

## **QUESTION DE RECHERCHE, HYPOTHESE, DIFFERENTS TYPES D'ETUDES.**

**Roland Chapurlat**

Tout projet de recherche clinique naît d'une question que se pose un investigateur. La première étape d'un projet est d'avoir une idée de recherche et de la formuler de façon correcte. Le passage de l'idée à la formulation de la question consiste simplement à exprimer ce qu'on a l'intention de faire et pourquoi.

Il faut d'abord vérifier que le projet de recherche est utile, nouveau, éthique, et faisable. Dans la formulation de la question de recherche doivent figurer la nature de la population à étudier, le facteur étudié et son critère de jugement, la nature de la comparaison s'il y en a une, et le type d'étude envisagé : étude transversale, étude cas-témoins, étude de cohorte, essai randomisé.

### **ANATOMOPHYSIOLOGIE DE LA RECHERCHE : COMMENT CELA FONCTIONNE-T-IL ?**

La structure du projet de recherche est définie dans le protocole, qui doit toujours être rédigé avant de commencer l'étude. Le protocole est indispensable pour demander des crédits, la promotion de l'étude, mais il est aussi vital pour obliger le chercheur à organiser ses idées de manière logique et efficace avant de commencer le projet.

#### **La question de recherche**

C'est l'incertitude que le chercheur veut lever, c'est l'objectif de l'étude. La question est souvent générale au début, mais doit être progressivement raffinée. Par exemple :

*Les Français devraient-ils manger plus de fromage ?*

La question doit être davantage centrée. Ainsi :

*Le fait de manger plus de fromage réduit-il le risque de fracture ?*

*Est-ce que le fromage n'apporte pas trop de cholestérol ?*

*Est-ce que des suppléments de calcium n'apportent pas le même bénéfice anti-fracturaire que le fromage ?*

*Est-ce que les suppléments en calcium ne font pas sentir le fromage ?*

#### **La justification (ou le contexte)**

C'est la première partie du protocole, qui justifie la question : on fait le point sur le domaine, grâce à la littérature, et on met en évidence les questions qui se posent encore.

#### **Organisation : les différents types d'études**

On distingue les études observationnelles et les études d'intervention.

Les **études observationnelles** peuvent être **transversales**, lorsque l'observation des sujets est faite en une fois. Les **études de cohorte** observent les sujets au cours du temps. Les études de cohorte sont prospectives si on recueille des données au départ puis on suit les sujets. Elles sont rétrospectives si le recueil des données se fait après coup. Les **études cas-témoins** permettent de comparer des sujets qui ont une maladie avec un autre groupe qui ne l'a pas.

Les **études d'intervention**, ou **essais cliniques**, testent l'effet d'un médicament ou d'une intervention non médicamenteuse.

### **Les sujets**

Les critères d'inclusion ou d'exclusion définissent la population cible de l'étude. Le nombre de sujets à enrôler est également un élément important.

### **Les variables**

Ce sont les informations à recueillir. Dans une étude analytique, il y aura des variables prédictives (qui ont le potentiel d'être causales) et des variables de type critère de jugement (c'est le résultat).

### **Les statistiques**

Il faut calculer la taille de l'échantillon nécessaire avant d'avoir écrit tout le protocole, car si l'étude n'est pas faisable à cause d'une taille inaccessible, il ne faut pas perdre son temps. Le plan d'analyse statistique doit être prévu à l'avance.

Cette analyse repose sur la notion d'hypothèse, qui doit être clairement énoncée dès le départ, en général sous la forme de la question de recherche.

## **LA QUESTION DE RECHERCHE**

La question provient des problèmes que l'on peut rencontrer dans sa propre pratique clinique, ou émerger de travaux de recherche antérieurs personnels ou d'autres chercheurs. Souvent un jeune chercheur n'aura pas suffisamment de recul pour concevoir une question et aura besoin de l'aide d'un sénior.

### **Les origines de la question**

#### *Connaître la littérature*

Avant de se lancer dans une nouvelle étude, il faut connaître la littérature sur le sujet, et dans l'idéal réaliser une revue systématique. Il faut assister à des réunions dans le domaine et discuter avec des experts de la question.

#### *Etre ouvert aux nouvelles idées, nouvelles techniques*

Il faut écouter des conférences et garder un esprit critique à l'égard des idées communément admises. Par exemple, on a longtemps considéré que la sciatique par hernie discale devait être traitée par le repos au lit, de façon à diminuer la pression sur le disque inter-vertébral. En fait, plusieurs essais cliniques contrôlés ont montré que cela n'améliorait pas le pronostic.

### *Garder son imagination en mouvement*

L'observation clinique des patients apporte souvent des idées. L'enseignement, lors de sa préparation ou grâce aux questions inquisitrices de certains étudiants, peut également être la source de nouvelles idées. Il faut ensuite être créatif pour appliquer l'idée, tenace car les difficultés pratiques sont nombreuses et ne pas redouter la critique.

### *Choisir un mentor*

Il apportera l'expérience et la connaissance d'un sujet. Il évitera de commettre certaines erreurs et facilitera l'accès aux financements nécessaires.

### **Concevoir la bonne question**

Une bonne question doit être **FINE** : Faisable, Intéressante, Nouvelle, Ethique.

#### *Faisable*

##### Nombre de sujets

Trop d'études ne peuvent pas répondre à la question car la taille d'échantillon n'est pas suffisante. Le calcul doit être fait d'emblée, de façon réaliste, et il ne faut pas hésiter à reformuler la question de façon moins ambitieuse, ou abandonner le sujet si l'on ne peut pas répondre.

##### Aspects techniques

Il faut avoir l'expérience suffisante, l'équipement technique pour mesurer les variables d'intérêt et analyser les données. Travailler avec des co-investigateurs qui sont plus spécialisés, notamment un biostatisticien, se révèle souvent indispensable, de façon à disposer de toutes les compétences techniques souhaitables.

##### Coût

Il faut soigneusement estimer le coût de chaque composante du projet, sachant que les coûts réels dépassent souvent les estimations.

##### Rester concentré

Il ne faut pas chercher à répondre à trop de questions à la fois.

#### *Intéressante*

Il ne faut pas être le seul à trouver la question intéressante. Il en parler à ceux qui sont familiers du domaine. Il faut ensuite imaginer ce que vont apporter les résultats, dans quelle mesure ils feraient progresser la connaissance, influenceraient les pratiques, ou guideraient de nouvelles recherches. Quand cette pertinence n'est pas évidente, il faut rediscuter la question.

#### *Nouvelle*

On voit trop d'études qui ont déjà été conduites... Une étude doit apporter une contribution nouvelle. C'est l'étude de la littérature et la discussion avec les experts qui permettra de ne pas réinventer la poudre.

#### *Ethique*

Si l'étude implique trop de risques physiques ou de violation de la vie privée, il faut revoir la conception de l'étude. En outre, une étude mal conçue, qui ne permet pas de répondre correctement à la question (taille d'échantillon insuffisante...) n'est pas éthique non plus.

## **L'HYPOTHESE**

C'est une supposition, née d'une réflexion ou d'une observation, qui conduit à des prédictions, éventuellement réfutables. Une étude va déterminer si cette supposition est une description exacte de la relation qui existe entre les facteurs que l'on étudie.

En général, on pose une hypothèse nulle : il n'y a pas d'association entre le facteur étudié et le critère de jugement. L'hypothèse alternative est qu'il y a une relation entre le facteur étudié et le critère de jugement.

### **Caractéristiques d'une bonne hypothèse**

Une bonne hypothèse est basée sur une bonne question. Elle doit être simple, spécifique, et énoncée à l'avance.

#### *Simple par rapport à complexe*

Une hypothèse simple comprend une variable prédictrice et un critère de jugement : *la ménopause précoce s'associe à un risque accru de fracture par fragilité.*

Une hypothèse complexe contient plus d'une variable prédictrice : *la ménopause précoce, l'âge et la minceur sont associés à un risque accru de fracture par fragilité ; ou plusieurs critères de jugement : le tabagisme s'associe au risque cardiovasculaire et au cancer du poumon.*

Les hypothèses complexes ne peuvent pas être testées avec un test statistique simple.

#### *Spécifique par rapport à vague*

Une hypothèse spécifique ne laisse pas d'ambiguïté sur les sujets et les variables ou comment le test statistique sera appliqué.

### **Types d'hypothèses**

#### *Hypothèse nulle et hypothèse alternative*

L'hypothèse nulle indique qu'il n'y a pas d'association entre la variable prédictrice et le critère de jugement dans la population. L'hypothèse nulle est la base formelle d'un test statistique. Celui-ci aide à estimer la probabilité que l'association observée dans une étude est due au hasard.

La proposition qu'il y a une association est l'hypothèse alternative. Elle ne peut pas être testée directement. Elle est acceptée par défaut si le test de signification statistique rejette l'hypothèse nulle.

#### *Hypothèses alternative uni- et bilatérale*

Une hypothèse unilatérale spécifie la direction de l'association entre la variable prédictrice et le critère de jugement. L'hypothèse que la ménopause augmente le risque de fracture par fragilité est unilatérale.

Une hypothèse bilatérale spécifie qu'une association existe ; elle ne précise pas la direction. L'hypothèse que la ménopause s'associe au risque de fracture est bilatérale, car elle ne précise pas la direction.

## **LES DIFFERENTS TYPES D'ETUDES (Figure 1)**

### **Les études descriptives**

Elles rendent compte d'un phénomène, de sa fréquence, de sa distribution et de son évolution. Elles fournissent des données quantitatives sur la répartition d'une maladie, d'un facteur de risque. Il s'agit des études transversales ou études de prévalence, dans lesquelles une mesure est faite à un temps donné.

Elles posent le problème de l'absence d'information sur la chronologie des événements. Faciles à réaliser, elles permettent de formuler des hypothèses à tester dans des études analytiques

### **Les études analytiques**

Elles déterminent le rôle d'un ou plusieurs facteurs dans l'étiologie ou le traitement d'une maladie.

#### Les études d'observation

##### *Les études cas-témoins*

Les sujets présentent une maladie. Les témoins n'ont pas cette maladie. On explore ensuite les facteurs de risque ou d'exposition passés, et l'on compare leur fréquence chez les cas et les témoins. C'est une étude rétrospective, de ce fait soumise à certains biais (par exemple de mémoire), mais bien adaptée à l'étude d'événements assez rares.

##### *Les études de cohorte*

Les sujets sont sélectionnés en fonction de l'exposition à certains facteurs de risque ou d'exposition et sont suivis pendant une période de temps donnée pour observer les conséquences de cette exposition.

#### Les études expérimentales

On soumet des sujets à une intervention et on observe ses effets. Le modèle de référence de l'étude expérimentale est l'essai clinique randomisé, contrôlé par rapport au placebo ou à un traitement de référence. Néanmoins, il existe plusieurs modèles :

- Sans groupe témoin, ou en permutation croisée (cross-over) : le sujet est son propre témoin.
- Avec groupe témoin : l'essai randomisé est la référence, puisque la seule différence entre le groupe intervention et le groupe témoin est l'intervention, grâce à l'allocation aléatoire (randomisation). Le traitement reçu peut être connu du patient mais pas de l'investigateur (simple insu), inconnu des deux (double insu), ou inconnu du patient et de l'évaluateur (qui est différent de celui qui traite, par exemple avec une procédure invasive ; c'est le pseudo-double insu).

On définit souvent un niveau de preuve en fonction du type d'étude réalisée, le sommet étant l'essai clinique randomisé contrôlé. Toutefois, le type d'étude dépend surtout de la question à laquelle il faut répondre, et doit donc y être adapté (Figure 2).

## **CONCLUSION**

Quand la question est formulée, l'hypothèse soulevée et le type d'étude choisi, on peut rédiger précisément le protocole de recherche.