

Quels sont les types de plans d'étude existant et comment les réalise-t-on de façon appropriée?

Ulrike Held

Horten-Zentrum, UniversitätsSpital, Zürich

Le dernier article de cette série présente les différents types et plans d'études utilisés pour répondre aux questions de la recherche médicale. Ces études ou essais ont pour objectif de donner une réponse au premier questionnement et d'apporter des preuves pour ou contre l'efficacité d'un traitement particulier. La réussite d'une étude dépend de nombreux facteurs comme la taille de l'échantillon, la sélection adéquate des participants, le soin apporté à la randomisation, la variabilité intrinsèque des données et la méthode d'analyse utilisée, et elle est bien sûr tributaire du choix d'un plan d'étude approprié. En épidémiologie, les plans d'étude les plus courants sont les études de cohorte, les études transversales et les études de cas-témoin, alors qu'au sein de la recherche à caractère plus expérimental on fait appel aux études randomisées contrôlées, aux études croisées et aux études d'équivalence, sans oublier les méta-analyses que nous aborderons brièvement en fin d'article.

Etudes de cohorte

Les études de cohorte sont des études longitudinales: après avoir réuni un grand nombre de participants pour former une cohorte, on les observe de façon prospective pendant un certain temps (suivi), ou jusqu'à ce que l'on diagnostique un événement ou une maladie déterminés, comme l'infarctus du myocarde, le diabète sucré ou un cancer. En parallèle, on enregistre l'exposition au facteur de risque examiné ainsi que d'autres données importantes, afin de les évaluer par rapport à la variable dépendante. Les études de cohorte sont également appelées études de suivi.

Les études de cohorte se prêtent bien à la mise en évidence des relations causales, car l'exposition est observée avant que l'événement ne se déclare, et le statut d'exposition de tous les participants est donc connu. Autre avantage des études de cohorte: elles permettent de saisir régulièrement le statut d'exposition et ses éventuelles variations au cours du temps, et par conséquent d'obtenir une évaluation très précise de la relation reliant l'exposition à l'effet. Les inconvénients des études de cohorte résident avant tout dans leur durée et leur coût élevés, surtout lorsqu'il s'agit de pathologies dont le temps de latence est long ou la fréquence très faible. Lorsque l'intervalle de suivi est très long, on rencontre d'autres problèmes liés par ex. au changement des conditions d'investigation entre le début et la fin du suivi, à l'introduction de nouvelles techniques de diagnostic ou au fait qu'un certain nombre de participants ont été exclus en cours d'essai pour une raison particulière. Ce

dernier point pose un problème lorsque l'exclusion biaise le résultat de l'étude. Il faut en outre s'assurer que tous les facteurs importants soient saisis en début d'étude, car il est très difficile d'en inclure de nouveaux en cours de route. Par conséquent, les études de cohorte peuvent en principe apporter une réponse aux questionnements étiologiques, mais elles se heurtent fréquemment à de sérieux problèmes durant la réalisation.

Etudes transversales

Les études transversales (*cross-sectional studies*) sont fréquemment utilisées en recherche épidémiologique, notamment pour évaluer l'incidence ou la prévalence d'une maladie au sein d'une population donnée. Dans ces essais, le relevé des données est relativement rapide car il n'y a pas à assurer de suivi. L'exposition au facteur de risque et l'effet sont saisis simultanément ou avec un écart de temps très court. Etant donné qu'une longue période de temps sépare souvent le début de l'exposition et le moment où une maladie se déclare, il ne faut pas utiliser une étude transversale pour essayer de prouver l'existence d'une relation de cause à effet, mais plutôt pour décrire un état momentané ou pour échafauder de nouvelles hypothèses. Il est important que la sélection des participants y soit représentative.

Les avantages des études transversales sont leur durée courte associée à un coût minime. On peut très bien mettre en œuvre ce type d'étude lorsque les maladies étudiées durent longtemps, que leur prévalence est faible et que l'exposition examinée représente une habitude permanente comme le tabagisme ou l'habitat. Les désavantages liés aux études transversales sont leur manque de précision dans la saisie de l'exposition et leur rapport temporel avec l'apparition de la maladie. Elles ne se prêtent pas à l'évaluation de maladies rares ou de courte durée. Un biais de sélection peut en outre altérer la qualité de leurs résultats lorsque l'apparition de la maladie étudiée exerce une influence sur le statut d'exposition, par ex. dans les essais sur les enfants souffrant de problèmes des voies respiratoires, où il est fréquent que les parents changent de domicile lorsqu'ils vivent dans une région dont l'atmosphère est polluée.

Etudes de cas-témoin

Les études de cas-témoin (*case-control studies*) se prêtent aux investigations sur des maladies rares ou des



Ulrike Held

L'auteur déclare ne pas être en conflit d'intérêt en relation avec cette contribution.

événements peu fréquents. Dans ce cas de figure, il est relativement facile de rassembler tous les cas connus (*cases*) et de déterminer rétrospectivement les facteurs d'influence importants. Le choix des témoins (*controls*), quant à lui, se révèle un peu plus difficile et s'effectue fréquemment par appariement (*matching*). L'appariement consiste à reproduire au sein du groupe des témoins le profil des facteurs de troubles les plus importants du groupe des cas. Si l'on sait par ex. que l'âge et le sexe exercent une influence sur la maladie étudiée, on cherche pour l'ensemble des cas (dont l'âge et le sexe sont connus) des témoins du même sexe et du même âge. L'âge et le sexe représentent ici deux variables d'appariement. On fait la distinction entre l'appariement individuel (1:1) et l'appariement de fréquences (m:n), dans lequel seules les distributions de probabilité des variables d'appariement doivent être similaires dans les deux groupes. La réplication des profils sert à «neutraliser» les facteurs de biais potentiels afin de pouvoir comparer les cas aux témoins par rapport aux facteurs de risque à examiner, comme le statut tabagique ou les habitudes alimentaires. Cependant, l'observation de l'évolution temporelle de la cause et de l'effet est rétrospective, et la détermination d'une relation étiologique entre l'exposition et la maladie ne s'obtient que de façon indirecte, après avoir éliminé tous les facteurs de biais potentiels.

Les études de cas-contrôle représentent un type d'essai très répandu lorsqu'il s'agit d'entreprendre des investigations sur des maladies rares, car cette méthode est pratiquement la seule qui fournisse des résultats relativement fiables à faible coût et dans un temps limité. Autre avantage par rapport aux études de cohorte: dans le cas d'une maladie dont la période de latence est longue, il n'est pas nécessaire d'inclure ce temps d'attente dans la période d'étude. Toutefois, les études de cas-contrôle présentent également certains inconvénients. Un problème central réside dans la sélection des participants du groupe des témoins, car ce groupe doit absolument présenter un profil suffisamment proche de celui du groupe des cas par rapport aux facteurs de biais essentiels. Pour satisfaire à cette condition, il faut au moins connaître à l'avance les facteurs de biais les plus importants. Cela étant, on ne peut toujours pas garantir que les profils soient effectivement similaires pour tous ces facteurs de biais. Et même dans les cas où la condition de similarité est suffisamment bien remplie, la validité des résultats peut souffrir du fait que le chercheur n'a «plus qu'à» prouver l'effet lié aux facteurs de risques à étudier et n'aborde pas l'évaluation sans idées préconçues. Dans les études de cas-témoin, il s'avère en outre difficile de déterminer le degré d'exposition rétrospectif avec précision, ce qui peut entraîner des biais, surtout si les participants à l'étude savent quels facteurs de risque sont soumis à l'investigation. On peut par ex. partir de l'idée que des parents d'enfants atteints de malformations aient réfléchi intensément aux facteurs de risque possibles auxquels ils ont été exposés avant et pendant la grossesse, et qu'ils s'en souviennent mieux que des parents d'enfants nés en bonne santé qui, avec le temps, en auront perdu le souvenir.

Etudes randomisées contrôlées

Il s'avère que l'étude prospective, randomisée contrôlée contre placebo (*randomized controlled trial* [RCT]), est le type d'étude le plus approprié pour répondre à un questionnement médical. Dans ce type d'essai, on doit accorder une grande importance à la qualité de la randomisation, car il faut que le groupe de traitement (ou groupe d'intervention) et le groupe placebo (ou groupe de contrôle ou groupe de référence) représentent des échantillons de population aléatoires, pour que l'ensemble des facteurs de biais éventuels exerce sur la variable dépendante un effet similaire dans les deux groupes, et qu'ainsi l'écart entre les valeurs indiquées par la variable dépendante dans le groupe de traitement et le groupe placebo puisse être attribué exclusivement aux effets du traitement. De plus, une bonne randomisation permet d'éviter que le chercheur ne distribue les participants dans le groupe de traitement et le groupe placebo de façon non fortuite (probablement de manière inconsciente). Une étude randomisée est dite contrôlée lorsque les résultats du groupe de traitement sont comparés à celui d'un groupe de contrôle. Le groupe de contrôle reçoit un traitement fictif (placebo) ou le traitement courant. Les études cliniques randomisées sont fréquemment réalisées en simple ou en double insu: dans une étude en simple insu, le patient ne sait pas s'il fait partie du groupe de traitement ou du groupe placebo; dans une étude en double insu, le médecin l'ignore également. On applique ce procédé «en aveugle» pour éviter que le patient et, le cas échéant, le médecin ne soient influencés par leurs connaissances sur le traitement.

Etudes croisées

Nous avons vu que dans certaines études cliniques, les participants sont distribués soit dans un groupe de traitement, soit dans un groupe de contrôle. Dans une étude croisée, par contre, chaque participant reçoit deux traitements ou plus, l'un après l'autre. Ici aussi, la randomisation est importante, mais au lieu de régler la distribution de chaque participant dans l'un ou l'autre groupe, elle fixe l'ordre chronologique des traitements que chacun doit suivre. Chaque traitement est suivi d'une période de lavage pour attendre qu'un éventuel effet différé se manifeste, resp. pour éviter qu'il n'interfère avec le traitement suivant. Après cette période, la variable dépendante devrait avoir rejoint la ligne de base et afficher les mêmes valeurs qu'avant la phase de traitement. Dans ce cas, on peut passer au traitement subséquent. Les données relevées dans une étude croisée présentent une variabilité plus faible que si elles étaient indépendantes, car l'effet des traitements consécutifs est analysé pour chacun des patients. D'où l'un des avantages des études croisées: pour montrer qu'un effet est significatif avec une puissance de test donnée (pour autant que l'effet existe), elles se satisfont d'un nombre de participants moins élevé. Toutefois, certaines hypothèses médicales ne se prêtent pas à l'évaluation par une étude croisée, par ex. lorsqu'il s'agit de

comparer des interventions chirurgicales avec d'autres méthodes de traitement. Parmi les inconvénients liés à ce type d'essai, citons encore sa durée un peu plus longue, ainsi que l'éventualité qu'un effet résiduel du traitement se fasse malgré tout sentir après la période de lavage.

Etudes d'équivalence

Les études d'équivalence sont utilisées dans le cadre des demandes d'autorisation de génériques. Elles cherchent à prouver que l'effet exercé par le générique est le même – c.-à-d. ni plus fort ni plus faible – que celui de la préparation originale ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché. Il serait trop difficile de montrer que les effets sont exactement les mêmes. En général, l'équivalence se réfère à l'efficacité moyenne des préparations. On peut donc formuler l'hypothèse d'équivalence suivante:

$$H_0: \mu_T \leq \mu_R - d \text{ ou } \mu_T \geq \mu_R + d$$

$$H_1: -d < \mu_T - \mu_R < d$$

μ_R étant l'efficacité moyenne de la préparation de référence et μ_T celle du générique faisant l'objet du test. En général, il faut montrer que l'écart est inférieur à 20%, c.-à-d. que H_0 est rejetée pour $d = 0,2 \mu_R$. On voit que l'hypothèse nulle est formulée de façon à ce que son rejet revienne à confirmer l'hypothèse scientifique que l'on cherche à démontrer.

Méta-analyses

Les revues systématiques et les méta-analyses ont pour objectif de donner une vue d'ensemble d'un certain nombre d'études primaires comparables en rassemblant leurs données et en les analysant au moyen d'outils statistiques appropriés. Ces études tiennent compte de toutes les informations disponibles, et leurs résultats peuvent servir à une nouvelle évaluation d'un questionnement médical.

Pour effectuer l'analyse comparative des impacts, on peut en principe utiliser toutes les méthodes statistiques de mesure, en particulier l'odds ratio, le rapport de risques, la différence de risque et le risque propor-

tionnel. Pour qu'une méta-analyse atteigne un degré de preuve satisfaisant, il faut toutefois que certaines conditions importantes soient remplies: les populations de toutes les études primaires comparées doivent présenter suffisamment de similitudes et, dans l'idéal, avoir le même paramètre principal.

Les méta-analyses offrent différents avantages: elles permettent d'analyser conjointement toutes les informations relatives à un questionnement important en utilisant des méthodes statistiques évoluées. De plus, il faut moins de temps pour obtenir un résultat par une méta-analyse que par une nouvelle étude primaire. Et à partir du résultat d'une méta-analyse, il est plus facile de déterminer s'il vaut encore la peine de réaliser une nouvelle étude primaire sur un questionnement scientifique particulier.

Mais les méta-analyses exposent le chercheur à un grand nombre de difficultés et de sources de biais: tout d'abord, il doit en principe rassembler absolument toutes les études importantes. Il doit aussi prendre en compte les essais qui ne sont pas publiés, faute de quoi la méta-analyse risque d'être biaisée: elle aurait alors tendance à surestimer l'effet réel (biais de publication), car il est fréquent que les études ne détectant pas d'effet significatif ne soient pas publiées. A cela vient s'ajouter que la qualité de certaines études laisse à désirer et que les petits essais montrent fréquemment des effets plutôt prononcés. Il en résulte une mauvaise qualité des données et des biais dans les résultats des méta-analyses.

Correspondance:

Dr rer. nat. Ulrike Held
 Horten-Zentrum
 UniversitätsSpital Zürich
 Postfach Nord
 CH-8091 Zürich
ulrike.held@usz.ch

Références recommandées

- Bachmann L.M., Puhan M.A. und Steurer J. *Patientenorientierte Forschung – Einführung in die Planung und Durchführung einer Studie*. 2008. Huber Verlag, Bern.
- Held L., Ruffbach C. und Seifert B. *Einführung in die Biostatistik*. 4. Auflage, Juli 2009. Abteilung Biostatistik, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich. <http://www.biostat.uzh.ch>.
- Hüsler J. und Zimmermann H. *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*. 4. Auflage 2006. Huber Verlag, Bern.
- Kreienbrock L. und Schach S. *Epidemiologische Methoden*. 4. Auflage 2005. Elsevier Verlag, München.