

# DIU « Chef de projet »

## Acculturation à la méthodologie

Pr Florence Tubach

Dpt Epidémiologie et Recherche Clinique

Hôpital Bichat-Claude Bernard

Université Paris Diderot

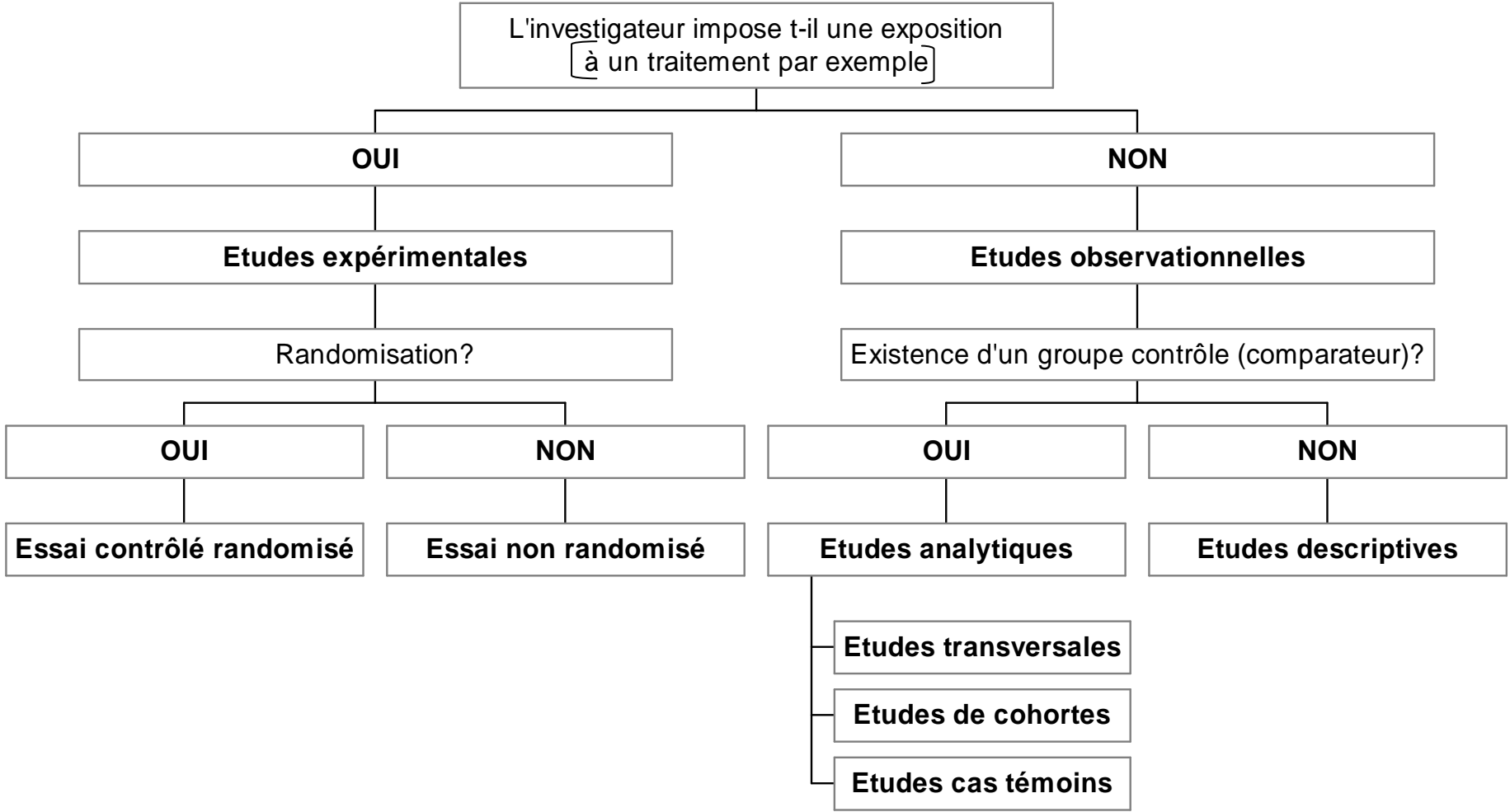
# Plan

1. Etudes observationnelles
2. Etudes expérimentales

# **1ère partie**

## **Etudes observationnelles** **Etude de cohortes – cas témoins**

# Comment classer les différentes enquêtes Épidémiologiques ?



# Épidémiologie descriptive

- **Objectifs**

- Informations élémentaires sur l'ampleur d'un phénomène de santé
- Appréciation de la prévalence et / ou de l'incidence
- Aide à la décision pour la planification et la gestion des programmes de santé

- **Enquêtes transversales**

- Calcul du taux de prévalence

$$\text{Taux de prévalence} = \frac{\text{Nombre de cas d'une maladie à un moment donné ou sur une période définie}}{\text{Population moyenne pour la même période}}$$

- **Etude de cohorte prospective**

- Calcul du taux d'incidence

- **Taux d'incidence =** 
$$\frac{\text{Nombre de nouveau cas d'une maladie sur une période définie}}{\text{Population moyenne sur la même période}}$$

- **L'épidémiologie descriptive**

- Quantifie des phénomènes cliniques
- peut être à l'origine d'hypothèses (mélanome et rayons du soleil), mais ne peut pas établir de lien et doit être confirmée par des études analytiques



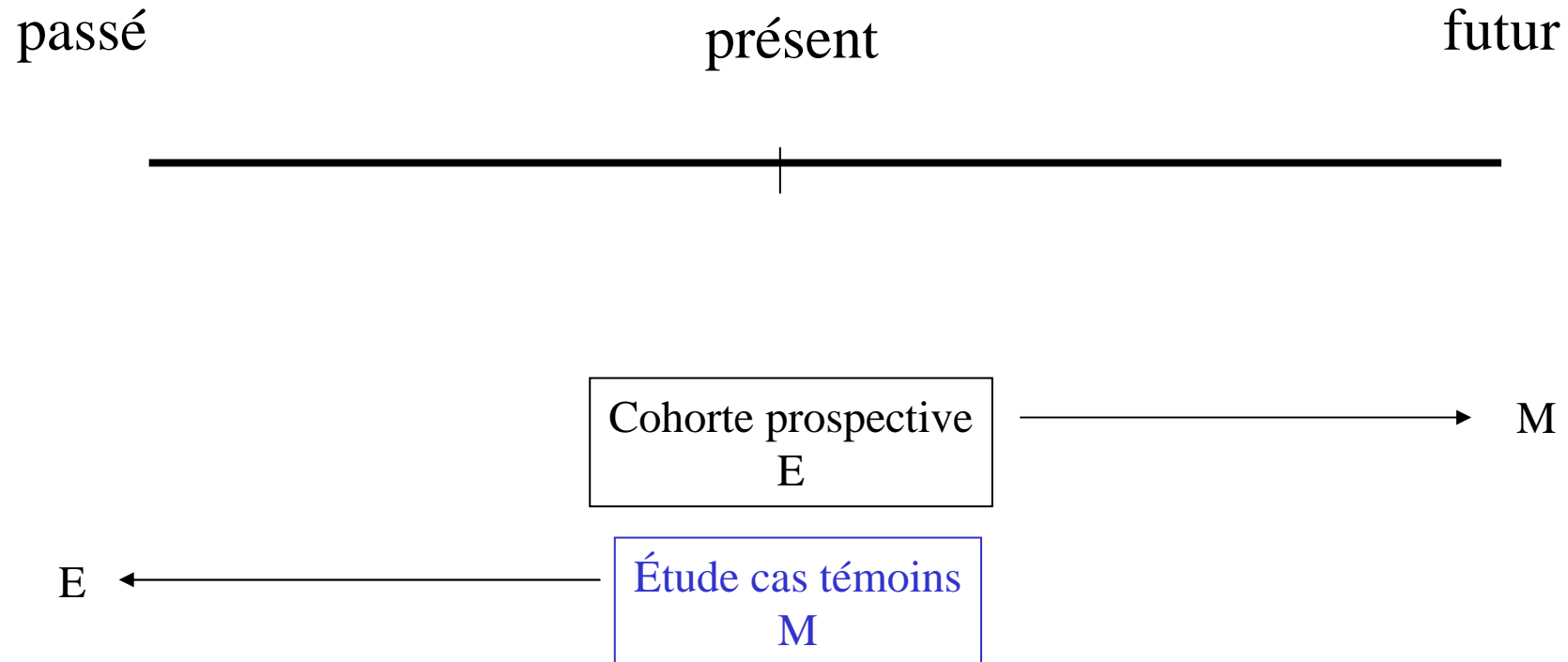
# Épidémiologie analytique

- **Objectifs**

- Mettre en évidence une association entre une exposition et un événement
  - Facteur de risque
  - Facteur pronostique

# Comment classer les différentes enquêtes épidémiologiques?

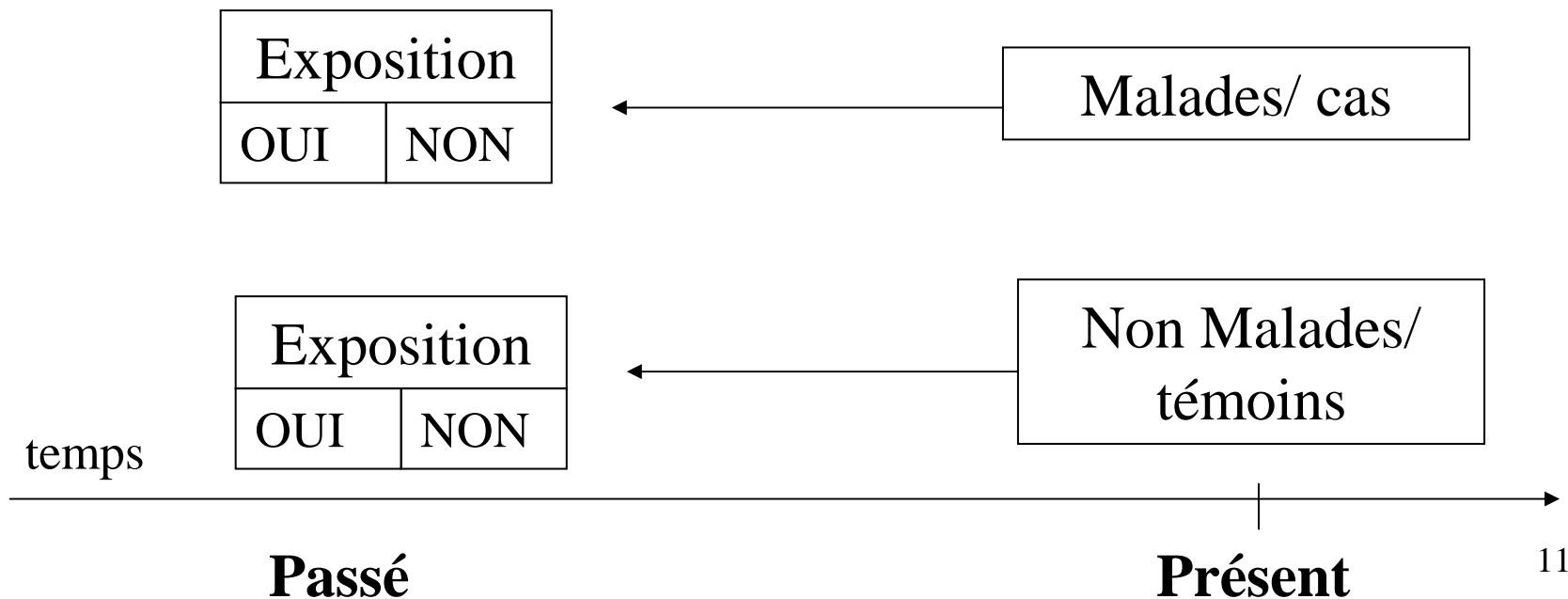
E = exposition  
M = maladie



# 1 - Étude cas-témoins

## Principes

- Étude rétrospective
- Sélection des populations en fonction de la présence de la maladie
- Recherche rétrospective de l'exposition



# Étude cas-témoins

## Méthodologie

### *Définition et sélection des cas*

- **Définition précise de la maladie impérative**
  - → 1940: Cancer de l'utérus = cancer du col ou du corps de l'utérus. En réalité FDR très différents
  - relation médicament-malformations congénitales : une seule substance tératogène n'augmente pas uniformément le risque de toutes les maladies congénitales
- **Critères d'éligibilité**
  - Population générale
    - Tous les cas éligibles sur une période de temps bien définie
    - Tirage au sort
    - Restrictions générales : âge, sexe, lieu d'habitation, origine géographique
  - Population particulière (hospitalisés...)

# Étude cas-témoins

## Méthodologie

### *Définition et sélection des témoins*

- Non atteints par la maladie étudiée
- Mêmes restrictions générales et spécifiques que les cas
  - ➔ Issus de la même population que les cas
  - ➔ L'opportunité d'être exposé doit être la même chez les cas et les témoins.
- Sélection des témoins indépendante de l'existence ou non d'une exposition

# L'appariement


- Chaque cas peut être apparié avec un ou plusieurs témoins ayant des caractéristiques communes
  - en général sexe, âge, lieu de résidence
  - autres facteurs de risque connus considérés comme importants
- **But** : Réduit les différences entre cas et témoins et ainsi augmente la puissance de l'étude
- **Inconvénient** : L'appariement excessif : on apparie sur un facteur lui-même lié à l'exposition étudiée → les cas et les témoins auront vraisemblablement une même histoire d'exposition → OR biaisé vers 1
- *Exemple* : lien prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et hémorragie digestive en appariant sur les symptômes d'arthrose.

# Étude cas-témoins

## Méthodologie

### *Mesure de l'exposition*

- Rétrospective
  - Sujets eux-mêmes (interview ou questionnaire postal)
  - D'un proche (conjoint, mère des enfants, ...)
  - Informations dans l'observation médicale

 Biais de mémoire
- Recueil d'informations aussi semblable que possible chez les malades et les témoins
- **Aveugle des enquêteurs** sur la catégorie d'individus (malades ou témoins)
  - Limiter le biais d'observation

# Mesure d'association

	Cas	Témoins	
Exposés	a	b	a+b
Non exposés	c	d	c+d
	$a + c = M_1$	$b + d = M_0$	

Estimation du RR par le calcul d'OR (Odds ratio = rapport de cotes)

$(a / M_1) = \text{prob d'être exposé chez les cas}$

$(c / M_1) = \text{prob de ne pas être exposé chez les cas}$

**Cote =  $P/(1-P) = a/c$**

$(b / M_0) = \text{prob d'être exposé chez les témoins}$

$(d / M_0) = \text{prob de ne pas être exposé chez les témoins}$

**Cote =  $P/(1-P) = b/d$**

**OR =  $ad/bc$**

OR= rapport d'exposition d'un cas sur celui d'un témoin



# Mesure d'association

- Si maladie rare (prévalence  $< 5\%$ ) OR sensiblement équivalent au RR
- Les sujets exposés ont une probabilité d'avoir la maladie « OR » plus importante que celle des non-exposés
- OR = 1 signifie qu'il n'y a pas d'association entre l'exposition et la maladie
- OR = 2
  - Le risque de maladie chez les exposés est 2 fois plus important que chez les non exposés
  - Facteur de risque
- OR = 0.5
  - Le risque de maladie chez les exposés est 2 fois moins important que chez les non exposés
  - Facteur protecteur

# Estimation et précision du risque

- OR = 3,3      IC<sub>95%</sub> [1,8 – 5,9]     $\Leftrightarrow p < 0.05$

*Facteur de risque*

- OR = 0,3      IC<sub>95%</sub> [0,2 – 0,6]     $\Leftrightarrow p < 0.05$

*Facteur protecteur*

- OR = 1,8      IC<sub>95%</sub> [0,9 – 3,6]     $\Leftrightarrow p \geq 0.05$

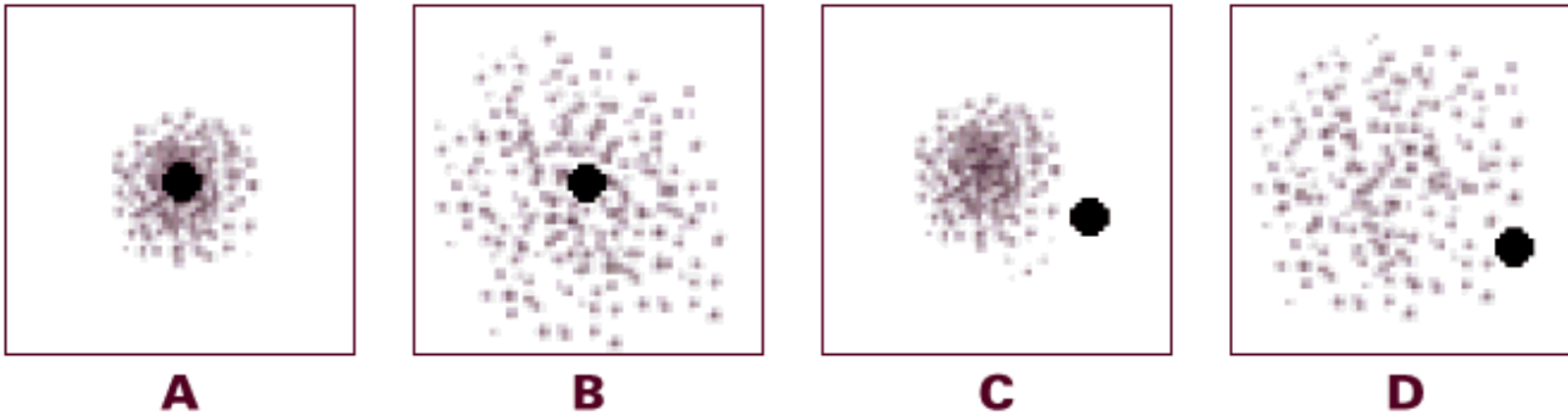
*On ne peut pas conclure à une association entre l'exposition et la maladie*

Plus le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand, plus la précision de l'estimation est grande.

# Généralités

## Biais et variabilité d'échantillonnage

Representation of Four Sets of Identically Conducted Studies Demonstrating Varying Degrees of Bias and Random Error



A, A group of randomized controlled trials (large sample size). B, A group of randomized controlled trials (small sample size). C, A group of observational studies (large sample size). D, A group of observational studies (small sample size).

# Biais et variabilité d'échantillonnage

- **Variabilité d'échantillonnage**
  - étude dont le résultat est juste
  - grande incertitude liée à la taille de l'échantillon
  - Ex : sondages avant les élections
- **Biais**
  - erreur systématique, qui suppose un sens
    - sous estimation de l'effet de l'exposition
    - sur estimation de l'effet de l'exposition
  - Ex : Pb de réglage pour l'appareil mesurant la glycémie

# Biais de sélection

- Inclusion (sélection des cas et des témoins)
- Biais qui survient quand le critère de sélection des cas et des témoins n'est pas **indépendant de l'exposition** (la fréquence de l'exposition chez les témoins est différente entre l'échantillon et la population cible).
- Attention au biais de sélection si taux de réponse peu élevé ou très différent entre cas et témoins
  - Relation exposition maladie observée chez les participants à l'étude est différente de celle des individus qui auraient pu être sélectionnés mais ont refusé de participer

# Exemples de biais de sélection des témoins

<b>Cas</b>	<b>Témoins</b>	<b>Exposition</b>	<b>Biais</b>
Hospitalisés pour cancer du colon	Hospitalisées dans le service de rhumatologie	AINS (forte exposition chez les témoins)	Sous estimation de l'effet des AINS (OR)
Hospitalisés pour cancer du colon	Hospitalisés dans le service de gastroentérologie	AINS (Faible exposition chez les témoins)	Sur estimation de l'effet des AINS (OR)

## Biais d'observation

- Erreur systématique lors du recueil d'information (exposition) chez les sujets retenus pour l'étude
  - Connaissance de la maladie peut modifier le rendu de l'information par le sujet, l'interprétation par l'enquêteur
  - Subjectivité
    - Seuil à partir duquel un individu est considéré comme exposé
- ▶ Intérêt +++ des informations recueillies avant la survenue de la maladie car exactitude des données ne dépend pas dans ce cas de l'apparition ultérieure de la maladie

## Biais de mémoire

- Les individus qui ont été malades, ont tendance à rechercher les causes possibles de la maladie
- Leur relation de l'exposition différera en fonction de leur statut malade ou non malade

Pour limiter ces biais

- Questionnaire et interviews standardisés
- Conditions de recueil comparables
- En aveugle du statut cas ou témoin
- En aveugle de l'hypothèse de l'étude



# Biais de classement

- Erreur dans le classement de la maladie ou de l'exposition
  - Erreur inévitable
  - Conséquences variables selon que l'erreur de classement d'un paramètre est indépendante de l'autre paramètre c'est à dire si la proportion des erreurs de classement portant sur l'exposition ou sur la maladie est la même dans les groupes comparés

### *Ex : étude cas-témoins sur le risque d'AVC*

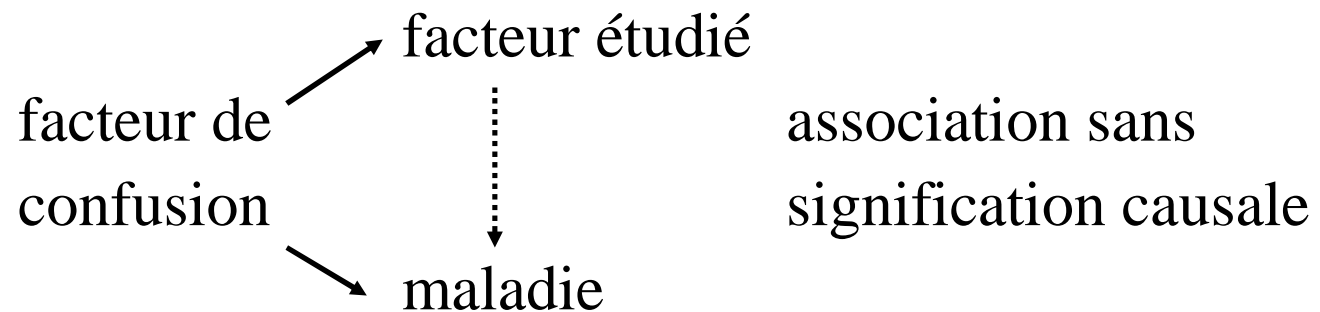
- Si 80 % des cas et 80% des témoins rapportent avec exactitude leurs antécédents hypertensifs
  - ➔ Erreur de classement sur l'exposition mais cette erreur est indépendante de la maladie
    - Si parmi les sujets avec antécédents d'hypertension 90 % des cas et 60 % des témoins les signalent
      - ➔ erreur de classement de l'exposition non indépendante de la maladie
- Erreur de classement due au hasard ➔ sous-estimation de l'OR (une association observée ne peut donc être fausse)
- Erreur de classement non due au hasard ➔ sur ou sous-estimation de l'OR selon la situation

# Facteurs de confusion

Tiers facteur qui est associé à la fois au facteur d'exposition et à la maladie. Sa présence déforme la réalité de l'association entre les facteurs d'exposition et la maladie. La déformation de la force d'association est due à une distribution différente du tiers facteur entre les cas et les témoins.

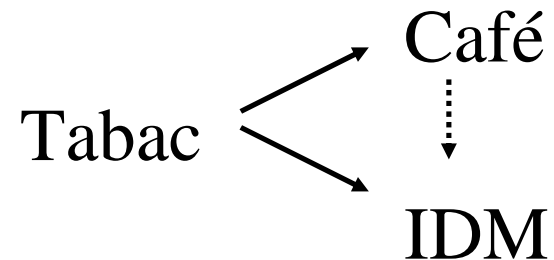
Un facteur de confusion est une variable qui doit être :

- associée à l'exposition mais ne pas en être la conséquence
- associée à la maladie indépendamment de l'exposition



## Facteurs de confusion

Association consommation de café et risque d'infarctus du myocarde



fume en buvant son café

si une variable est associée à la maladie et non à l'exposition ou vice versa, elle ne peut être un facteur de confusion

# Prise en compte des facteurs de confusion

- Avant le début de l'étude
  - Restriction lors de la sélection des cas et des témoins
  - Appariement
    - **But** : Réduit les différences entre cas et témoins et ainsi augmente la puissance de l'étude
    - **Inconvénient** : L'appariement excessif
- Après le début de l'étude
  - Stratification ou analyse en sous groupes
  - Ajustement
    - OR brut vs OR ajusté dans une analyse multivariée

# Interprétation des résultats

- **Relation statistiquement significative**

- Ne signifie pas qu'il existe un lien causal entre exposition et maladie

Il faut rechercher des explications alternatives

- Différents biais
  - Biais de sélection
  - Biais d'observation
  - Biais de mémoire
  - Erreurs de classement
  - Non prise en compte de l'ensemble des facteurs de confusion
- Chance
  - Si tests d'hypothèses multiples, le risque de conclure à tort (risque  $\alpha$ ) augmente

# Étude cas-témoins

- Intérêt
  - Résultats rapides
  - Coût faible
- Indications
  - Maladies dont les périodes de latence sont longues
  - Maladies rares
  - Étude de plusieurs facteurs étiologiques pour une seule maladie

# Étude cas-témoins

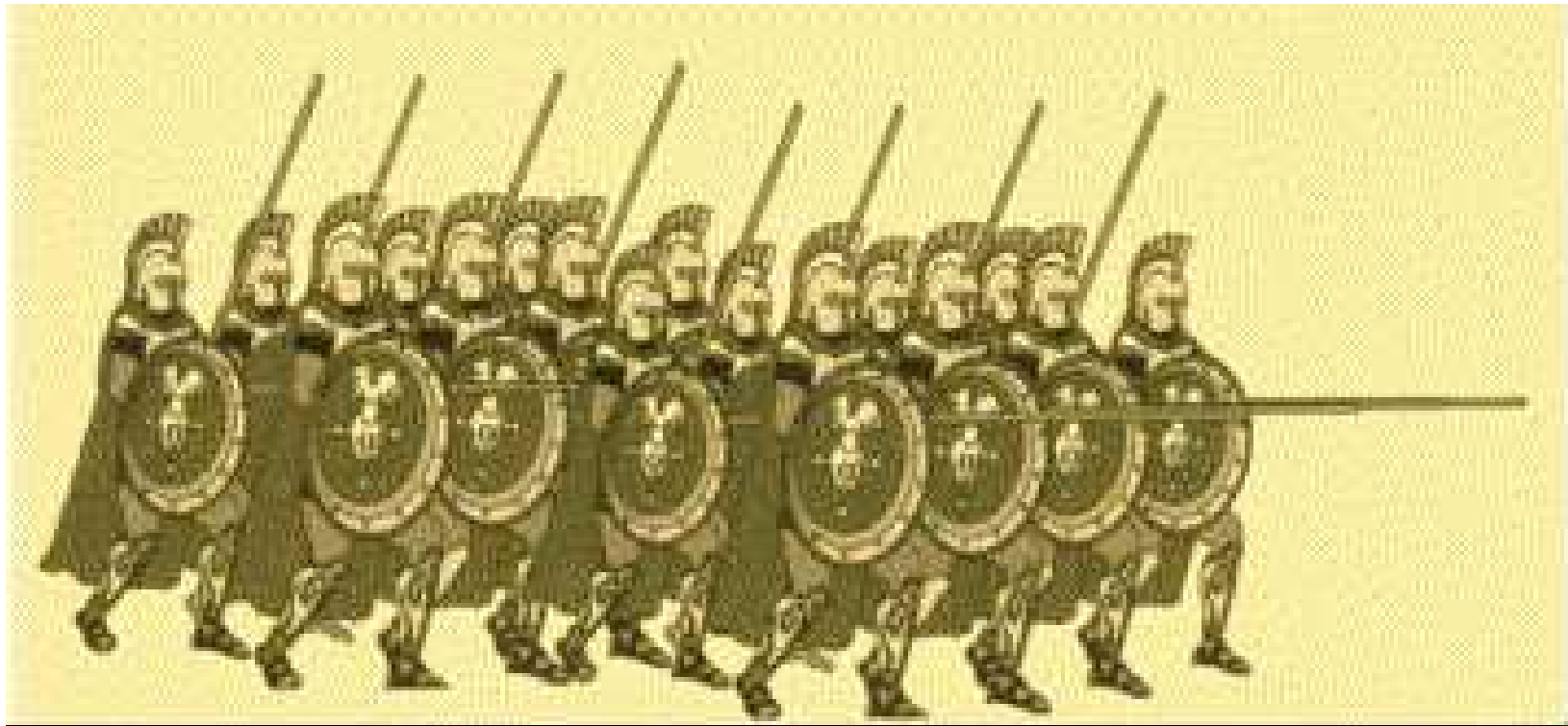
## Limites

- Ne permet pas l'étude de plus **d'une maladie** à la fois
- Ne permet pas d'évaluer les **expositions rares**
- Ne permet pas un **calcul direct des taux d'incidence** de la maladie chez les patients exposés et non exposés
  - Estimation du risque par OR (bonne estimation du risque relatif si la prévalence de la maladie chez les exposés et non exposés est faible <5%)
- Les risques de **biais** sont importants particulièrement ceux de sélection et de mémoire.
- La **relation chronologique** entre exposition et maladie peut être difficile à établir
- Moins bonne **qualité des données** d'exposition (recueil rétrospectif)



## 2- Étude de cohorte

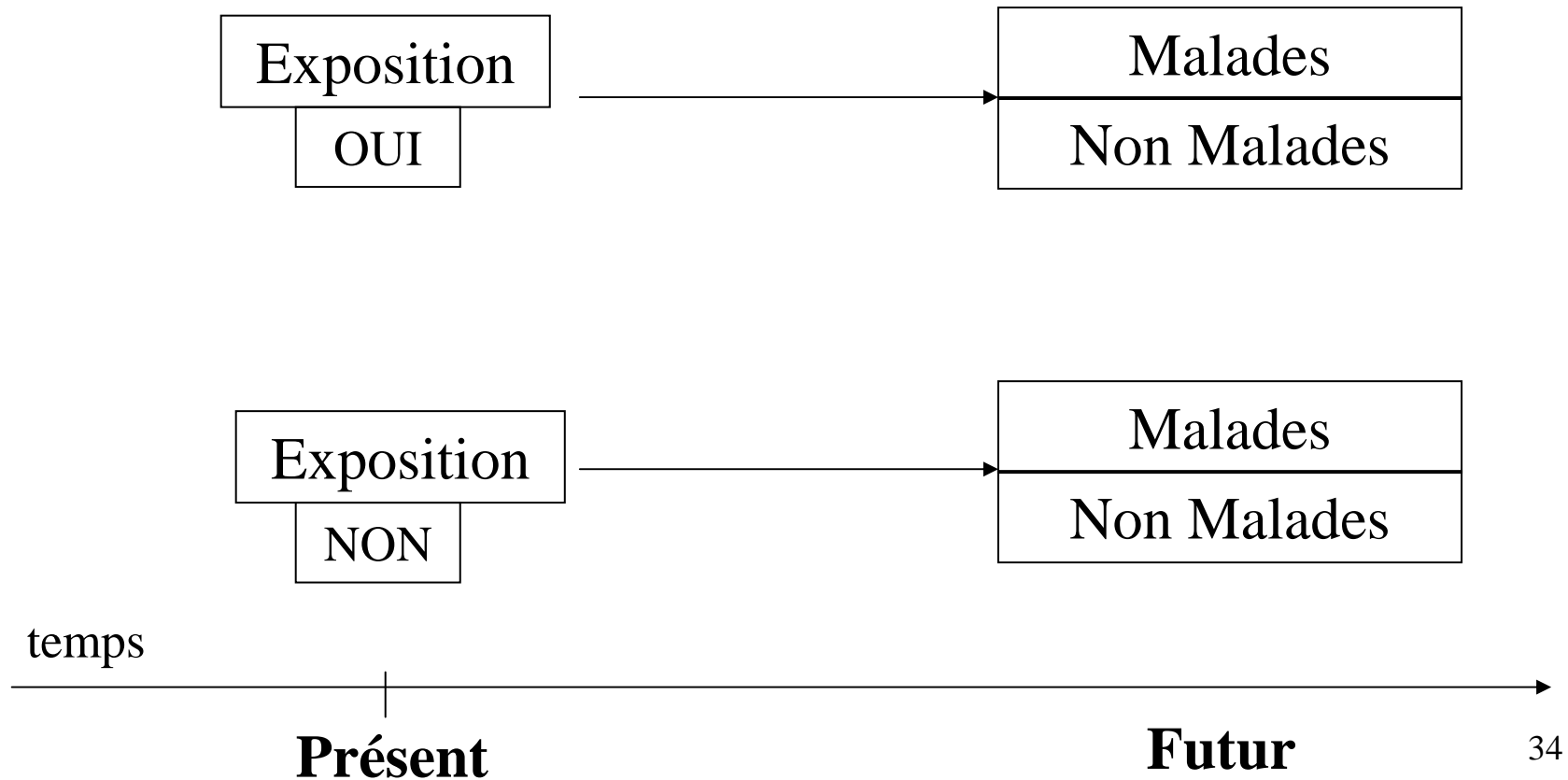
### Étude exposés – non exposés



## 2- Étude de cohorte

### Étude exposés – non exposés

#### Principes



# Étude de cohorte

## Avantages

- Séquence chronologique exposition maladie plus facile à établir
- Expositions rares
- Multiples conséquences d'une exposition unique
  - Ex: tabac → AVC, emphysème, cancer pulmonaire, cancer oro-pharyngé, pathologie cardiovasculaire etc.
- Limite les biais
- Données d'incidence et donc une meilleure estimation du risque (RR, RA)

# Étude de cohorte

## Inconvénients

- Souvent coûteuse et longue
- Biais de sélection
- Perdus de vue +++
- Peu performant pour les maladies rares, ou à temps de latence long

# Sélection de la population exposée

- Définition précise de la notion d'exposition
  - Expositions **courantes** (ex : tabac) peuvent être retrouvées dans de nombreuses populations
  - Expositions **rares** relatives à une profession particulière ou à des facteurs environnementaux dans des lieux géographiques particuliers
    - Ouvriers de certaines professions
    - Malades ayant subi un traitement médical particulier (ex : radiothérapie pour la spondylarthrite ankylosante)
- Choix fréquent de groupes d'après la facilité qu'ils offrent au recueil de l'information
  - Médecins, infirmières, enseignants / Travailleurs de toutes professions / Étudiants / Résidents de certaines communautés
  - Avantage logistique pour le chercheur
    - Ex: disponibilité d'adresses (mises à jour)

## Exemple

- Cohorte de Framingham (ville du Massachussets)
- Framingham's Hearth Study
- 5100 personnes suivies pendant plus de 30 ans
- Choix de la ville non pas en raison d'expositions particulières mais parce qu'on pouvait suivre les malades durant plusieurs années
  - Population stable
  - Hôpital unique utilisé par la majorité de la population
  - Liste de population mise à jour

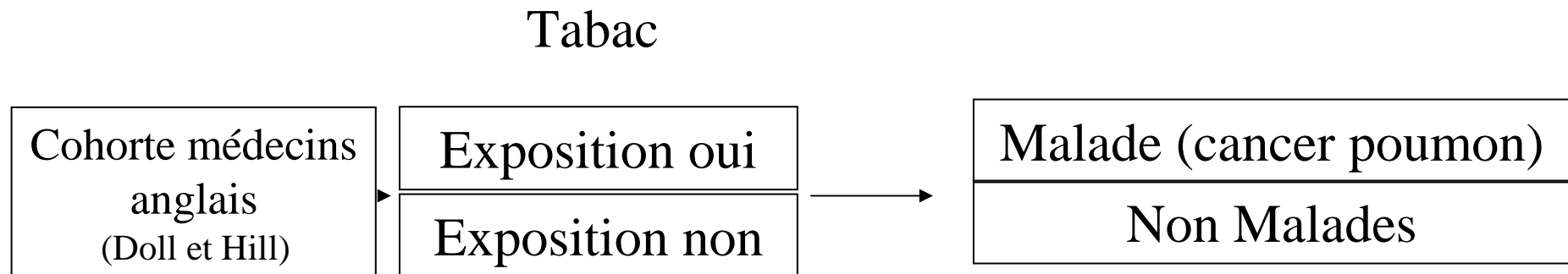
## Sélection du groupe non exposé

- Sélection d'un groupe de référence de sujets non exposés
- Principe : les non exposés doivent être représentatifs de la population d'où sont issus les exposés
- forte similitude avec le groupe exposé sur les caractéristiques ayant un lien avec le problème de santé étudié (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, ...)
- absence d'exposition au facteur

# Sélection du groupe non exposé

## Référence interne

- Cohorte dont les membres sont répartis en catégories d'après leur exposition. On peut utiliser un groupe de comparaison issu de cette population.





# Sélection du groupe non exposé

## Référence externe

- Pour les études de cohorte comportant un groupe soumis à une exposition spéciale (professionnelle ou environnementale) il est souvent impossible de trouver une fraction de la population pouvant être considérée comme non exposée
- Groupe de témoins extérieurs
- Comparaison par exemple à la population générale nécessite :
  - Que les données soient disponibles (mortalité,...)
  - Que seule une partie de la population générale soit exposée au F de R étudié, parfois appariement nécessaire (tabac, alcool,...)
  - Éventuellement prendre plusieurs groupes de référence

# Méthodes pour suivre les malades

- La principale difficulté des cohortes, c'est le suivi des malades (principal biais : lié aux perdus de vue)
  - Biais d'attrition
  
- Élément coûteux +++ (temps, argent, savoir faire)
  
- Plus étude longue, plus c'est difficile
  
- Moyens utilisés pour diminuer le nombre de perdus de vue
  - Liste de parents et amis des sujets (next-of-kin)
  
  - Annuaire
  
  - Registres divers

# Estimation et précision du risque

- $RR = 3,3$        $IC_{95\%} [1,8 - 5,9] \Leftrightarrow p < 0.05$   
*Facteur de risque*
- $RR = 0,3$        $IC_{95\%} [0,2 - 0,6] \Leftrightarrow p < 0.05$   
*Facteur protecteur*
- $RR = 1,8$        $IC_{95\%} [0,9 - 3,6] \Leftrightarrow p \geq 0.05$

*On ne peut pas conclure à une association entre l'exposition et la maladie*

Plus le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand, plus la précision de l'estimation est grande.

- **Éléments importants lors de l'interprétation**

Le rôle des biais

- **Biais de sélection** moins important dans les études de cohorte que dans les études cas-témoins

**Recueil prospectif**, exposition appréhendée avant la survenue de la maladie → peu probable que cette dernière modifie le classement de l'exposition

# Erreurs de classement

*Ex : classification « petits fumeurs » versus « gros fumeurs »*

1. Erreur de classement due au hasard, augmente la similitude des groupes exposés et non exposés  
diminution ou sous-estimation de l'association réelle exposition-maladie  
mais ne risque pas de faire apparaître une association inexistante
2. Erreur de classement non imputable au hasard  
erreur de classement → provoquent des différences dans l'exactitude ou la qualité de l'information

*Ex : tabac et bronchite chronique*

si médecins s'intéressent plus aux fumeurs, la bronchite sera plus souvent et mieux diagnostiquée chez les fumeurs

- Incidence excessive de la bronchite chronique chez les fumeurs
- Peut donner une estimation biaisée par excès ou par défaut

# Biais observation

- Recueil de critère d'intérêt
  - Similaire
  - Standardisation
  - Évaluateur aveugle et formé

## • Perdus de vue

Principale source de biais

Si important 30 à 40 % → doutes sur la validité des résultats

Risque le plus important : que ces perdus de vue soient liés à l'exposition, à la maladie ou aux deux

Estimation biaisée, si l'importance des « perdus de vue » dépend de l'exposition ou de la maladie

Éventuellement on peut calculer l'association exposition-maladie en prenant **les situations les plus extrêmes d'exposition et de maladie**

- Hypothèse 1 : tous les perdus de vue ont développé la maladie
- Hypothèse 2 : aucun des perdus de vue n'a développé la maladie

## Notions de causalité

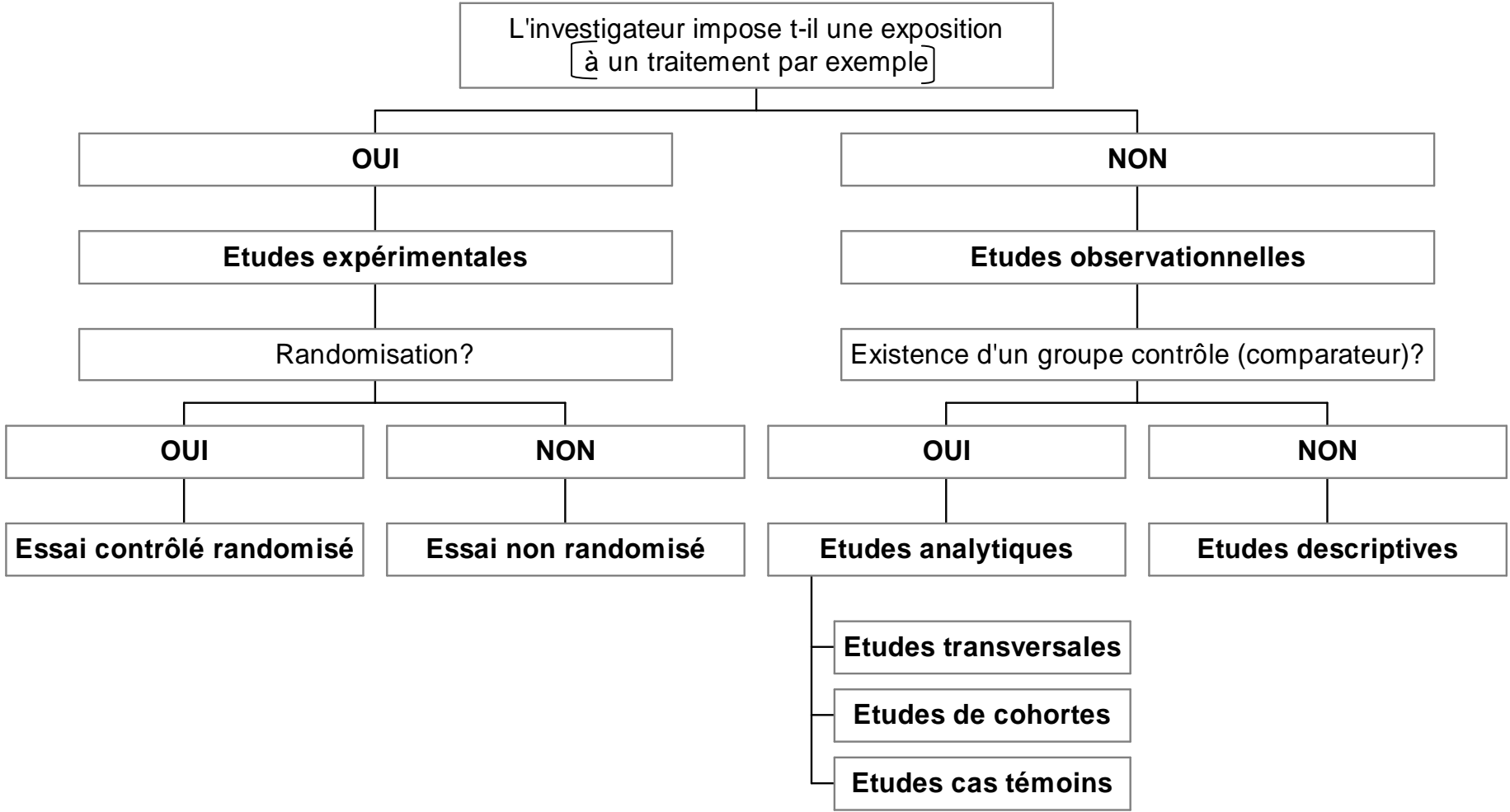
- Devant une association statistiquement significative entre une exposition et une maladie, quelles questions faut-il se poser?
  - Y a-t-il un biais?
  - Y a-t-il un ou des facteurs de confusion?
  - Est-ce lié à la chance?
- Un lien n'implique pas une notion de causalité



## Lien de causalité

- Relation temporelle logique
- Convergence des études épidémiologiques
- Association forte (RR et OR élevés)
- Existence d'un gradient effet-dose
- FDR suspecté est spécifique de la maladie
- Association causale plausible car cohérente avec les données de la littérature et l'expérience clinique
- Réduction de l'incidence de la maladie si diminution du FDR

# Comment classer les différentes enquêtes Épidémiologiques ?



**2<sup>ème</sup> partie**  
**Evaluation Thérapeutique**

## Quelle est la question?

- Évaluation de l'efficacité ou de la tolérance d'un traitement médicamenteux ou non, d'une intervention, d'une stratégie de prise en charge
  - Domaine de l'évaluation thérapeutique

# Evaluation thérapeutique

Un traitement est habituellement ce qui est prescrit par des médecins à des malades pour améliorer leur état de santé :

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Conseils hygiénodietétiques
  - Régime
  - Exercices physiques
  - ...
- Chirurgie
- Acupuncture
- Rééducation
- ...

# Principes généraux de l'évaluation thérapeutique

- Principes généraux
- Validité externe
- Validité interne
  - Choix du comparateur
  - Randomisation
  - Aveugle
  - Analyse en intention de traiter

# Évaluation thérapeutique

## Études avant/ après

### Injections intradiscales de dextrose chez les patients lombalgiques chroniques

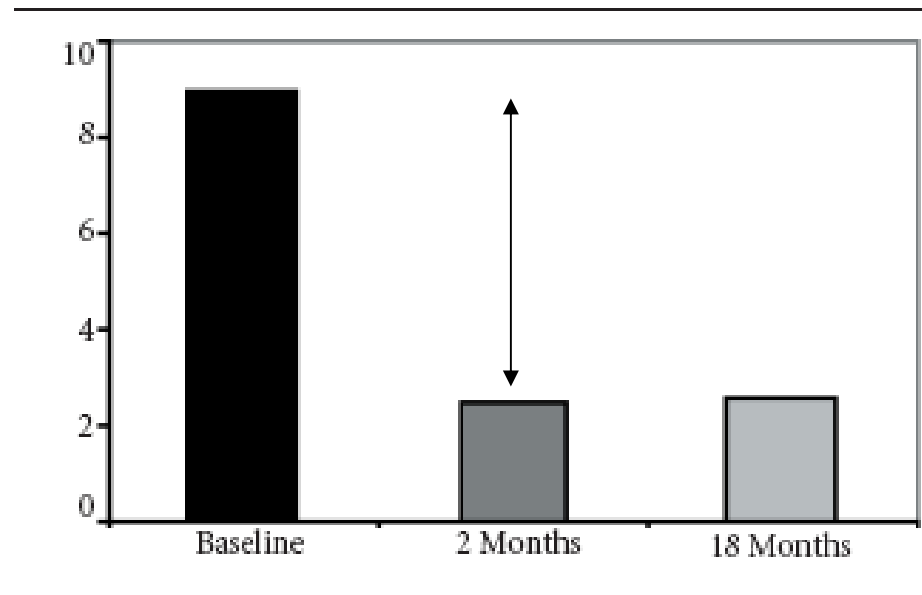


Fig 4. *Pain scores in responders*

# Évaluation thérapeutique

## Études avant/ après

- Études avant-après: conclusions possiblement erronées
  - Amélioration spontanée de la maladie
  - Régression vers la moyenne
  - Effet Hawthorne
  - Effet placebo
  - Effet du traitement

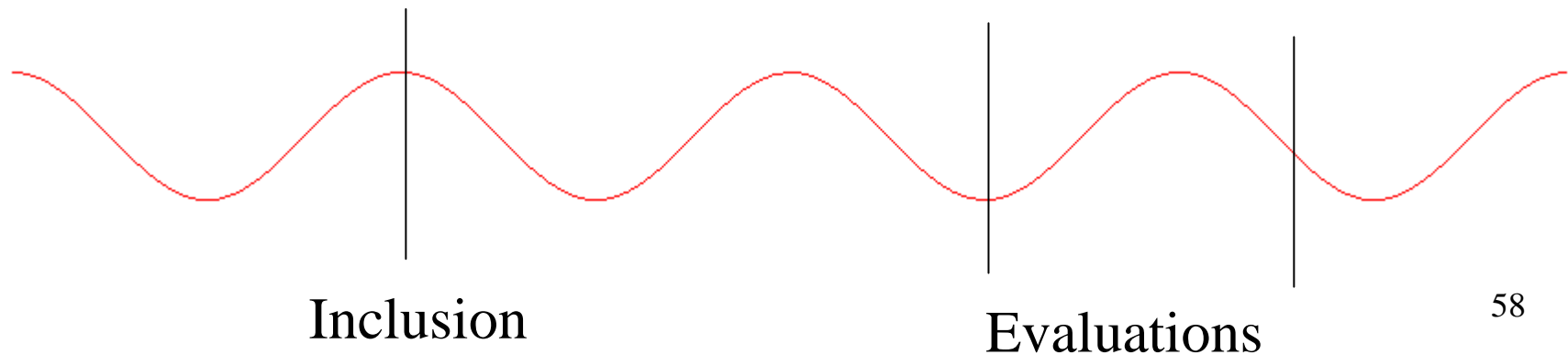


# Amélioration spontanée de la maladie

- Maladies aiguës
  - Grippe
- Maladies Chroniques
  - Évolution par poussées

# Régression vers la moyenne

- Le phénomène de régression vers la moyenne survient lorsqu'un groupe de patients est sélectionné sur des valeurs extrêmes d'une variable (ex: pression artérielle)
- Une deuxième mesure de cette variable dans ce groupe sera plus proche de la moyenne de la population que la première variable



## Régression vers la moyenne

- Les patients ayant des scores les plus élevés (les plus graves) auront l'amélioration la plus importante
- Les patients ayant les scores les plus faibles (les moins graves) auront une amélioration la moins importante

# Effet Hawthorne

- Exemple éclairage et productivité (1930)
- Amélioration liée à l'attention portée aux ouvriers et non pas à l'éclairage
- Effet Hawthorne = modification des résultats d'un patient liée au fait qu'il participe à une étude, qu'ils font l'objet d'une attention particulière

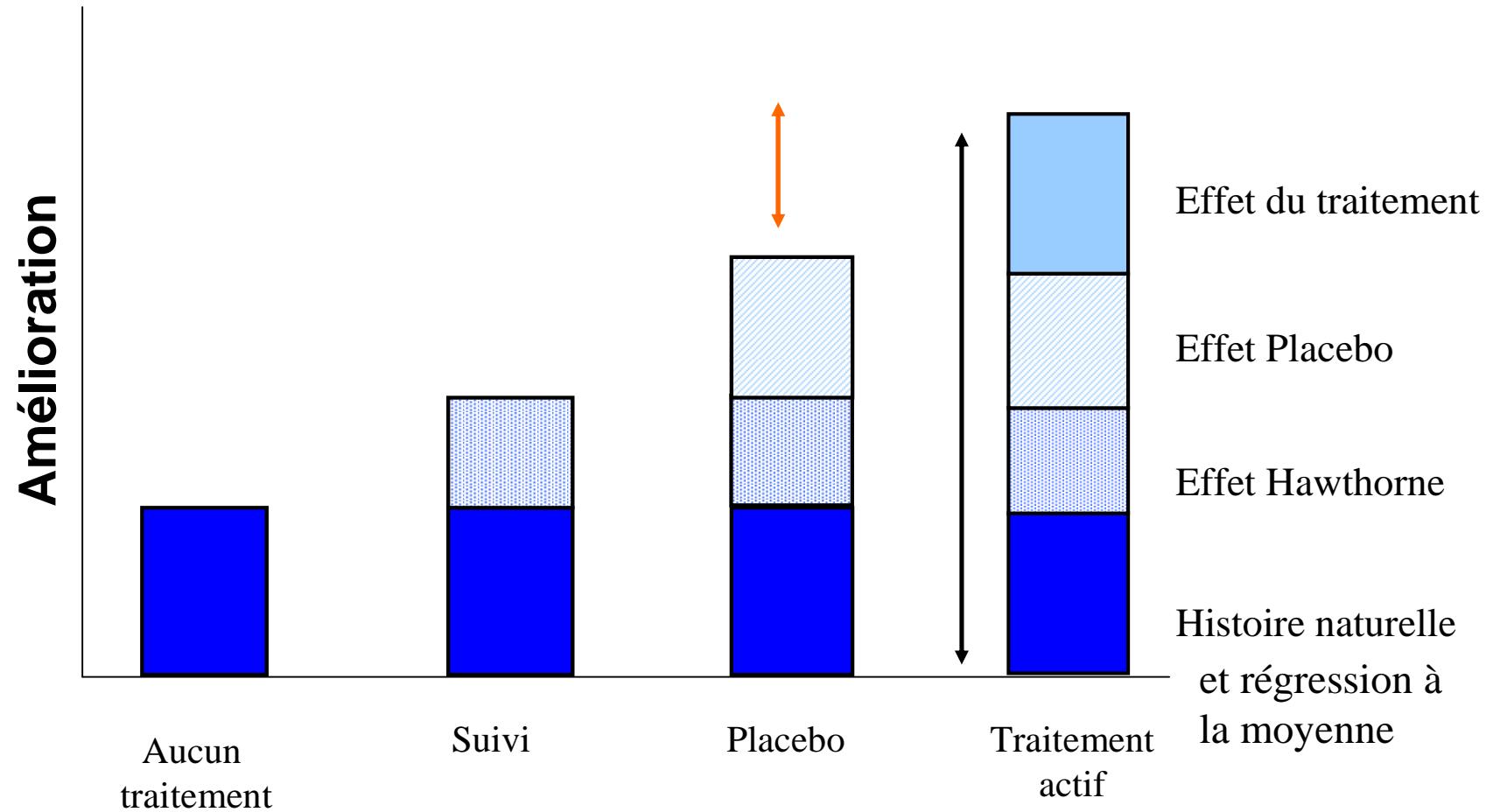
# Placebo

## Définitions

- Placebo
  - Substance ou intervention qui n'a pas d'effet thérapeutique spécifique dans la pathologie étudiée (Shapiro 1983).
- Effet placebo
  - Tous les effets thérapeutiques « non spécifiques » associés à l'administration d'un placebo (ou d'un traitement).

**Évaluer = Comparer**

# Groupe Contrôle



# Evaluation thérapeutique

## Quels critères de qualité

2 notions importantes

- La validité interne
- La validité externe



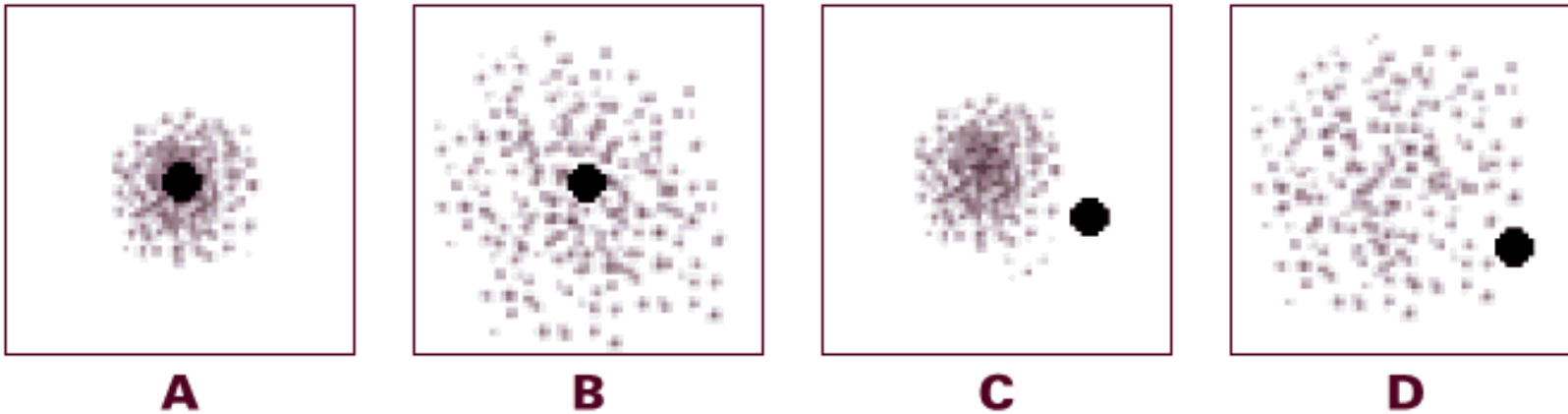
# Évaluer un traitement et limiter les biais

- **Objectif d' un essai thérapeutique**
  - mesurer l'effet traitement
  - éviter les biais « différence systématique entre l'effet thérapeutique réel et l'effet thérapeutique observé en dehors des différences liées à la variabilité d'échantillonnage »
  - on parle de la « validité **interne** d'une étude »

# Généralités

## Biais et variabilité d'échantillonnage

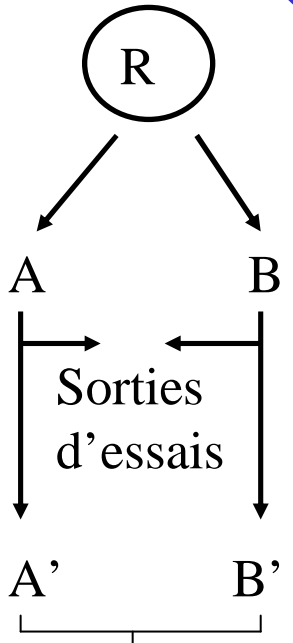
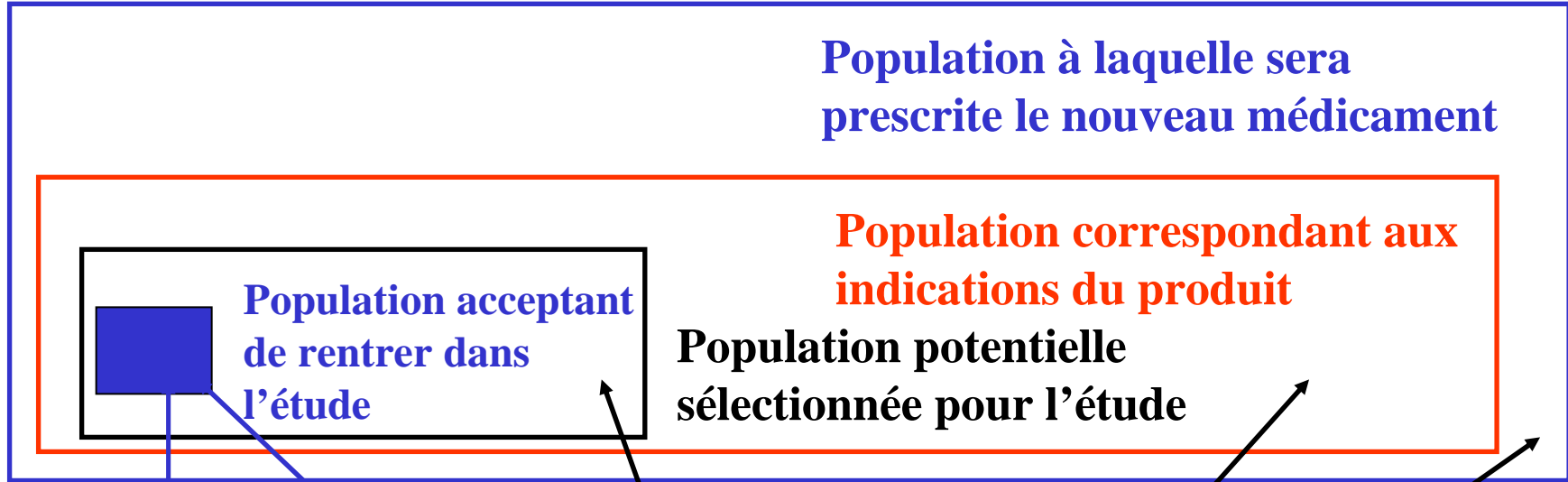
Representation of Four Sets of Identically Conducted Studies Demonstrating Varying Degrees of Bias and Random Error



**A**, A group of randomized controlled trials (large sample size). **B**, A group of randomized controlled trials (small sample size).  
**C**, A group of observational studies (large sample size). **D**, A group of observational studies (small sample size).

## Généralités: Validité externe

- La validité externe permet de juger de l'applicabilité des résultats, de la généralisabilité des résultats
  - Les résultats de l'essai sont-ils applicables dans mon centre ?
  - Les résultats de l'essai sont-ils applicables à mes malades ?



+++

?

??

???

Généralisation

Analyse en intention de traiter

# **La validité externe**

## Remarque

- La validité externe d'un essai doit être immédiatement envisagée lors de la planification d'un essai

# Validité externe

## Quels critères

- Critères d'éligibilité
- Mode de recrutement
- Centres
- Prise en charge
- Adhérence au traitement
- Administration des co-interventions
- Critère de jugement

# Validité externe

- Critères d'éligibilité
  - critères d'inclusion
  - critères d'exclusion
- Les malades doivent
  - Être atteint de la maladie
  - Former un groupe bien défini
  - Respecter la clause d'ambivalence (essais randomisés)
- Souvent **hypersélection** fondée sur des critères d'inclusion et de non-inclusion très stricts → rend le recrutement difficile mais donne toutes ses chances au produit de montrer son effet (s'il existe).
- **Le risque** : problème de généralisabilité ultérieure des résultats



# Validité externe

- **Mode de recrutement**
  - Restreint
    - Identification des patients par les médecins
  - Large
    - Campagne de presse
    - Médecin généraliste

# Validité externe

- Centres

- Nombre

- Monocentrique
    - Multicentrique

- Type de centre

- CHU
    - CHG
    - Médecins libéraux

# Validité externe

- **Intervention**

- Description de l'intervention
- Standardisation de l'intervention
- Évaluation de l'adhérence au traitement
  - Différentes méthodes
  - Intervention pour améliorer l'adhérence

# Validité externe

- **Co interventions**

- Idéalement les patients devraient se passer de tout autre traitement que celui attribué par le sort et étudié
- **En pratique impossible**

Préciser les médicaments autorisés et non autorisés

**Sont autorisés ceux qui n'interfèrent ni avec le produit testé, ni avec son évaluation**

**Ce qui importe :**

que les médicaments reçus soient identiques dans les deux groupes traités → information très importante à recueillir

## Différences essais pragmatiques versus essais explicatifs (1)

	<b>Essai explicatif (efficacité)</b>	<b>Essai pragmatique (efficience)</b>
<b>Nature de la question posée</b>	Le traitement est-il efficace dans des conditions d'utilisation idéale (de réponse prévisible au traitement, d'administration du traitement, de compliance, de suivi)	Le traitement est-il efficace dans les conditions usuelles d'utilisation ?
<b>Critères d'éligibilité des malades</b>	Très stricts, limités aux patients a priori bons répondeurs et compliants	Tous les malades atteints de la maladie en cause
<b>Traitement</b>	Administré par les meilleures mains et suivi pour la dose et les effets secondaires	Donné comme soin de routine

## Différences essais pragmatiques versus essais explicatifs (2)

	<b>Essai explicatif</b>	<b>Essai pragmatique</b>
<b>Intensité du suivi</b>	Élevée, visites fréquentes	Pas différente des soins de routine
<b>Compliance du malade</b>	Etroitement évaluée, avec stratégies pour améliorer la compliance	Non différente des soins usuels
<b>Adhésion des médecins au protocole de l'étude</b>	Évaluée très précisément, avec feedback si adhésion incomplète	Non évaluée
<b>Co-intervention</b>	Le plus souvent interdite et au moins précisément définie et enregistrée	Autorisée (recueillir l'information)

## Différences essais pragmatiques versus essais explicatifs (3)

	<b>Conclusions issues de cet essai</b>	
	Bénéfice clairement supérieur au risque	Bénéfice clairement non supérieur au risque
<b>Essai explicatif</b>	Réponse ambiguë : le traitement marche mais les malades et les cliniciens seront-ils capables d'arriver au succès dans les conditions de routine ?	Le traitement doit être abandonné dans cette indication
<b>Essai pragmatique</b>	Ce traitement doit être adopté et généralisé	Ambigu. Le traitement est-il inefficace car intrinsèquement inefficace ou parce que trop peu de malades ou de médecins suivent les recommandations et prennent leur traitement ?

## Essais pragmatiques et essais explicatifs

- Planification, conduite, analyse et interprétation d'un essai sont déterminées par la question à laquelle on veut répondre
- Essais pragmatiques et explicatifs répondent à deux questions différentes sans échelle de valeur entre eux
- Existence d'un continuum entre ces deux types d'essais



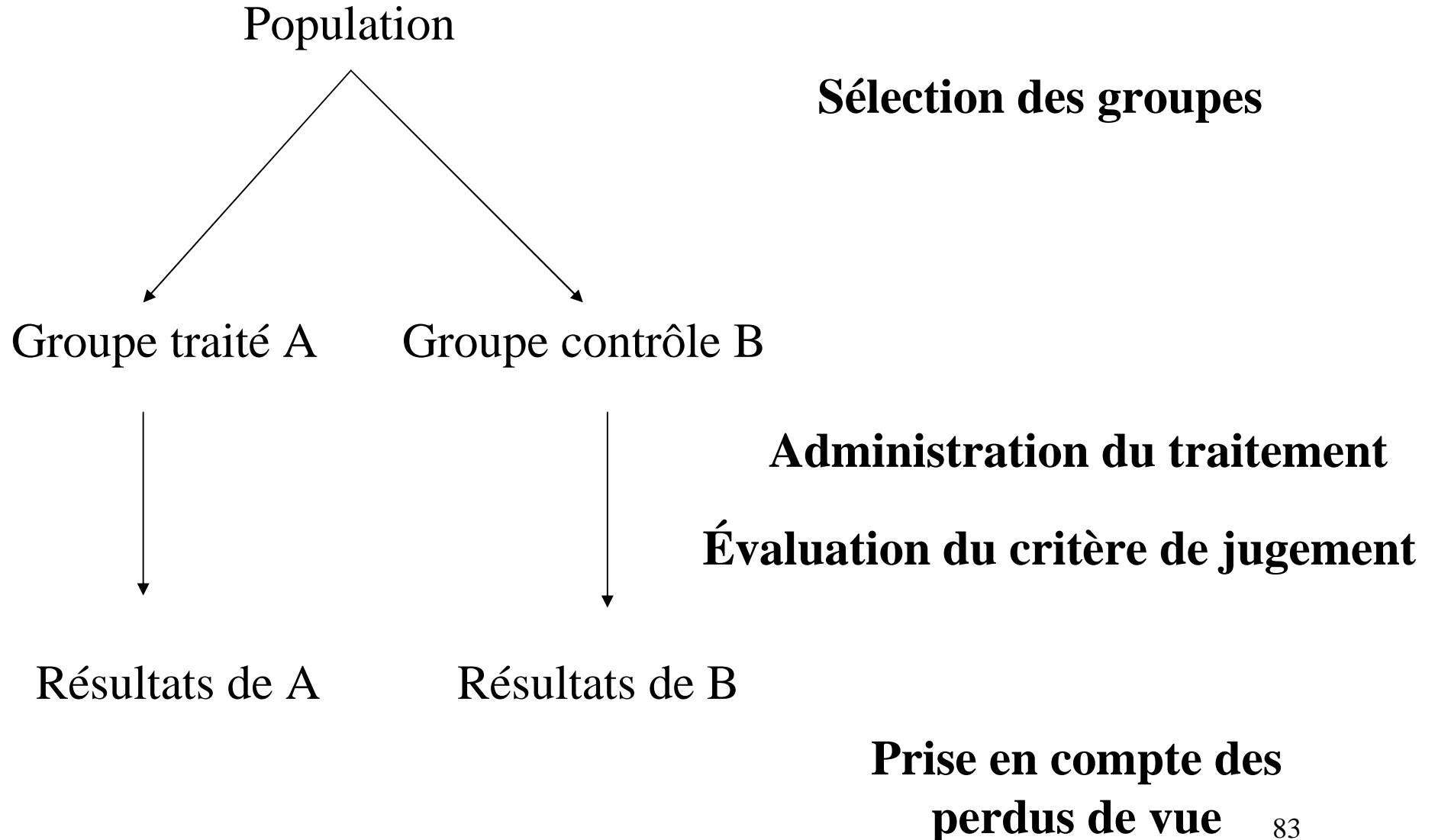
# Essais pragmatiques et essais explicatifs

- Impossible de faire un essai purement explicatif (par exemple les malades ne sont pas toujours compliants ou purement pragmatique (par exemple il y a toujours des critères d'inclusion))
- Proposition de D. Sackett
  - Commencer par un essai explicatif, de taille limitée, rapide
  - Si cet essai est positif, continuer par un essai pragmatique plus large

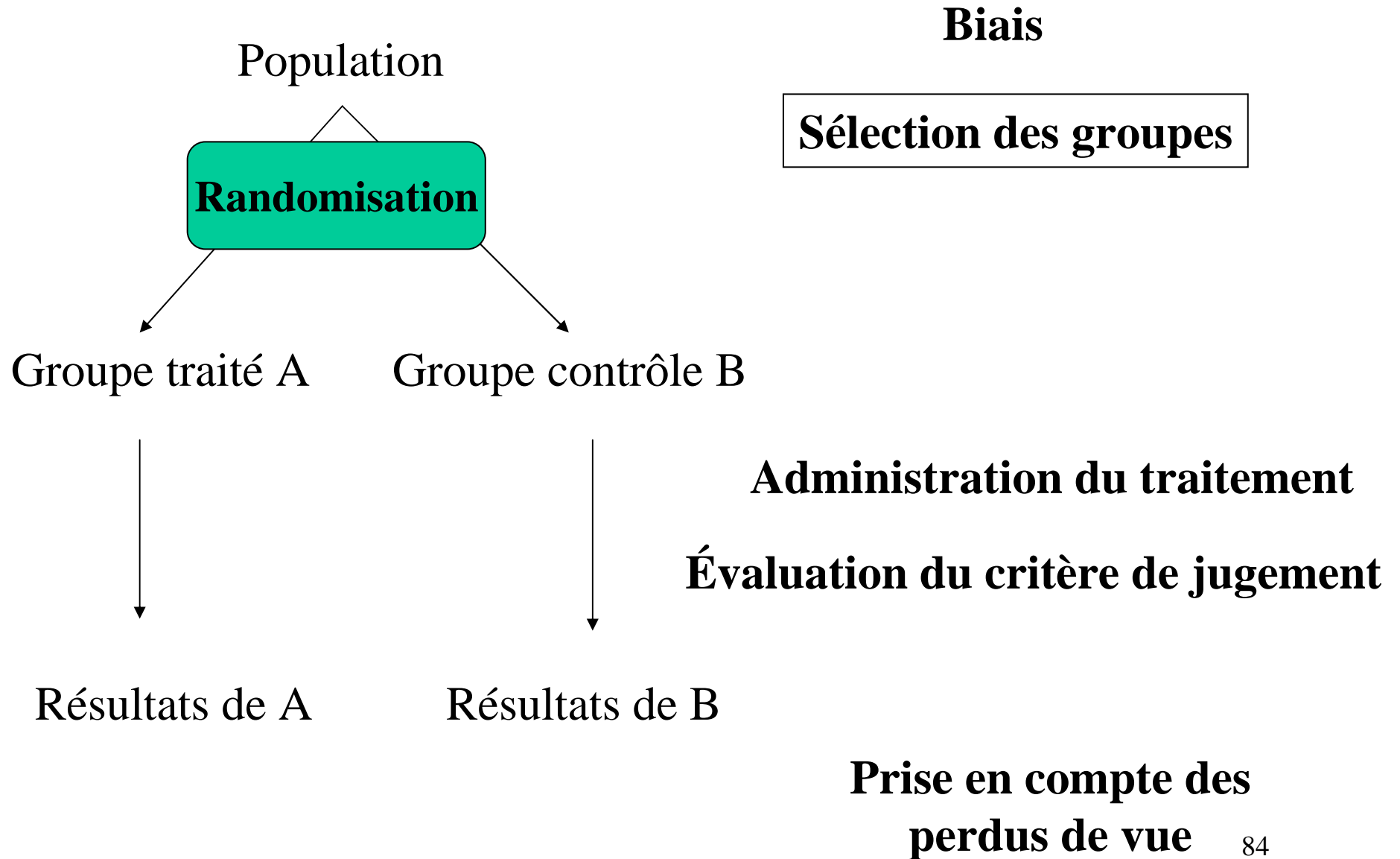
# **La validité interne**

# Généralités: Validité interne

## Biais



# Pourquoi Randomiser?



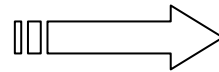
# La Randomisation

- Allocation du traitement par tirage au sort
- Ainsi les patients d'un groupe ont la même probabilité d'avoir une caractéristique donnée que ceux de l'autre groupe
- Nécessite le respect de la clause d'ambivalence ou équivoque : chaque patient doit pouvoir recevoir le traitement prévu dans chacun des bras de l'étude.

# Pourquoi Randomiser ?

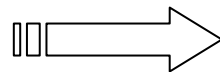
1970-1980 : Chirurgie préventive des AVC chez les patients ayant une obstruction de la carotide interne : anastomose temporale superficielle-carotide interne (base physiologique et parallèle avec le pontage aorto-coronarien).

Suivi de cohortes évaluées rétrospectivement.



Malades opérés évolution favorable / non opérés.

Essai randomisé  
1377 malades inclus.  
Tt chirurgical vs médical.



Augmentation de la mortalité immédiate (AVC) dans le groupe chirurgie.  
Aucun bénéfice à long terme dans le groupe chirurgie.

*(Haynes RB, JAMA 1987)*

L'évolution clinique dépend de nombreux paramètres en dehors du traitement

- évolution naturelle,
- degré de gravité de la maladie
- cofacteurs de morbidité
- facteurs pronostiques connus ou inconnus

La différence de taux de guérison entre le groupe traité et le groupe témoin ne peut être attribuée au seul effet traitement **que si les deux groupes ne diffèrent que par leur traitement.**

**La randomisation garantit (si échantillon suffisant) que tous les facteurs déterminants de l'évolution (connus ou inconnus) sont également répartis entre groupes traité et témoin.**

# Pourquoi Randomiser?

## The Role of Randomization in Clinical Studies: Myths and Beliefs

*Ulrich Abel\* and Armin Koch*

**TABLE 2. Some “Horror Stories”**

---

1. Steroid therapy in severe viral hepatitis	[27,80]
2. Gastric freezing for peptic ulcer	[81]
3. Portocaval shunt procedures for hepatic cirrhosis with esophageal varices	[27]
4. Diethylstilbestrol for habitual abortion	[27]
5. Internal mammary artery ligation in the treatment of angina pectoris	[82]
6. Hyperalimentation regimens for small cell lung cancer	[83]
7. Clofibrate in coronary heart disease	[84]
8. Extracranial-intracranial arterial bypass for preventing ischemic stroke	[85]
9. Vitamin C in the treatment of advanced cancer	[50, 51]
10. 5-FU adjuvant therapy for colon cancer	[27]
11. Estrogen therapy of prostate cancer	[73]
12. Chemotherapy of advanced breast cancer (outcome: survival)	[17]
13. Active-specific immunotherapy of cancer	[86]

---



## Remarque

- Attention dans le domaine de l'évaluation thérapeutique, la randomisation n'est pas un moyen de sélectionner un échantillon représentatif (notion de validité externe, généralisabilité des résultats)
  - Ex: pour déterminer la prévalence de l'hypertension artérielle, on va la mesurer dans un échantillon représentatif de la population française et cet échantillon sera tiré au sort. C'est le patient qui est tiré au sort dans la population
- La randomisation est un moyen utilisé pour éviter les biais de sélection et permettre la comparaison de 2 groupes strictement identiques pour des facteurs connus et inconnus. La seule différence entre les 2 groupes est liée à l'administration du traitement. C'est le traitement attribué qui est tiré au sort.

- **Essais randomisés** : études expérimentales d'intervention  
Standards d'excellence des études scientifiques visant à évaluer les effets du traitement (**niveau de preuve élevé**)
- **1er essai randomisé** :  
Utilisation de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire.  
Dans cet essai, la randomisation a été considérée comme le moyen d'éviter aux cliniciens d'avoir à choisir les patients qui allaient bénéficier de la streptomycine en période de pénurie.

## Méthode de randomisation

- Celui qui recrute et inclue un malade dans un essai ne doit pas pouvoir prévoir quel traitement lui sera assigné
- Ex : essai dans le cadre du myélome : autogreffe de moelle (AG) versus chimiothérapie CT  
blocs de 4  
centre 1 :  
malade 1    CCT  
malade 2    AG  
malade 3    CCT  
malade 4 : prochain malade prévisible AG

# Méthode de randomisation

## 1) Méthode pour générer la liste de randomisation

- Adéquates
  - Tables
  - Informatisée
  
- Inadéquates: méthodes comportant une attitude décisionnelle systématique
  - randomisation alternée (ABABAB ...)
  - méthodes basées sur une caractéristique du malade (ex : initiale du prénom, date de naissance ...)
  - méthodes basées sur le jour d'inclusion

# Méthode de randomisation

## Randomisation simple

- On fixe les probabilités d'attribution de chacun des traitements (en général 0,5 pour chacun des deux), et on prépare une liste de randomisation → 1 chance sur 2 d'être dans chaque bras
- Avantage : imprévisibilité (+ grande objectivité)
- Inconvénient : possibilité de déséquilibre entre les groupes, surtout si ce sont de petits effectifs (variabilité d'échantillonnage)

# Randomisation par blocs

- Bloc de 4

1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B
9	B
10	B
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A

# Méthode de randomisation

- Randomisation par blocs :
  - taille des blocs = multiple du nombre de bras
  - avantage : limite les déséquilibres
  - inconvénient : potentielle connaissance du prochain traitement (si essai en ouvert)
  - aspects pratiques : la taille des blocs doit être inconnue des investigateurs et doit être la plus importante possible (elle peut être modifiée en cours d'essai) ou blocs de taille variable

# Stratification

- Bloc de 4

A = traitement actif  
B = Placebo

1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B
9	B
10	B
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A

Stade avancé de la maladie

Stade modéré de la maladie



# Stratification

Stade avancé de la maladie

1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	B
7	A
8	B

Stade modéré de la maladie

1	B
2	B
3	A
4	A
5	B
6	A
7	B
8	A

# Stratification

- La stratification permet de forcer la comparabilité

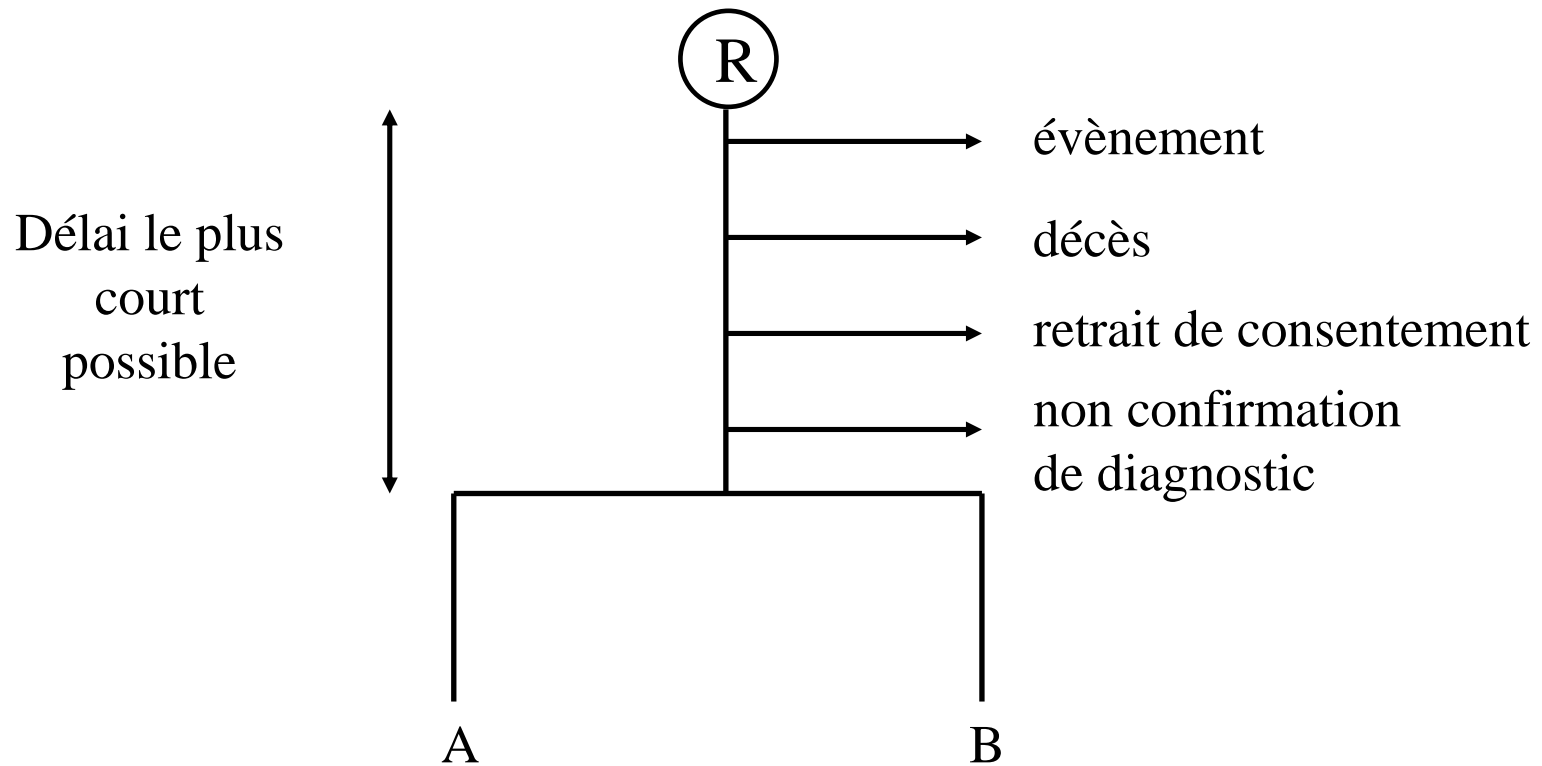
# Méthode de randomisation

- **Randomisation**

- Assurer une comparabilité des groupes à l'inclusion (s'affranchir du biais de sélection)
- Petits effectifs  $\Rightarrow$  la randomisation peut faillir

# Méthode de randomisation

## Délai randomisation - intervention



# Méthode de randomisation

## Recommandations

- Larges essais (> plusieurs centaines de malades)
  - Si multicentrique
    - Stratification par centre
    - Stratification sur autres facteurs est inutile car le nombre de malades est important
- Essais de taille limitée
  - Stratification par centre
  - Si peu de facteurs pronostics importants → stratification
  - Si trop de facteurs pronostics importants → schéma adaptatif (minimisation)

# La randomisation

## 2) L'assignation secrète (clause d'ignorance)

- **Définition :**

- Le médecin ignore quel traitement le patient recevra quand il décide de son inclusion
- Assignation secrète

- **Exemple :**

- Essai contrôlé randomisé: appendicectomie sous cœlioscopie versus appendicectomie à ciel ouvert
  - Difficulté d'inclusion des patients la journée /le nuit
  - Absence d'un chirurgien capable de faire une appendicectomie sous cœlioscopie la nuit
  - Problèmes d'organisation liés à la durée d'une appendicectomie sous cœlioscopie la nuit.

————→ Lecture par transparence des enveloppes de randomisation

# La randomisation

## 2) L'assignation secrète (clause d'ignorance)

- **Adéquates**
  - Randomisation centralisée
  - Médicaments préparés par la pharmacie
  - Enveloppe opaque et scellée
- **Inadéquates**
  - Administrer chacun des traitements alternativement à un patient sur deux (alternance).
  - Donner le traitement A aux sujets nés les années paires et les traitements B aux sujets nés les années impaires (utilisation de l'année de naissance).
  - Enveloppe non opaque et scellée

# Qualité de la randomisation

## Comparabilité des groupes au début de l'étude

- C'est le but de la randomisation.
- Regarder le descriptif de la population incluse, par bras de traitement (tableau 1)
- Facteurs pronostiques connus également répartis entre les deux groupes.
- La randomisation ne donne pas toujours des groupes comparables (petit effectif).
- Si les groupes diffèrent il faut décider si la différence est assez importante pour altérer les résultats, si un ajustement statistique est nécessaire et si ça change les conclusions.



# Qualité de la randomisation

La randomisation ne donne pas toujours des groupes comparables (petit effectif).

Plus l'échantillon est grand moins le risque existe.

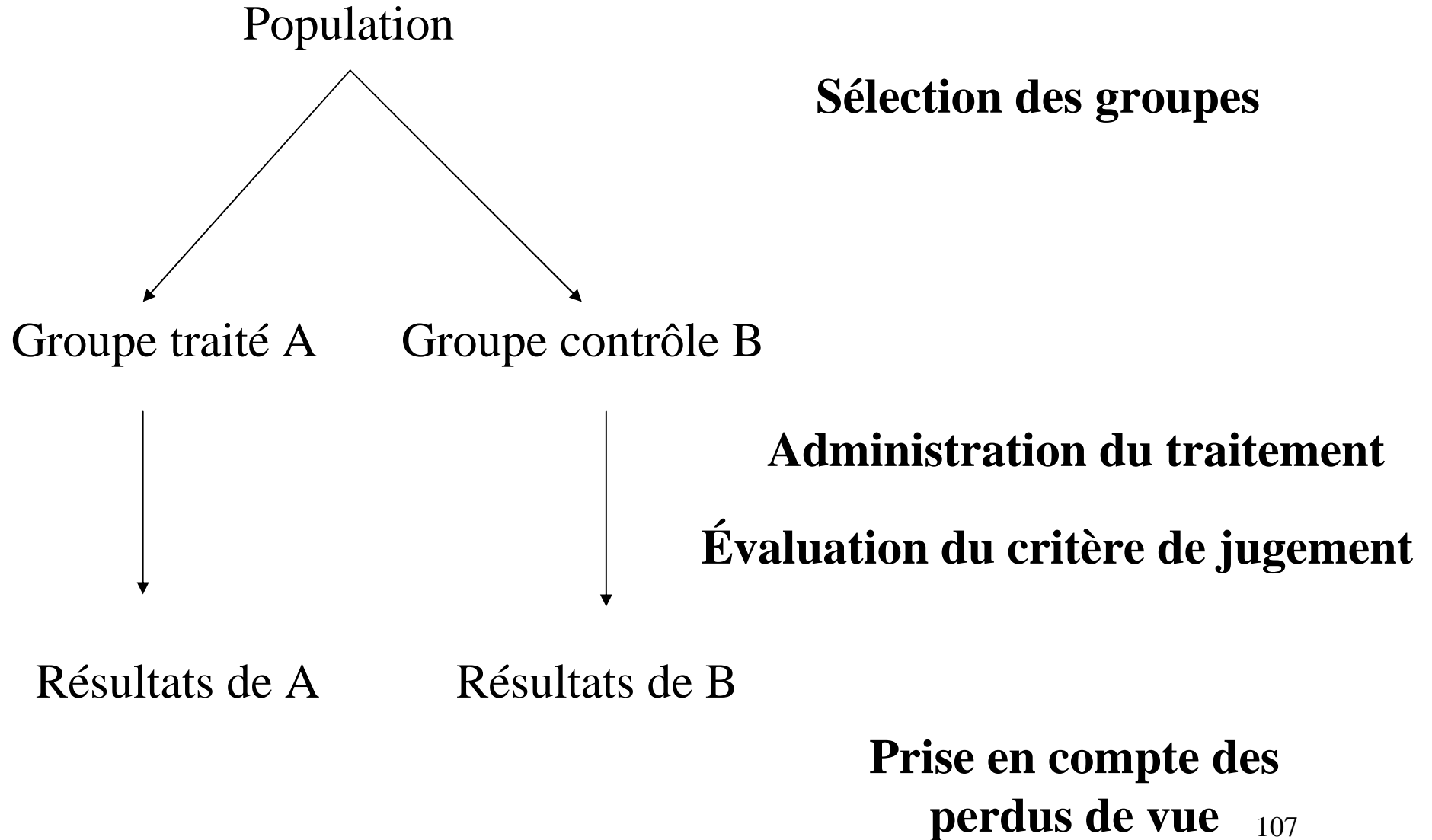
⇒ **Stratification** (avant R) : tirage au sort dans chaque sous groupe de malades au pronostic comparable (variable qui influe réellement sur l'efficacité du traitement).

⇒ **Ajustement** (après R) : correction a posteriori des résultats de l'étude (mais ne prend pas en compte les facteurs pronostiques inconnus).

- **La randomisation a pour but d'obtenir la comparabilité des groupes au début de l'essai**
- **L'aveugle (l'insu) a pour but de maintenir cette comparabilité tout au long de l'essai (*cours suivant*)**

# Généralités: Validité interne

## Biais



# Critères de jugement (1)

- Critère qui va permettre de juger l'efficacité d'un traitement
  - Efficacité du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde
    - Douleur, la déformation articulaire, la fonction, la qualité de vie
  - Efficacité d'un antihypertenseur sur
    - Pression artérielle
    - Maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral etc)
    - Décès par maladie cardiovasculaire
    - Décès

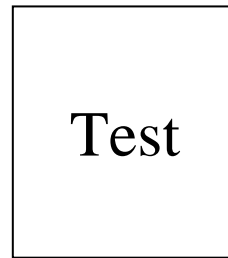
## Critères de jugement (2)

- Critère principal et critères secondaires
- Théoriquement critère principal unique
- Critère le plus pertinent pour l'objectif de l'étude

# Généralités (1)

- Test statistique

Différence observée



$p < 5\%$

Il est peu probable  
que la différence observée  
soit due au hasard

**Différence significative**

$p > 5\%$

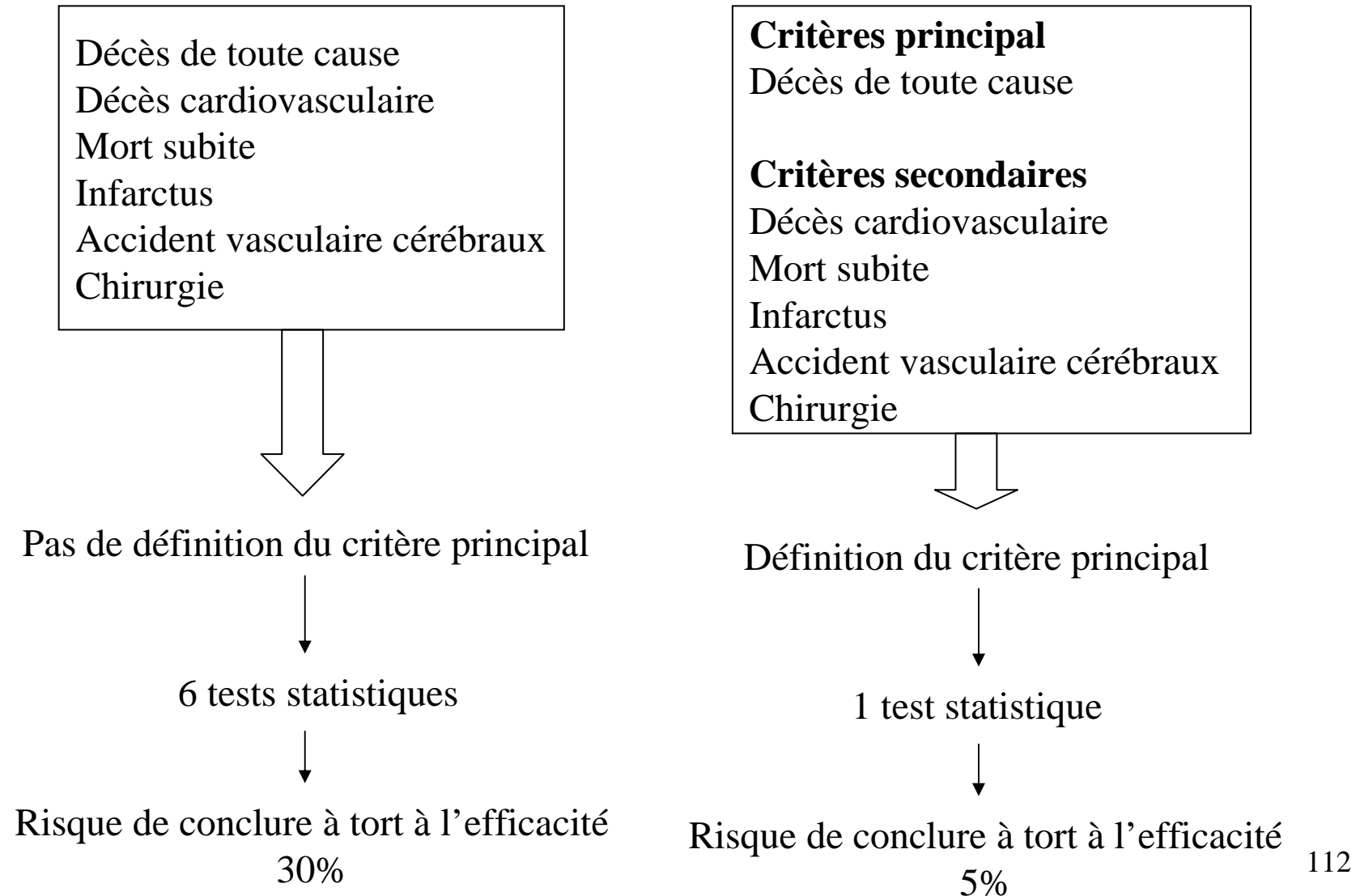
Il est probable  
que la différence observée  
soit due au hasard

**Différence non significative**

## Généralités (2)

- Test statistique
  - Risque  $\alpha$  de conclure à tort qu'il y a une différence alors qu'il n'y en a pas (5%)
  - Risque  $\beta$  de conclure à tort qu'il n'y a pas de différence alors qu'il y en a une  $(1 - \beta) =$  puissance

# Généralités (3)





## Généralités (6)

- Calcul du nombre de sujets réalisé sur le critère principal
- Effectif d'un essai déterminé pour avoir une puissance suffisante pour le critère principal
- Puissance souvent faible (et surtout non contrôlée) pour les critères secondaires, surtout si fréquence du critère secondaire faible ou si effet traitement pour le critère secondaire est faible

# Qualité requise pour un critère de jugement

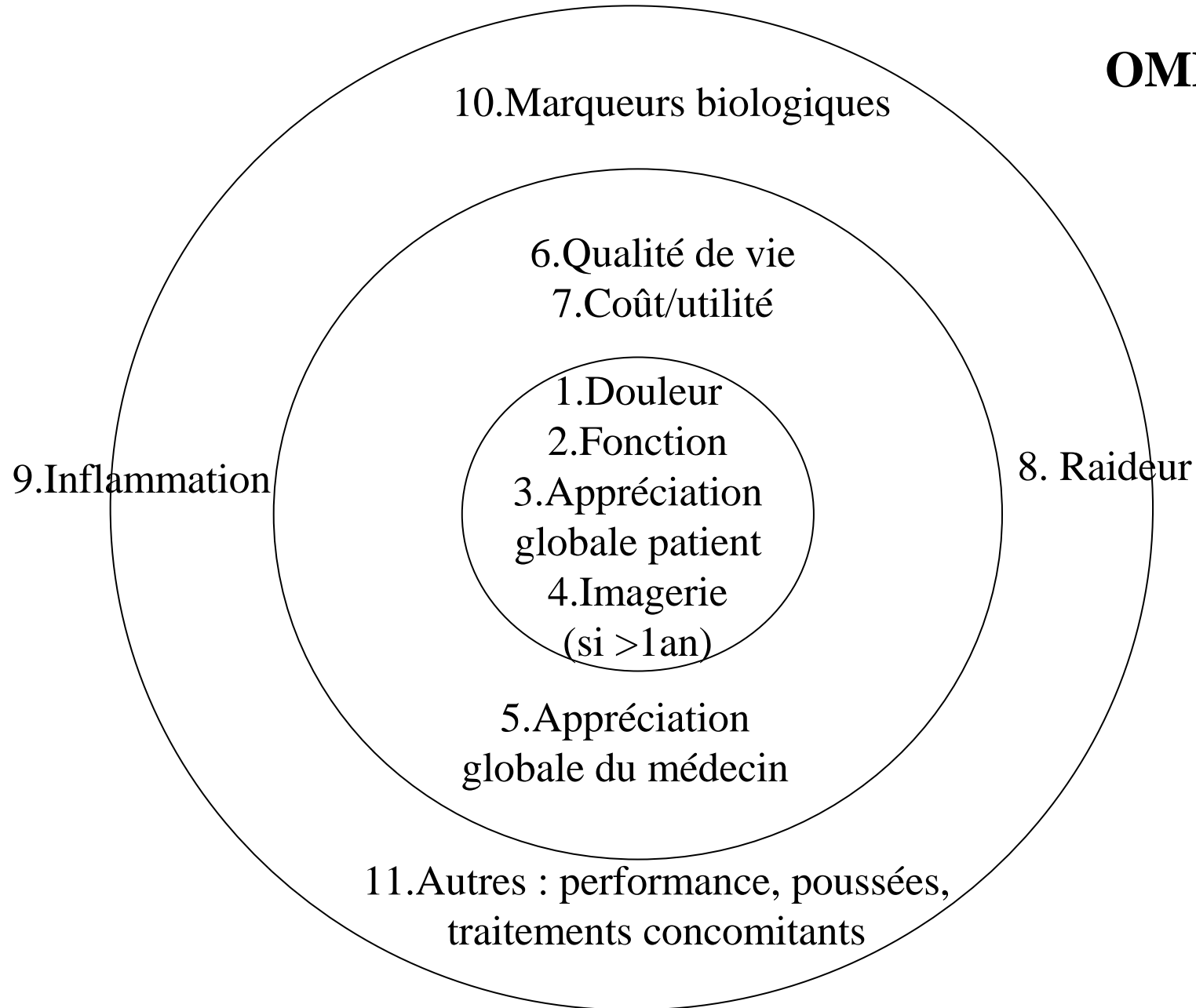
- Pertinence clinique
- Doit répondre à la question posée
- Fiabilité et reproductibilité
  - Décès
  - Décès par maladie cardiovasculaire
  - Examen clinique
- Simple et disponible chez tous les patients
  - Phlébographie
- Reconnu et validé par d'autres études

## Pertinence clinique

- Recommandations des critères de jugement à collecter dans les essais randomisés dans des domaines particuliers
  - Ex arthrose

Importance relative des critères d'évaluation des traitements de l'arthrose

**OMERACT**



# Pertinence clinique

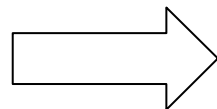
- Choix d'un critère de jugement principal
  - Quel type de critères de jugement doit être mesuré pour répondre à la question du rapport bénéfice/risque ?
  - Quels critères de jugement sont décisifs pour les patients et les médecins pour décider de la prise en charge ?

# Fiabilité et reproductibilité

- Évaluation aveugle
- Standardisation du recueil du critère de jugement
  - Questionnaires à questions fermées
  - Standardisation de l'examen clinique
  - Entraînement de l'évaluateur
  - Sélection d'évaluateurs expérimentés
  - Centralisation des examens: acquisition et lecture centralisée des radiographies
  - Lecture des échographies cardiaques pré-enregistrées
- Evaluation de la reproductibilité
  - CCI
  - Kappa

# Fiabilité et reproductibilité

- Exemple
  - Thrombose veineuse profonde évaluée sur phlébographie
    - 2 radiologues indépendants: mauvaise reproductibilité
    - Standardisation de la lecture
      - Détermination de critères d'évaluation
      - Entraînement préalable



Amélioration de la reproductibilité

# Fiabilité et reproductibilité

- Exemple
  - Pression artérielle



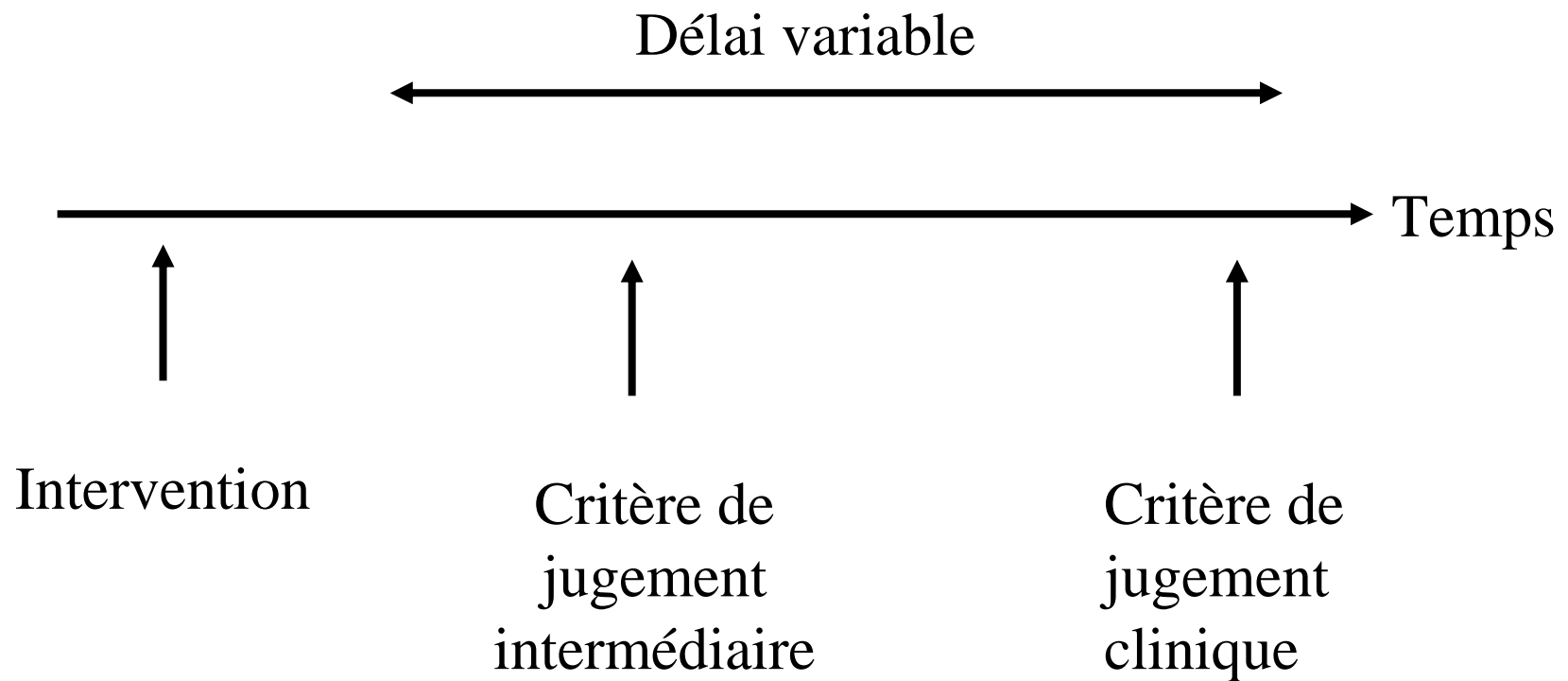
# Evaluation

- Visites spontanées
  - Infarctus du myocarde
- Visites programmées
  - Recherche d'évènements par interrogatoire et examen systématique
  - Mesure du critère de jugement (douleur, pression artérielle)
- Evalueur
  - Expérience
  - Formation
  - Thérapeute

# Différents types de critères

- Evènements cliniques
  - Décès
  - Infarctus du myocarde
- Décisions thérapeutiques/indications
  - Durée d'hospitalisation
  - Décision de transfusion
  - Début d'antibiothérapie
  - Indication à une prothèse de hanche
- Symptômes rapportés par le patient
  - Douleur
- Examens complémentaires
  - Biologie
  - Critères structuraux (épaisseur intima-media, réponse tumorale radiologique)

# Critères de jugement intermédiaires



# **Critères de jugement intermédiaires**

## **Critères de substitution ou « Surrogate markers »**

- Critères de jugement retenus doivent théoriquement être des critères ayant un sens pour le malade (allongement de la survie,..)
- En pratique fréquemment on utilise des critères de jugement intermédiaires

# Critères de jugement intermédiaires

## Critères de substitution ou « Surrogate markers »

	Critère de jugement intermédiaire	Critère réellement pertinent
HTA	Pression artérielle	- Décès - Décès par AVC
Ostéoporose	Densité osseuse	Tassements vertébraux

# Critères de jugement intermédiaires

## Critères de substitution ou « Surrogate markers »

### *Pourquoi utiliser de tels critères*

- Nombre d'évènements faibles survenant après une longue durée de suivi  
→ incompatible avec la nécessité de faire bénéficier les malades des innovations thérapeutiques le plus précocement possible

# Critères de jugement intermédiaires

## Critères de substitution ou « Surrogate markers »

### *Avantage des critères de substitutions*

- Diminution effectif nécessaire
- Diminution de la durée (semaines ou mois versus années)
- Exemples : Lipides
  - 100 patients, 3 à 12 mois, critère de jugement cholestérol
  - Plusieurs milliers de malades, 4 à 5 ans, critère de jugement survie

# Critères de jugement intermédiaires

## Critères de substitution ou « Surrogate markers »

### *Risques*

- Evaluation incomplète  
inadéquate  
parfois trompeuse de l'efficacité

- Ex : cholestérol

Fibrates

↓ 20 à 30 % du Chol

↓ 20 % du risque de  
décès ischémiques

↗ 44 % risque de  
mortalité

Statines

↓ 20 à 30 % du Chol

↓ risque de mortalité



# Surrogate endpoints

Efficacité d'un traitement anti-ostéoporotique

---

	Effet sur la DMO	Effet sur le risque de fractures
Fluor	↗↗↗↗	↗
Bisphosphonates	↗↗	↘
Raloxifène	↗ ou 0	↘

---

# Critères composites

- Définition
  - Association de plusieurs critères de jugements
  - Exemple
    - décès ou infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral
    - Complications thrombo-emboliques ou hémorragiques

## Avantages des critères composites

- Peut augmenter la puissance d'un essai pour un même effectif (augmente le nb d'évènements)
- Aide les investigateurs à choisir le critère de jugement et à gérer le problème des comparaisons multiples

Freemantle, JAMA, 2003

# Critères composites

## Recommandations

- Si critère principal est un critère composite, il faut l'utiliser comme tel
- Les composants du critère composite doivent être définis comme des critères secondaires et rapportés dans l'essai
- Les auteurs et les journaux doivent s'assurer que le critère composite est rapporté clairement et évite de suggérer que les composants de critère sont améliorés

Freemantle, JAMA, 2003

## Critères composites

- Les différents composants du critère composite doivent être d'importance similaire pour les malades
- Les événements composants ce critère composite doivent survenir avec une fréquence approximativement similaire
- Les différents événements doivent partager le même processus biologique (même physiopathologie sous-jacente)
- Les estimations des effets traitements doivent être similaires