

Les Domaines et le Matériel d'Etude

Pr Roch Giorgi

 roch.giorgi@univ-amu.fr

Les Acteurs : Interactions Nécessaires

Médecins

Biostatisticiens, méthodologistes

Autres Chercheurs

Economistes de la Santé

ARC, TEC,...

...



Processus de Recherche



Formulation d'une hypothèse de recherche



Mise en place d'un schéma d'étude adapté



Recueil des données de l'étude



Analyse des données de l'étude



Diffusion des résultats de l'étude

Le Fil d'Ariane

- ▶ Hypothèse de recherche
- ▶ Objectif principal
- ▶ Conduite de l'étude
 - ▶ Schéma d'étude
 - ▶ Population d'étude
 - ▶ Recueil des informations pertinentes
 - ▶ Analyse statistique
- ▶ Résultats de l'étude

Les Domaines des Questions Posées

Pronostic

Étiologie

Prévalence

Traitement

Incidence

Diagnostic/Dépistage

...



Formulation de la Question (1)

- Exemple : la méthode PICO (issue de l'EBM)

P	Caractéristiques du patient et/ou le problème qu'il pose
I	Intervention ou exposition évaluée
C	Comparaison par rapport à une autre intervention
O	Issue clinique recherchée

Formulation de la Question (2)

- Exemple

Homme, âgé, découverte fortuite d'un anévrysme de l'aorte abdominale sous-rénale de diamètre 5 cm.
Prise en charge thérapeutique ?

- Question

P Chez un homme âgé présentant un petit anévrysme de l'aorte abdominale sous-rénale, la chirurgie est-elle préférable à une surveillance par imagerie pour diminuer son risque de mortalité ?

Formulation de la Question (3)

- Exemple

Femme, 60 ans, polypectomie il y a 3 ans, intéressée par la réalisation d'un scanner de surveillance. Prise en charge de surveillance ?

- Question

P Chez les patients ayant besoin d'une coloscopie de
I surveillance, la réalisation d'un scanner est-elle
C équivalente à la coloscopie traditionnelle dans la
O détection des polypes du côlon ?

Formulation de la Question (4)

		Diagnostic	Etiology
Patient or problem	Starting with your patient, ask "How would I describe a group of patients similar to mine?"	"In a patient with a high pretest probability, ..."	"In a 12-year old asthmatic child, ..."
Intervention	Ask "Which main intervention am I considering?"	"how well does an indeterminate result of a ventilation-perfusion scan..."	"do inhaled beta-agonists..."
Comparison intervention (if necessary)	Ask "What is the main alternative to compare with the intervention?"	"when compared with pulmonary angiography..."	
Outcomes	Ask "What can I hope to accomplish?" or "What could this exposure really affect?"	"rule out pulmonary embolism?"	"increase the risk of mortality?"

<http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/ebm.htm>

Formulation de la Question (5)

		Therapy	Prognosis
Patient or problem	Starting with your patient, ask "How would I describe a group of patients similar to mine?"	"In adults with acute maxillary sinusitis, ..."	"In patients with congestive heart failure after onset, ...?"
Intervention	Ask "Which main intervention am I considering?"	"does a 3-day course of trimethoprim-sulfamethoxazole..."	"what is the average survival, and what clinical features..."
Comparison intervention (if necessary)	Ask "What is the main alternative to compare with the intervention?"	"as a 10-day course..."	
Outcomes	Ask "What can I hope to accomplish?" or "What could this exposure really affect?"	"yield the same cure rate with fewer adverse effects and costs?"	"identify patients likely to survive longer or shorter than average?"

<http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/ebm.htm>

Triptyque Hypothèse-Objectif-Crit. de Jugement

- Identifie d'éventuelles incohérences
- Clarifie le positionnement du problème

1. Hypothèse

- Que l'on cherche à vérifier, éprouver

2. Objectif

- Directement lié à l'hypothèse formulée
- La cible théorique que l'on souhaite atteindre

3. Critère de jugement

- Utilisé pour évaluer le résultat observé et donc son écart par rapport à la cible théorique

Triptyque : Exemples (1)

Hypothèse

La fibrose interstitielle est un marqueur péjoratif chez les patients hypertrabéculés



Hypothèse

L'augmentation de la fibrose interstitielle, par rapport à la normale, est associée à un pronostic péjoratif chez les patients CMD hypertrabéculés

CardioMyopathie Dilatée

Triptyque : Exemples (2)

Objectif

Voir si l'augmentation de la quantité de fibrose myocardique chez les patients hypertrabéculés est un marqueur péjoratif au cours des CMD



Objectif

Evaluer si l'augmentation de la quantité de fibrose myocardique, par rapport à la normale, est un marqueur d'évolution péjoratif au cours des CMD hypertrabéculées sous traitement optimal

Triptyque : Exemples (3)

Crit. De jugement

La quantité de fibrose au sein du myocarde du ventricule gauche sera corrélée chez les patients hypertrabéculés à un critère associant...



Crit. De jugement

La survie sans événements (critère combiné)

Triptyque Hypothèse-Objectif-Crit. de Jugement

Hypothèse	Objectif	Crit. De jugement
Que l'on cherche à vérifier, éprouver	Directement lié à l'hypothèse formulée La cible théorique que l'on souhaite atteindre	Utilisé pour évaluer le résultat observé et donc son écart par rapport à la cible théorique

Type de Question et Schéma d'Étude

Type de Question	Schéma d'Étude
Thérapeutique	Essai randomisé contrôlé
Diagnostique	Étude de cohorte Étude cas-témoins
Pronostique	Étude de cohorte Étude cas-témoins
Étiologique	Étude de cohorte Étude cas-témoins Étude transversale

Population et Échantillon (1)

- **Population** : ensemble d'objets ou d'individus ayant des caractéristiques qui leurs sont propres
Ex : la population masculine marseillaise supporters de l'OM
- **Échantillon** : sous-ensemble d'une population. Un bon échantillon (« **sans biais** ») doit être **représentatif** de la population dont il est issu
- Les études portent généralement sur un échantillon tiré d'une population

Population et Échantillon (2)

Population



Échantillon 1



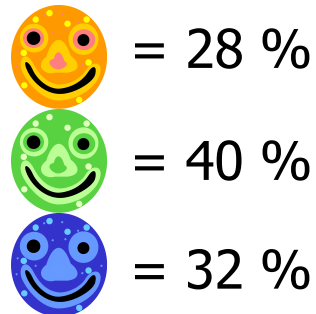
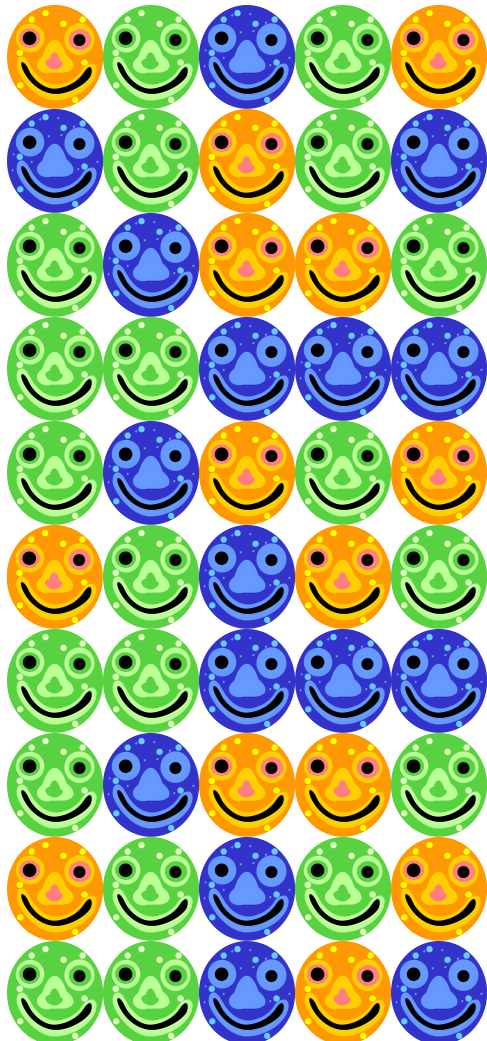
Échantillon 2



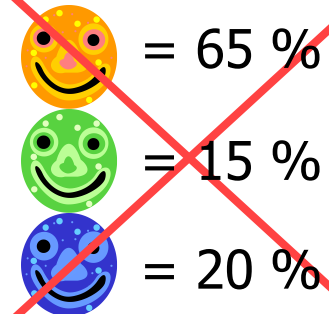
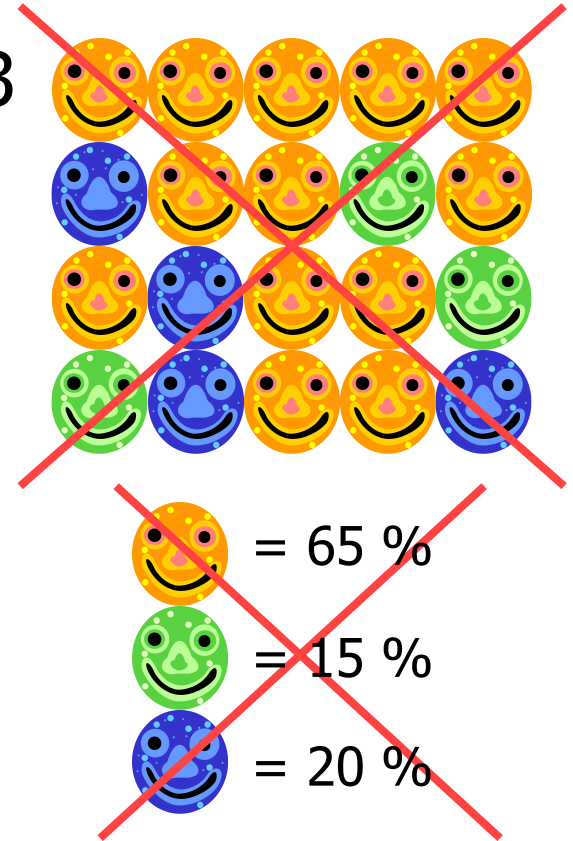
Biais de sélection

Population et Échantillon (3)

Population



Échantillon 3

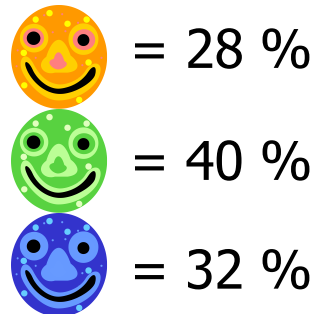
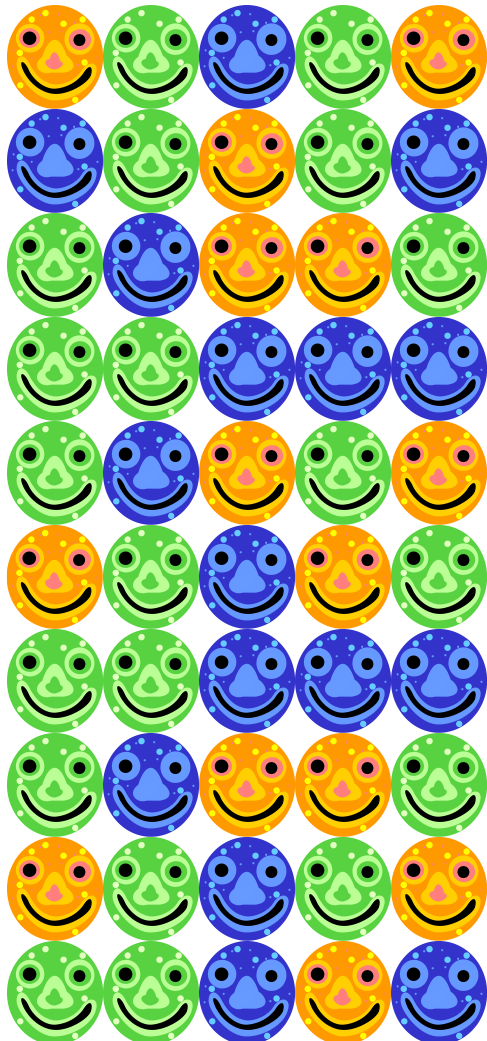


≠

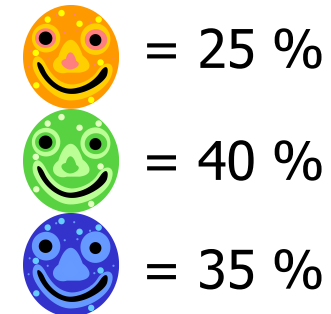
Biais de sélection

Population et Échantillon (4)

Population



Échantillon 4



≈

Échantillon représentatif

La Population d'Etude

- Etude faite sur un échantillon de la population de patients
- Population **cible**
 - ✓ Motive au départ l'organisation de l'étude
 - ✓ Celle à laquelle on souhaite *a priori* pouvoir étendre les résultats
- Population **source**
 - ✓ Celle d'où l'échantillon étudié est extrait
- Extrapolation des résultats obtenus sur l'échantillon
 - ✓ À la population source
 - ✓ À la population cible



Possible **biais de sélection**

Population et Échantillon

Échantillonnage



Population

Critère d'intérêt
Caractéristique A

- glycémie
- décès à 5 ans
- ...

Échantillon

*Critère d'intérêt
Estimation de la
Caractéristique A*

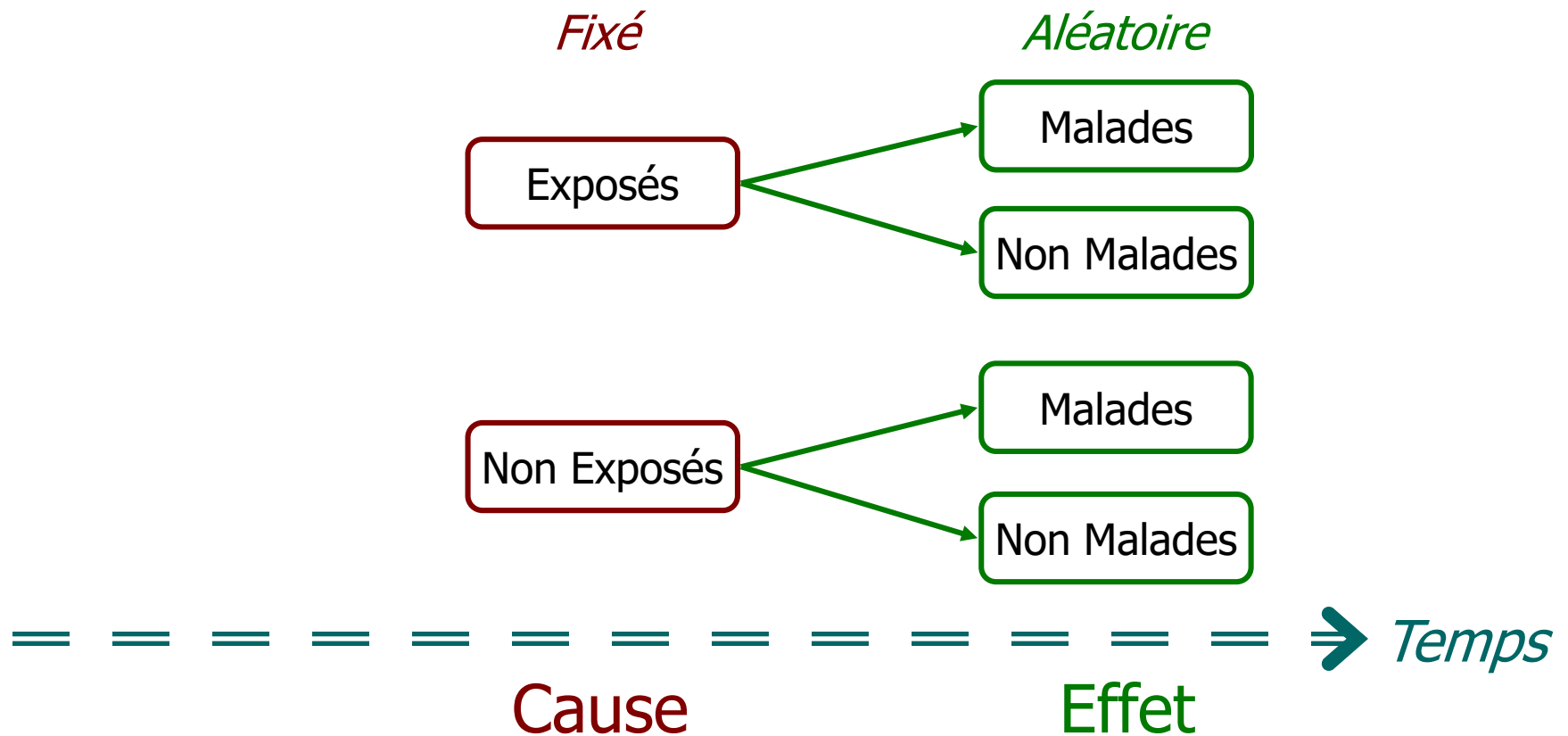
- *glycémie moyenne écart-type*
- *probabilité de décès à 5 ans*
- ...

Échantillonnage

- Processus permettant d'obtenir un échantillon à partir d'une population
- Doit permettre d'obtenir un échantillon **représentatif** de la population
- L'**échantillonnage aléatoire (randomisation)** en est le meilleur moyen
- Le choix du processus peut dépendre de l'**objectif de l'étude**, donc du **type d'étude**

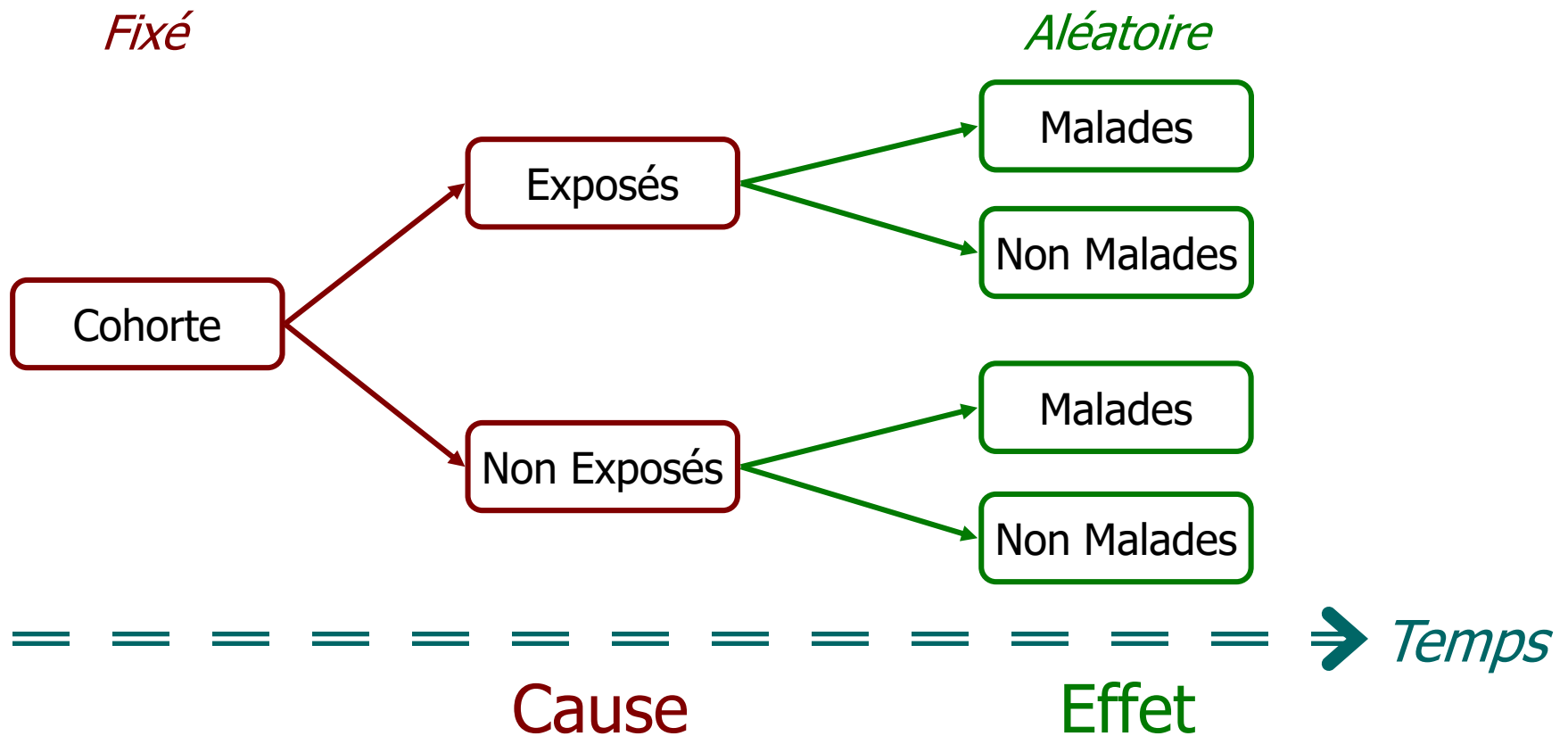
Différents Types d'Études (1)

- Étude de cohorte
 - ✓ Avant l'exposition au(x) facteur(s)



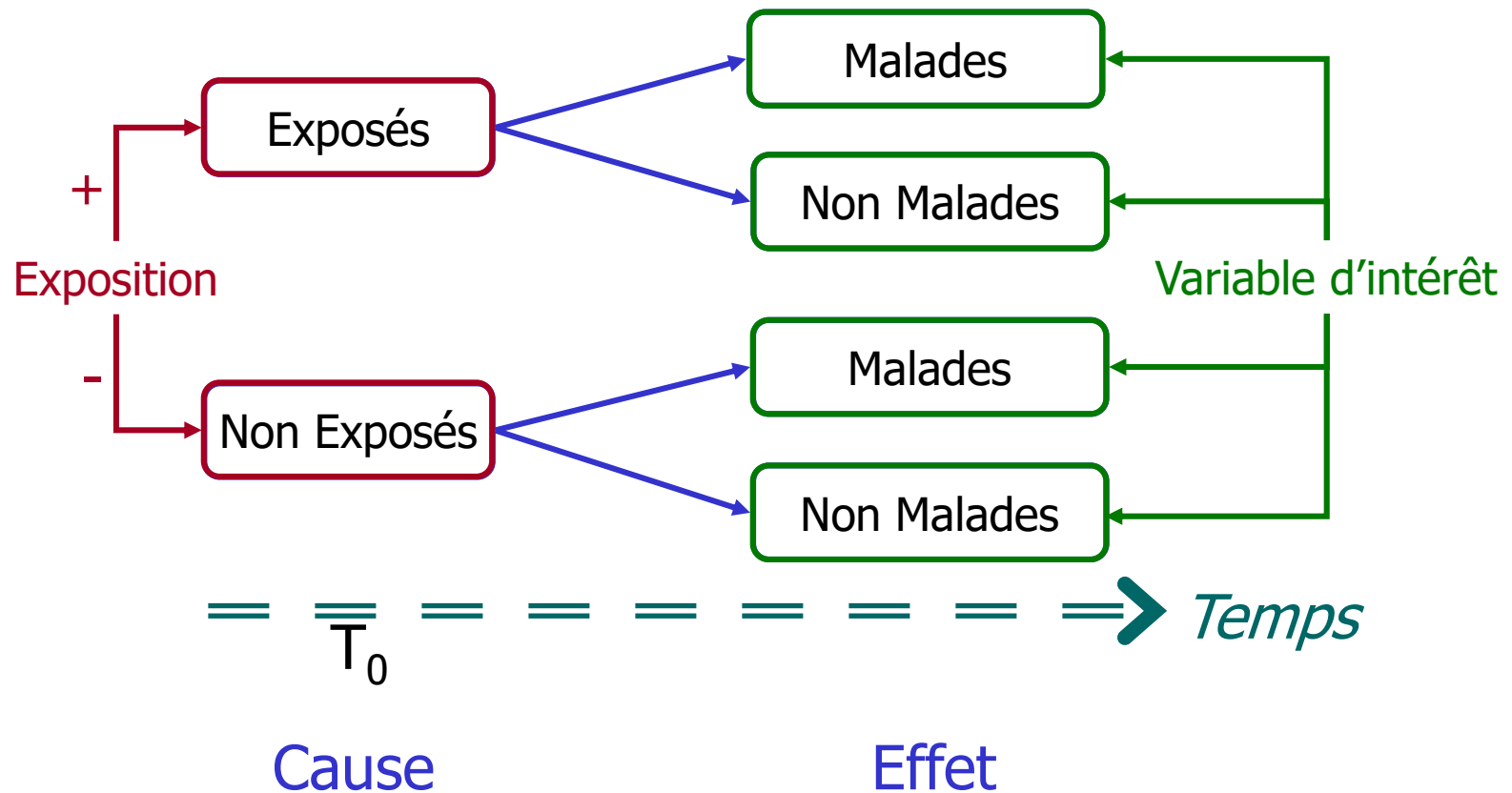
Différents Types d'Études (2)

- Étude de cohorte
 - ✓ Après l'exposition au(x) facteur(s)



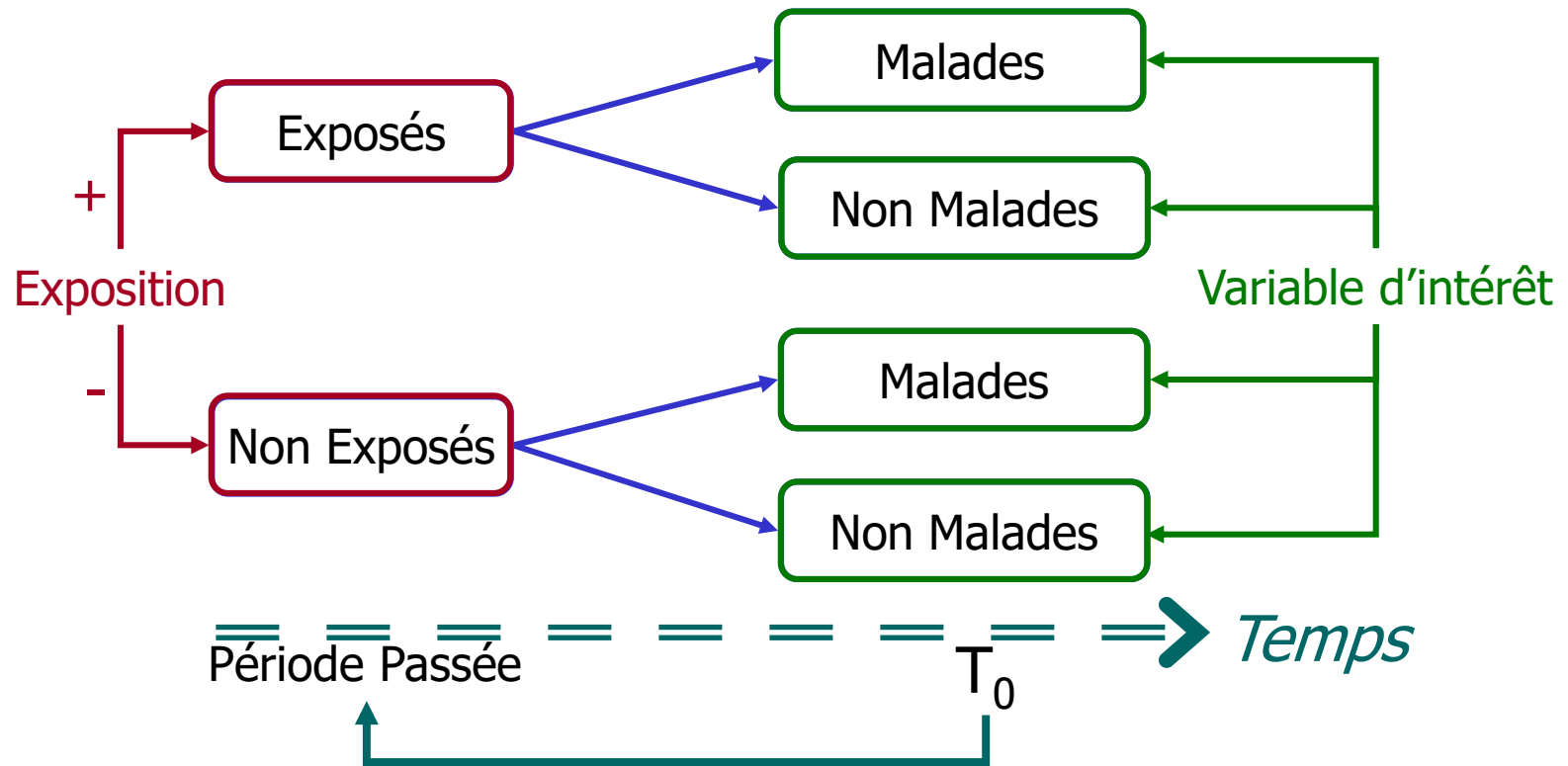
Différents Types d'Études (3)

- Étude de cohorte / Cohorte historique



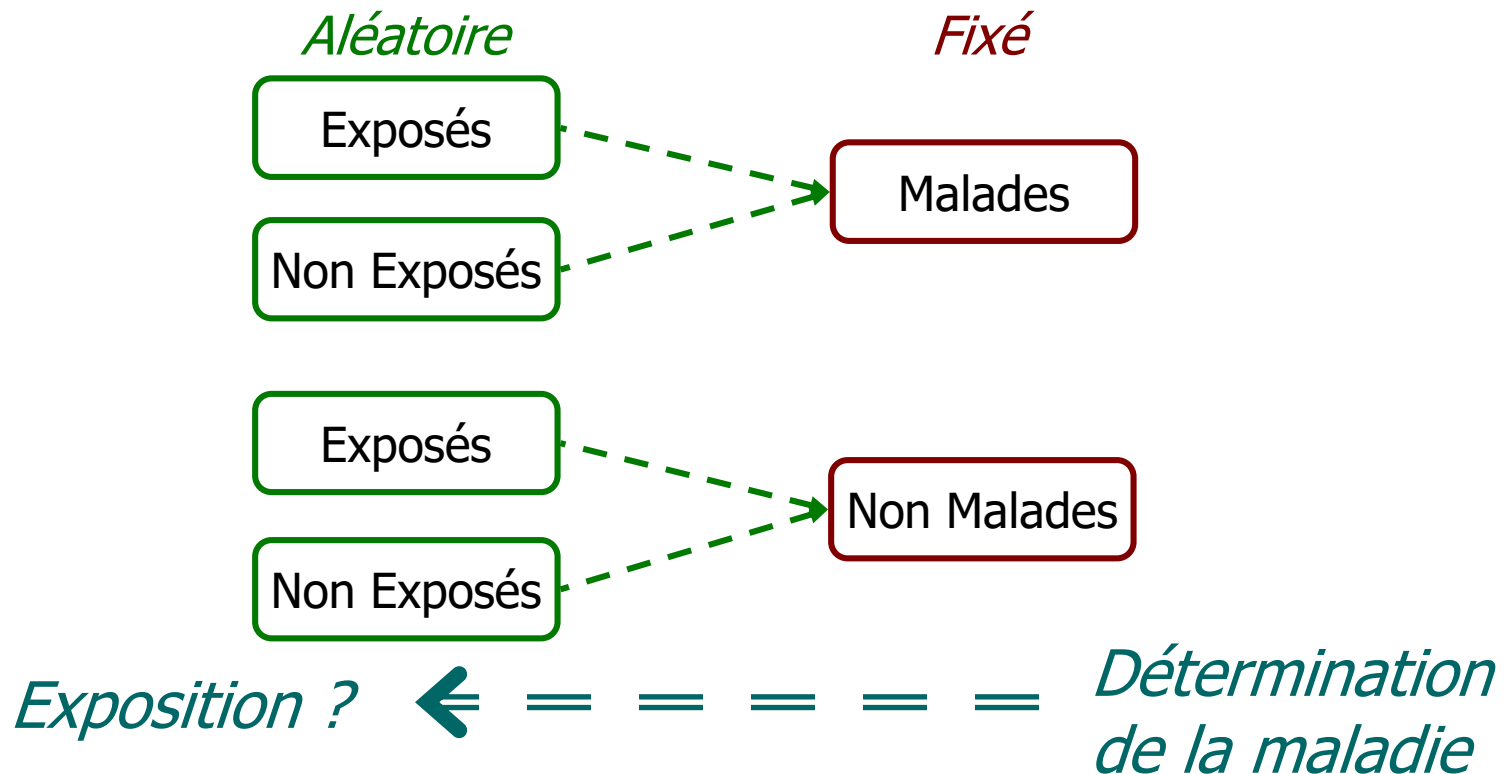
Différents Types d'Études (4)

- Étude de cohorte / Cohorte historique



Différents Types d'Études (5)

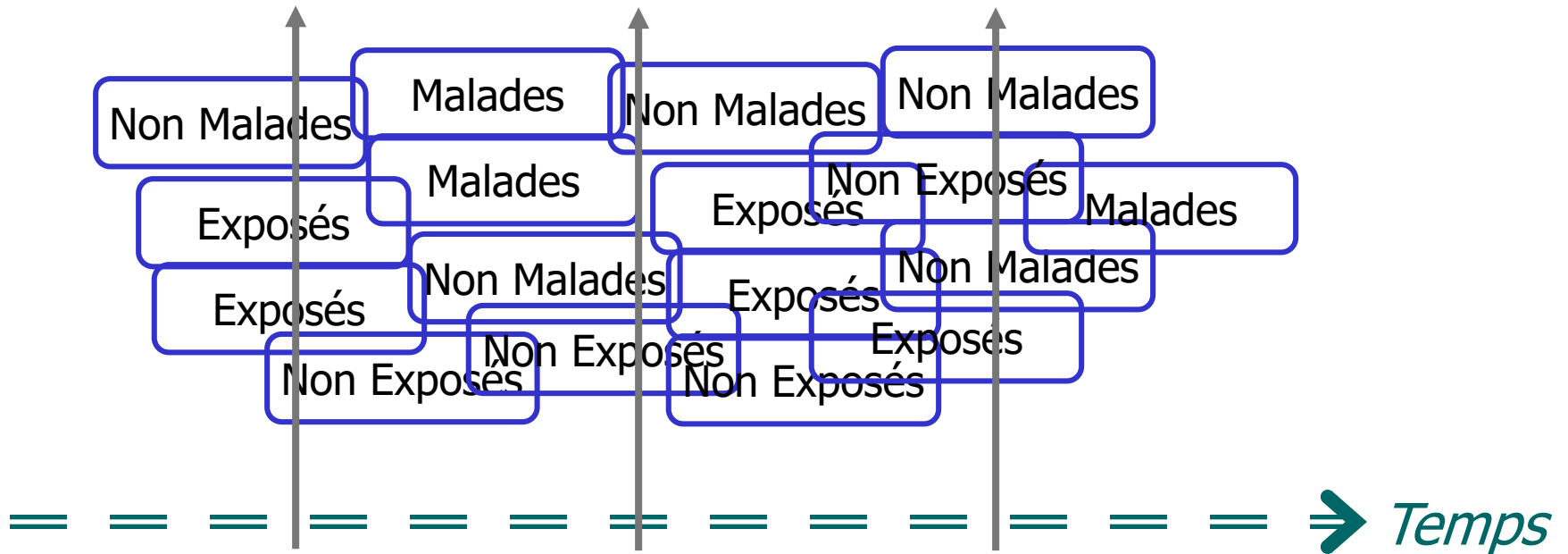
- Étude cas-témoins
 - ✓ Comparaison de malades et de non malades « identiques »
 - ✓ Biais de classement



Différents Types d'Études (6)

- Étude transversale

- ✓ Unique
- ✓ Répétée



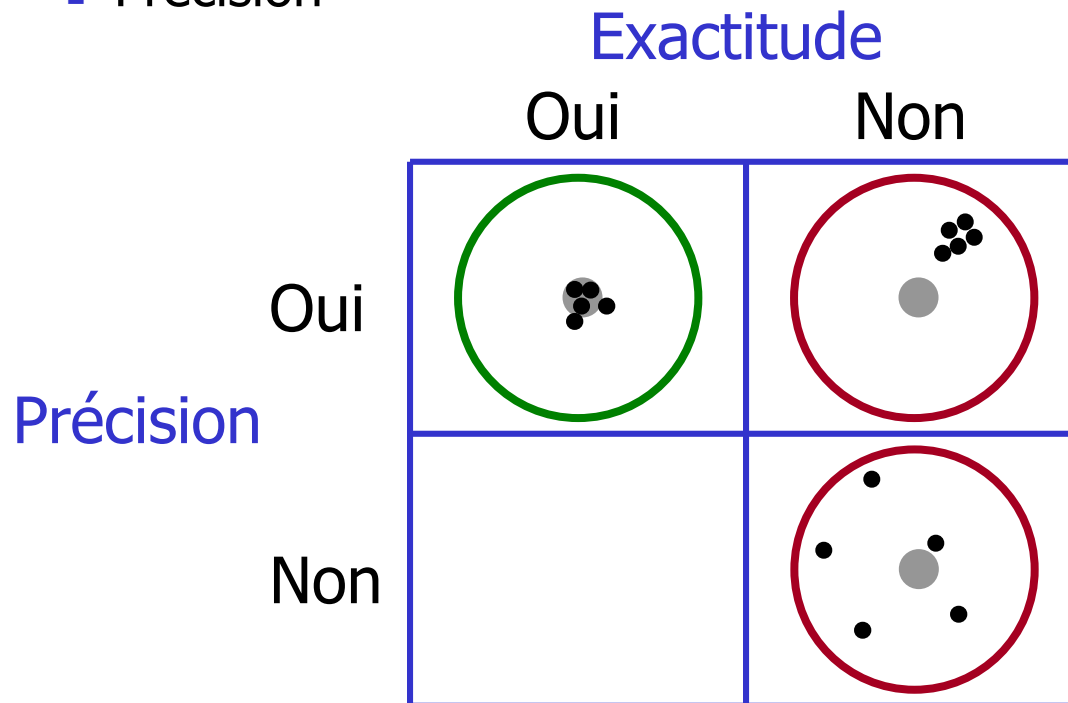
Critères de Sélection des Patients

- Détermination des critères
 - ✓ d'inclusion
 - ✓ de non inclusion
 - ✓ d'exclusion

- Adaptés
 - ✓ à la pathologie
 - ✓ au contexte
 - ✓ à la population cible

Mesures et Conséquences (1)

- Notion de mesure
 - ✓ Qualités « intrinsèques »
 - Exactitude
 - Précision



Mesures et Conséquences (1)

- Notion de mesure
 - ✓ Qualités « intrinsèques »
 - Exactitude
 - Précision
 - ✓ Qualités « médicales »
 - Reproductibilité
 - Sensibilité, Spécificité
 - ✓ Qualités « pratiques »
 - Acceptabilité
 - Réalisation aisée
 - Coût

Mesures et Conséquences (2)

- Erreurs de mesures
 - ✓ Biais de mesure (**biais de classement**)
 - Contrôle d'un biais de mesure
 - ✓ Avant l'expérimentation
 - ✓ Après l'expérimentation
 - Lors de l'analyse : analyse multivariée
- NB** : Tous les biais de mesure ne peuvent pas forcément être corrigés ainsi

Taille de l'Echantillon (1)

- Dans le domaine de la thérapeutique ou interventionnel

Nombre de sujet (devant terminé l'étude) nécessaire à inclure pour pouvoir mettre en évidence une différence (si elle existe) avec une puissance suffisante

Taille de l'Echantillon (2)

C
L
I
N
I
Q
U
E

Bénéfice clinique minimal intéressant

Variabilité du critère de jugement

Nombre de Sujets Nécessaire

Risque de première espèce α

Puissance du test : $1 - \beta$

S
T
A
T
I
S
T
I
Q
U
E

Taille de l'Echantillon (3)

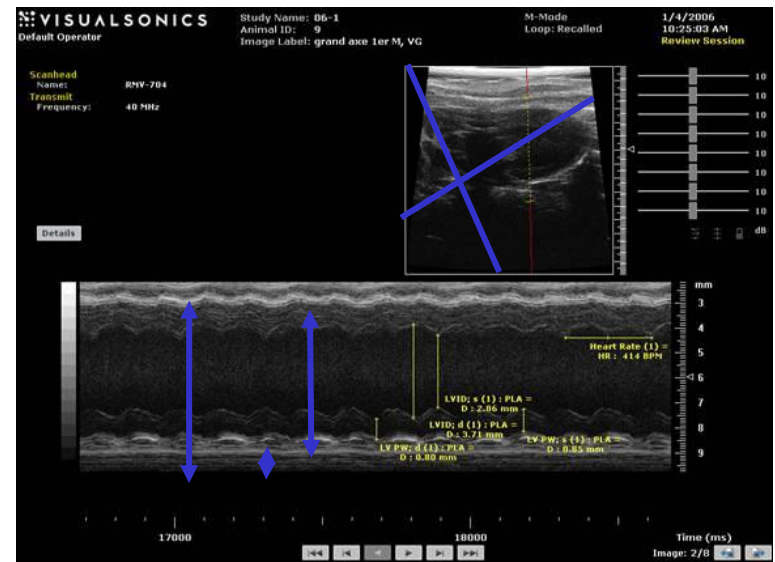
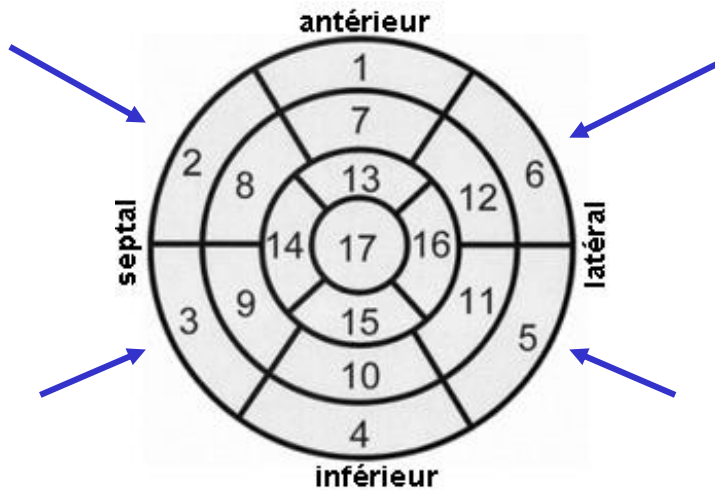
- Applicable hors du domaine de la thérapeutique ou interventionnel
 - ✓ Etude de prévalence
 - ✓ Etude des valeurs informationnelles d'un test (Se, Sp, VPP, VPN, LR+, LR-,...)
 - ✓ Etude de l'effet d'un facteur de risque, d'un facteur pronostique
 - ✓ ...
- MAIS
 - ✓ L'objectif doit être quantifié : que veut-on mettre en évidence ?

Les Informations à Recueillir

- Pour les variables pertinentes
 - ✓ Critère de jugement principal, secondaires
 - ✓ Test évalué, test de référence
 - ✓ Facteurs pronostiques étudiés et effets prédits
 - ✓ Facteurs d'exposition et survenue de la maladie
 - ✓ ...
- Préférer un recueil limité et exhaustif à un recueil élargi, non exhaustif et peu précis
- Complexité des mesures et intérêt
- Mesures à un temps donné (diagnostic) ou répétées dans le temps (fixe ou aléatoire) ?

Mesures Complexes

- Comment analyser ?



Problème des Données Manquantes

- Comment analyser ?

Id	Dosage_T0	Dosage_T1	Dosage_T2	Dosage_T3
1	22	26	33	45
2	12	-	24	-
3	16	21	33	-
4	18	-	-	34
5	14	20	25	31

Remarques Conclusives

- Importance de la rédaction du protocole
 - ✓ Différents modèles existent
 - ✓ Fondements communs
- Écrire ce que l'on veut faire pour faire ce que l'on a décidé
- Ne pas sous estimer le facteur temps
 - ✓ Anticiper les réunions en cas de soumission à un appel d'offres pour être suffisamment proactif
- Multidisciplinarité, collaborations