

# Chapitre II

## La revue de la littérature

Gilles Landrison, Pierre Duhaut, Hélène Pellet

**L'accès à l'information est l'étape indispensable à l'élaboration et à la mise en œuvre de la question de recherche. Cette question a-t-elle déjà été envisagée, ou existe-t-il dans la littérature des données amenant à modifier la question de recherche ?**  
**Il importe donc de trouver dans la littérature les informations pertinentes concernant la question de recherche, de s'assurer que ces informations sont exhaustives, puis de les analyser, ce qui fera l'objet d'une « lecture critique » (critical appraisal).**

### A. LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La recherche documentaire doit être **exhaustive** (ne laissant pas échapper d'article utile à la question de recherche) et **pertinente** (évitant le plus possible les articles sans intérêt pour la recherche). Elle se fait en plusieurs étapes. Il faut :

- **Savoir ce que l'on recherche.** Il faut pour cela **définir le sujet** : évolution d'une maladie, étude de facteur(s) modifiant cette évolution..., préciser le **contexte** (type de patients concernés, âge, conditions sociales et géographiques...) et fixer les **limites dans le temps** de la recherche documentaire.
- **Choisir les sources documentaires appropriées**
- **Elaborer la stratégie de recherche**, et la mettre en œuvre.

#### I. Les sources documentaires

Elles ne sont pas exclusives les unes des autres (plusieurs sources peuvent en fait contenir un nombre important de revues identiques). Il importe donc d'utiliser dans un premier temps, la source documentaire la plus performante dans son domaine, avant d'élargir la recherche vers d'autres sources si nécessaire.

##### 1. La recherche sur Internet

On utilise des moteurs généraux (Google, Yahoo...), des métamoteurs (Copernic), des répertoires (Evidence-Based Healthcare, CISmef...) ou des outils sélectifs (SUM-search) permettant d'interroger simultanément plusieurs sources. On appelle « filtres EBM » (Evidence-Based Medicine) les outils offrant des stratégies de recherche prédéfinies, et à l'aide de critères plus qualitatifs.

Pour un travail prolongé, il est généralement nécessaire de faire appel à une ou plusieurs bases payantes pour obtenir les articles dans leur texte intégral.

##### a. PubMed

La solution la plus performante dans les sciences du vivant et de la santé consiste à utiliser PubMed ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)), l'interface Internet de Medline dont l'accès est gratuit. Elaboré par la *National Library of Medicine* (Bethesda, USA), il y avait en Décembre 2007 16,8 millions de références (dont les plus anciennes remontent à 1865). Cinq cent mille références

en moyenne sont ajoutées chaque année. La majorité proviennent de la base de données Medline, couvrant la période 1966 à nos jours, et PubMed donne également accès à la base 'OldMedline', couvrant la période 1950-1966. 5200 périodiques provenant de 80 pays sont indexés. La plupart des revues référencées sont en langue anglaise, même lorsqu'elles proviennent de pays non anglophones, comme certaines revues scandinaves ou italiennes de bon niveau.

Outre sa gratuité, PubMed combine de nombreux avantages:

- Les revues référencées sont avant tout des **revues à comité de lecture**, publiant des articles revus par des experts reconnus par la revue comme compétents dans le domaine : il s'agit du 'peer-review', ou revue par les pairs.
- Les stratégies de recherche d'articles offertes par PubMed sont performantes, grâce notamment à un **riche thésaurus** et aux possibilités de combinaison de ces mots-clés.
- PubMed donne **accès aux résumés** en anglais de pratiquement tous les articles originaux référencés (moins souvent pour les revues générales ou les rapports de cas).
- PubMed donne **accès aux textes intégraux** d'articles par deux voies principales. Le texte intégral peut faire partie de la **banque d'articles PubMed**, et son accès est alors gratuit. Il peut aussi être mis en ligne par la revue, et PubMed associe à chaque référence **le lien vers la revue** et le texte intégral de l'article. Deux cas de figure peuvent alors se présenter : l'article est mis en ligne gratuitement par la revue (c'est le cas pour certaines grandes revues internationales, pour les articles publiés depuis plus de 6 mois, et pour les articles à répercussion jugée importante dans le domaine considéré) ou l'article peut n'être accessible que par voie d'abonnement payant à la revue, ou par achat en ligne de l'article considéré de façon isolée.

Lorsque les articles sont disponibles en ligne, ils le sont souvent sous deux formats. Le **format pdf** (Adobe), (format à imprimer pour une lecture commode) et le **format html**, avec texte, graphiques, et illustrations séparés qui permet d'enregistrer facilement graphes et illustrations et de les intégrer dans une présentation de type PowerPoint. Certaines revues fournissent même pour leurs illustrations la diapositive toute faite avec texte et références, que l'on peut intégrer telle quelle dans une présentation.

- PubMed fournit souvent les **références bibliographiques** des articles trouvés, avec le lien hypertexte renvoyant à l'article correspondant et, le cas échéant, à son texte intégral s'il fait partie de la banque d'articles PubMed ou s'il est mis en ligne par la revue d'origine. L'exploration de ces références permet de trouver des articles intéressants non listés lors d'une première recherche.
- De plus en plus d'articles sont mis en ligne avant leur impression et leur publication papier : ils sont alors référencés avec la mention [**Epub ahead of print**], et peuvent être accessibles parfois 6 mois avant leur parution papier.
- Enfin, de plus en plus d'institutions (universités, structures de recherche, hôpitaux) ont actuellement des **abonnements électroniques collectifs** mis à disposition de leurs membres (étudiants, professionnels). Les publications sont alors accessibles par l'intermédiaire de sites spécialisés regroupant souvent toutes les publications d'une maison d'édition, et ces sites sont fournis en liens hypertexte par PubMed. L'accès à l'article original est dans ces conditions rapide et gratuit pour l'utilisateur s'il accède au site par l'intermédiaire d'un ordinateur appartenant au réseau de l'institution abonnée.

## **b. Deux outils « généraux » : Current Contents, Cochrane Library**

**Les Current Contents et Cochrane Library** sont disponibles sur Internet, et aussi sur CD-Rom, mais avec l'inconvénient de mises à jour annuelles.

La liste de références peut être imprimée, et l'on peut rayer de cette liste les articles que l'on exclut.

Les Current Contents produits par l'*Institute for Scientific Information* ([www.isinet.com](http://www.isinet.com)) fournissent deux publications (parmi neuf) particulièrement adaptées à la recherche clinique, à publication hebdomadaire :

- CC « Life Sciences » fournissent le sommaire de 1350 périodiques,
- CC « Clinical Medicine » le sommaire de 1120 périodiques, dont certains se trouvent dans les 2 publications.

Certaines sources fournissent les références sans sélection qualitative. C'est le cas de Embase Medline et Pascal.

Les sources EBM effectuent une *sélection qualitative*. C'est le cas de la *Cochrane Library* :

- DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
- CAT (*Critically Appraised Topics*)

### c. Les stratégies de recherche prédéfinie

*Clinical Queries* utilisable sur Pubmed permet d'effectuer une recherche spécifique. L'inconvénient en est cependant le risque de manquer des références intéressantes.

Lorsque la recherche concerne une thématique particulière, il est bon de s'adresser à des **bases de données spécifiques**, par exemple :

- pour la **santé publique** : la *BDSP* (Banque de Données françaises en Santé Publique, ([www.bdsp.tm.fr](http://www.bdsp.tm.fr)), d'accès gratuit, est gérée par l'Ecole Nationale de Santé Publique. Elle contient environ 15 000 documents indexés avec un Thésaurus.

- pour l'**économie médicale** :

- EED (*Economic Evaluation Database du National Health Service*)
- *Ecosanté* pour les données numériques en France
- Le CRD (Center for Reviews and Dissemination de York) (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>) présente des bases d'évaluation économique : NHS *Economic Evaluation Database* et des résumés d'analyses coût/bénéfice et coût/efficacité de pratiques médicales : base EED (NHS *Economic Evaluation Database*) consultable gratuitement.
- La base *CODECS* (*C*onnaissance et *DEC*ision en économie de Santé, (<http://infodoc.inserm.fr/codecs/codecs.nsf>), gérée par le Collège des économistes de la santé et l'INSERM, rapporte les études d'économie de la santé faites en France.

## 2. La recherche des articles dans une bibliothèque

Habituellement, les bibliothèques universitaires laissent aux chercheurs l'accès libre aux périodiques. Le chercheur peut donc consulter directement les périodiques et travailler sur place avec sa liste de références, éliminant rapidement les articles sans intérêt pour son étude, notant sur une fiche les quelques éléments à retenir, ou photocopiant les articles sur lesquels il aura à travailler plus longuement.

## 3. La recherche documentaire non publiée

Cet aspect doit être pris en compte. Si les connaissances en médecine ou dans d'autres secteurs d'activités scientifiques sont le plus souvent publiées, la non-publication de données n'est pas l'exception. Dans le secteur industriel, les résultats d'études cliniques, lorsqu'ils sont

négatifs, ne soulèvent pas l'enthousiasme de la part des promoteurs. Ceci est vrai pour les essais thérapeutiques négatifs pour une molécule testée. Les données produites existent cependant. Certains sujets sont sensibles au plan politique et, par exemple, les études et les données épidémiologiques qui concernent les contaminations, les modes de transmission et les modalités de prévention de maladies infectieuses ne sont pas toutes disponibles en temps réel...ou celles qui sont publiées sont parfois à analyser en tenant compte des biais de publication !

Ces données « non publiées » constituent ce que l'on appelle la *littérature « grise »* ou « grey literature ». Elles nécessitent des connaissances institutionnelles et professionnelles pour savoir chercher les données au « bon endroit ».

**Sur le plan qualitatif**, elles peuvent être significatives, en particulier dans le domaine de nouvelles technologies (études de « technology assessment »). Le développement de nouvelles technologies de dépistage, de diagnostic et de traitement, fait l'objet d'investigations, sous forme de rapports industriels ou de pré-rapports cliniques qui ne sont pas toujours disponibles dans les phases initiales de développement de ces technologies.

## II. La stratégie de recherche documentaire

- **Il faut avant tout déterminer les mots-clés de la recherche** en utilisant des termes (ou descripteurs) faisant partie du thésaurus en anglais MeSH (disponible sur le MeSH de Browser de Pubmed, <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

On peut utiliser pour cela l'interface « **HONselect** » de la fondation suisse *Health On the Net* (HON) qui permet une connexion rapide et fournit la traduction en français des termes du MeSH.

La demande doit être précisée en utilisant les *opérateurs booléens* :

AND (ET)

OR (OU)

NOT (SAUF)

L'utilisation de **Pubmed** nécessite un entraînement, et peut être déroutante au premier abord. L'URFIST de Paris fournit un bon mode d'emploi ([http://www.hon.ch/HONselect/index\\_f.html](http://www.hon.ch/HONselect/index_f.html)), comportant une animation et des exercices corrigés.

- **La sélection des articles** se fait d'après les *titres*, puis d'après les *résumés*, que l'on peut lire sur l'ordinateur. Un résumé de bonne qualité correspond généralement à un article de bonne qualité, et permet au lecteur de juger si cet article lui apporte des informations utiles à son étude. La *lecture rapide de l'article* prend en considération l'objectif de l'article, les critères de qualité, les résultats rapportés. On imprime l'article s'il est considéré comme pertinent, la lecture approfondie se faisant sur papier.

## III. L'utilisation des documents recueillis

On raye des listes de référence les articles rejetés – après avoir toutefois consulté les références qu'ils comportent. Les autres articles seront classés en deux groupes : ceux qui présentent un intérêt ponctuel, et ceux qui comportent de nombreuses données intéressantes.

A l'intérieur de chacun de ces deux groupes, on choisira un mode de classement, par exemple par nom du premier auteur (et année, si le même nom se retrouve plusieurs fois, ce qui est fréquent).

Pour le groupe « d'intérêt ponctuel », on notera la nature de ce point sur la liste, en regard de la référence.

- **Contrôle de l'exhaustivité de la recherche**

Elle se fait par une double démarche : rétrospective et prospective.

**Contrôle rétrospectif** : il consiste à consulter les références bibliographiques de tous les articles recueillis (y compris ceux que l'on a considérés comme à rejeter) pour s'assurer que l'on n'a pas laissé passer une référence « historique » intéressante. Ce travail, indispensable, est relativement aisé, et rapide. Après quoi, on peut définitivement rejeter les articles sans intérêt pour la question de recherche.

**La démarche prospective** consiste à repérer les publications nouvelles paraissant au cours même de l'étude. On fait appel pour cela aux *listes d'alertes*. Il existe de nombreuses possibilités : la plupart des périodiques proposent la réception gratuite par e-mail de la table des matières le jour même de la parution. L'accès aux articles peut être gratuit, comme pour certains articles du British Medical Journal ([www.bmj.com](http://www.bmj.com)), il peut se faire par un système de « pay-per-view » (consultation payante), par exemple pour le New England Journal of Medicine ([www.nejm.com](http://www.nejm.com)) ou de nombreuses autres revues, ou être réservé aux abonnés.

Il est facile pour de nombreux journaux d'obtenir les titres et les résumés des articles correspondant à des mots-clés sélectionnés, et particulièrement dans le cas des périodiques indexés dans des bases de données. Ce service est gratuit avec MyNCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/login.fcgi?call=so.signon.login>). Il existe aussi des services gratuits, sponsorisés, dont certains fournissent également la conclusion des articles ([www.mdlinx.com](http://www.mdlinx.com)).

- **Détermination de la pertinence des documents sélectionnés**

Le travail de compilation de données est nécessaire mais pas suffisant, puisqu'il doit être soumis à une lecture « critique » au sens de « critical appraisal » des Anglo-Saxons.

C'est la partie la plus délicate de la documentation. Elle doit répondre à deux questions :

- l'article, et les informations qu'il contient, est-il pertinent dans le cadre de ma question de recherche ?
- l'article est-il fiable ? La réponse à cette question est fournie par l'analyse critique de la littérature médicale. En d'autres termes, les résultats fournis sont-ils de bonne qualité pour que je les utilise pour construire ma question de recherche et que mon protocole de recherche en tire bénéfice ?

## B. EVALUATION DE LA PERTINENCE DE LA LITTÉRATURE

C'est la tâche du futur investigateur, qui désire préciser sa question de recherche clinique ou trouver la justification de son projet de protocole. C'est aussi ce que fait le clinicien, à la recherche, à travers la lecture régulière de la littérature médicale, d'une aide à la décision pour sa pratique quotidienne.

La lecture de la littérature nécessite une sélection et une évaluation. Pour cela s'est développé le concept de "**lecture critique**". Le principe en est de juger la valeur des publications, que ce soit la qualité de la recherche entreprise ou la pertinence des résultats publiés:

- Quelle est la crédibilité de la publication (validité interne) ?

Les résultats rapportés par l'auteur correspondent-ils vraiment à la réalité ? Peut-on avoir confiance dans les conclusions proposées par l'auteur ? Pour apprécier la validité de l'étude. Le lecteur doit être capable d'identifier rapidement, en fonction du type de l'étude, les différentes étapes du protocole qui l'a sous-tendue et leurs composants, en les évaluant de façon à définir le niveau de crédibilité des informations fournies.

- Quelle est l'applicabilité des informations contenues dans la publication (validité externe) ?

Si les conclusions sont considérées comme valides, sont-elles applicables à la pratique médicale du lecteur ou au projet de recherche du futur investigateur ?

## **Description générale de la méthode**

Cette méthode de lecture repose sur l'utilisation d'une grille d'évaluation unique et standardisée. Le plan d'analyse proposé a l'avantage d'être applicable à tous les types de publications. Il s'agit d'une adaptation du "Critical Appraisal Worksheet" du Centre for Clinical Epidemiology and Biostatistics (Pr R. F. Heller) de l'Université de Newcastle (New South Wales, Australia).

Cette grille est constituée de 8 lignes, correspondant à 8 critères d'évaluation.

Chacun de ces 8 critères appelle les 3 mêmes types de questions, ce qui correspond aux 3 colonnes de la grille :

1- Est-il possible de trouver dans l'article l'information pour le critère en question?

2- La façon dont le critère en question a été abordé est-elle correcte ?

3- Si la façon d'aborder le critère en question est incorrecte, cela menace-t-il la validité de l'étude ?

Ces 8 lignes correspondent aux principales étapes de la conception d'un protocole. Toute publication est le résultat d'une étude définie par un protocole. L'analyse du protocole permet de le valider, à l'aide de la grille. En répondant aux huit questions, le lecteur a la capacité d'écarter très vite ce qui n'est pas valide. Il peut ainsi porter un regard objectif sur la qualité des résultats qui lui sont proposés.

## **Les huit étapes**

### **1. Quel est l'objectif ?**

Le médecin est à la recherche d'informations scientifiques concernant ses quatre grandes préoccupations : la thérapeutique, le pronostic, l'étiologie et le diagnostic. (Ce sont ces quatre catégories qui sont proposées à la rubrique des questions cliniques de la base de données en ligne NCBI PubMed. [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) )

### **L'impact d'une intervention.**

L'intervention médicale est le plus souvent thérapeutique, médicamenteuse ou non, mais peut aussi être de diagnostic, de dépistage ou d'éducation. L'objectif est de distinguer l'intervention utile de celle qui est inutile voire dangereuse. Les questions dont le lecteur cherche la réponse dans la littérature sont toujours les mêmes : est-on sûr de faire plus de bien que de mal ? A efficacité égale, peut-on faire moins cher ? A coût égal, peut-on faire plus efficace ?

### **Le risque de développer une maladie, son évolution et son pronostic.**

Risque et pronostic se trouvent sur le même continuum de l'histoire de la maladie. Le facteur de risque est associé à l'acquisition de la maladie, le facteur « pronostic » au déroulement de la maladie une fois acquise. Le pronostic constitue une information capitale car il conduit à la notion de risque de base qui permet de quantifier l'effet d'une intervention et d'évaluer son intérêt.

### **La détermination d'une causalité (ou étiologie)**

Pour le clinicien, la connaissance de l'étiologie ou de la causalité est fondamentale pour sa pratique médicale, que ce soit la prévention, le diagnostic ou le traitement. La causalité concerne l'association entre un facteur de risque et une maladie, et la force de cette association.

### **La validité et l'utilisation d'un nouveau test diagnostique.**

Si un standard de référence existe, l'article concerne les qualités intrinsèques et la performance du test.

Si le standard de référence n'existe pas, l'intérêt de l'étude du test réside dans ses conséquences cliniques pour le patient. Il s'agit de savoir si le patient se porte mieux avec cette procédure diagnostique que sans elle. On rejoint le type d'article concernant l'évaluation d'une intervention médicale au sens général du terme.

## **2. Quel est le plan d'étude ?**

En dehors du rapport d'un cas intéressant et inhabituel, ou de celui d'une série de cas, il existe quatre grandes sortes de plan d'étude:

- Etude transversale: description de la fréquence d'une maladie, de ses facteurs de risque ou de ses autres caractéristiques dans une population déterminée à un temps déterminé.
- Etude cas-témoins: étude d'observation, rétrospective, dans laquelle les caractéristiques de patients atteints d'une maladie (les cas) sont comparées avec celles de patients indemnes de la maladie (les témoins).
- Etude de cohorte: étude d'observation, prospective, dans laquelle un groupe de sujets exposés à des facteurs de risque d'une maladie est suivi pendant une période de temps donnée. Le taux d'incidence de la maladie dans ce groupe exposé est comparé à celui d'un groupe témoin, suivi pendant le même temps, mais non exposé aux facteurs de risque.
- Essai contrôlé: étude expérimentale dans laquelle une intervention est pratiquée dans un groupe de sujets; le résultat de cette intervention est comparé à celui dans un groupe semblable, témoin, qui ne reçoit pas l'intervention.

Le lecteur doit reconnaître le plan d'étude pour vérifier si celui-ci est le plus approprié pour la question posée. En outre, il existe une "hiérarchie" parmi ces modèles et le niveau de preuve des résultats d'une étude (et la confiance du lecteur) est variable d'un modèle à l'autre. Il va croissant, du cas ou de la série de cas à l'étude transversale, puis à l'étude cas-témoins, à l'étude de cohorte, pour être maximal avec l'essai contrôlé.

## **3. Quel est le facteur étudié ?**

Le facteur étudié est l'exposition ou l'intervention supposée avoir des conséquences sur un problème de santé, une maladie ou un état clinique.

Le lecteur doit pouvoir savoir comment le (ou les) facteur a été mesuré, si tous les facteurs pertinents ont été pris en compte, et si la même méthode de mesure a été appliquée à tous les sujets, ainsi que d'un groupe à l'autre. Il doit aussi pouvoir apprécier la qualité de cette mesure (variabilité, mesure en "insu", ...).

Si le facteur étudié est un test diagnostique, y-a-t-il une comparaison indépendante avec l'étalon ?

#### **4. Quel est le critère de jugement ?**

Le critère de jugement est l'événement ou la situation supposée être le résultat de l'influence du facteur étudié (mort, maladie, inconfort, insatisfaction, ...). Le lecteur doit trouver les mêmes renseignements que pour le facteur étudié (définition précise, méthode de mesure, ...).

#### **5. Quelle est la population étudiée et de quel échantillon s'agit-il ?**

La population de référence, ou population à étudier, est le groupe auquel les résultats de l'étude, s'ils sont valides, vont s'appliquer. L'échantillon est un sous-groupe de la population étudiée, sélectionné, de façon aléatoire ou non, pour représenter l'ensemble de la population étudiée, lorsqu'il n'est pas possible pour des raisons pratiques d'étudier celle-ci dans sa globalité.

La sélection est-elle correcte ? Y-a-t-il randomisation ? Les groupes diffèrent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? Quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ? A-t-on, si le facteur étudié est un test diagnostique, pris en compte un large éventail de patients ?

Il s'agit aussi, à cette étape, de juger la validité externe de l'étude: les conclusions, en admettant qu'elles soient valides, peuvent-elles s'appliquer à une population plus large que le simple échantillon étudié ?

#### **6. Y-a-t-il des biais et des facteurs de confusion ?**

Un biais est une erreur systématique qui contribue à produire des estimations systématiquement plus élevées ou plus basses que la valeur réelle des paramètres à estimer. Il intervient par exemple au niveau de la sélection des patients, ou de la mesure des paramètres étudiés.

Un facteur de confusion est un facteur qui modifie les effets du facteur étudié sur le critère de jugement, du fait de son lien à la fois avec le facteur étudié et avec le critère de jugement.

Sont-ils tous envisagés et pris en compte ? Si tel n'est pas le cas, la validité de l'étude peut être mise en doute.

#### **7. Quels sont les résultats ?**

##### **La confiance dans le résultat : l'intervalle de confiance**

La recherche clinique est réalisée la plupart du temps sur des échantillons, pour des raisons évidentes de faisabilité. Les résultats publiés sont les valeurs observées dans l'échantillon. La vraie valeur (de l'effet du traitement, par exemple), qui correspond à la vérité dans la population, se situe quelque part au voisinage de cette valeur observée. Le rôle des statistiques est de définir par calcul un intervalle de valeurs où se trouve 95 fois sur 100 la vraie valeur,



permettant ainsi le passage de l'échantillon à la population générale. Cet ensemble de valeurs constitue l'intervalle de confiance à 95 %.

Le lecteur doit savoir que la vérité se trouve entre les deux bornes de l'intervalle. Plus cet intervalle est petit, mieux la vérité est cernée, car plus proche de la vérité se trouve la valeur observée. Et cet intervalle est d'autant plus petit que l'échantillon étudié est grand et que le nombre d'événements étudiés est grand.

### **La valeur de petit p**

Le lecteur doit démystifier la fameuse valeur de p. La valeur de p est la probabilité, calculée par le test statistique construit à partir des données collectées, d'obtenir par pur hasard une différence plus grande ou égale à celle qui est observée. Le risque consenti d'affirmer qu'il y a une différence entre les deux groupes, quand en réalité il n'y en a pas, est dénommé seuil de signification. Un seuil de signification de 5 % signifie qu'on a décidé de prendre un risque de 5 chances sur 100 de se tromper en affirmant qu'il y a une différence. Les seuils de signification habituellement choisis sont 5 % et 1 %, ce qui veut dire qu'on a 5 chances ou 1 chance sur 100 seulement que la différence observée ne soit due qu'au seul hasard et non au facteur étudié.

### **La significativité statistique ou clinique ?**

On peut se laisser abuser par la magie de ce petit p, et croire, par exemple, qu'un  $p < 0,0001$ , c'est mieux qu'un  $p < 0,05$ , et que c'est l'argument définitif pour valider et accepter les résultats.

Une différence statistiquement significative n'est pas nécessairement pertinente cliniquement. C'est le problème de la signification clinique et de la signification statistique. De petites différences peuvent être statistiquement significatives si elles sont observées sur de grands échantillons, mais peuvent n'avoir que peu d'importance sur le plan clinique. Si une association très forte existe entre un facteur étudié et le critère de jugement choisi, il suffit d'un petit échantillon pour la démontrer. Au contraire, si cette association existe mais est de faible amplitude (augmentation de 10 % de la survie à 10 ans, par exemple), il faut alors un très grand échantillon pour le démontrer.

Cette approche doit permettre au lecteur de garder son sang-froid quand « c'est statistiquement significatif », et de ne pas perdre tout espoir quand « ce n'est pas statistiquement significatif ».

### **La puissance**

Une différence statistiquement significative n'est intéressante que quand elle est cliniquement pertinente.

Lorsque la différence est non significative, le lecteur dira que le résultat est négatif. Mais est-ce bien un « vrai négatif » ? Ce peut être en effet un « faux négatif ». La différence ou l'effet recherché existe peut-être bien, mais la taille de l'échantillon était insuffisante pour le mettre en évidence. Ou bien il existe réellement une différence ou un effet, mais moins important que ne le voulait l'hypothèse, et là encore la taille de l'échantillon était insuffisante pour la mettre en évidence (on parle de manque de puissance de l'étude). L'erreur de type II est d'affirmer qu'il n'y a pas de différence ou d'effet alors qu'en réalité il y en a. C'est l'erreur  $\beta$ , et la puissance de l'étude est  $1 - \beta$ . On peut faire le parallèle entre cette situation et celle des faux négatifs des tests diagnostiques.

## **8. Synthèse de la lecture critique**

A chacune des étapes précédentes, la validité de l'étude était-elle menacée, gravement ou faiblement (validité interne) ? Quelles sont les conclusions des auteurs ? Répondent-ils aux questions ? Les résultats sont-ils applicables à la population étudiée (validité externe) ?

Surtout, les résultats sont-ils acceptables pour la propre pratique du lecteur ? Vont-ils changer son comportement et améliorer l'état de ses patients ?

Cette approche exige du lecteur la connaissance des notions de base en méthodologie, il s'agit cependant d'une démarche essentiellement clinique. A travers une lecture critique, le lecteur démonte et évalue le protocole que les auteurs ont conçu pour réaliser l'étude présentée dans la publication.

### **Conclusion**

La critique ne doit être ni systématique ni paranoïaque. Si la recherche clinique repose sur des règles rigoureuses, elle a pour but d'analyser et de quantifier des phénomènes biologiques et humains dont l'investigation peut trouver ses limites pour des questions de méthodologie (suivi nécessaire trop long de cohortes trop vastes, effet escompté trop faible...), de budget ou d'éthique. La perfection n'est pas de ce monde.

L'utilisation de cette technique d'analyse de la littérature est une démarche essentiellement pragmatique qui donne au lecteur les moyens de croire, ou de ne pas croire, et d'appliquer, ou de ne pas appliquer, ce qui pourrait lui être utile. Cette approche nécessite une connaissance des notions de base de méthodologie. Elle a le mérite de s'adapter aux principaux types de publications. Elle permet d'apprécier le niveau de preuves apportées par les auteurs. S'il n'y a pas de preuve absolue, il y a certainement pour un même sujet des articles plus convaincants que d'autres. Au lecteur de chercher les meilleurs arguments avec l'outil qui lui est proposé !

### **Références**

American Medical Association. Guyatt GH, Rennie D. Users' Guides to the Medical Literature. AMA, 2002.

ANAES Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. ANAES, Paris, 2000, [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)

Bazi R. La recherche documentaire. In : Matillon Y, Maisonneuve H, éd. *L'évaluation Médicale. Du concept à la pratique*. 3<sup>e</sup> éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2007, p.143-157.

Glanville J, Wilson P, Richardson R. Accessing the online evidence: a guide to key sources of research information on clinical and cost effectiveness. *Qual Saf Health Care*, 2003, 12: 229-231.

Greenhagh T. Savoir lire un article médical pour décider. La médecine fondée sur les niveaux de preuve (evidence-based medicine) au quotidien. Traduit de l'anglais par Broclain D, Doubovetzky J. Editions RanD, Meudon, 2000.

Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D et al. How to keep up with the medical literature: I. Why try to keep up and how to get started. *Ann Intern Med*, 1986, 105: 149-153.

Huguier M, Flahaut A. Biostatistiques au quotidien. Elsevier, Paris, 2000.

Junod AF. *Décision médicale ou la quête de l'explicite*. Editions Médecine et Hygiène, Genève, 2003.

Landrivon G. *Méthode globale de lecture critique d'articles médicaux à l'usage de l'étudiant et du praticien*. Frison Roche, Paris, 2002 et 2009.

Lorette G, Grenier B. *La lecture d'articles médicaux*, Doin, Paris, 2002.

Mouillet E. *La recherche bibliographique en médecine et santé publique. Guide d'accès*. Paris, Elsevier, 2005.

Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessments reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess*, 2003, 7: 1-64.

Weightman AL, Williamson J. The value and impact of information provided through library services for patient care: a systematic review. *Health Info Libr J*, 2005, 22: 4-25.

## Annexe 1 : La grille de lecture

L'information existe-t-elle pour chacune des 8 questions?	La façon d'aborder la question est-elle correcte ?	Si non, cela menace-t-il la validité de l'étude ?
<b>1 - Objectif</b> - pronostic - évolution - test diagnostique - impact d'une intervention - étiologie - causalité	* Y a-t-il une hypothèse ?	
<b>2 - Type d'étude</b> - rapport de cas - série de cas - étude transversale - étude cas-témoin - étude de cohorte - essai contrôlé	* Le type de l'étude est-il approprié à la question posée ?	* Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?
<b>3 - Facteur(s) étudié(s)</b> - exposition - intervention  - test diagnostique	Sont-ils bien décrits ? Comment sont-ils mesurés ? * Même méthode de mesure chez tous les sujets ? dans tous les groupes ? * Méthode à l'aveugle ? Y a-t-il une comparaison indépendante avec le standard de référence ?	* Si non ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ?  * Idem Si non ce biais menace-t-il la validité de l'étude ?
<b>4 - Critère(s) de jugement</b>	Comment sont-ils mesurés ? * Même méthode de mesure chez tous les sujets ? dans tous les groupes ? * Méthode à l'aveugle ? Tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ?	*Sinon ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ?  *Si non, ceux qui ont été oubliés sont-ils importants ?
<b>5 - Population source et sujets étudiés</b>	* La sélection est-elle correcte ? * Y a-t-il randomisation ? * Les groupes diffèrent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? * Quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ? * Y a-t-il, pour le test, un large éventail de patients ?	* Si non, ce biais menace-t-il la validité externe? * Si non, ce biais menace-t-il la validité interne ?  * Si elle n'est pas optimale, la validité interne est-elle menacée? * Si non, ce biais menace-t-il la validité externe?
<b>6 - Facteurs de confusion potentiels et biais</b>	* Sont-ils tous envisagés ? * Sont-ils bien contrôlés ?	* Si non, cela invalide-t-il l'étude ?
<b>7 - Analyses statistiques et résultats</b> Intervalle de confiance ? Test statistique ? * si résultats positifs * si résultats négatifs Force de l'association Calcul rapports de vraisemblance	* Taille de l'échantillon suffisante ?  * Cliniquement intéressant ? * Puissance du test, taille de l'échantillon ?	* Si non, les résultats sont-ils inutiles ?  * Si non, l'étude est-elle utile ? * Si insuffisant, l'étude est-elle utile ou non concluante ?
<b>8 - Conclusions</b> des auteurs? Réponses aux questions ? Vérification de l'hypothèse ? Objectif atteint ?	* Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?	<u>En somme :</u> * Les résultats sont-ils acceptables appliqués à la population-source ? = <b>VALIDITE</b> * Les résultats sont-ils acceptables pour votre propre pratique ? = <b>APPLICABILITE</b>

## Annexe 2 : Exemple d'utilisation de la grille de lecture critique à propos d'un article fictif « Consommation d'alcool et risque de cancer du sein »

### RESUME

Une étude cas-témoins a été réalisée pour déterminer si la consommation d'alcool augmente le risque de cancer du sein. On a interrogé 1594 femmes âgées de 22 à 56 ans, avec un diagnostic récent de cancer du sein, et 1663 femmes du même âge, sélectionnées au hasard, à partir de la population générale. Les femmes consommatrices d'alcool ne présentaient pas un risque supérieur de développer un cancer du sein par rapport aux femmes qui ne buvaient pas d'alcool: risque relatif: 1,0; intervalle de confiance à 95%: 0,8 à 1,2. Le risque de cancer du sein n'était associé ni à la quantité moyenne d'alcool consommée par semaine, ni au type de boissons alcoolisées consommées. En comparaison avec les femmes qui ne buvaient pas, les risques relatifs de développer un cancer du sein pour des femmes qui avaient bu de la bière, du vin ou des spiritueux étaient respectivement de 1,0, 0,8 et 0,9.

### INTRODUCTION

L'étude de Hutchinson et Bergounian avait suggéré que les femmes qui consomment de l'alcool ont un risque de développer un cancer du sein 1,5 à 2 fois supérieur à celui des femmes qui n'ont jamais consommé d'alcool; cette augmentation de risque était associée à la consommation de tous les types d'alcool (bière, vin et spiritueux).

Le cancer du sein est une cause majeure de décès dans la plupart des pays industrialisés, et la consommation d'alcool est très commune chez les femmes dans ces pays. Si les résultats de Hutchinson et Bergounian — un risque 2 fois supérieur de développer un cancer du sein chez les femmes qui boivent de l'alcool — s'appliquent aux femmes américaines, dont 60% boivent de l'alcool et 7% développent un cancer du sein, alors on peut estimer qu'une proportion non négligeable des cancers du sein est à mettre sur le compte de la consommation d'alcool. Il est donc important de clarifier la relation entre consommation d'alcool et cancer du sein.

### SUJETS ET METHODES

Les sujets participant à l'étude proviennent de 8 zones géographiques (les zones urbaines de Zorgrad, Zorgburg, Zorgcity et Zorgtown dans l'état du Zorgland, et les 4 comtés urbains du Zorgshire).

Un questionnaire standard pré-testé a été distribué aux femmes participant à l'étude, à domicile. Le questionnaire insistait sur les antécédents gynéco-obstétricaux et les antécédents contraceptifs, les antécédents familiaux, le passé médical, les caractéristiques personnelles et les habitudes, et collectait les informations concernant la quantité et la fréquence de la consommation de bière, de vin et de spiritueux pendant les 5 années passées.

Les critères d'inclusion pour les cas étaient les suivants:

- âge: 22 à 56 ans,
- cancer du sein primitif, histologiquement confirmé, diagnostiqué entre le 1er janvier 1991 et le 30 avril 1992,
- résidant dans l'une des 8 zones décrites précédemment.

De plus, les femmes devaient être disponibles pour les interrogatoires.

Nous avons ainsi inclus 1594 femmes (83,7% des femmes atteintes d'un cancer du sein qui satisfaisaient aux critères d'inclusion). Les raisons de non inclusion ont été la maladie (3,4%), le refus de la patiente (3,2%), le refus du médecin traitant (2,9%), et l'impossibilité de contacter ou de conduire un interrogatoire dans les 6 mois qui ont suivi la date du diagnostic (6,8%).

Les témoins ont été des femmes identifiées par la méthode de sélection téléphonique de Schproutz habitant dans les mêmes zones géographiques que les cas. Environ 94% des foyers ont le téléphone et les échantillonnages réalisés par appels téléphoniques au hasard sont représentatifs de la population. Une proportion appropriée de témoins par tranches d'âge de 5 ans a été sélectionnée pour être appariée avec les cas de cancer du sein en respectant la distribution de l'âge. Parmi les témoins sélectionnées et disponibles pour un interrogatoire, 1663 (84,9%) femmes acceptèrent de participer; 10,5% des témoins sélectionnées ont refusé de participer et 4,6% avaient changé de lieu de résidence ou n'ont pas pu être contactées.

On a demandé aux femmes si elles avaient eu l'occasion de boire une quelconque boisson alcoolique ou spécifiquement de la bière, du vin ou des spiritueux durant les 5 années précédentes. Les femmes qui ont répondu non ont été considérées comme non consommatrices d'alcool. Aux femmes qui ont répondu oui, on a demandé le nombre moyen de jours par semaine où elles ont bu de la bière, du vin ou des spiritueux, et la quantité qu'elles avaient l'habitude de boire ces jours là. Pour chaque femme, nous avons utilisé les données concernant la quantité et la fréquence de consommation pour estimer le nombre moyen de boissons qu'elles ont eu chaque semaine et nous avons multiplié ce nombre moyen par 12,6 (le poids en grammes de la quantité absolue d'éthanol par boisson) pour estimer l'ingestion hebdomadaire d'éthanol pur pour chaque femme.

Nous avons estimé le risque relatif par la méthode de Cornfield et son intervalle de confiance à 95% par le test de Miettinen.

Les variables suivantes ont été retenues comme facteurs de confusion potentiels parce qu'elles constituent des facteurs de risque classiques de cancer du sein ou bien parce qu'elles sont fortement liées à la consommation d'alcool:

- antécédents de maladie bénigne du sein,
- antécédents familiaux de cancer du sein,
- âge à la première grossesse menée à terme,
- statut ménopausal,
- niveau éducatif,
- âge lors du diagnostic de cancer du sein ou âge lors de l'interrogatoire,
- religion,
- nombre de cigarettes consommées,
- et index de Quetelet (poids/taille<sup>2</sup>, mesure de l'adiposité).

Nous n'avons pas inclus l'utilisation des contraceptifs oraux parce qu'il a été prouvé récemment que ceux-ci ne constituaient pas un facteur de risque du cancer du sein.

Une régression logistique a été utilisée pour contrôler simultanément tous ces facteurs de confusion potentiels et pour calculer l'estimation du risque relatif pour l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein.

## RESULTATS

La distribution des âges et des races était la même pour les femmes présentant un cancer du sein (les cas) et pour les témoins. Il y avait plus de nullipares chez les cas que chez les témoins, les cas de cancer du sein étaient plus âgées lors de la naissance de leur premier enfant et présentaient plus d'antécédents familiaux de cancer du sein ainsi que d'antécédents personnels de maladie bénigne du sein. Un pourcentage plus important de cas était en période pré-ménopausique alors qu'un plus grand pourcentage de témoins avait eu une ménopause chirurgicale.

Comparées à celles qui ne buvaient pas, les femmes qui buvaient des boissons alcoolisées avaient un risque relatif de développer un cancer du sein de 1,1 (intervalle de confiance à 95%: de 0,9 à 1,3) (tableau 1). On n'a pas mis en évidence d'influence de la consommation alcoolique moyenne hebdomadaire sur l'apparition du cancer du sein. Les femmes qui affirmaient boire l'équivalent de plus de 300 grammes d'alcool par semaine avaient un risque relatif ajusté de développer un cancer du sein de seulement 1,1 (intervalle de confiance à 95%: de 0,6 à 1,8).

Ni le type de boissons alcoolisées, ni la quantité consommée ne sont apparus comme un sur-risque de développer un cancer, même après ajustement sur la consommation d'autres types de boissons alcoolisées (tableau 2). Le risque relatif associé avec des antécédents de forte consommation de bière, de vin ou de spiritueux était respectivement de 0,8, 1,2 et 1,1.

Aucune association significative n'a été trouvée entre le risque de cancer du sein et la consommation d'alcool pour des femmes appartenant à différents groupes religieux ou dans différents groupes d'âge; cependant, en général, un risque plus bas était observé pour des femmes plus jeunes. On n'a pas observé de relation entre consommation d'alcool et risque de cancer du sein qu'il y ait eu ou non des antécédents personnels de maladie bénigne du sein ou des antécédents familiaux de cancer du sein.

## DISCUSSION

Nos résultats concordent avec tous ceux qui n'ont pas pu confirmer l'augmentation du risque de cancer du sein associé avec la consommation d'alcool décrite par Hutchinson et Bergounian. On pourrait expliquer les résultats de Hutchinson et Bergounian par l'inclusion dans leur étude de sujets présentant d'autres troubles liés à la consommation d'alcool; des femmes présentant un cancer de l'ovaire et un cancer de l'endomètre ont constitué dans leur étude un groupe témoin. Actuellement, nous travaillons sur l'hypothèse que l'augmentation du risque de développer un cancer du sein observée par Hutchinson et Bergounian puisse être due à l'effet protecteur de l'alcool sur le cancer de l'endomètre plutôt qu'à son effet direct sur le développement du cancer du sein.

Dans cette étude, Hutchinson et Bergounian disposaient de données limitées pour étudier une relation dose-réponse entre consommation d'alcool et risque de cancer du sein. Il y avait des informations sur la fréquence mais pas sur la quantité d'alcool consommée. Dans notre étude, nous avons à la fois des informations sur la quantité et sur la fréquence de la consommation d'alcool et nous avons pu estimer l'ingestion hebdomadaire moyenne d'alcool.

Hutchinson et Bergounian ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein pour la bière, le vin et les spiritueux bien que ces estimations de risque soient fondées sur de petits nombres. Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein associé avec la consommation de chacun de ces types de boissons alcoolisées lorsque nous avons ajusté sur chacun des principaux facteurs de risque de cancer du sein ainsi que sur chacun des autres types de boissons alcoolisées. De plus, nous n'avons pas trouvé de relation

dose-réponse entre le risque de cancer du sein et la quantité de consommation des différents types de boissons alcoolisées. Il est peu probable que des biais soient intervenus dans nos résultats. Le biais de sélection était certainement très réduit du fait que les participantes à l'étude ont été incluses uniquement très précocement après la mise en évidence du diagnostic et dans les 8 zones géographiques, et du fait que les témoins ont été sélectionnées dans la population provenant de ces mêmes zones. Il est peu probable que de mauvaises descriptions de consommation de l'alcool par les participantes à l'étude expliquent le manque d'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein parce que les cas comme les témoins ont rapporté des niveaux de consommation alcoolique légèrement supérieurs à ceux qui sont rapportés dans les études nationales. Si la période critique d'exposition pour le développement d'une tumeur du sein est supérieure à 5 ans avant que le diagnostic de cancer du sein ne soit posé, alors notre classification en statut de buveuses et de non buveuses sur la base d'une consommation durant les 5 années précédentes pourrait assimiler des patientes ayant consommé de l'alcool à des patientes non consommatrices d'alcool. Cette mauvaise classification pourrait cacher une véritable association entre consommation d'alcool et cancer du sein si la consommation d'alcool pendant cette période critique augmentait réellement le risque de développer un cancer du sein. Quoi qu'il en soit, l'amplitude de cette mauvaise classification n'est certainement pas supérieure à 5%.

Tableau 1 - Risque de cancer du sein selon la consommation d'alcool hebdomadaire moyenne

	Cas	Contrôles	Risque relatif (95%)
n'a jamais bu	286	300	1,0
a bu (g/semaine)	1308	1363	1,1 (0,9-1,3)
<50	722	759	0,9 (0,7-1,2)
50-149	342	377	0,9 (0,7-1,2)
150-199	93	87	1,1 (0,7-1,7)
200-249	56	52	1,1 (0,7-1,9)
250-299	40	37	1,0 (0,5-1,7)
≥ 300	55	51	1,1 (0,6-1,8)

Tableau 2 - Risque de cancer du sein par type de boissons alcoolisées consommées

Consommation moyenne (g/semaine)	Cas	Contrôles	Risque relatif (95%)
n'a jamais bu de bière	856	896	1,0
a bu de la bière	738	767	1,0 (0,9-1,2)



< 50	618	629	1,1 (0,9-1,3)
50-149	82	91	0,9 (0,6-1,3)
≥ 150	38	47	0,8 (0,4-1,3)
n'a jamais bu de vin	481	456	1,0
a bu du vin	1113	1207	0,8 (0,7-1,1)
< 50	841	959	0,8 (0,6-1,0)
50-149	188	184	0,9 (0,6-1,2)
≥ 150	84	64	1,2 (0,8-1,9)
n'a jamais bu de spiritueux	507	510	1,0
a bu des spiritueux	1087	1153	0,9 (0,7-1,2)
< 50	846	897	0,9 (0,7-1,2)
50-149	164	179	0,8 (0,6-1,2)
≥ 150	77	77	1,1 (0,7-1,7)

### **Lecture critique:**

L'objectif de cette étude est de fournir des informations concernant l'étiologie - causalité.

L'hypothèse est celle de l'association entre la consommation d'alcool et le développement du cancer du sein. Attention, "association" ne veut pas dire "relation de cause à effet".

Le type d'étude est une étude cas - témoins. Deux groupes de femmes ont été constitués:

- un groupe de cas de cancer du sein: 1594 femmes;
- un groupe de femmes témoins, indemnes de cancer du sein: 1663 femmes.

Chez les cas comme chez les témoins, les investigateurs sont remontés dans leur passé pour rechercher et mesurer la consommation d'alcool, et la comparer entre les deux groupes.

Ce type d'étude est bien approprié à la question posée.

Seul le modèle rétrospectif est concevable. On imagine la difficulté de conception d'une étude prospective sur ce sujet: partir d'un groupe de femmes "alcooliques" et les suivre dans le futur de nombreuses années, pour collecter les cas incidents de cancer du sein qui seraient comparés à ceux qui surviennent chez des femmes suivies en parallèle, mais "non alcooliques".

L'essai contrôlé est bien entendu impensable.

Quant aux séries de cas et études transversales, elles seraient nécessairement non conclusives du fait de l'absence de groupe témoin.

Le facteur étudié (l'exposition ou l'intervention qui est supposée avoir des conséquences sur un problème de santé, une maladie ou un état clinique) est la consommation d'alcool au cours des 5 années précédentes: alcool, vin, bière, spiritueux.

Celle-ci est mesurée par questionnaire standard pré-testé distribué à domicile. On a apparemment évité le risque de poser les questions de façon différente selon que l'on a affaire à un cas de cancer du sein ou une femme témoin. Cette situation pourrait en effet conduire à une surestimation de la consommation d'alcool chez les cas, et donc à une surestimation de l'association entre alcool et cancer du sein.

Le problème se situe au niveau de la quantité d'alcool ingérée, en absolu comme en fonction des différents types de boisson, dans les deux groupes. La méthode de mesure n'est pas assez précise. Il faut définir ce qu'est une unité de vin, de bière, de spiritueux, et connaître le degré d'alcool de chaque boisson.

Le critère de jugement (l'événement ou la situation supposés être le résultat de l'influence du facteur étudié) est le cancer du sein. Est-ce le diagnostic de cancer du sein ou est-ce la mortalité par cancer du sein ?

Si l'anatomo-pathologie définit de façon irréfutable un cas, comment peut-on être sûr qu'un témoin, dans cette étude, est indemne de cancer du sein ? La présence de femmes en réalité atteintes de cancer du sein dans le groupe témoin conduirait à une sous-estimation de l'association entre alcool et cancer du sein.

### La population

Dans l'exemple, la population de référence est celle des femmes qui consomment de l'alcool.

Dans la population étudiée, les témoins sont identifiées par téléphone. Si des femmes ne sont pas accessibles par ce moyen, ou si des femmes refusent de participer à l'étude, est-ce pour des raisons socio-économiques ou psychologiques, qui pourraient expliquer aussi une consommation alcoolique supérieure à la normale ? Dans ce cas, cela ne risque-t-il pas d'augmenter artificiellement le taux des "alcooliques" chez les cas par rapport aux témoins, et d'aller dans le sens d'une fausse association entre alcool et cancer ? Le même phénomène peut se produire si les cas sont recrutés dans un hôpital drainant une population d'un niveau socio-économique particulier, et différente de celle des témoins. Les 1663 femmes témoins sont celles qui ont accepté de répondre. Elles représentent 84,9% des femmes identifiées. Les 15,1% qui n'ont pas répondu sont-elles différentes des autres ?

Même question pour les cas: 16,3 % des cas de cancer du sein identifiés n'ont pas pu participer à l'étude. Sont-elles systématiquement exposées de façon différente au facteur de risque ?

### Les facteurs de confusion et les biais

Interroger sur leur consommation d'alcool les femmes atteintes de cancer avec plus de soin que les témoins constituerait un biais de mesure. Cela pourrait tendre à mettre en évidence une différence entre les deux groupes alors qu'elle n'existe pas. C'est ce qui se produirait

également si les femmes ininterrogeables du groupe témoin étaient systématiquement plus alcooliques. Ce serait un biais de sélection.

De même, il faut prendre en compte dans une telle étude, et c'est ce qui a été fait, tous les autres facteurs connus comme étant des facteurs de risque de cancer du sein (âge, statut ménopausal, ...). En effet, s'il sont significativement plus fréquents dans le groupe des cancers, par exemple, on ne peut pas savoir si une éventuelle différence en taux de cancer entre les deux groupes est à mettre sur le compte de ces facteurs de risque ou sur le compte de la consommation alcoolique elle-même. Ces facteurs sont des facteurs de confusion.

Les analyses statistiques ont consisté en une estimation du risque relatif et de son intervalle de confiance. Les intervalles contiennent 1. Il n'y a donc pas d'association. Ces intervalles sont par ailleurs très réduits autour de 1. Cela veut dire que l'on est assez sûr que ce résultat négatif est un vrai négatif. Mais s'il s'agissait d'un faux négatif, on manquerait seulement une association extrêmement faible, un sur-risque de 1,2 ou une protection de 0,9, qui ne seraient pas forcément pertinents cliniquement.

En conclusion, dans l'exemple d'une étude cas-témoins sur la consommation alcoolique et le cancer du sein, c'est à la troisième étape que la validité interne de l'étude semble la plus menacée, du fait de la difficulté à mesurer le facteur étudié dans ce cas particulier. En ce qui concerne la validité externe d'une telle étude, on a vu que celle-ci était menacée par la proportion et la nature des femmes inaccessibles à l'étude.

Enfin, une étude de ce type réalisée sur une population urbaine pauvre d'Amérique du Nord, ou bien chez des Scandinaves, est-elle pertinente pour l'ensemble de la population française ?

## Annexe 3 : Quelques sites

### ❖ Moteurs de recherche de la littérature scientifique, bibliothèques en ligne :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>: correspond au site du moteur de recherche PubMed, explorant la base de données Medline, OldMedline, et quelques revues indexées de façon plus ancienne.

<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>: correspond à la base de données PubMed des mots-clés en anglais.

<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>: correspond à la bibliothèque électronique de l'université de York (Grande-Bretagne), avec notamment l'accès aux résumés de la base Cochrane et à des articles d'économie de la santé.

[http://thomsonreuters.com/products\\_services/science/?view=Standard](http://thomsonreuters.com/products_services/science/?view=Standard) (anciennement isinet.com) : site complexe couvrant de larges domaines de la publication scientifique, dont le journal des facteurs d'impact et les Current Contents

### ❖ Sites spécifiques (sites thématiques, maisons d'édition, exemples de revues)

[www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com): site de la Collaboration Cochrane

[www.bdsp.tm.fr](http://www.bdsp.tm.fr): site de la Banque de Données en Santé Publique, organisme public indépendant de l'industrie pharmaceutique.

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com): regroupe toutes les publications du groupe Elsevier, soit environ 2500 périodiques.

[www.bmj.com](http://www.bmj.com) : site du British Medical Journal

[www.nejm.com](http://www.nejm.com): site du New England Journal of Medicine

### ❖ Sites institutionnels :

[http://www.hon.ch/HONselect/index\\_f.html](http://www.hon.ch/HONselect/index_f.html) : site de l'organisation non gouvernementale HON, reconnue par le Conseil Economique et Social des Nations Unies. Son but est de promouvoir l'accès à l'information médicale au sens large du terme (politique de santé comprise).

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr): site de la Haute Autorité de Santé française

<http://www.ahrq.gov/> : site de 'Agency for Healthcare research and quality', dépendant du ministère américain de la santé.

### ❖ Sites en relation avec l'industrie pharmaceutique :

<http://infodoc.inserm.fr/codecs/codecs.nsf>: site du collège des économistes de la santé parrainé par l'INSERM (site français), largement financé par l'industrie pharmaceutique.

[www.mdlinx.com](http://www.mdlinx.com): site sélectionnant et résumant des articles publiés dans des revues à comité de lecture, avec présentation des résumés des articles ainsi sélectionnés. Son directeur est un dirigeant de la principale firme japonaise de marketing de spécialités pharmaceutiques.