaître leurs forces et leurs faiblesses : la probabilité d'existence d'une pathologie augmente lorsque plusieurs cas ont été reconnus, et les séries de cas marquent là un avantage très net par rapport aux rapportés. On connaît les développements ultérieurs de la description par Hodgkin en 1832, de 7 patients atteints d'une pathologie ganglionnaire inconnue alors même que la cellule de Sternberg n'a été décrite que 70 ans plus tard. De même, la publication en 1978 par le Center of Disease Control d'Atlanta de 5 cas de pneumocystose chez des sujets jeunes, masculins, sans antécédents particuliers et vivant dans la région de Los Angeles a donné lieu aux avancées les plus rapides sans doute dans l'histoire de la médecine, concernant l'identification d'une maladie nouvelle, la reconnaissance de son agent étiologique, les conditions de sa pathogénicité, et, moins de 20 ans après, l'apparition de thérapeutiques permettant d'en modifier au moins le pronostic immédiat.

Les séries de cas cependant peuvent toujours ne traduire que la vision de leur auteur (le syndrome de Cogan existe-t-il ?), donner lieu à des développements fallacieux sur les multiples variantes cliniques du syndrome, à des regroupements par analogie sans réalité physiopathologique sous-jacente, à de fausses connaissances sur l'existence de tel ou tel facteur de risque, sur l'efficacité de telle ou telle thérapeutique. L'absence de groupe de comparaison rend en effet aléatoire toute tentative de définition précise (ou commence et ou

s'arrête le syndrome ?), d'explication du phénomène, d'interprétation de son évolution sans ou sous traitement, et ceci rend sans doute compte de la variabilité extrême de fréquence des symptômes rencontrée dans les diverses séries de cas d'origine différente. Il est fort probable que le syndrome, pourtant reconnu, ne recouvre pas toujours la même réalité pathologique.

### ***II.3- Les études écologiques :***

Elles doivent être citées car elles constituent l'étape d'entrée dans la démarche analytique. Elles ne font cependant pas partie des études couramment réalisées en pratique clinique, et relèvent plutôt des moyens employés en santé publique. Une étude écologique consiste à mettre en relation, sur des bases purement statistiques et sans relation avec l'individu sain ou malade, un facteur de risque supposé et l'incidence ou la prévalence d'une pathologie donnée dans la population. On peut montrer ainsi que l'incidence du cancer du poumon dans divers pays est proportionnelle au nombre de paquets de cigarettes vendus, que l'incidence des lymphomes semble être proportionnelle à la quantité d'insecticides déversés dans les zones rurales, etc. Il existe, cette fois-ci, un ou des groupes de comparaison, qui sont les zones, les régions ou les pays à incidence ou prévalence plus faible pour la pathologie considérée. L'étude écologique cependant, qui ne met en relation que des taux observés dans diverses populations, ne s'intéresse pas à l'individu : on ne saura pas si le sujet porteur d'un cancer du poumon est justement, le sujet qui aura fumé. Ces études, rapidement réalisées lorsque les registres d'incidence ou de prévalence sont bien tenus, servent donc de génératrice d'hypothèses et ces hypothèses devront être testées ensuite dans des études de structure plus fines.

Sur le plan pédagogique, elle servent à introduire la notion difficile **d'élément confondant**. Il est plus facile de comprendre à partir d'une étude écologique, que le facteur de risque véritable de la maladie, non mesuré, peut faire apparaître comme significative une association effectivement mesurée si le facteur de risque supposé, mesuré, est lié statistiquement au véritable facteur de risque : on montre ainsi facilement que l'incidence du cancer du sein dans divers pays est proportionnelle au nombre de poteaux téléphoniques, ou au nombre de stylos à bille vendus... il serait hasardeux d'en conclure l'influence des champs électro-magnétiques faibles ou de la composition de l'encre sur le processus de cancérisation, et il est plus probable que les facteurs mesurés soient les marqueurs de certaines conditions de vie dont d'autres facteurs, co-présents, favoriseront l'apparition du cancer. Cette notion d'élément confondant, relativement évidente dans le cadre des études écologiques, sera ensuite étendue aux études analytiques basées sur l'individu.

### ***II.4- Les études de prévalence :***

A la frontière de l'analytique et du descriptif, elles sont elles aussi plus souvent utilisées pour des objectifs de santé publique qu'en recherche clinique proprement dite. Mais là encore, il est difficile d'introduire les structures d'études suivantes sans exposer les études de prévalence, l'utilisation qui peut en être faite, et d'explicitier les abus d'utilisation souvent rencontrés dans la littérature. La structure d'une étude de prévalence lui permet de répondre à la question simple de : " Combien y a-t-il de patients atteints de la maladie X, dans telle population, à tel instant ? ". Souvent, l'étude de prévalence posera une double question, et à la première définie ci-haut viendra s'adjoindre une ou plusieurs questions sur l'association possible entre la maladie (présente ou absente) et un facteur de risque (présent ou absent). De fait, l'étude de

prévalence fournit son propre groupe témoin, constitué des sujets interrogés ne présentant pas la maladie. Elle permet donc, au-delà de son caractère purement descriptif, une étude analytique. L'avantage, par rapport à une étude écologique, réside dans le fait que les questions seront posées directement à un individu et que, si l'association existe, elle sera la résultante d'une 'somme' d'associations individuelles effectivement vérifiées : il ne s'agit plus d'une simple juxtaposition de taux. La possibilité d'un élément confondant existe toujours, car plusieurs facteurs peuvent être liés chez un même individu, et mesurer la prévalence de l'un peut être équivalent à mesurer la prévalence de l'autre, et du vrai facteur de risque en particulier : une association biologique, clinique, physiologique, ou une simple co-existence de plusieurs facteurs peut donc faire apparaître, dans des études basées sur l'individu, une association statistiquement significative, mais biologiquement ou physiopathologiquement inopérante, entre un facteur donné et la maladie étudiée au même titre que dans les études écologiques.

De plus, une étude de prévalence mesurant les facteurs de risque en même temps que la maladie déjà apparue, ne peut pas par essence établir une relation temporelle entre l'action du facteur de risque et l'apparition de la maladie. Un facteur de risque particulièrement dangereux peut avoir engendré une maladie d'évolution rapidement fatale, et les patients les plus gravement atteints peuvent avoir disparu avant la réalisation de l'étude de prévalence. Il existe cependant un certain nombre de conditions, rarement rencontrées en pratique clinique, qui permettent à une étude de prévalence d'évaluer un risque relatif de façon fiable : le cours mettra l'accent sur ces conditions et sur la nécessité d'en tenir compte lors de l'élaboration d'une étude, ou lors de la lecture d'un travail publié.

### ***II.5- Les études cas-témoins :***

Proprement analytiques, ce sont les études qui sont le plus accessibles en pratique aux cliniciens. Ce sont aussi les études les plus difficiles à construire et les plus sujettes aux biais, et le cours décrira la construction d'une étude cas-témoins sur l'ossature des biais potentiels : les éviter représentera en effet la partie la plus importante de la conception de l'étude. Une étude cas-témoins est en effet basée sur la juxtaposition arbitraire de deux groupes, l'un de patients, l'autre de sujets sains. Ces deux groupes sont constitués séparément, et, quoiqu'ils doivent être issus de la même population, une différence indépendante de la maladie étudiée peut venir les séparer et les rendre non comparables. De même, le groupe témoin peut être trop proche du groupe des cas, et la différence attendue entre les deux peut ainsi disparaître. La position relative des deux groupes l'un par rapport à l'autre est donc primordiale pour l'exactitude des résultats, et ne peut être, une fois toutes les précautions méthodologiques de choix du groupe des cas et de choix du groupe des témoins prises, que 'devinée', estimée, avant de lancer l'étude : il faut estimer la façon la meilleure de rendre le groupe de cas le plus représentatif possible de l'ensemble des cas, et le groupe de témoins le plus représentatif possible des sujets sains de la population générale. Cette 'estimation' représente la difficulté majeure de ce type d'étude, et est très bien illustrée par la longue histoire des études cas-témoins portant sur l'association entre prise d'oestrogènes post-ménopausiques et survenue de cancer de l'endomètre : plus de 20 études ont été réalisées, cherchant chacune à pallier les biais de la précédente. Les odds ratio trouvés ont varié entre 0,5 et 20, et l'étude prospective de cohorte réalisée devant cette incertitude a mis en évidence un risque relatif de 3... équivalent à l'odds ratio de la première étude cas-témoins effectuée.

Le cours mettra donc l'accent sur toutes les précautions à observer dans la construction ou l'interprétation d'une étude cas-témoins : délicates sur le plan méthodologique, elles sont

cependant les seules réalisables pour des pathologies dont l'incidence rendrait toute étude de cohorte illusoire. La majorité des maladies rencontrées en pratique quotidienne sont suffisamment rares dans la population générale, ou ont une période de latence suffisamment longue, pour d'une étude de cohorte ne puisse pas arriver à inclure un nombre suffisamment important de cas. L'étude cas-témoins, malgré la fragilité de son mécanisme, reste alors le seul recours possible.

Le cours permettra d'expliquer la notion d'odds ratio, d'établir sa relation avec le risque relatif, d'introduire la notion d'intervalle de confiance, et d'étudier à l'aide d'exemples pratiques la notion de biais de sélection, de biais de détection, de biais de mesure, de souvenir, de revenir sur la notion d'élément confondant et d'introduire alors le concept de modificateur d'effet en le différenciant de l'élément confondant. L'expression des résultats en table 2X2 permettra également de montrer qu'à apparence égale, une table 2X2 dans une étude cas-témoins procède d'une signification différente de celle construite dans une étude de cohorte.

### ***II.6- Les études de cohorte :***

Elles représentent les structures les plus fiables pour l'étude des facteurs de risque, et permettent d'établir avec précision l'incidence de la maladie dans les groupes exposés, non exposés, et, partant, de calculer le risque relatif. Elles paraissent plus simples que les études cas-témoins sur le plan conceptuel, suivent à travers le temps l'évolution normale de l'exposition vers l'apparition de la maladie, et sont les seules de ce fait à adhérer au processus physio-pathologique tel qu'il se déroule dans la réalité. Elles permettent d'amener les notions essentielles de risque attribuable, d'excès de risque, de proportion de cas attribuable au facteur de risque considéré. Les avantages –étude prospective, mesure initiale de l'exposition au facteur de risque, diagnostic de la maladie sur des critères pré-établis au moment de sa survenue, indépendance de la collection des données par rapport au dossier clinique du patient, non conçu habituellement à des fins de recherche- sont nombreux et seront expliqués. La lourdeur de ces études, l'importance des moyens nécessaires en personnes et temps disponible, les caractéristiques requises de la pathologie considérée en terme d'incidence et de fréquence d'exposition, en font cependant des études difficiles à mettre en œuvre tout particulièrement dans un service clinique. Des cohortes historiques peuvent sous certaines conditions, permettre d'évaluer un risque rapidement pour les maladies à temps de latence prolongée, et le cours abordera ces conditions. De même, nous définirons brièvement les études en double cohorte, en attirant l'attention de l'étudiant sur leurs avantages - intéressantes lorsque l'exposition est rare -, et certains des biais qu'elles peuvent partager avec les études cas-témoins.

Nous détaillerons dans le cours les diverses formes d'expression du risque, aborderons les grands principes d'analyse d'une étude de cohorte sans entrer dans le détail des méthodes statistiques, sophistiquées dès que la cohorte devient une cohorte dynamique.

### ***II.7- Synthèse :***

Nous insisterons sur le fait que les études épidémiologiques seules ne permettent pas le plus souvent d'affirmer le rôle d'un facteur étiologique, et que la preuve de la causalité relève habituellement de la concordance de leur résultat avec des données issues d'autres voies d'investigation, biologiques notamment. Les critères de Bradford et Hill restent d'actualité pour la plupart d'entre eux, et la plausibilité de l'effet d'un agent causal, son action lors

d'expérimentation en laboratoire, la compréhension du mécanisme physio-pathologique seront autant d'arguments supplémentaires s'ils convergent avec les résultats des études épidémiologiques.

### **III- Etablir le diagnostic d'une maladie :**

La question posée est celle de la validité d'un test diagnostique, compris au sens large du terme : le test peut tout aussi bien être représenté par un élément d'interrogatoire ou d'examen clinique, un test biologique, une image radiologique caractérisée, une lecture anatomo-pathologique... ou une combinaison de plusieurs de ces éléments.

Plusieurs notions sous-tendent la notion de validité :

- L'exactitude du test en est la première : la pression artérielle mesurée par voie externe - le brassard- est-elle un reflet fiable de la pression artérielle réelle, mesurée par artériotomie contre une colonne de mercure ?
- La reproductibilité intra-observateur : le même test, appliqué au même patient dans les mêmes conditions et par le même observateur, donne-t-il les mêmes résultats ?
- La reproductibilité inter-observateurs : le même test, appliqué au même patient dans les mêmes conditions mais par des observateurs différents, donne-t-il les mêmes résultats ?

Le calcul du coefficient de reproductibilité Kappa, tenant compte des résultats identiques liés au hasard seul, sera expliqué ici.

- La sensibilité du test : quel pourcentage de vrais patients le test est-il capable de diagnostiquer comme tel ?
- La spécificité du test : quel pourcentage de vrais sujets sains le test est-il capable de reconnaître comme tels ?

La construction d'une courbe ROC et son interprétation seront abordées ici.

- La valeur prédictive positive : lorsque le test revient positif chez un patient, quelle est la probabilité pour que ce dernier soit effectivement atteint par la maladie ?
- La valeur prédictive négative : lorsque le test revient négatif chez un patient, quelle est la probabilité pour que ce dernier soit effectivement indemne ?

Les valeurs prédictives positive et négative sont celles qui intéressent le plus le clinicien, car ce sont celles qu'il va utiliser en pratique : un test est demandé devant une situation clinique évocatrice de telle pathologie. Que signifie la réponse obtenue ? Ces deux valeurs instinctivement évaluées par tout médecin présentent des caractéristiques particulières, dont la plus déroutante à première vue est que, contrairement à la sensibilité ou à la spécificité, elles dépendent de la prévalence de la maladie dans le groupe, ou la population, sous considération. La valeur prédictive positive de micro-calcifications sur une mammographie sera très différente, et beaucoup plus élevée, dans un centre de sénologie ou consultent les patientes à risque que dans un dépistage dans la population générale. Ce fait souvent méconnu entraîne des erreurs d'appréciation des résultats d'un test, et nous insisterons tout particulièrement sur la démonstration de son importance à partir d'exemples cliniques précis.

La détermination des différentes valeurs énoncées ci-haut (reproductibilité mise à part) ne peut se faire que lorsque l'on dispose d'un étalon-or, d'un gold standard. Cet étalon-or

n'existe pas pour beaucoup de pathologies, et nous aborderons brièvement les conditions du diagnostic en son absence : consensus, critères décidés arbitrairement (les paliers de chiffres tensionnels définissant la pression normale, l'hypertension artérielle modérée, sévère et maligne relèvent à la fois de l'arbitraire et d'un consensus). Nous aborderons aussi le problème des nouvelles techniques, peut-être plus sensibles, peut-être plus spécifiques, que l'on compare à l'ancienne technique de référence : quel est alors l'étalon-or ? l'ancienne technique, connue et éprouvée, ou la nouvelle ? Comment le déterminer ? Ces questions sont cruciales pour toute nouvelle technique radiologique, tout nouveau test sérologique, qui risquent d'être mal évalués face à la technique de référence notamment en cas de sensibilité augmentée. En pratique, cette évaluation d'apparence simple se fait souvent par touches successives, peu quantifiables, dépendant dès lors qu'une vérification chirurgicale ou anatomo-pathologique n'est pas possible, de la conviction croissante ou décroissante de l'observateur que telle technique doit remplacer ou non l'ancienne technique de référence dans le rôle de gold standard, et cette conviction dépendra de l'expérience progressivement accumulée des deux techniques... et l'expérience, quoique incontournable, échappe aux méthodes d'évaluation mises en oeuvre en épidémiologie clinique.

Nous envisagerons ensuite l'intérêt des tests réalisés en série (augmentation de la spécificité et de la valeur prédictive négative) et des test réalisés en parallèle (augmentation de la sensibilité et de la valeur prédictive positive). Les utilisations de ces différentes stratégies diagnostiques seront détaillées, tout particulièrement dans les indications de dépistage.

#### **IV- Etablir le traitement d'une maladie :**

De nombreuses thérapeutiques ont été lancées dans l'histoire de la médecine, sans étude d'évaluation rigoureuse. Cependant, il n'a pas été nécessaire de réaliser de telles études pour comprendre très vite l'intérêt de la pénicilline, ou des tuberculo-statiques. Les études d'épidémiologie clinique ne s'adressent, en thérapeutique, qu'aux traitements dont l'efficacité ne s'observe pas à 'l'oeil nu', et elles servent donc à mettre en évidence l'action de traitements... moins efficaces qu'on ne le souhaiterait.

##### ***IV.1- L'étude de référence :***

L'étude incontournable à l'heure actuelle dans ce domaine, reste l'essai randomisé. Le cours le situera par rapport aux autres essais thérapeutiques (essais de phase I, II, III, et IV, l'essai randomisé étant le plus souvent un essai de phase III, plus rarement un essai de phase IV), en insistant sur le fait que les essais de phase I et II, qui ne sont pas développés dans les manuels d'épidémiologie clinique, font eux aussi partie de la recherche clinique et représentent bien sûr les étapes indispensables avant de passer aux stades suivants.

L'essai thérapeutique comparatif peut être non randomisé (par comparaison historique, par comparaison avec les résultats obtenus dans d'autres services, etc), et les multiples biais de ces comparaisons seront explicités.

L'essai peut ensuite être randomisé sans aveugle (traitement chirurgical versus traitement médical par exemple), en simple aveugle (le patient ne sait pas s'il prend le traitement de référence ou le traitement en cours d'évaluation), en double aveugle (le patient et le médecin prescripteur ne savent pas), ou en triple aveugle (le patient, le médecin et le statisticien chargé de l'analyse des données ne savent pas).

L'essai randomisé est une forme particulière d'étude de cohorte, ou l'expérimentateur contrôle les conditions d'exposition. La randomisation est censée éliminer tout biais de sélection entre les deux groupes comparés, en répartissant de façon aléatoire entre les deux groupes toutes les caractéristiques des patients ou de la sensibilité au traitement qui pourraient influencer sur l'efficacité ou la survenue d'effets secondaires. Nous insisterons sur le fait que cet avantage théorique certain de l'essai randomisé n'est cependant pas automatiquement obtenu en pratique : les éléments confondants peuvent être présents dans un essai randomisé de façon rigoureuse, et il importe de les identifier avant le lancement de l'essai et de collecter toutes les données en rapport. Il importe ensuite, au moment de l'analyse, de s'assurer de la comparabilité des deux groupes au regard de ces éléments confondants potentiels. Il importe enfin, lorsque les groupes s'avèrent être comparable, d'estimer quand même le poids de ces éléments confondants dans les résultats de l'essai thérapeutique : que deux groupes ne soient pas significativement différents dans leurs caractéristiques ne veut pas dire que ces caractéristiques n'influencent pas légèrement le résultat de l'essai. Lorsque le risque d'erreur d'affirmer une différence lorsqu'elle n'existe pas (erreur alpha, exprimée par le 'p'), avoisine le seuil arbitraire de 5%, une petite influence de la répartition des caractéristiques initiales entre les deux groupes sur le résultat obtenu peut faire passer la valeur de p au-dessus, ou en-dessous, du seuil de 5%. Beaucoup d'essais randomisés, en cardiologie notamment, sont construits de telle sorte à atteindre la valeur de p limite, et l'obtiennent en effet de façon limite. On sait qu'une telle valeur est fragile et très dépendante des conditions de l'essai.

Le cours sur les essais randomisés permettra d'introduire la notion de puissance d'étude et d'erreur beta (le risque de ne pas arriver à mettre en évidence une différence qui pourtant existe dans la réalité). Cette notion s'applique tout aussi bien aux études cas-témoins et aux études de cohorte, mais est plus immédiatement 'palpable' par les étudiants dans le cadre des essais randomisés.

Nous insisterons enfin sur l'interprétation d'un essai randomisé : il ne faut pas oublier qu'il a été conçu pour mettre en évidence des différences d'efficacité non visible 'à l'œil nu', et qu'il convient ensuite de regarder les chiffres avec précaution. S'il semble spectaculaire d'annoncer que la thrombolyse réduit la mortalité de l'infarctus du myocarde de 20%, il l'est moins déjà de dire que cette réduction fait passer la mortalité globale de 11% à 8% environ ( $(11 - 8)/11 = 27\%$ ), et que, si l'on se base sur les résultats de l'étude GISSI, il faut traiter 1000 patients pour globalement éviter 23 décès, mais que l'on provoquera 9 accidents vasculaires. Des exemples semblables peuvent être donnés pour le bénéfice du traitement de l'hypertension artérielle modérée, et nous différencierons dans le cours le bénéfice global, perceptible au niveau d'une population, du bénéfice individuel, beaucoup plus difficile à mesurer.

#### ***IV.2- Les méta-analyses :***

Nous exposerons brièvement les principes de la méta-analyse dans ce cours, et les raisons qui à l'heure actuelle en font une méthode particulièrement prisée. Nous n'irons pas plus loin pour plusieurs raisons :

- Leur réalisation fait appel à des compétences statistiques qui ne seront pas à la disposition de beaucoup de cliniciens, et la méta-analyse reste le domaine de structures spécialisées.
- La méta-analyse, en poolant les résultats d'essais préalablement effectués, cherche d'une part à augmenter la puissance de l'essai en augmentant la taille d'échantillon, et d'autre part à minimiser les biais de sélection d'entrée dans l'étude en incluant des patients d'origines

diverses. Ces effets 'positifs' n'ont cependant pas toujours été confirmés lorsque des essais randomisés de taille comparable à celle de la méta-analyse correspondante ont été réalisés. Il convient - mais il s'agit là d'une opinion personnelle- de mieux analyser les effets pervers potentiels de la méta-analyse, résultant vraisemblablement de l'addition des biais des diverses études les constituant. Une méta-analyse est rendue nécessaire pour mettre en évidence une efficacité de faible amplitude, potentiellement intéressante au niveau d'une population, mais dont le bénéfice individuel pour le patient reste là encore, à estimer de façon plus précise. Enfin, l'évaluation des méta-analyses par comparaison avec des essais randomisés de grande puissance reste encore à faire dans de nombreux domaines, et reste difficile, car la méta-analyse a été effectuée justement pour remplacer ces essais, difficiles à mettre en œuvre... Nous pensons que la réflexion épistémologique doit maintenant suivre la mise au point et l'utilisation d'une méthodologie de recherche séduisante, mais pour laquelle nous ne disposons que de peu de recul.

#### *IV.3- Les arbres de décision :*

Il existe en pratique clinique, beaucoup de situations pour lesquelles il ne sera pas trouvé de réponse thérapeutique satisfaisante dans un essai randomisé. Faut-il effectuer un pontage coronarien chez une patiente lupique âgée de 73 ans, présentant un angor mal contrôlé sur une interventriculaire antérieure multisténosée, porteuse d'une anti-prothrombinase avec antécédents de thrombose veineuse, d'une insuffisance rénale modérée liée à son lupus anciennement traité par immunosuppresseurs, alors qu'il est difficile depuis 4 mois de passer sous le seuil de 15 mg de corticoïdes par jour ?

Les arbres de décision ont pour vocation de répondre au mieux à la question, en combinant chacun des risques estimés sur des études séparées : risque lié à l'intervention sur une interventriculaire antérieure chez des patients de plus de 70 ans, risque opératoire chez les patients présentant une anti-prothrombinase, chez les patients sous corticoïdes, chez les patients présentant une néphropathie...

Le principe des arbres de décision sera exposé en cours. En pratique, il s'avère que les arbres de décision ne sont pas facilement réalisables, et que le temps nécessaire à leur constitution est souvent incompatible avec les charges du médecin clinicien. La réponse qu'ils apportent est là aussi difficile à évaluer : la combinaison des risques implique un effet multiplicatif du poids des biais de chaque étude, effet que ne peut que difficilement pallier l'analyse de sensibilité telle qu'on la conçoit actuellement. L'analyse de sensibilité ne répond pas au problème des biais, mais ne reporte sur l'arbre de décision que l'incertitude statistique observée sur les résultats de chacune des études utilisées. Arriver à une probabilité d'effet bénéfique de l'intervention de 60%, et d'effet délétère de 40%, reste dans ces conditions d'interprétation difficile pour le patient en question et peut parfois servir à rassurer faussement le médecin sur la justesse de sa décision. Un chiffre paraît propre et définitif : il ne fait que réduire une réalité beaucoup plus complexe, et donc plus difficile à appréhender. Le méthodologiste peut alors se poser la question hérétique en épidémiologie clinique : 'Quid de l'impression clinique', aux fondements difficilement discernables, par rapport aux chiffres aux contours faussement précis ?'.

## V- Evaluer le pronostic d'une maladie :

Il s'agit là d'une question particulière car le médecin, pas plus que quiconque, ne connaît l'avenir. Chacun dans sa pratique clinique a été surpris par une évolution inhabituellement rapide, une stabilisation inattendue, une amélioration imprévue. L'évaluation du pronostic d'une maladie repose donc, comme toujours en recherche clinique, sur l'observation de patients *présentant déjà* la maladie pour en tirer des enseignements concernant les *futurs* patients. On est confronté là encore, au problème de l'application de données recueillies sur *une population*, à un *individu* soucieux de connaître *son pronostic personnel*.

Il existe dans les études de pronostic, une difficulté supplémentaire : on compare le devenir de deux groupes de sujets, patients et sujets sains constituant la norme, patients présentant certaines caractéristiques et patients présentant d'autres caractéristiques, et l'on mesure dans chaque groupe le nombre d'événements survenus au cours d'une période donnée dépendant de la durée de suivi de chaque patient. Un pronostic se mesure et se compare sur une durée de suivi permettant d'établir une différence à l'échelle de la durée de vie humaine moyenne. A terme, il n'y a pas de différence de pronostic entre sujets malades et sujets sains... On comparera donc le nombre d'événements déjà survenus dans chaque groupe (données certaines), sachant qu'un certain nombre d'événements ne sont pas survenus, soit parce qu'ils ne surviendront pas, soit parce qu'ils ne sont *pas encore* survenus (données dites censurées).

Les courbes dites de survie, que l'on emploie dans les études de pronostic, ne se contentent donc pas de reporter la survenue d'événements au cours du temps : elles reportent, en fait, la probabilité de survie en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic et en fonction des décès précédemment survenus : à chaque décès (à chaque marche de la courbe), la taille de la population change, et la probabilité de survie est recalculée en fonction de la nouvelle taille d'échantillon. En pratique, cela veut dire qu'au fur et à mesure de la diminution de la taille d'échantillon, chaque décès représentera une proportion plus importante, et la 'marche' sur la courbe paraîtra plus importante. Cela veut dire aussi que la précision de la probabilité diminue avec la taille d'échantillon, et que l'on est souvent loin en fin de courbe de la précision atteinte au début : lorsqu'il ne reste plus que deux patients, un décès signifie une probabilité de survie sur cette période de 50%, dont l'intervalle de confiance avoisine les extrêmes de 0 et 100%...

La compréhension de la construction d'une courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier est indispensable à la compréhension des modes de comparaison de deux courbes de survie, et son explication à l'aide d'un exemple pratique et d'une construction de courbe occupera la moitié du volume horaire dévolu aux études de pronostic (soit 45 minutes environ).

Nous aborderons ensuite la comparaison de deux courbes de survie, tout d'abord monofactorielle par le log-rank test, en établissant le lien avec le test de chi-2 préalablement expliqué en travaux pratiques. Il est facile d'expliquer le test à l'aide de deux courbes de survie et de montrer qu'un test de chi-2 est réalisé à chaque 'marche d'escalier' : une comparaison de proportions est réalisée à chaque changement de proportion. La somme de ces tests équivaut à un chi-2 pour étude en strates, soit à la variante du chi-2 appelée Mantel-Haenzel.

Le pronostic cependant ne dépend habituellement pas d'un seul facteur, mais plusieurs co-facteurs peuvent intervenir : l'âge, le stade de la maladie, le performans status... pour prendre ces facteurs en considération et ne pas attribuer à tort une différence observée entre deux courbes à un seul facteur tel le traitement, une analyse pluri-factorielle des courbes de survie est nécessaire. Nous aborderons donc, sur le plan qualitatif seulement en en exposant les principes généraux et les indications, mais sans davantage entrer dans la théorie statistique, le modèle de Cox et son parallélisme avec la régression logistique.

Ce cours ne permettra pas à lui seul d'effectuer une analyse de survie, mais devrait permettre de comprendre les articles portant sur le sujet et de démythifier les notions de courbe et d'analyse de survie, auxquelles sont fréquemment confrontés les cliniciens.

## **MOYENS PEDAGOGIQUES ET ENSEIGNANTS**

### **I- Enseignants :**

Les enseignants sont les membres du RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone), structure créée en 1988 par l'Université Claude Bernard, les Hospices Civils de Lyon et la Fondation Mérieux.

L'unité RECIF d'Amiens a été créée en 2003.

Les enseignants sont titulaires d'une thèse de sciences, en épidémiologie ou en statistiques. Tous les enseignants coordonnent au moins un projet de recherche clinique. Ils servent également de tuteur à un projet de recherche en construction (un à deux projets par année et par tuteur en moyenne), et de conseiller pour plusieurs projets chaque année.

### **II- Méthodes pédagogiques :**

Nous nous plaçons d'emblée dans les conditions d'enseignement les meilleures (les plus faciles aussi...), car il s'agit d'un enseignement optionnel, choisi par des internes, assistants ou praticiens hospitaliers désireux de construire un projet de recherche, et dispensé en groupe ne dépassant pas une vingtaine de participants. Le séminaire intensif permet aussi de dégager participants et enseignants de toute autre obligation pendant une semaine, augmentant ainsi la disponibilité de chacun. Il est demandé à chaque participant de venir avec son sujet de recherche, et le séminaire est axé sur la construction du projet : ceci facilite l'interaction car les questions découlent souvent des interrogations de chacun relatives à son propre projet. La multidisciplinarité des participants permet l'exposé de projets divers, posant des problèmes variés sur le plan méthodologique. Les réponses ne sont pas forcément univoques et cela entretient le débat parmi les participants. Des temps 'libres' sont réservés au travail individuel ou en petits groupes chaque jour, ce qui permet une meilleure assimilation des notions apportées dans la journée.

Les matinées sont consacrées aux cours, et le support principal utilisé est l'ordinateur avec projection. Le paper-board ou le tableau noir permet le cas échéant d'explicitier de façon qualitative les formules mathématiques en amenant progressivement chacun de leurs termes, de telle sorte à faire percevoir, en jouant plus sur la compréhension intuitive que sur un pré-requis mathématique qui n'existe plus toujours, leur signification et le rôle qu'ils jouent dans l'expression mathématique. L'explication ne se base donc pas sur une véritable démonstration lorsqu'elle celle-ci n'est pas accessible aux non-mathématiciens participant au cours. Les cours sont illustrés par des exemples tirés de la littérature ou des recherches effectuées par les membres du RECIF. L'expérience de l'enseignement dans des pays moins favorisés nous a appris à utiliser, pour ces pays, des exemples plus adaptés aux pathologies rencontrées et aux moyens médicaux réellement disponibles pour ces médecins. Cet ajustement pédagogique a grandement bénéficié du premier séminaire tenu en Algérie et en Roumanie, et des contacts que nous avons pu avoir pendant ces semaines avec les participants au cours.

Les après-midi sont réservés aux travaux pratiques : la moitié d'entre eux portent sur les connaissances acquises le matin, et sont axés sur des travaux publiés. Les articles sont choisis en fonction de plusieurs critères :

- Certains peuvent présenter des biais reconnaissables à ce stade d'acquisition des connaissances, et le travail consistera à les dépister et à chercher les solutions qu'il eut été possible de mettre en oeuvre.
- Certains sont représentatifs d'études très bien conduites, et montrent ainsi les 'astuces' que peuvent avoir employées leurs auteurs pour pallier les biais potentiels.
- Certains présentent des biais évidents, dont la correction cependant demeure difficile après réflexion : ils illustrent les difficultés pratiques, éthiques, liées aux limitations actuelles de nos connaissances, à répondre à certaines questions pourtant fondées et couramment rencontrées en pratique clinique. Une étude parfois, quoique imparfaite, apporte un 'mieux' par rapport aux études précédemment publiées, et nos connaissances progressent souvent à petits pas, parfois douteux, mais finissent par progresser...

L'autre moitié des travaux dirigés, en seconde partie d'après-midi, est consacrée à l'exposé des sujets de recherche de chacun des participants. Le groupe discute alors de l'adéquation du sujet aux techniques de recherche clinique (certains sujets parfois seront mieux servis par d'autres techniques d'investigation), de la meilleure structure d'étude, de la faisabilité du projet en terme d'effectifs, de mesures, de temps nécessaire, de moyens, puis des premières étapes de la construction. Sont abordées lors de ces sessions pratiques, les problèmes de calendrier d'étude, de rédaction d'un protocole, d'évaluation du budget nécessaire, de demande de subvention.

Les temps 'libres', en fin d'après-midi et début de soirée, permettent selon les demandes des participants un 'affinage' plus individuel des projets.

**Le contenu de l'enseignement est résumé dans l'ouvrage collectif dont un nouveau tirage est en cours :**

'Recherche Clinique : Penser, Réaliser, Publier', sous la direction du RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone), Lyon, Editions ABATOS.

## EVALUATION

Les modalités en seront différentes, selon que l'enseignement est réalisé à Lyon ou à l'étranger.

### **I- L'enseignement à Amiens:**

Il constitue un diplôme universitaire d'un total de 104 heures (mémoire non compris), réparties en deux semaines entières (Janvier et Mai), et trois journées réparties entre les deux séminaires. L'évaluation est basée sur :

- 1- L'assistance complète aux cours.
- 2- Le but principal du séminaire consiste à construire un projet de recherche clinique, directement applicable dans sa spécialité ou dans son exercice par le participant au cours. Cette construction se fera sur toute l'année, avec l'aide du tuteur choisi en fonction de ses compétences cliniques et méthodologiques particulières. L'étudiant fera une présentation orale de son projet devant les enseignants du diplôme, et remettra en fin d'année son projet fini rédigé, près à être soumis à une demande de subvention.

### **II- L'enseignement à l'étranger :**

Il est plus complet et son but est plus ambitieux: il sert de base à la construction d'une Unité de Recherche Clinique RECIF dans l'université hôte.

L'enseignement consiste en 4 séminaires de 40 heures (4 semaines espacées de 3 ou de 6 mois).

La quatrième semaine est intégralement consacrée à l'analyse de bases de données déjà constituées, réelles, apportées soit par les enseignants, soit *par les participants au cours, et ces bases de données personnelles seront privilégiées.*

Les séminaires s'effectuent dans le cadre de programmes de collaboration entre l'Université Jules Verne de Picardie et les facultés étrangères dans un esprit de collaboration interuniversitaire, sous l'égide du RECIF.

La faculté étrangère délivre son diplôme contresigné par le RECIF et l'Université Jules Verne de Picardie.

Généralement, la délivrance du diplôme est basée sur l'assistance complète aux cours, et les participants sont encouragés à écrire leur projet de recherche. Nous restons à leur disposition pour les aider à résoudre les problèmes posés en cours de rédaction par courrier électronique. En Roumanie où l'expérience pédagogique a été poussée le plus loin jusqu'à présent, le RECIF a accredité 4 centres qui ont formé plus de 400 personnes dans les 10 dernières années.

## DES CHIFFRES ET DES LETTRES... OU REFLEXIONS GENERALES SUR LE CONTENU DE L'ENSEIGNEMENT

Un processus pathologique procède souvent d'une physio-pathologie complexe : si la tuberculose est causée par le Bacille de Koch, d'être en contact avec le bacille, cependant, ne suffit pas à contracter la maladie. Il faut sans doute que le bacille entreprenne à travers les voies aériennes un voyage semé d'embûches, échappe à l'élimination ciliée, arrive à s'installer dans le parenchyme pulmonaire où il sera la cible de la réaction immunitaire faisant intervenir de multiples cellules spécialisées et de plus nombreux médiateurs, interagissant entre eux. On ne connaît pas encore bien toutes les conditions nécessaires pour que l'immunité retardée se montre efficace et arrive à contrer la multiplication bacillaire ; le rôle exact de l'immunité dans la destruction du parenchyme pulmonaire consécutive à la multiplication bacillaire reste également à détailler ; les raisons de la stabilisation ou de l'aggravation d'une lésion sont elles aussi probablement multiples ; et l'on sait enfin que si la tuberculose est une maladie infectieuse, le rôle de facteurs extérieurs, promiscuité, misère, dénutrition, conditions sociales défavorables, est déterminant dans la déclaration de la maladie et sa transmission. L'apparition de la maladie relève en fait, d'une histoire à multiples acteurs interagissant tous selon un schéma propre à chaque patient, qu'il serait en définitive plus facile - et plus exact - de raconter avec des mots, à la manière d'un roman, si nous en connaissions tous les chapitres.

La lecture d'une étude épidémiologique laisse toujours un arrière-goût étrange. Raconter une histoire ne procède pas d'une démarche scientifique, et il est nécessaire, pour contourner les multiples incertitudes ou approximations de l'imagination ou de la vision immédiate d'un phénomène, d'établir une méthode d'observation et d'analyse la plus rigoureuse possible. D'arriver à mesurer, à quantifier un phénomène peut sembler la quintessence de l'observation, car peut-on trouver plus précis qu'un chiffre ou qu'un nombre ?

La mesure, la quantification, la mise en équation et la construction de modèles mathématiques sont des techniques éprouvées depuis plusieurs siècles dans le domaine des sciences exactes. Elles ont considérablement changé notre vision du monde et se sont avérées remarquablement efficaces dans les domaines de la physique, de l'astro-physique, de la mécanique. Elles ont permis de raconter une histoire beaucoup plus complète des interactions entre corps inertes, ont élargi notre perception de l'univers, ont permis de reformuler différemment les grandes questions du pourquoi ? comment ? quand ?. Elles ont permis de *prévoir* l'existence de structures bien avant que l'on ait été capable de les *percevoir*.

Ce mode de pensée n'a pénétré le domaine des sciences du vivant que très récemment. Les modèles et les techniques mathématiques utilisées sont plus simples qu'en physique. Pourtant, la réalité décrite est plus complexe, plus polymorphe, et il s'est vite avéré difficile de décrire des phénomènes d'une grande variabilité au moyen de lois fixes. Les statistiques ont alors eu pour ambition de quantifier non plus seulement le phénomène observé, mais également l'incertitude qui y était obligatoirement associée. Le premier paradoxe de la méthode a donc été d'essayer d'entourer l'inconnu d'une barrière visible, précise, exprimée en chiffres aux contours définis. Les petits  $p$ , les intervalles de confiance, qui cherchent à définir au plus près la zone d'incertitude, ont apporté une rigueur que l'observation des chiffres simples n'autorisait pas et ils permettent ainsi d'éviter de transformer en affirmation une constatation

dont la réalité est questionnable. A contrario, en visant à délimiter ce qui par essence échappe à la quantification directe, ils sont par essence trompeurs : quantifier l'incertitude ne lève pas l'incertitude, et la netteté du chiffre fournit un masque quelque peu fallacieux à l'inconnu. Le chiffre rassure, et ramène ce que nous sommes incapables de percevoir à une illusion de perception en lui fournissant une apparence connue : celles de limites que nous avons dessinées autour d'un trou noir.

La technique de l'hypothèse nulle, habituellement utilisée en statistique, consiste à affirmer que deux observations sont semblables et à tester leur similitude. L'axiome de base, qui sous-tend tous les calculs et représente la condition sine qua non de leur validité, est la similitude entre les observations. Si le calcul aboutit à retenir l'hypothèse, on conclut à l'absence de différence entre les deux observations. Si le calcul aboutit à ne pas retenir l'hypothèse, on conclut *par défaut* à l'absence probable de similitude, et donc à la différence probable entre les deux observations. Il existe un vide conceptuel dans la logique de ce raisonnement par défaut, qui est de transformer l'absence de similitude en l'affirmation d'une différence visible, parce que nous n'avons pas réussi à démontrer la similitude supposée au départ.

Que se passerait-il si nous savions partir de l'hypothèse d'une différence affirmée, pour démontrer qu'elle n'existe pas ? Que penser de la fiabilité d'un calcul basé sur un axiome indispensable à sa validité, lorsque ce calcul aboutit à la conclusion que l'axiome n'était pas vérifié ? Un test statistique ne serait in fine fiable que lorsqu'il aboutit à l'acceptation de l'hypothèse nulle, que lorsque ses résultats sont en faveur de la similitude entre les observations. Le rejet de l'hypothèse nulle, en revanche, procède d'une voltige intellectuelle dont nous maîtrisons mal la logique.

Aussi imparfaites soient-elles, les statistiques représentent un outil dont l'épidémiologie ne saurait se passer. L'épidémiologie n'est elle-même, pas exempte de paradoxes. Le premier d'entre eux, pour un clinicien habitué à soigner un individu, est que l'épidémiologie clinique est née de l'impossibilité fréquemment rencontrée de percevoir un phénomène pathologique à partir d'observations individuelles. Cette impossibilité aboutit aux incertitudes diagnostiques ou thérapeutiques, nombreuses dans la pratique quotidienne. L'étude d'une série de patients devient alors nécessaire, afin d'arriver à dégager des tendances vérifiées, testées, validées sur un grand nombre, et le but de l'acquisition de ces connaissances plus fiables consiste bien sûr, à mieux savoir diagnostiquer la maladie, à mieux en comprendre la physiopathologie, à mieux savoir traiter l'individu.

Le grand nombre garantit la fiabilité des connaissances acquises. Nous ne savons pas, par contre, comment appliquer de façon exacte ces connaissances valables au niveau d'une population définie, à l'individu qui nous consulte. Qui sait si ce patient, dans ses particularités propres, appartient à la majorité des patients pour lesquels le traitement va être bénéfique, à la minorité pour lesquels il peut être préjudiciable, au sous-groupe pour lequel il n'apportera ni amélioration, ni aggravation ? Nous n'aurions pas besoin d'études épidémiologiques si nous étions capables de comprendre, individu par individu, la maladie qui l'atteint, ses caractéristiques, sa physiopathologie, et dans le meilleur des cas, d'ajuster un traitement adapté.

L'absence de compréhension individuelle du phénomène pathologique conduit à l'étude épidémiologique, qui, en dégagant les grandes tendances de la connaissance au niveau d'une population, n'apporte pas les réponses que l'on recherchait pour l'individu, mais uniquement les bonnes questions à se poser à son sujet : le facteur de risque isolé par l'étude épidémiologique est-il celui responsable de la maladie chez *ce* patient ? La stratégie diagnostique reconnue comme optimale au niveau d'une population est-elle celle qu'il faut

appliquer en priorité à *ce* patient ? Le traitement efficace sur la majorité est-il celui qu'il faut prescrire à *ce* patient, qui peut-être fait partie de la minorité ?

A l'*incertitude statistique du chiffre*, mal encadrée par les tentatives de quantification de l'inconnu, vient donc s'ajouter l'*incertitude épidémiologique*, revers incontournable de la justification même de telles études et de l'incapacité à percevoir la réalité au niveau de l'individu. Il existe là encore, un espace que nous ne savons pas explorer, et les nombres avec lesquels nous avons essayé de décrire la connaissance ne nous permettent pas de franchir la distance entre la population et l'individu. L'étude épidémiologique pourrait se comparer à l'observation d'une ville par satellite, qui nous donnerait les grandes tendances de la circulation dans l'agglomération, mais ne permettrait pas de savoir comment et vers où tel individu se dirige. On pourrait objecter que la recherche des mécanismes exacts ressort non pas de la recherche épidémiologique, mais de la recherche biologique. La recherche biologique, cependant, pourrait se comparer à l'investigation qui consisterait à isoler un individu dans le flot de la circulation, à l'en extraire pour l'interroger, dans un endroit à l'abri des tumultes du trafic, sur les raisons et le comment de son déplacement, puis à quantifier les réponses ou à les traduire de la façon la plus précise possible.

Dans les deux cas, l'appréhension précise de l'individu dans le flot, de la réalité des phénomènes pathologiques *in vivo* échappe à nos moyens d'analyse, et nous ne savons pas plus quantifier la distance de la population à l'individu, que celle du phénomène *in vitro* à la réalité *in vivo*.

Les chiffres, les nombres n'apparaissent précis que parce qu'ils ont considérablement réduit la réalité qu'ils sont censés décrire. Qu'une différence entre cas et témoins soit significative, et que le risque d'erreur puisse être estimé à 5 chances sur 100 000, n'indique pas comment un agent causal peut éventuellement être responsable d'une maladie, comment un traitement peut se montrer efficace ou délétère, ou si le patient que nous avons en face de nous fera partie de ceux qui bénéficieront du traitement, ou de ceux qui en présenteront des effets toxiques. Nous traduisons la réalité en chiffres, parce que les chiffres sont plus faciles à manier et qu'ils donnent l'impression d'une solidité que les mots ne permettent pas d'atteindre. Le prix de leur précision est, très ironiquement, leur incapacité à raconter l'histoire exacte du bacille ou de la souche bacillaire capable de passer la barrière trachéale et bronchique, de profiter des altérations immunitaires induites par une dénutrition éventuelle, d'induire une réaction inflammatoire salvatrice ou au contraire toxique, de détailler les facteurs intervenant dans le déterminisme de cette réaction et la façon dont eux-mêmes ont été influencés par le milieu extérieur, d'expliquer l'adhésion du bacille à la paroi cellulaire et sa pénétration, d'exposer la pénétration du médicament, son interaction avec le métabolisme cellulaire, et les mécanismes de défense du bacille aboutissant à la résistance...

Raconter l'histoire d'une pathologie à la manière d'un roman serait sans doute, la seule façon tout à fait scientifique de procéder. Comme dans un roman, les mots seuls pourraient décrire avec précision le cheminement de la cause à l'effet, et l'action individuelle des multiples intervenants qui permettent en définitive, à la maladie de se développer ou à l'hôte de résister. On ne peut pas plus raconter l'histoire d'une maladie avec des chiffres, qu'affirmer que deux romans de cape et d'épée sont semblables car, tous comptes faits, il n'y a pas entre les deux ouvrages de différence significative entre le nombre de tournois, de chevaliers en guerre ou de belles dames au sommet des donjons...

La réalité scientifique est-elle distordue, faussée par les chiffres, pourtant utilisés pour la servir au mieux ? Certainement. Devrait-elle, idéalement, être exprimée avant tout par les

mots, peut-être assortis de chiffres ? Sans doute, si l'on s'en réfère aux sciences du vivant. Mais en pratique, nous *imaginons* l'histoire de telle sorte à ce quelle apparaisse cohérente avec les observations chiffrées de l'épidémiologie, parcellaires de la biologie, et le problème devient alors, de tester la vérité exprimée par les mots... Aux trois espaces inexplorés actuellement, l'inconnu statistique, l'inconnu épidémiologique et la distance entre *l'in vitro et l'in vivo* en biologie, inconnus que nous croyons percevoir car nous avons essayé de les circonscrire, parfois par des chiffres !, viendrait s'ajouter l'espace inexplorable que la logique a essayé de fuir tant il paraissait inaccessible, celui de la narration, seule capable de la précision optimale, seule capable de raconter l'histoire telle qu'elle se déroule réellement, irréductible à la simplification restrictive des chiffres, incontournable dès lors que l'on cherche à comprendre ou à expliquer un phénomène, mais en définitive réfractaire à toute vérification car s'éteignant dès la mise en contact avec les chiffres, seuls outils de vérification que nous sachions manier avec une incertitude quantifiée.

Ces espaces vides traduisent sans doute un certain handicap, une certaine infirmité, de notre mode de pensée scientifique actuelle. Nous ne savons trop comment, par quels moyens, les aborder afin de les réduire. Nous estimons simplement que, lorsque les données apportées par chaque espace de connaissance convergent, il est probable que l'incertitude liée aux espaces inexplorables s'affaiblisse. Cette estimation, purement intuitive, n'a rien de quantitatif ni de "scientifique". Preuves en sont les multiples vérités, ou vérités perçues, que le temps a déjugées.

Affirmer que les techniques de la médecine factuelles permettent d'apporter la solution à toutes nos questions cliniques, ou que les essais randomisés représentent une solution parfaite aux problèmes de thérapeutique, relève plus de l'affirmation théologique ou du besoin de sécurité intellectuelle du médecin que de la réalité observable... paradoxe pour une spécialité visant à quantifier, justement, l'observable. Les dénigrer car ignorantes de la réalité des processus physio-pathologiques sous-jacents à l'apparition d'une maladie, à ses symptômes ou à l'action des thérapeutiques serait oublier que notre vision de la physio-pathologie n'est que parcellaire, et que nous ne savons pas, bien souvent, raconter l'histoire exacte qui nous permettrait de prévoir l'action délétère d'un agent causal, l'action éventuellement bénéfique d'un traitement... Nous en sommes réduits pour l'instant à marier nos techniques d'investigation et à préférer, parmi les résultats qu'elles nous permettent d'obtenir, ceux qui nous semblent les plus cohérents avec le maximum de connaissances que nous possédons, et le maximum de techniques d'observations employées... Ce choix peut parfois être arbitraire, et peut nous faire admettre, ou refuser, des résultats à tort. L'histoire des sciences est pleine de ces controverses, que le temps seul, et de nouvelles observations, permettent parfois de lever lorsqu'elles restent d'actualité.

## ANNEXE 1 : OBJECTIFS

### Les grands types d'étude clinique :

- 1- Savoir définir les grands types d'études cliniques, les positionner les unes par rapport aux autres.
- 2- Connaître la structure d'une étude écologique
- 3- Connaître les 'indications' de réalisation d'une étude écologique
- 4- Connaître les atouts et les faiblesses d'une étude écologique
- 5- Savoir définir avec précision la notion d'élément confondant
- 6- Connaître la structure d'une étude de prévalence. Savoir définir et calculer la prévalence.
- 7- Connaître l'utilité, les 'indications' d'une étude de prévalence
- 8- Connaître les atouts et les faiblesses d'une étude de prévalence
- 9- Connaître les conditions dans lesquelles un rapport de prévalence peut s'approcher du risque relatif
- 10- Savoir critiquer les conclusions d'une étude de prévalence en fonction des conditions de sélection de la population cible, de la mesure des données recueillies, de leur exploitation statistique
- 11- Connaître la notion de survie sélective et ses conséquences dans les différents types d'étude
- 12- Connaître la structure d'une étude cas-témoins. Faire la différence entre étude prospective et étude rétrospective
- 13- Connaître les techniques d'échantillonnage des cas et des témoins
- 14- Connaître les conditions de sélection des témoins en fonction des cas
- 15- Connaître les avantages et les inconvénients de témoins hospitalisés, de témoins issus des proches des patients, des témoins issus de la population générale
- 16- Savoir exposer les avantages ou les inconvénients de témoins multiples pour un cas
- 17- Savoir exposer les avantages ou les inconvénients de groupes de témoins multiples pour un groupe de cas
- 18- Comprendre les avantages et les inconvénients de l'appariement dans une étude cas-témoins, et savoir énoncer les différences entre appariement dans une étude cas-témoins et dans une étude de cohorte.
- 19- Savoir construire une table 2X2 dans une étude cas-témoins, et savoir expliquer la différence d'avec une table 2X2 dans une étude de cohorte
- 20- Comprendre et savoir calculer un odds ratio
- 21- Comprendre la relation qu'il existe entre un odds ratio et un risque relatif, et connaître les conditions d'utilisation de l'odds ratio en fonction de la prévalence de la pathologie étudiée
- 22- Savoir positionner une étude cas-témoins par rapport à une étude de cohorte
- 23- Connaître les atouts et les faiblesses des études cas-témoins, tout particulièrement les biais inhérents à ce type d'étude
- 24- Savoir différencier la notion d'élément confondant et de modificateur d'effet. Savoir comment les différencier à partir d'une analyse stratifiée
- 25- Connaître la structure d'une étude de cohorte

- 26- Savoir définir l'incidence-densité et l'incidence cumulée
- 27- Connaître les conditions de réalisation d'une étude de cohorte rétrospective
- 28- Connaître les biais possibles d'une étude de cohorte, et tout particulièrement le biais de perte de suivi
- 29- Connaître les conditions de réalisation et les avantages d'une étude cas-témoins nichée dans une étude de cohorte
- 30- Connaître les conditions de réalisation, les avantages et les inconvénients d'une étude de double cohorte
- 31- Savoir définir la notion de risque relatif, de risque attribuable, de risque en excès, de proportion attribuable
- 32- Connaître les atouts et les inconvénients d'une étude de cohorte

### **Evaluation d'un test diagnostique :**

- 1- Savoir définir la notion de gold-standard, ou d'étalon-or
- 2- Savoir définir la validité d'un test : vrai positif, faux positif, vrai négatif, faux négatif
- 3- Savoir définir et calculer la sensibilité et la spécificité d'un test
- 4- Comprendre les facteurs de variabilité des taux de sensibilité et de spécificité en fonction de la population étudiée
- 5- Savoir définir et calculer la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative d'un test
- 6- Comprendre le rôle de la prévalence dans la valeur prédictive positive et négative
- 7- Savoir construire et interpréter une courbe ROC
- 8- Connaître les principes généraux d'utilisation des tests très sensibles, des tests très spécifiques
- 9- Savoir définir la notion de reproductibilité intra- et inter-observateur. Savoir calculer un coefficient Kappa dans les conditions simples d'un test à réponse dichotomique
- 10- Connaître les principes d'utilisation des tests multiples, en série et en parallèle

### **Les essais thérapeutiques :**

- 1- Savoir placer les essais cliniques randomisés au sein de la recherche thérapeutique. Connaître les différentes phases des essais cliniques (I, II, III, IV), et les spécificités des phases en cancérologie
- 2- Savoir différencier essais cliniques, essais de terrain, et interventions sur communautés
- 3- Connaître l'intérêt d'un groupe de comparaison. Connaître les inconvénients des groupes de comparaison historiques, de la comparaison avant/après traitement
- 4- Savoir définir un essai clinique randomisé ouvert, en simple, double, et triple insu
- 5- Connaître la structure d'un essai randomisé, et ses analogies avec une étude de cohorte
- 6- Connaître les techniques de randomisation
- 7- Connaître les avantages et les inconvénients de l'analyse en traitement reçu, et de l'analyse en intention de traiter, en termes de validité interne et de capacité à généralisation des résultats
- 8- Connaître les techniques d'échantillonnage, probabiliste, non probabiliste, stratifié
- 9- Savoir définir des critères d'inclusion, des critères d'exclusion
- 10- Comprendre la notion de puissance d'étude, et d'erreur alpha. Savoir les calculer. Savoir étendre ces notions aux autres types d'études cliniques

- 11- Connaître les biais potentiels des essais randomisés, les stratégies mises en œuvre pour les éviter
- 12- Connaître la structure d'essai en plan factoriel
- 13- Connaître la structure d'un essai avec permutation
- 14- Connaître les procédures françaises médico-légales de validation d'un projet d'essai randomisé, le rôle des comités d'éthique, la loi Huriet

### **Etude du pronostic :**

- 1- Savoir différencier facteur de risque et facteur pronostique, et connaître les caractéristiques différentielles de ces deux types de facteurs
- 2- Savoir différencier histoire naturelle et histoire clinique de la maladie, à l'aide d'exemples
- 3- Connaître l'importance des biais d'échantillonnage inhérents aux études publiées par les grands centres
- 4- Comprendre à l'aide d'exemples précis (sclérose en plaque, ...) l'importance de biais d'échantillonnage inhérents aux cas non publiés
- 5- Savoir définir les éléments cliniques ou biologiques d'évaluation du pronostic
- 6- Connaître l'importance du point zéro dans l'appréciation du pronostic, et les biais en résultant
- 7- Savoir construire et interpréter une courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier
- 8- Connaître le principe du log-rank test
- 9- Connaître le principe de la régression logistique

### **Limites d'interprétation d'une étude épidémiologique. Synthèse :**

- 1- Savoir différencier la notion d'erreur liée au hasard, de biais, et de validité externe d'une étude
- 2- Comprendre la notion de précision d'une étude : l'erreur bêta, l'erreur alpha, la notion de puissance d'étude
- 3- Comprendre la notion de hasard d'échantillonnage, la différencier de la notion de biais de sélection
- 4- Connaître le moyen de remédier aux erreurs liées au hasard par le biais de la taille d'échantillon
- 5- Savoir différencier les grandes catégories de biais : biais de sélection et/ou de détection, biais de mesure, éléments confondants
- 6- Connaître les origines possibles des biais de sélection (inclusion/exclusion, non-réponse, détection, survie sélective...)
- 7- Connaître les origines possibles des biais de mesure (tests diagnostiques, biais de souvenir, manipulation des données...)
- 8- Différencier les effets d'un biais de mesure bi-directionnel et uni-directionnel sur les résultats d'une étude
- 9- Savoir corriger un biais de confusion par l'analyse stratifiée. Connaître l'intérêt de la régression logistique dans cette correction
- 10- Connaître la possibilité statistique de test significatifs par hasard. Connaître le risque inhérent aux comparaisons multiples
- 11- Connaître l'existence de biais inapparents : biais liés aux études non publiées, aux études négatives

## 12- Savoir intégrer les résultats d'une étude épidémiologique dans le champ plus vaste des connaissances bio-médicales. Les critères de Bradford et Hill

Les objectifs de ce dernier paragraphe reprennent à dessein des objectifs déjà cités ailleurs. Ce cours est une synthèse des biais les plus couramment rencontrés en méthodes de recherche clinique, biais déjà signalés, souvent, dans les cours antérieurs. Il a pour but de rendre les participants au cours conscients que la construction d'une étude se fait plus sur l'analyse des biais potentiels et la meilleure façon d'y remédier, que sur la connaissance simple de la structure d'étude et des méthodes d'analyse.

## **ANNEXE 2 : LES ENSEIGNANTS**

Pr Pierre Duhaut, Service de médecine interne, CHU Nord, Amiens

Dr Jean Schmidt, Service de médecine interne, CHU Nord, Amiens

Pr Claire Andrejak, Service de pneumologie, CHU Sud Amiens

Pr Thierry CAUS, Service de chirurgie cardiaque, CHU Sud Amiens

Pr Cécile Manaouil, Service de médecine légale, CHU Amiens

Pr David Fuks, Service de chirurgie digestive, Institut Montsouris, Université Paris 4

Cet enseignement se fait en coopération avec Mme Charlotte BARTHE, coordinatrice du RECIF à Lyon, et le Pr Yves Matillon, Président du RECIF.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> - Bégaud B. Modern epidemiology : forward to the 18<sup>th</sup> century ! Lancet 1999 ; 354 : 432.
- <sup>2</sup> - Le Rond D'Alembert J. Réflexions sur l'inoculation. Paris : Académie Royale des Sciences de Paris, 1790.
- <sup>3</sup> - Tonelli MR. The philosophical limits of evidence-based medicine. Acad Med 1998 ; 73 : 1234-1240.
- <sup>4</sup> - Mc Coll A, Smith H, White P, Field J. General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine : a questionnaire survey. BMJ 1998 ; 316 : 361-5.
- <sup>5</sup> - Gallois P. Comment baser la formation médicale continue sur les concepts d'évidence et de décision. Thérapie 1996 ; 51 : 302-307.
- <sup>6</sup> - Elnicki DM, Halperin AK, Shockcor WT, Aronoff SC. Multidisciplinary evidence-based medicine journal clubs : curriculum design and participants' reactions. Am J Med Sci 1999 ; 317 : 243-6.
- <sup>7</sup> - Norman GR, Shannon SI. Effectiveness of instruction in critical appraisal (evidence-based medicine) skills : a critical appraisal. Can Med As J 1998 ; 158 : 177-181.
- <sup>8</sup> - Ebell MH, Barry HC, Slawson DC, Shaughnessy AF. Finding POEMs in the medical literature. J Fam Pract 1999 ; 48 : 350-355.
- <sup>9</sup> - Paes BA, Modi A, Dunmore R. Changing physicians' behavior using combined strategies and an evidence-based protocol. Arch Pediatr Adolesc Med 1994 ; 148 : 1277-1280.
- <sup>10</sup> - Green ML, Ellis PJ. Impact of an evidence-based medicine curriculum based on adult learning theory. J Gen Intern Med 1997 ; 12 : 742-50.
- <sup>11</sup> - Jordens CF, Hawe P, Irwig LM, Henderson-Smart DJ, Ryan M, Donoghue DA, Gabb RG, Fraser IS. Use of systematic reviews of randomised trials by Australian neonatologists and obstetricians. Med J Aust 1998 ; 168 : 267-270.
- <sup>12</sup> - Cartabellotta A. Evidence-based medicine. 1. The transfer of research results to clinical practice. The Italian Group for Evidence-Based Medicine-GIMBE. Recent Prog Med 1998 ; 89 : 140-150.
- <sup>13</sup> - Cialdella P, Figon G, Haugh MC, Boissel JP. Prescription intentions in relation to therapeutic information : a study of 117 French general practitioners. Soc Sci Med 1991 ; 33 : 1263-1274.
- <sup>14</sup> - Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Epidemiology in Medicine. Editions Little, Brown and Co Boston/Toronto, 1987.
- <sup>15</sup> - Huller SB, Cummings SR. Designing Clinical Research. Editions Williams&Wilkins, 1988.
- <sup>16</sup> Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology, the essentials. Second edition. Editions Williams&Wilkins, 1988.
- <sup>17</sup> Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Editions Little, Brown and Co Boston/Toronto, 1985.
- <sup>18</sup> - Rothman KJ. Modern epidemiology. Editions Little, Brown and Co Boston/Toronto, 1986.
- <sup>19</sup> - Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research : Principles and quantitative methods. Editions Van Nostrand Reinhold, 1982.

- <sup>20</sup> - Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, Conduct, Analysis. Editions Oxford University Press, 1982.
- <sup>21</sup> - La recherche clinique : de l'idée à la publication. Ouvrage collectif du RECIF, sous la direction de G. Landrison et F Delahaye. Editions Masson,1995.
- <sup>22</sup> - Onion CW, Bartzokas CA. Changing attitudes to infectin management in primary care : a controlled trail of active versus passive guidelin implementation strategies. Fam Pract 1998 ; 15 : 99-104.
- <sup>23</sup> - Cummings SR, Richard RJ, Duncan CL,Hansen B, Vander MartinR, Gerbert B, Coates RJ. Training physicians about smoking cessation : a controlled trial in private practice. J Ben Intern Med 1989 ; 482-489.
- <sup>24</sup> - Rubenstein LV, Calkins DR, Young RT, Cleary PD, Fink A, Kosecoff J, Jette AM, Davies AR, Delbanco TL, Brook RH. Improving patient function : a randomized trial of functinal disability screening. Ann Intern Med 1989 ; 111 : 836-842.
- <sup>25</sup> - Pill R, Stott NC, Rollnick SR, Rees M. A randomized controlled trial of an intervention designed to improve the care given in general practice to Type II diabetic patients : patient outcomes and professional ability to change behaviour. Fam Pract 1998 ; 15 : 229-235.