

La méthodologie de la recherche en santé IC-20

- Définition et organisation de la recherche en santé
- La méthodologie de la recherche en santé
- La réglementation de la recherche en santé
- Justification et problématique de recherche
- Hypothèses de recherche
- Méthodes adaptées à un objectif de recherche
- Modalités d'échantillonnage
- Recueil des données
- Pertinence des données recueillies
- Probabilités, variables aléatoires, lois de probabilités
- Analyses descriptives : savoir calculer les paramètres statistiques
- Tests statistiques : principes des tests d'hypothèse
- Données de survie
- Connaître la notion et le rôle de l'ajustement. Savoir interpréter et lire un résultat ajusté
- Mettre en œuvre les bonnes pratiques d'usage de l'informatique de santé pour aider la recherche clinique et en particulier les essais cliniques
- Facteur de risque, facteur étiologique, facteur pronostique, déterminants de santé, facteur exposition
- Population cible et source, échantillon
- Principaux types d'études observationnelles
- Etudes au schéma moins classique
- Mesure de fréquence, Prévalence, Incidence (taux d'), Risque
- Mesure de fréquence ajustée
- Mesures d'association brutes ou ajustées, différence de moyennes, Réduction absolue de risque (RAR), réduction relative de risque (RRR), Nombre de sujet à traiter (NST) et Rapport de taux d'incidence brut
- Odds ratio, risque relatif : estimation
- Facteurs susceptibles d'influencer la puissance d'une étude
- Calcul du nombre de sujets nécessaire
- Connaissances de base sur les sources d'erreur et les biais
- Connaissances plus avancées sur les biais
- Interaction / modification d'effet
- Jugement de signification statistique, degré de signification et intervalle de confiance
- Critère de jugement de causalité et niveau de preuve des différentes études
- Lister les nouvelles sources de données au service du progrès médical soutenu par la technologie (microbiome, exposome, phéno et épigénome)
- Modalités de la communication scientifique ; processus de publication d'un article scientifique ; revues prédatrices
- Evaluation de l'apport décisionnel

Définition et organisation de la recherche en santé OIC-020-01-A

Recherche en santé : toutes les études visant le développement des connaissances biologiques ou médicales, pour étendre la connaissance scientifique de l'humain et développer des actions susceptibles d'améliorer la santé.

Organisation en France autour de trois niveaux :

- **décision** (ministères de la santé et ministère de la recherche, leurs intitulés exacts pouvant varier selon les gouvernements) pour définir les grandes orientations stratégiques, l'organisation et l'allocation des moyens macroscopiques ;
- **programmation** pour répartir les moyens (agences généralistes comme l'Agence Nationale de la Recherche ANR, ou spécifiques comme l'Institut National du Cancer INCa, ou l'Agence Nationale de Recherche sur le sida et les hépatites virales | maladies infectieuses émergentes ANRS-MIE, par exemple)
- **opérateurs** pour gérer les laboratoires et organiser les recherches (les organismes nationaux de recherche comme l'INSERM et le CNRS par exemple, les universités, les CHU, etc.)

La méthodologie de la recherche en santé OIC-020-02-A

Méthodologie de la recherche en santé : ensemble des étapes élémentaires à mettre en œuvre pour mener une étude destinée à acquérir de nouvelles connaissances dans le domaine de la santé.

Protocole : document écrit en amont du démarrage d'une étude et décrivant très précisément ces différents éléments et étapes (c'est-à-dire décrivant très précisément la méthodologie de la recherche à mener). Il est organisé en différentes sections, qui peuvent varier d'une étude à l'autre, mais incluant généralement (liste non exhaustive) :

1. Le rationnel de l'étude
2. Questions/hypothèses auxquelles l'étude cherche à répondre/que l'étude cherche à valider
3. Les objectifs de l'étude
 1. L'objectif principal, **généralement unique**
 2. Les éventuels objectifs secondaires
4. La méthodologie de la recherche
 1. Le type d'étude (essai contrôlé randomisé, étude de cohorte, étude cas-témoins, etc)
 2. Les critères de jugement
 1. Critère de jugement principal, **généralement unique**
 2. Les éventuels critères de jugement secondaires
5. Critères de sélection (inclusion/non inclusion) dans l'étude
6. Calcul et justification du nombre de sujets nécessaire, détail des analyses statistiques prévues

Le protocole est élaboré dans le but de répondre à un objectif principal généralement unique et d'aboutir à un résultat principal fiable, valide et pertinent.

Le protocole ne devrait pas être modifié en cours d'étude. Toute modification en cours d'étude doit être clairement et scientifiquement justifiée, et décrite de manière transparente dans le document rapportant les résultats de l'étude (notamment dans l'article scientifique).

La réglementation de la recherche en santé OIC-020-03-A

La recherche clinique est réglementée par des textes de loi, principalement en France le code de la santé publique (définissant le cadre légal de la recherche clinique et les obligations de ses acteurs) et la loi Jardé (qui définit les Recherches Impliquant la Personne Humaine - RIPH).

La **loi Jardé** (2012, entrant en application en 2016) distingue trois catégories de recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales :

- **Recherches interventionnelles (RIPH catégorie 1)** : elles comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle et non dénuée de risque (il s'agit essentiellement des études sur l'efficacité et l'innocuité de médicaments ou dispositifs médicaux)
- **Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (RIPH catégorie 2)** : elles comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une (ou plusieurs) intervention(s) dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimales pour la personne se prêtant à la recherche (elles excluent la recherche sur le médicament et les dispositifs médicaux qui entre dans le champ de la catégorie 1, même si ce médicament/dispositif est utilisé de manière habituelle)
- **Recherches non interventionnelles (RIPH catégorie 3)** : Recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, conformément à la pratique courante, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, traitement ou surveillance, et sans aucun risque ni contrainte supplémentaire.

Attention : Il ne faut pas confondre « expérimentale » et « interventionnelle »

- Toutes les études expérimentales sont interventionnelles, mais il existe des études interventionnelles qui ne sont pas expérimentales
- La définition d'étude interventionnelle relève du cadre réglementaire : certaines études observationnelles peuvent être interventionnelles si on est amené à utiliser spécifiquement pour l'étude (et pas en routine) certaines méthodes de recueil de données ou même à modifier le calendrier de suivi médical des patients par exemple.... Dans ce cas l'étude

pourra être qualifiée d'interventionnelle (sans qu'elle soit expérimentale car il n'y a pas de modification de la nature ou des niveaux du facteur d'exposition).

Rôle du **promoteur** : personne physique ou morale qui prend l'initiative de conduire la recherche, assure sa gestion et vérifie que le financement est prévu. Il est le responsable légal de la recherche. Toute RIPH doit bénéficier d'une promotion.

Rôle de l'**investigateur** : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu, conformément au protocole.

Information et consentement des participants à la recherche : L'information des individus est obligatoire avant toute inclusion dans une recherche. Cette information doit être adaptée, complète, loyale et compréhensible. Dans le cadre des études impliquant la personne humaine, l'obtention du consentement éclairé pour les RIPH de catégorie 1 ou 2, ou de la non-opposition pour les RIPH de catégorie 3, est obligatoire avant toute inclusion.

Rôle du **Comité de Protection des Personnes (CPP)**, il en existe une quarantaine en France) : composé de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, méthodologistes/biostatisticiens) et de personnes issues de la société civile, il vérifie que la recherche respecte les conditions fixées par la loi et émet un avis décisionnel sur la validité scientifique et les aspects éthiques de la recherche. Toute RIPH est soumise à l'obtention d'une autorisation par un CPP avant de pouvoir débiter.

Des autorisations auprès d'autres structures ou organismes (CNIL, ANSM, etc) sont également nécessaires avant le démarrage d'une RIPH. La nature et la complexité d'obtention de ces autorisations dépend directement de la catégorie de la RIPH.

Recherches non-RIPH: les recherches n'appartenant à aucun type de RIPH n'entrent pas dans le cadre de la loi Jardé. Elles ne sont donc pas soumises à l'obtention d'une autorisation par un CPP mais lorsqu'elles mobilisent l'exploitation de données individuelles à caractère personnel, elles relèvent et nécessitent des démarches auprès de la CNIL. C'est notamment le cas des recherches effectuées à partir de données rétrospectives déjà collectées lors du soin ou de recherches antérieures, les recherches portant sur les cosmétiques, les enquêtes de satisfaction liées au soin ou non, les expérimentations en sciences humaines et sociales dans domaine santé, les évaluation des modalités d'exercice des professionnels de santé, des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé, etc.

Justification et problématique de recherche OIC-020-04-B

La justification de l'utilité et de la pertinence d'une étude repose sur une analyse de la littérature. Arguments utiles à la définition d'une problématique de recherche :

- **épidémiologiques** (fréquence, gravité du problème de santé étudié, facteurs de risque, coûts, etc.)
- **état actuel des connaissances** (hypothèse physiopathologique plausible, faible niveau de preuve des études précédemment menées, résultats contradictoires des études disponibles dans la littérature, etc.)

C'est l'ensemble de ces éléments qui permettent de justifier l'hypothèse émise *a priori* par le chercheur (cf. Hypothèses de recherche 2C-020-DE-B02) et qu'il souhaite vérifier via cette étude. Ils sont notamment décrits dans le rationnel d'un protocole d'étude clinique (cf. Méthodologie de la recherche en santé), ou encore dans l'introduction d'un article scientifique.

Hypothèses de recherche OIC-020-05-B

L'objectif d'une recherche découle directement de la formulation d'une hypothèse *a priori* que l'on souhaite vérifier au travers d'une étude. Il peut y avoir plusieurs objectifs à une recherche mais ils doivent alors être hiérarchisés en objectif principal (unique, clair, précis, consensuel, raisonnable) et objectif(s) secondaire(s) (cf. Méthodologie de la recherche en santé).

La définition des hypothèses de recherche est en lien direct avec l'estimation de la puissance d'une étude et le calcul du nombre de sujets nécessaires (cf. Facteurs susceptibles d'influencer la puissance d'une étude 2C-020-DE-A10 et Calcul du nombre de sujets nécessaire 2C-020-DE-A11). L'hypothèse doit alors décrire ce qui est attendu en terme de taille d'effet.

Méthodes adaptées à un objectif de recherche OIC-020-06-B

Le choix de la méthodologie d'une étude dépend de l'objectif poursuivi. Pour juger de l'adaptation de ces méthodes, il est donc crucial de définir précisément cet objectif :

- Préciser la question posée :
 - Le ou les **critère(s) de jugement** (outcome)
 - Le ou les **facteurs d'exposition** éventuellement étudiés
 - facteurs de risque dans les études analytiques (cf. Facteur de risque, facteur étiologique, facteur pronostique, déterminants de santé, facteur exposition 2C-020-DE-A04)
 - intervention expérimentale dans les études expérimentales
 - La **population cible** (cf. **Population cible et source, échantillon 2C-020-DE-A05**)
- Préciser l'approche :
 - **observationnelle** : on ne modifie pas la nature et le niveau des facteurs d'exposition auxquels sont soumis les sujets inclus dans l'étude
 - **expérimentale** : les sujets sont soumis à une intervention expérimentale qui n'aurait pas eu lieu, ou pas dans les mêmes conditions, ou pas au même moment, s'ils n'étaient pas inclus dans l'étude.
- Préciser la visée, le but de l'étude :
 - **les études à visée descriptive (études descriptives)** : toujours observationnelles, leur objectif est de décrire la distribution ou l'évolution de la fréquence des événements de santé et de leurs déterminants dans la population.
 - **les études à visée explicative (études analytiques)** : toujours observationnelles, leur objectif est d'identifier l'existence d'une association entre un facteur de risque et un phénomène de santé.
 - **les études expérimentales** : l'approche est expérimentale par définition, le facteur d'exposition étudié est une intervention expérimentale réalisée pour l'étude (maîtrisée par l'expérimentateur) dont on veut évaluer l'effet sur un phénomène de santé. Lorsqu'elles sont randomisées, contrôlées et correctement menées, elles ont le plus haut niveau de preuve pour établir un lien de causalité entre le facteur d'exposition (médicament, stratégie chirurgicale, de dépistage, intervention de promotion de la santé, etc.) et le phénomène de santé (décès, guérison, rechute, survenue d'une maladie, etc.). (cf. Critère de jugement de causalité et niveau de preuve des différentes études 2C-020-DE-A14 et Item 323 - Analyser et utiliser les résultats des études cliniques dans la perspective du bon usage - analyse critique, recherche clinique et niveaux de preuve (voir item 3).)
 - **les études visant à évaluer les performances d'une méthode diagnostique ou de dépistage (études diagnostiques)** : toujours observationnelles, l'objectif est d'évaluer (ou de comparer) les performances d'un (de plusieurs) test(s) clinique(s) ou paraclinique(s) (entre eux) pour le dépistage ou le diagnostic d'un phénomène de santé.

Modalités d'échantillonnage OIC-020-07-B

Étudier une population donnée dans son ensemble est souvent impossible.

On examine alors un sous-ensemble d'individus (ou échantillon, cf. Population cible et source, échantillon 2C-020-DE-A05) afin de déduire (ou d'inférer), à partir des observations effectuées sur cet échantillon, ce qui existe dans la population cible.

Un échantillon doit être sélectionné pour être le plus représentatif possible de la population source dont il est issu. Pour cela, il existe différentes modalités d'échantillonnage :

- Si une base de sondage (liste exhaustive des individus de la population source) est disponible :
 - **Recrutement exhaustif** : si possible, tous les individus listés sont recrutés
 - Tirage au sort :
 - **sondage aléatoire simple**
 - **sondage stratifié** : la population source est divisée en sous-populations selon une variable catégorielle (par exemple, l'âge catégorisé en 5 modalités, i.e. strates : <18 ans, 18-34 ans, 35-49 ans, 50-64 ans, 65 ans et plus) et les individus sont tirés au sort à l'intérieur de chaque sous-population. L'intérêt est l'assurance que les 5 modalités d'âge seront représentées dans l'échantillon tiré au sort
 - **sondage en grappes** : ce ne sont pas les individus mais des unités collectives (grappes) qui sont tirées au sort (par exemple: services hospitaliers, départements, établissements scolaires, etc.) et tous les individus de l'unité

collective tirée au sort sont inclus

- Sans base de sondage disponible :

- **Recrutement consécutif** : les individus sont inclus au fur et à mesure de leur présentation dans les centres d'inclusion et pendant toute la période d'inclusion. Assure une bonne représentativité de la population source si les refus de participer ou la non-réponse sont faibles
 - Exhaustif si possible
 - Sinon : tirage au sort ou tirage systématique (1 sur 2 ou sur 3, etc.)
- **Méthode des quotas** : consiste à s'assurer de la représentativité d'un échantillon, en lui affectant une structure similaire (selon certaines caractéristiques, par exemple : âge, sexe, département d'habitation, etc.) à celle de la population source. C'est une méthode non-aléatoire (très utilisée par les instituts de sondages) donc la probabilité pour chaque individu d'appartenir à l'échantillon est inconnue ce qui empêche d'estimer correctement la variance et donc la précision des estimations.
- **Échantillon de convenance** : les individus sont inclus dans l'étude pour des raisons pratiques d'accessibilité, de coût, de logistique, etc. Cette méthode est à éviter car elle a de grands risques d'aboutir à un échantillon non représentatif de la population source.

Recueil des données OIC-020-08-B

Pour l'ensemble des données recueillies, la nature, la source ainsi que les modalités de mesure et de recueil doivent toujours être précisées.

Les données peuvent être recueillies à partir :

- d'une **étude ad hoc** à partir d'un échantillon d'individus qui seront interrogés, qui passeront un examen clinique et/ou des tests para-cliniques, dont les dossiers médicaux seront consultés, dont les proches seront interrogés, etc.
- de **sources de données d'enregistrement continu** :
 - Systèmes de surveillance épidémiologiques existants, par exemple en France :
 - **Registres de morbidité** : bases de données recensant en permanence et de manière exhaustive les nouveaux cas d'une pathologie donnée au sein d'un territoire donné (départemental souvent). Exemple : registre des cancers généraux en Gironde.
 - **Déclaration obligatoire** : au niveau national, une trentaine de maladies (surtout infectieuses) doivent obligatoirement être déclarées aux agences régionales de santé (centralisation par Santé Publique France) par les professionnels de santé qui en posent le diagnostic. Exemples de maladie à déclaration obligatoire : tuberculose, paludisme, VIH.
 - **Réseau Sentinelles** : réseau de recherche et de veille en soins de premiers recours (à partir d'un réseau de médecins volontaires en médecine générale et pédiatrie) en France métropolitaine, assurant la surveillance continue de 10 indicateurs de santé (tutelle INSERM et Sorbonne Université, en collaboration avec Santé Publique France). Exemples d'indicateurs de santé : syndromes grippaux, varicelle, coqueluche, diarrhée aiguë, actes suicidaires.
 - **Statistiques vitales** : au niveau national, l'information relative au décès des individus est recueillie à partir du certificat de décès (recueil exhaustif et permanent). Les données médicales sur les causes de décès sont analysées par le Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), avec production de statistiques annuelles (en collaboration avec l'INSEE, à partir de l'état civil des mairies).
 - Bases médico-administratives, avec par exemple en France :
 - **Système National des Données de Santé (SNDS)** : regroupement dans un système des données enregistrées en continu et de manière exhaustive provenant de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM avec la consommation de soins, de médicaments, les ALD, etc.), des hôpitaux (base PMSI avec les diagnostics et motifs d'hospitalisation, les actes réalisés en hospitalisation, etc.), du CépiDC (causes médicales des décès), de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA, données relatives au handicap), etc.
 - **Entrepôts hospitaliers de données de santé (EDS)** : intégrant les données administratives et médicales (dossiers médicaux, examens radiologiques, biologiques, etc.) des patients hospitalisés ou venus en consultation

Pertinence des données recueillies OIC-020-09-B

Parmi toutes les données recueillies, il faut isoler précisément :

- Le **critère de jugement principal** : la pertinence de ce critère se juge en évaluant son adéquation avec l'objectif principal de l'étude et doit répondre à une définition consensuelle. La pertinence se juge aussi sur la signification clinique de ce critère de jugement. Des critères comme la mortalité, la qualité de vie, la survenue de complications, etc. ont une pertinence clinique importante mais le recueil du critère le plus pertinent cliniquement n'est pas toujours faisable. Dans ces cas, un *critère de substitution (indirect, surrogate)* est utilisé (par exemple, le taux de cholestérol comme surrogate de la mortalité par événement cardio-vasculaire) pour améliorer la faisabilité, au prix d'une diminution de pertinence clinique. Dans certains cas, le fait de ne considérer qu'un seul type d'évènement n'est pas pertinent pour la question posée et un *critère composite* (composé de plusieurs évènements dont la survenue de l'un ou de l'autre marque la positivité du critère composite) est utilisé. Par exemple, "décès OU accident vasculaire cérébral OU infarctus du myocarde". A noter que dans la très grande majorité des cas, il est recommandé de privilégier un et un seul critère de jugement principal.
- Éventuellement : des **critères de jugement secondaires** définis afin d'étayer le critère de jugement principal, ou bien d'explorer divers aspects de la pathologie et d'évaluer ainsi les objectifs secondaires.
- Pour les études analytiques ou expérimentales :
 - un ou plusieurs **facteurs d'exposition** (facteurs de risque, intervention expérimentale, cf. Facteur de risque, facteur étiologique, facteur pronostique, déterminants de santé, facteur exposition 2C-020-DE-A04) dont la pertinence s'évalue par l'adéquation avec l'objectif principal et les éventuels objectifs secondaires
 - des **variables d'ajustement** dont la pertinence s'évalue en repérant l'ensemble des facteurs qui pourraient théoriquement (en se basant sur les données de la littérature) entraîner un phénomène de confusion du lien entre le facteur d'exposition et le critère de jugement (cf. Connaître la notion et le rôle de l'ajustement. Savoir interpréter et lire un résultat ajusté 2C-020-DE-B11)
- Pour les études d'évaluation des performances de test(s) diagnostique(s) ou de dépistage(s) : le résultat du ou des **tests à évaluer** (le résultat du test de référence étant le critère de jugement principal)
- Pour toutes les études : les **caractéristiques des individus permettant de décrire l'échantillon** inclus et ainsi de juger de sa représentativité et des biais de sélection potentiels.

Probabilités, variables aléatoires, lois de probabilités OIC-020-10-B

Les **probabilités** modélisent des phénomènes aléatoires dont les issues possibles sont connues mais dont on ne peut prédire la valeur car leur réalisation est incertaine.

Une **variable aléatoire** est une fonction qui attribue un nombre à toutes les issues possibles. Elle peut être discrète (par exemple, le sexe), ou continue (par exemple, la glycémie).

La **loi de probabilité** décrit la probabilité associée à chaque valeur d'une variable aléatoire discrète, ou la probabilité associée à tout intervalle de valeur d'une variable aléatoire continue.

L'observation des issues d'une variable aléatoire sur des séries suffisamment grandes (par exemple un nombre d'individus important) permet de déterminer leurs fréquences et par la suite d'estimer la loi de probabilité qui dirige cette variable.

Analyses descriptives : savoir calculer les paramètres statistiques OIC-020-11-B

Description des variables qualitatives : effectif et proportion (ou pourcentage) de chaque modalité

Description des variables quantitatives :

1. Paramètres de position :

- **Moyenne** : somme des valeurs divisée par leur nombre
- **Mode** : parmi un ensemble de valeurs, le mode est la valeur la plus fréquemment retrouvée.
- **Quantiles** : si on ordonne des valeurs, les quantiles sont des valeurs qui divisent ces valeurs en parties de même effectif. La médiane (divise les valeurs en 2 parties de même effectif), les quartiles (divise les valeurs en 4 parties de même effectif), les percentiles (divise les valeurs en 100 parties de même effectif), sont des exemples de quantiles.

2. Paramètres de dispersion :

- **Variance et écart-type** : La variance mesure la dispersion d'un ensemble de valeurs autour de leur moyenne. Il s'agit de la moyenne des carrés des écarts à la moyenne. L'écart-type est la racine carrée de la variance.
- **Distance interquartile** : différence entre le troisième et le premier quartile
- **Étendue** : différence entre la valeur maximale et la valeur minimale

Tests statistiques : principes des tests d'hypothèse OIC-020-12-B

En recherche en santé, les caractéristiques étudiées sont des critères « biomédicaux » qui par définition sont variables. Les études permettent de réaliser une observation sur échantillon de ces variables. Les tests statistiques permettent de conclure si ce résultat observé peut (hypothèse nulle), ou pas (hypothèse alternative), s'expliquer par le hasard (du fait de fluctuations d'échantillonnage) en déterminant a priori un seuil pour le risque de se tromper en concluant que ce résultat n'est pas lié au hasard (risque alpha de 1^{ère} espèce, souvent fixé à 5 %).

L'intérêt d'une étude n'est pas son résultat brut mais son **inférence** (extrapolation des résultats observés sur échantillon à la population dont il est issu). Le risque se tromper (à cause des fluctuations d'échantillonnage) est quantifiable par les tests statistiques et l'estimation d'intervalles de confiance.

En science, la **démarche hypothético-déductive** consiste à émettre des hypothèses puis à tester leur validité en menant des expériences et en recueillant des données.

Hypothèses nulles et alternatives :

En statistique, un test d'hypothèse est une procédure de décision entre deux hypothèses :

- **L'hypothèse nulle**, notée H_0 : C'est l'hypothèse que l'on cherche à rejeter, mais qu'on veut avoir « peu de chances » de rejeter si elle est vraie. *Par exemple : l'effet du traitement A est le même que l'effet du traitement B.* **Le risque de première espèce**, noté "alpha", est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle alors que celle-ci est vraie ($P(\text{rejet } H_0 \mid H_0 \text{ vraie})$). Par convention, on fixe souvent un risque de première espèce à 5%.
- **L'hypothèse alternative**, notée H_1 : C'est l'hypothèse complémentaire à l'hypothèse nulle, que l'on cherche à accepter. *Suite de l'exemple : l'effet du traitement A est différent de l'effet du traitement B.* **Le risque de deuxième espèce**, noté "beta", est la probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse nulle alors que l'hypothèse alternative est vraie ($P(\text{rejet } H_0 \mid H_1 \text{ vraie})$). La **puissance** du test est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle si l'hypothèse alternative est vraie ($1 - \text{beta}$).

Puissance d'un test statistique

Un test statistique est construit pour être le plus puissant possible pour un risque de première espèce fixé (souvent à 5%). La puissance d'un test statistique est influé par plusieurs paramètres :

Paramètre	Influence sur la puissance
Taille de l'échantillon analysé N	Si N augmente, la puissance augmente
La différence à détecter d	Si d augmente, la puissance augmente
La variabilité des observations (variance)	Si la variance augmente, la puissance diminue
Le risque alpha	Si alpha augmente, la puissance augmente
Test unilatéral ou bilatéral	Si le test est unilatéral, la puissance augmente

En pratique, les seuls paramètres que l'on peut réellement contrôler dans une étude biomédicale sont le risque alpha (que l'on fixe), la construction d'un test uni ou bilatéral, et la taille de l'échantillon (déterminer par le calcul du nombre de sujets nécessaires).

Étapes d'un test statistique :

Un test statistique repose toujours sur les étapes suivantes :

- Définir l'hypothèse nulle et l'hypothèse alternative
- Fixer le risque d'erreur de première espèce
- Dédurre ce que l'on devrait souvent observer si l'hypothèse nulle était vraie, et déterminer ainsi une zone de rejet de l'hypothèse nulle
- Vérifier si ce que l'on observe dans l'étude est conforme ou non à ce que l'on attend sous l'hypothèse nulle
- Si ce que l'on observe est conforme, le résultat du test est le non rejet de l'hypothèse nulle (ce qui ne veut pas dire que l'hypothèse nulle est vraie, car le risque beta n'est jamais nul). Si l'hypothèse nulle correspond à une égalité, on conclura qu'il n'y a pas de différence significative.
- Si ce que l'on observe est non conforme, le résultat du test est le rejet de l'hypothèse nulle. Il existe toujours un risque de rejeter l'hypothèse nulle à tort (le risque alpha), mais dans ce cas, on est autorisé à conclure en faveur de l'hypothèse alternative. Si l'hypothèse nulle correspond à une égalité, on conclura qu'il existe une différence significative.
- Calculer le degré de signification (cf item 20_29)

Test uni ou bilatéral :

Quand l'hypothèse nulle correspond à une égalité, l'hypothèse alternative peut être construite de deux manières :

- de manière bilatérale : l'hypothèse alternative correspond alors à une différence, quel que soit son sens. Par exemple : *l'effet du traitement A est plus grand que l'effet du traitement B OU l'effet du traitement B est plus grand que l'effet du traitement A.*
- de manière unilatérale : l'hypothèse alternative correspond alors à une différence dans un sens unique. Par exemple : *l'effet du traitement A est plus grand que l'effet du traitement B. On ne pourra pas conclure que l'effet du traitement B est plus grand que l'effet du traitement A.* Une différence non significative en bilatéral peut être significative en unilatéral.

Indépendance ou appariement des observations :

Dans une étude, on peut recueillir des mesures totalement indépendantes, ou appariées :

- Quand chaque mesure est obtenue chez des individus différents et indépendants, toutes les mesures sont totalement indépendantes. Par exemple : *mesure de la glycémie 7 jours après l'inclusion dans l'étude ⇒ mesures toutes indépendantes.*
- Quand certaines mesures sont obtenues chez un même individu, ou des individus différents mais appariés (par exemple dans une étude cas-témoins), ces mesures sont dites appariées. Par exemple : *mesure de la glycémie à l'inclusion puis 7 jours après l'inclusion dans l'étude ⇒ deux mesures appariées chez un même individu.*

Les tests statistiques pour données indépendantes ou données appariées ne sont pas les mêmes (mais reposent sur les mêmes étapes que celles décrites précédemment).

Tests paramétriques et non-paramétriques :

Chaque test statistique a ses conditions d'application. Certaines conditions d'application reposent sur la loi de probabilité des variables aléatoires sous-jacentes analysées.

Un test paramétrique repose sur une certaine hypothèse concernant la loi de probabilité. Par exemple, un test de Student repose sur l'hypothèse que la variable aléatoire analysée suit une loi normale.

Un test non paramétrique ne fait pas d'hypothèse concernant la loi de probabilité.

Choix du test statistique :

Le choix du test statistique dépend :

- Du type de **critère de jugement** (que l'on appelle variable à expliquer ou variable dépendante)
- Du type de **facteur d'exposition** (que l'on appelle variable indépendante ou explicative)
- De la structure des données étudiées : **indépendantes** ou avec **appariement**
- De la **taille des échantillons** (≥ 30 ou < 30) et de la **distribution** statistique des variables (normale ou non) quand elles sont de nature quantitative :
 - Un test paramétrique n'est réalisable que si certaines conditions d'application sont remplies (taille des échantillons ≥ 30 , distribution normale de la variable, etc...).

- Si ce n'est pas le cas, un test non-paramétrique doit être réalisé.

Tableau. Principaux tests statistiques paramétriques (A) et non-paramétriques (B) sur populations indépendantes

		Variable Y (= variable à expliquer ou dépendante)			
		Binaire	Qualitative nominale à plus de 2 classes	Quantitative (continue ou discrète)	Censurée
Variable X (= variable indépendante ou explicative)	Binaire	Chi-2 d'indépendance ^A Fisher ^B		Student ^A Mann-Whitney ^B	Logrank ^B
	Qualitative nominale à plus de 2 classes			ANOVA ^A Kruskall-Wallis ^B	
	Quantitative (continue ou discrète)	Student ^A Mann-Whitney ^B	ANOVA ^A Kruskall-Wallis ^B		

Données de survie OIC-020-13-B

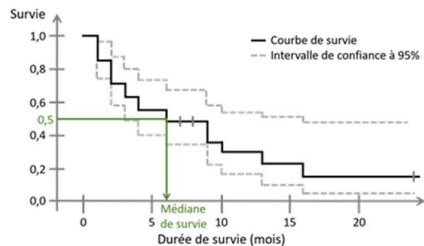
Les **données de survie** sont un terme générique utilisé pour décrire le délai jusqu'à la survenue d'un évènement quel qu'il soit (décès, rechute, apparition d'une métastase... mais aussi sortie d'hôpital, extubation, guérison...). Elles reflètent donc à la fois la survenue (ou non) de l'évènement et le temps de suivi du sujet, appelé **durée de survie**. Elles sont aussi appelées **variables censurées** car leur particularité est leur nature incomplète :

- Si l'évènement a lieu, la durée de survie est le temps au bout duquel l'évènement survient (par exemple, le délai écoulé entre l'inclusion dans l'étude et le décès).
- Quand l'évènement n'est pas observé au cours du suivi, il y a **censure** : la durée de survie est alors égale au temps pendant lequel on a pu observer le sujet (par exemple, le temps écoulé entre l'inclusion dans l'étude et la fin de celle-ci). Si un individu est **perdu de vue** avant la fin de l'étude (par exemple suite à un déménagement à l'étranger), il est également considéré comme une censure. Dans ces cas, la durée de survie du sujet est le délai entre l'inclusion dans l'étude et la dernière visite de suivi du sujet. Elle n'est pas égale au délai jusqu'à survenue d'un évènement car il n'a pas été observé mais elle informe sur le fait que pendant toute cette période de suivi, l'évènement n'est pas survenu pour ce sujet

Des méthodologies adaptées à cette nature incomplète sont donc nécessaires pour tenir compte de cette censure de la durée de survie.

La **méthode de Kaplan-Meier** permet d'estimer la survie à chaque temps t (probabilité de ne pas connaître l'évènement avant t) et donc de la représenter graphiquement sous la forme d'une **courbe de survie** comme dans la figure ci-dessous.

Une courbe de survie démarre à 1 (aucun sujet n'a encore connu l'évènement au temps 0 donc la probabilité de survie au temps 0 est de 1) puis diminue au cours du temps, au fur et à mesure de la survenue de l'évènement pour chacun des sujets de l'échantillon (marches d'escalier). Les traits verticaux représentent les censures, i.e. la dernière visite des individus perdus de vue. La **médiane de survie**, qui est le temps au bout duquel 50% des individus de l'échantillon ont connu l'évènement (elle peut être inconnue si moins de 50% des individus ont connu l'évènement), est souvent utilisée pour décrire la survie d'un échantillon. Dans cet exemple, elle est de 6 mois.



Exemple de courbe de survie

Le **test du log-rank** permet de comparer (en univarié) les courbes de survie de deux (ou plus) échantillons.

Le **hazard ratio** est une estimation du rapport des risques instantané de survenue de l'évènement au cours du temps. Il s'interprète comme un risque relatif. Sa valeur observée dans un échantillon se présente toujours accompagnée de son intervalle de confiance. Il peut être estimé dans une analyse multivariable (ajustée), le plus souvent par un modèle de régression appelé **modèle de Cox**.

Connaître la notion et le rôle de l'ajustement. Savoir interpréter et lire un résultat ajusté OIC-020-14-B

L'ajustement est une méthode d'analyse statistique permettant de tenir compte d'un ou plusieurs **facteurs de confusion** (tiers facteur lié à la fois à l'exposition explorée et à la survenue du phénomène de santé étudié).

Une mesure d'association ajustée est souvent issue d'une **méthode d'analyse multivariée** (comme une régression linéaire, une régression logistique, ou un modèle de Cox) permettant d'identifier les facteurs d'exposition étudiés qui sont **indépendamment** liés au phénomène étudié (critère de jugement), en tenant compte des facteurs de confusion (leur effet est neutralisé), c'est-à-dire identifier l'impact des facteurs d'exposition étudiés, toutes choses égales par ailleurs.

Les mesures d'association non-ajustées sont dites brutes.

Exemple : le tableau suivant est extrait de "Prado et al, Lancet Oncol 2008, 9:629-35" et présente les hazard ratios bruts (Univariate analysis) et ajustés (Multivariate analysis) mesurant l'association entre la présence d'une sarcopénie (facteur d'exposition étudié) et la survie (critère de jugement) chez les patients obèses atteints de cancer respiratoire ou digestif. L'association entre la sarcopénie et la survie chez ces patients est significative en univariée avec un HR brut à 2,4 (IC95%=[1,5-3,9]). Cette association reste significative après ajustement sur le statut fonctionnel, la localisation et le stade du cancer avec un HR ajusté à 4,2 (IC95%=[2,4-7,2]).

Univariate analysis				Multivariate analysis			
	Coefficient (SE)	Hazard ratio (95% CI)	p		Coefficient (SE)	Hazard ratio (95% CI)	p
Sarcopenic obesity*	0.89 (0.24)	2.4 (1.5-3.9)	<0.0001		1.42 (0.23)	4.2 (2.4-7.2)	<0.0001
Functional status score†	0.96 (0.20)	2.6 (1.6-3.8)	<0.0001		0.93 (0.20)	2.6 (1.3-3.7)	<0.0001
Respiratory tract cancer	1.08 (0.22)	3.0 (1.9-4.6)	<0.0001		1.35 (0.26)	3.9 (2.3-6.4)	<0.0001
Other cancer diagnosis	1.00 (0.25)	2.7 (1.7-4.5)	<0.0001		0.94 (0.27)	2.4 (1.5-4.4)	0.001
Stage IV cancer‡	1.08 (0.40)	2.9 (1.3-6.4)	0.007		1.25 (0.42)	3.5 (1.6-7.8)	0.002
Age§	0.33 (0.10)	1.4 (0.9-2.0)	0.002		-	-	-
Sex	0.21 (0.19)	1.2 (0.9-1.8)	0.266		-	-	-
Weight change							
>10% loss	-0.42 (0.42)	0.6 (0.3-1.4)	0.238		-	-	-
No change**	-0.77 (1.02)	0.5 (0.3-1.4)	0.450		-	-	-
>10% gain	-0.29 (0.23)	0.8 (0.5-1.2)	0.212		-	-	-

*Versus obese patients who did not have sarcopenia. †Versus patients with functional status scores 0-1. ‡Versus patients with colorectal cancer. §Versus stage I cancer. ||Versus patients aged <65 years. ‡Versus no weight change. **No weight change or <10% loss or gain. A univariate and multivariate Cox regression model was used. Age, sex, and weight change were not significant prognostic factors.

Table 3. Hazard ratios and 95% CIs for proportional hazards model assessing the effect of variables associated with survival

Mettre en œuvre les bonnes pratiques d'usage de l'informatique de santé pour aider la recherche clinique et en particulier les essais cliniques OIC-020-15-B

Version Novembre 2024

Les données de santé sont des données à caractère personnel considérées comme sensibles. Toute recherche clinique doit être conforme à la **réglementation** (règlement européen sur la protection des données personnelles RGPD, loi Informatique et Libertés, code de la santé publique, etc.) sur le traitement des données médicales. L'ensemble des mesures techniques et réglementaires, définies par la **CNIL**, doivent être mises en œuvre pour assurer la **sécurité et la confidentialité des données** de santé collectées à des fins de recherche.

En recherche clinique, il est recommandé d'utiliser des **cahiers d'observation** pour collecter les informations médicales dans le cadre d'une étude expérimentale ou observationnelle. Ils contiennent des **données structurées** pour permettre leur analyse statistique. Les techniciens d'étude clinique ont souvent recours au **dossier patient informatisé (DPI)** pour remplir ou compléter un cahier d'observation. Le DPI contient aussi des **données non structurées** qui nécessitent d'être transformées pour remplir un cahier d'observation.

La réutilisation (ou **utilisation secondaire**) des données du dossier patient pour la recherche clinique nécessite une bonne tenue du dossier et une bonne complétude des informations médicales par les professionnels de santé.

Facteur de risque, facteur étiologique, facteur pronostique, déterminants de santé, facteur exposition OIC-020-16-A

Facteur d'exposition : c'est le facteur d'intérêt dans une étude analytique ou expérimentale

- Dans une étude expérimentale : c'est l'intervention (le médicament, le dispositif médical, l'intervention de prévention, etc.) à laquelle sont exposés (ou non) les participants à l'étude de manière expérimentale.
- Dans une étude analytique, il est appelé **facteur de risque** c'est-à-dire un facteur associé à une probabilité plus élevée

(définition statistique et non causale) présence ou de survenue du phénomène de santé étudié (critère de jugement).

Exemple : ongles jaunes et cancer du poumon.

- Dans une étude étiologique, un facteur de risque est appelé **facteur étiologique** lorsque sa nature causale pour le phénomène de santé étudié est sous-entendue/supposée/prouvée. Exemple : consommation de tabac et cancer du poumon.
- De même, dans une étude pronostique, un facteur de risque est appelé **facteur pronostique** lorsque sa nature causale pour le phénomène de santé étudié est sous-entendue/supposée/prouvée. Exemple : cancer du poumon métastatique et mortalité.

Déterminants de santé : facteurs qui influencent l'état de santé des populations, sans nécessairement être des causes directes de problèmes particuliers ou de maladies.

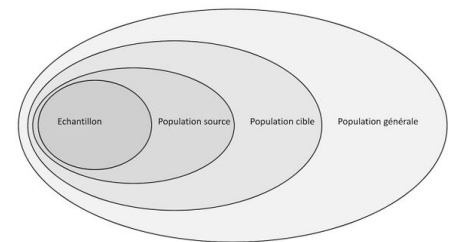
Population cible et source, échantillon OIC-020-17-A

Population cible : celle sur laquelle on s'interroge et à propos de laquelle on veut obtenir des informations pour mieux la connaître et adapter sa prise en charge dans la vraie vie. C'est celle à laquelle on souhaite extrapoler les résultats de l'étude.

Population source : celle à partir de laquelle l'étude va concrètement se dérouler et au sein de laquelle on va identifier les individus à inclure pour l'étude. Elle doit être choisie comme la plus représentative possible de la population cible.

Échantillon : sous-ensemble d'une population source. Il doit être constitué de manière à être le plus représentatif possible de la population dont il est issu, selon une modalité d'échantillonnage adaptée (cf. Modalités d'échantillonnage 2C-020-DE-B04).

La qualité du choix des populations cibles/sources et du mode de constitution de l'échantillon conditionne la validité externe d'une étude (cf. Transposabilité des résultats (validité externe ou extrapolation) 2C-323-PE-A04).



Principaux types d'études observationnelles OIC-020-18-A

Contrairement aux études expérimentales, dans les études observationnelles, la nature et le niveau des facteurs d'exposition auxquels sont soumis les sujets inclus dans l'étude ne sont pas modifiés par le chercheur (cf. Méthodes adaptées à un objectif de recherche 2C-020-DE-B03).

Il existe trois grands types de **schéma (design) d'enquête** observationnelle dont le choix doit être adapté à l'objectif de l'étude.

Enquête de cohorte

Permet de **suivre dans le temps** un échantillon de sujets:

- critère de jugement binaire : non atteints du phénomène de santé étudié et de relever le nombre de nouveaux cas qui apparaissent au cours du temps.
- critère de jugement quantitatif : de suivre l'évolution du critère de jugement (ex. charge virale, niveau de dépression, etc.) dont on connaît le niveau à l'inclusion.

Peut répondre à des **objectifs** :

- **Descriptifs** : estimer la fréquence de survenue de la maladie (cf. Mesure de fréquence, Prévalence, Incidence (taux d'), Risque 2C-020-DE-A07), la comparer éventuellement au taux d'incidence dans la population générale, ou dans d'autres populations, ou entre plusieurs périodes, en standardisant éventuellement sur la distribution du sexe, de l'âge (cf. Mesure de fréquence standardisée 2C-020-DE-B13)

- **Analytiques** : étudier la relation entre un facteur d'exposition et le phénomène de santé étudié en comparant les indicateurs de fréquences du phénomène de santé entre les groupes de sujets exposés et non-exposés par des tests et des mesures d'association (cf. Mesures d'association brutes ou ajustées, différence de moyennes, Réduction absolue de risque (RAR), réduction relative de risque (RRR), Nombre de sujet à traiter (NST) et Rapport de taux d'incidence brut 2C-020-DE-A08 et Odds ratio, risque relatif : estimation 2C-020-DE-A09).

Modalités de **recrutement** des sujets composant l'échantillon au temps initial :

- **Étude de cohorte à point de départ transversal** : échantillon initial formé de la sélection (exhaustive préférentiellement) ou d'un tirage au sort de sujets se présentant consécutivement dans un ou plusieurs centres de recrutement (population source, cf. Population cible et source, échantillon 2C-020-DE-A05). Cet échantillonnage vise à avoir la meilleure représentativité possible de la population cible.
- **Études de cohorte de type « exposés/non exposés »** : forme particulière de cohorte dans laquelle on sélectionne séparément des sujets exposés et non exposés.

Suivi postérieur à l'inclusion : ce qui caractérise une cohorte c'est ce suivi des sujets (= **étude longitudinale**) depuis leur inclusion pendant une durée en général déterminée pour l'étude pour collecter des données postérieures à l'inclusion :

- la survenue éventuelle de l'événement étudié (absent à l'inclusion) lorsque le critère de jugement est qualitatif avec sa date de survenue, ou les évolutions de niveau du critère de jugement s'il est quantitatif (dont on dispose du niveau de base à l'inclusion)
- la date de sortie anticipée de l'étude en raison d'un décès (s'il ne fait pas partie du critère de jugement lui-même), d'un déménagement ou de l'absence de nouvelles (perdu de vue).

Caractère **rétrospectif, prospectif ou mixte** :

- **Cohorte prospective** : le début des inclusions est postérieur à la date de finalisation du protocole de l'étude
- **Cohorte rétrospective (= historique)** : le début des inclusions est antérieur à la date de finalisation du protocole de l'étude.
 - L'échantillon initial est reconstitué *a posteriori* tel qu'on aurait pu le constituer dans le passé en sélectionnant un groupe de sujets à un temps initial passé. Ceci n'est donc possible que lorsqu'on dispose d'un fichier de sujets identifiables pour une telle étude (par exemple un fichier de salarié d'une entreprise avec les données de médecine du travail) dont on est capable de déterminer le statut vis-à-vis de du phénomène de santé étudié à l'inclusion même pour les sujets qui ne sont plus joignables au moment de la conception de l'étude.
 - L'historique du suivi de ces sujets entre l'inclusion et la date de point est donc reconstitué rétrospectivement. Ceci n'est donc possible que si on peut disposer du suivi individuel des sujets depuis l'inclusion jusqu'à la date de point.
- **Cohorte mixte** : association des deux modes d'inclusion précédents (inclusion et suivi en partie rétrospectifs puis continuant après la finalisation du protocole manière prospective).

Enquête cas-témoins

Consiste à sélectionner séparément deux groupes de sujets :

- un groupe de sujets atteints de l'événement étudié (**cas**)
- un groupe de sujets non atteints de l'événement étudié (**témoins**)

Avantage : pouvoir sur-représenter dans l'échantillon les personnes porteuses d'un phénomène à étudier **rare** dans la population (souvent une maladie). Dans ce cas, il peut être intéressant d'inclure plusieurs témoins par cas car la puissance statistique augmente mais en général ce gain est minime par rapport à la complexité logistique au-delà de 5 témoins par cas.

Répond exclusivement à des **objectifs analytiques** : étudier la relation entre le facteur d'exposition et le phénomène étudié en comparant la prévalence de l'exposition chez les cas et les témoins en calculant l'**odds-ratio** qui est la seule mesure d'association que l'on peut en général estimer dans ce type d'enquête (cf. Odds ratio, risque relatif : estimation 2C-020-DE-A09).

Modalités de **recrutement des cas** :

- **Cas-incident** (= le sujet est inclus au moment où il devient cas) : recrutement de cas à l'occasion du diagnostic ou de la survenue de l'événement
- **Cas-prévalent** (= lorsqu'il est inclus le sujet est déjà cas depuis un certain temps) : recrutement de cas quelle que soit

l'ancienneté du diagnostic (recrutement plus souvent à l'origine de biais de sélection - biais de survie sélective, cf. Connaissances de base sur les source d'erreur et les biais 2C-020-DE-A12 - mais permet en général un recrutement plus rapide que le recrutement sur cas-incident car on peut « puiser » dans les files actives de patients déjà diagnostiqués).

Modalités de **recrutement des témoins** doivent être réfléchies avec beaucoup d'attention car dans l'idéal, les témoins devraient provenir de la même population que les cas : c'est-à-dire que tout témoins éligible et identifiable pour l'étude aurait pu être recruté comme cas s'il avait développé le phénomène de santé étudié. Elle se fait souvent en parallèle du recrutement des cas, avec éventuellement appariement ou stratification.

Recueil des expositions toujours rétrospectif dans une étude cas-témoins pour ces deux groupes de sujets : la période sur laquelle porte le recueil de l'information sur l'exposition est donc toujours antérieure au début de l'enquête.

Enquête transversale

Permet principalement d'**estimer le niveau d'indicateurs qualitatifs (prévalences, distributions) ou quantitatifs (moyennes, médianes, variances...)** dans une population ciblée.

Peut répondre à des objectifs :

- **Principalement descriptifs** : estimer le niveau d'indicateurs dans une population cible avec une marge d'erreur quantifiable (intervalle de confiance) due aux fluctuations d'échantillonnage. C'est en particulier la seule étude permettant d'estimer des prévalences d'un phénomène de santé binaire au moment de l'étude dans une population cible (sous réserve que l'échantillon recruté soit représentatif de la population ciblée en théorie par les objectifs)
- **Quelquefois analytiques** : étudier la relation entre le facteur d'exposition et le phénomène étudié recueillis au moment de l'étude, en estimant des mesures d'association (risque relatif, odds ratio, cf. Odds ratio, risque relatif : estimation 2C-020-DE-A09). Mais l'interprétation de ces associations est d'autant plus limitée que la relation chronologique entre l'exposition et le phénomène étudié n'est pas toujours facile à établir, et que les sujets antérieurement exposés ayant développé une forme de la maladie rapidement mortelle, et ne seront pas inclus dans l'étude (biais de survie sélective, cf. Connaissances plus avancées sur les biais 2C-020-DE-B14).

Modalités de **recrutement** : guidées par la nécessité d'avoir la meilleure représentativité possible de la population ciblée par l'étude. La sélection doit être indépendante, c'est-à-dire ne doit pas tenir compte du statut des sujets vis-à-vis de l'état de santé ou vis-à-vis du niveau des expositions dont on cherche éventuellement à étudier si elles constituent des facteurs de risque du phénomène étudié. Le tirage au sort ou l'inclusion consécutive de sujets au sein d'une population source sont les modalités de choix pour ces études.

Informations recueillies : statut de chaque sujet inclus vis-à-vis du phénomène étudié et éventuellement de facteurs d'exposition au moment de l'inclusion, quelle que soit l'ancienneté des événements recueillis. Il n'est pas rare de recueillir en outre les antécédents et historique sur le phénomène étudié et les facteurs d'exposition des sujets portant sur la période antérieure à l'inclusion, éventuellement depuis leur naissance. En revanche, aucune donnée sur les événements survenant postérieurement à l'inclusion du sujet dans l'étude n'est recueillie dans une enquête transversale.

Etudes au schéma moins classique OIC-020-19-B

Étude cas-témoins nichée : enquête cas-témoins où les cas et témoins sont sélectionnés parmi les sujets d'une cohorte déjà constituée. Les sujets qui ont développé au cours du suivi l'événement d'intérêt sont inclus comme "cas" et des sujets qui n'ont pas développé l'événement après une durée de suivi équivalente sont inclus comme "témoins". Ces cas et témoins peuvent être re-contactés pour recueillir rétrospectivement des données sur des expositions plus spécifiques qui n'avaient pas été recueillies prospectivement dans le cadre de la cohorte, cela sans avoir recontacter tous les sujets de la cohorte initiale.

Étude cas-cohorte : A partir d'une cohorte déjà constituée, on sélectionne aléatoirement (donc représentatif de la cohorte entière) un échantillon appelé « sous-cohorte ». Tous les "cas" incidents de la cohorte (tous les individus ayant fait l'événement d'intérêt, issus ou non de la sous-cohorte) sont sélectionnés et comparés avec les "non-cas" de la sous-cohorte uniquement. Ce schéma est utilisé notamment quand l'étude nécessite un recueil de données supplémentaires. Afin d'éviter un recueil sur l'ensemble de la cohorte initiale, il ne sera effectué que chez les cas (de l'ensemble de la cohorte) et chez les "non-cas" (de la sous-cohorte). Par exemple : association entre une anomalie génétique et la survenue d'un cancer (l'anomalie génétique ne sera mesurée que chez les cas de cancer, et les non-cas de la sous-cohorte).

Étude quasi-expérimentale : on parle d'études quasi-expérimentales lorsque l'objectif est d'évaluer l'effet sur un critère de jugement d'une intervention expérimentale, menée à l'échelle individuelle ou populationnelle, c'est-à-dire administrée à tout ou partie des sujets d'une population ou d'un échantillon dans le cadre d'une étude, hors essai randomisé. En pratique :

- **Pas de groupe contrôle**, par exemple dans :
 - un schéma **d'enquêtes transversales répétées avant/après** une intervention menée à titre expérimentale dans une population afin de comparer la prévalence de l'événement d'intérêt entre les deux périodes. Le problème est l'existence éventuel d'un effet période : on ne dispose pas de l'évolution de cette prévalence au cours de la même période pour une population où l'intervention n'a pas été administrée.
 - un schéma **de cohorte** où les tous le sujets inclus reçoivent dès l'inclusion, ou en cours de suivi, une intervention expérimentale et où on étudie de manière quasiment descriptive le taux d'incidence de l'événement d'intérêt, ou son évolution **avant/après** l'intervention ; il peut arriver que l'on compare ce taux d'incidence aux taux connus par ailleurs dans la population source
- **Groupe contrôle mais non déterminé par tirage au sort**, par exemple dans :
 - Un schéma **d'étude ici-ailleurs** où on compare des prévalences ou des taux d'incidence de l'événement d'intérêt (par enquêtes transversales uniques ou répétées, ou dans le cadre d'enquêtes de cohorte) entre des régions géographiques dont certaines sont choisies (mais non tirées au sort) pour recevoir une intervention à titre expérimental en population ;
 - Un schéma **d'enquête de cohorte** où une partie des sujets (non tirés au sort) sont sélectionnés pour recevoir une intervention à titre expérimental

Étude sur données groupées (=agrégées) : on ne connaît pas le statut individuel pour le phénomène de santé d'intérêt mais on peut estimer sa « fréquence » au niveau d'un groupe de sujets (défini par exemple sur un critère géographique : région, pays...). C'est le cas lorsqu'on dispose d'un système d'enregistrement qui recense tous les sujets ayant développé l'événement d'intérêt pendant une période donnée dans une population donnée (Ex. registre des cancers, maladies à déclaration obligatoires, etc. cf. Recueil des données 2C-020-DE-B05). Pour estimer la fréquence de l'événement d'intérêt dans cette population, on peut par exemple utiliser les données du recensement qui nous donnera la taille totale de la population sur la période pour le dénominateur. Ces fréquences peuvent être comparées entre plusieurs populations ou dans le temps. Lorsqu'on dispose de différents systèmes d'enregistrement permettant d'estimer la fréquence de l'événement d'intérêt et celle de facteurs d'exposition dans des groupes de sujets, il est aussi possible de comparer les évolutions conjointes de ces fréquences dans le temps ou dans l'espace. Exemple : estimer l'évolution du taux d'incidence des cancers standardisé sur l'âge et le sexe en France entre 1990 et 2020 à partir des registres de cancers, comparer ces taux d'incidence entre les différentes régions, étudier la corrélation entre l'évolution de ces taux d'incidence et l'évolution de la consommation de tabac et d'alcool sur la même période.

Mesure de fréquence, Prévalence, Incidence (taux d'), Risque OIC-020-20-A

Risque : probabilité qu'un événement (par exemple une maladie) survienne dans une population pendant une période donnée. Il s'exprime sous forme d'un pourcentage sans unité.

Prévalence : proportion du nombre de cas d'une maladie (quelle que soit son ancienneté) dans une population à un instant donné, ou plutôt en général sur une période donnée (par exemple au cours d'une année)

Taux d'incidence : nombre de nouveaux cas pendant une certaine période, au sein d'une population, rapporté à la somme des personnes-temps (temps de suivi de chaque individu de la population susceptible de tomber malade pendant la période observée, le suivi étant comptabilisé jusqu'à l'apparition de la maladie, la fin de la période d'observation, le décès ou perdu de vue).

Les estimations de ces paramètres à partir d'un échantillon doivent s'accompagner de leur **intervalle de confiance**.

Mesure de fréquence ajustée OIC-020-21-B

Les enquêtes descriptives peuvent donner lieu à des comparaisons (dans le temps ou l'espace). Cela n'est possible que si les populations sont comparables (en termes de caractéristiques propres, comme la structure d'âge ou de sexe, qui peuvent conditionner la survenue des problèmes de santé). Cette comparabilité s'obtient par la **standardisation**.

Une mesure de fréquence standardisée désigne la moyenne pondérée de cette mesure de fréquence spécifique à des classes d'individus (souvent : par classes d'âge et de sexe). Les poids sont les proportions d'individus dans chaque classe dans une population dite de référence (par exemple : la population générale française). La mesure de fréquence la plus

souvent rapportée de manière standardisée est le taux d'incidence.

Ainsi, un taux d'incidence standardisé est le taux d'incidence qu'on aurait estimé dans la population étudiée si elle avait la même structure d'âge et de sexe que la population choisie pour référence. La standardisation permet ainsi de comparer des mesures de fréquence issues de populations n'ayant pas la même structure d'âge et de sexe.

Mesures d'association brutes ou ajustées, différence de moyennes, Réduction absolue de risque (RAR), réduction relative de risque (RRR), Nombre de sujet à traiter (NST) et Rapport de taux d'incidence brut OIC-020-22-A

Mesures d'association : pour mesurer le risque associé à une exposition, il faut tenir compte du risque de base.

Tableau. Mesures d'association brutes			
Conditions d'utilisation	Paramètre	Description	Valeur correspondant à l'absence d'effet
<ul style="list-style-type: none"> • Critère de jugement/variable à expliquer : quantitative • Facteur d'exposition/variable explicative : quantitative (ex : relation entre le poids et la taille)	Coefficient de corrélation linéaire (r)	Prend sa valeur entre -1 et 1. Est d'autant plus proche de 1 (en valeur absolue) que la relation entre les variables est linéaire ($y = a \times x + b$ avec $a \neq 0$)	0
	Coefficient de détermination (r^2)	Prend ses valeurs entre 0 et 1. Correspond au carré du coefficient de corrélation, Evalue la proportion de la variabilité d'une variable expliquée par l'autre	0
<ul style="list-style-type: none"> • Critère de jugement/variable à expliquer : quantitative • Facteur d'exposition/variable explicative : qualitative (à deux classes) (ex : comparaison de l'âge entre les hommes et les femmes, comparaison de la tension artérielle systolique en fonction de deux traitements antihypertenseurs différents)	Différence de moyennes entre les deux groupes = $m_0 - m_1$	Peut prendre n'importe quelle valeur, positive ou négative	0
	Différence de moyennes entre les deux groupes rapportée à l'écart type (d de Cohen) = $m_0 - m_1s$	Permet d'interpréter la différence observée en fonction de la variabilité de la mesure. Peut prendre n'importe quelle valeur, positive ou négative Un d de 0,5 indique que la moyenne du second groupe se situe à un demi-écart type de la moyenne du premier	0
<ul style="list-style-type: none"> • Critère de jugement/variable à expliquer : qualitative (à deux classes) • Facteur d'exposition/variable explicative : qualitative (à deux classes) (ex : comparaison du risque de cancer en fonction de l'exposition au tabac, comparaison de la mortalité à 5 ans en fonction de deux traitements différents de cancer du pancréas)	Odds Ratio (OR) = $p_1/(1-p_1)p_0/(1-p_0)$	C'est le rapport de cotes d'être ou non malade selon l'existence ou l'absence d'exposition. Il peut être interprété comme un risque relatif lorsque le critère de jugement étudié est rare dans la population cible. Toujours positif, < 1 en cas de facteur protecteur, > 1 en cas de facteur de risque	1
	Risque relatif (RR) = p_1/p_0	Rapport de la probabilité d'être malade (ou de l'évènement étudié) si on est exposé (p_1) sur la probabilité d'être malade si on n'est pas exposé (p_0) Toujours positif, < 1 en cas de facteur protecteur, > 1 en cas de facteur de risque	1
	Réduction/Augmentation absolue de risque (RAR) = Différence de risque (DR) = $p_0 - p_1$	Différence entre la probabilité d'être malade si on est exposé (p_1) et la probabilité d'être malade si on n'est pas exposé (p_0). Prend sa valeur entre -1 et 1.	0
		Autre expression du risque relatif	

	Réduction relative de risque (RRR) = $1 - RR$	Souvent exprimé en % (si $RR = 0,8$, $RRR = 100 \times (1 - RR) = 20\%$)	0
	Nombre de sujets à traiter (NST) = $1/DR$	Nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement. Il est égal à l'inverse de la différence des risques. Peut être positif (si le traitement d'intérêt est protecteur par rapport au traitement contrôle) ou négatif (si le traitement d'intérêt est délétère)	Non défini
<ul style="list-style-type: none"> • Critère de jugement/variable à expliquer : variable censurée • Facteur d'exposition/variable explicative : qualitative ou quantitative (à deux classes) (ex : comparaison de la survie en fonction de deux traitements différents de cancer du pancréas)	Hazard Ratio (HR) Rapport de taux d'incidence (RTI)	HR : Rapport des risques instantanés de survenue de l'événement d'intérêt entre les exposés et les non-exposés. S'interprète comme un risque relatif. RTI : Même principe, avec les taux d'incidence (cf. Mesure de fréquence, Prévalence, Incidence (taux d'), Risque 2C-020-DE-A07) Toujours positif, < 1 en cas de facteur protecteur, > 1 en cas de facteur de risque	1

Exemple Essai contrôlé randomisé comparant le risque d'évènement cardiovasculaire à 5 ans entre un groupe traité par un anticholestérolémiant et un groupe traité par placebo en prévention primaire.

Résultats (données fictives)

- Taux d'évènement à 5 ans
 - Groupe contrôle (placebo) (p_0) : 0,05 (5%)
 - Groupe expérimental (p_1) : 0,03 (3%)
- Différence de risque : $p_0 - p_1 = 0,02$ (2%)
- Risque relatif : $p_1/p_0 = 0,6$
- Réduction absolue du risque : $1 - RR = 0,4$ (40%)
- Odds ratio : $[p_1/(1-p_1)] / [p_0/(1-p_0)] = 0,59$
- Nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement cardiovasculaire : $1/(p_0-p_1) = 50$

Mesures d'association **brutes ou ajustées**

Le tableau précédent présente les formules permettant de calculer des mesures d'association brutes, c'est-à-dire non ajustées, ne tenant pas compte d'éventuels facteurs de confusion (cf. Connaître la notion et le rôle de l'ajustement. Savoir interpréter et lire un résultat ajusté 2C-020-DE-B11). Les mesures ajustées sont le plus souvent obtenue à l'aide d'une méthode d'analyse multivariée (comme une régression linéaire pour la différence de moyenne, une régression logistique pour l'odds ratio, ou un modèle de Cox pour le HR).

Odds ratio, risque relatif : estimation OIC-020-23-A

Le Risque Relatif (RR) et l'Odds Ratio (OR) mesurent l'intensité du lien entre un facteur d'exposition et un phénomène de santé (cf. Mesures d'association brutes ou ajustées, différence de moyennes, Réduction absolue de risque (RAR), réduction relative de risque (RRR), Nombre de sujet à traiter (NST) et Rapport de taux d'incidence brut 2C-020-DE-A08).

RR : rapport de la probabilité d'être malade si on est exposé sur la probabilité d'être malade si on n'est pas exposé. Un RR peut être estimé à partir d'un essai contrôlé randomisé ou d'une étude de cohorte exposé/non exposé. Il ne peut pas être estimé à partir d'une étude cas-témoins.

OR : rapport de cotes d'être ou non malade selon l'existence ou l'absence d'exposition. Il peut être interprété comme un risque relatif lorsque le critère de jugement étudié est rare dans la population cible. Un OR peut être estimé quel que soit le schéma d'étude, dont les études cas-témoins.

Comme toujours, les estimations de ces paramètres à partir d'un échantillon doivent s'accompagner de leur **intervalle de confiance**.

Facteurs susceptibles d'influencer la puissance d'une étude OIC-020-24-A

La **puissance** d'une étude est sa capacité à rejeter l'hypothèse nulle quand celle-ci est fausse (cf. Tests statistiques: principes des tests d'hypothèse 2C-020-DE-B09). Il s'agit le plus souvent de la capacité à montrer une différence si elle existe (dans un essai randomisé de supériorité), ou une association si elle existe (dans une étude de cohorte ou une étude cas témoin). Plus rarement la puissance peut être la capacité à montrer une absence de différence (essai de non infériorité ou essai d'équivalence)

La puissance d'un test statistique est influé par plusieurs paramètres :

Paramètre	Influence sur la puissance
Taille de l'échantillon analysé N	Si N augmente, la puissance augmente
La différence à détecter d	Si d augmente, la puissance augmente
La variabilité des observations (variance)	Si la variance augmente, la puissance diminue
Le risque alpha	Si alpha augmente, la puissance augmente
Test unilatéral ou bilatéral	Si le test est unilatéral, la puissance augmente

En pratique, les seuls paramètres que l'on peut réellement contrôler dans une étude biomédicale sont le risque alpha (que l'on fixe), la construction d'un test uni ou bilatéral, et la taille de l'échantillon (déterminer par le calcul du nombre de sujets nécessaires).

Calcul du nombre de sujets nécessaire OIC-020-25-A

Le nombre de sujets nécessaires à inclure dans une étude doit toujours être calculé **a priori**.

Pour les **études descriptives**, c'est le nombre minimal de sujets qu'il faut pour assurer une **précision** (précision = demi-largeur de l'intervalle de confiance, IC) souhaitée au paramètre (prévalence, taux d'incidence, etc.) estimé . Il dépend donc du niveau de confiance alpha de l'IC (généralement 5%), de la précision souhaitée et de la valeur espérée du paramètre estimé.

Pour les **études analytiques et expérimentales**, c'est le nombre minimal de sujets qu'il faut inclure dans l'échantillon (et analyser) pour garantir une **puissance** suffisante à l'étude (cf. Facteurs susceptibles d'influencer la puissance d'une étude 2C-020-DE-A10). Il dépend de paramètres statistiques (risque de 1^{ère} espèce alpha, risque de 2^{ème} espèce bêta) et de paramètres cliniques (taille d'effet - cf. Taille de l'effet 2C-323-DE-A06 - et variabilité du critère de jugement).

Connaissances de base sur les sources d'erreur et les biais OIC-020-26-A

Il faut distinguer **deux sources d'erreur** dans l'estimation d'un paramètre :

- **Erreur aléatoire**, due à la fluctuation d'échantillonnage. A l'origine d'une diminution de la précision des estimations. Dépend de la taille d'échantillon, plus elle augmente, plus les estimations sont précises.
- **Erreur systématique** (biais), non due au hasard. La présence de biais majeurs invalide les résultats d'une étude. La présence de biais majeurs invalide les résultats d'une étude. Indépendante de la taille d'échantillon

Trois grandes familles de biais :

- **Biais de sélection** : lié au choix du mode de sélection et/ou de suivi (biais d'attrition lié aux perdus de vue dans les études longitudinales) des sujets, conduisant à ce que l'échantillon analysé correspond finalement à une population différente de la population ciblée. Il menace donc la représentativité et la validité externe de l'étude.
- **Biais de classement** : lié à la mesure de l'exposition et /ou du critère de jugement. La réalité du statut d'un individu (par exemple, réellement obèse) n'est pas correctement recueillie dans l'étude (car la balance utilisée pour le peser est défectueuse et donne systématiquement 3 kilos de moins). Le biais de mémorisation est un exemple de biais d'information lié au manque de fiabilité des données auto-rapportées.
- **Biais de confusion** : lié au fait que la relation observée entre un facteur d'exposition et le phénomène de santé étudié peut être faussée par la non prise en compte d'un tiers facteur (facteur de confusion) lui-même associé à la fois au facteur d'exposition et au phénomène étudié.

Les biais de sélection et d'information concernent les objectifs descriptifs et analytiques.

- Ils peuvent entraîner une surestimation ou une sous-estimation des mesures de fréquence et des mesures

d'association.

- Ils résultent d'erreurs (évitables ou non) commises par les investigateurs (erreurs de diagnostic, mauvais choix du groupe témoin, refus de participation de sujets éligibles, perdus de vue dans une cohorte...). Ils doivent être identifiés et contrôlés au moment de la préparation du protocole, et ne peuvent être corrigés au moment de l'analyse.

Les biais de confusion concernent uniquement les objectifs analytiques.

- Ils peuvent entraîner une surestimation ou une sous-estimation des mesures d'association.
- Ils ne proviennent pas d'erreurs commises par les investigateurs, mais reflètent la nature des choses. Ils doivent être anticipés lors de la planification de l'étude (restriction des critères d'inclusion, appariement, randomisation si possible, recueil des facteurs de confusion potentiels, etc.) et peuvent être corrigés dans l'analyse (stratification, ajustement, etc.)

Connaissances plus avancées sur les biais OIC-020-27-B

Les biais de sélection et de classement peuvent être :

- **non différentiel** : le risque de biais est identique dans chacun des groupes étudiés (définis par le facteur d'exposition ou le critère de jugement d'intérêt). Ce type de biais entraîne une perte de puissance, c'est-à-dire qu'il tend à orienter le résultat de l'étude en faveur de l'hypothèse nulle d'absence de différence.
- ou **différentiel**, c'est à dire que le risque de biais diffère selon le groupe étudié (définis par le facteur d'exposition ou le critère de jugement d'intérêt). Ce type de biais peut orienter le résultat de l'étude soit en faveur de l'hypothèse nulle d'absence de différence, soit en faveur de l'hypothèse alternative de la présence d'une différence.

Biais de sélection

- non différentiel : se produit quand la population de l'étude n'est pas un échantillon représentatif de la population d'intérêt, ce qui posera des problèmes de validité externe.
- différentiel : survient si la façon dont sont sélectionnés les patients diffère entre les groupes étudiés. La randomisation prévient contre les biais de sélection différentiels initiaux. Par contre, au cours du suivi, les perdus de vue ou les retraits de consentements liés à l'un des groupes d'exposition ou au risque de l'évènement d'intérêt auront pour conséquence un biais de sélection différentiel. Pour minimiser ces biais, il faut garantir une sélection et un suivi des sujets aussi indépendants du groupe d'exposition et du risque d'évènement que possible.

Biais de classement

- non différentiel : se produit quand l'erreur de classement sur le critère de jugement (respectivement sur l'exposition) survient avec la même probabilité chez les exposés et les non-exposés (respectivement selon le critère de jugement). Il produit une sous-estimation de l'association, autrement dit rapprochent de 1 la valeur du RR ou de l'OR.
- différentiel : arrive si la façon dont sont recueillies les données (qu'il s'agisse de l'exposition ou du critère de jugement) diffère selon le groupe (d'exposition ou de critère de jugement). Dans les essais cliniques, l'aveugle prévient ces biais, dans les études observationnelles, c'est un risque majeur. En particulier, dans les études cas-témoin, l'exemple classique est le biais de mémorisation sur l'exposition : les cas se rappellent plus ou font plus d'effort pour rechercher des informations sur leur exposition alors qu'elle est souvent sous rapportée par les témoins. De façon générale, la limitation de ces biais passe par des procédures de recueil des données les plus standardisées et objectives possibles, et similaires pour tous les sujets inclus dans l'étude.

Interaction / modification d'effet OIC-020-28-B

Interaction : survient lorsque l'association entre une exposition et un phénomène de santé varie en fonction du niveau d'un autre facteur (= **modification d'effet**), appelé facteur d'interaction.

- Le facteur d'interaction ne doit pas être confondu avec un facteur de confusion : la présence d'un facteur de confusion peut produire (ou amplifier) l'association étudiée alors même que celle-ci n'existe pas, ou la masquer (ou réduire) alors qu'elle existe.

- Pour tenir compte d'un facteur d'interaction, on peut réaliser :
 - une analyse stratifiée,
 - de manière équivalente, l'introduction d'un terme d'interaction dans un modèle multivarié.
- Le test d'interaction est nécessaire pour déterminer si l'effet est modifié de manière statistiquement significative, c'est-à-dire s'il existe une différence significative de l'association entre les niveaux du facteur d'interaction (l'hypothèse nulle est l'absence d'interaction, l'hypothèse alternative est l'existence d'une interaction).
- Exemple : Étude évaluant l'association entre et tabac et cancer du poumon (chiffres fictifs) :

Facteur de confusion

	Ensemble	Hommes	Femmes
RR	2,67	2,07	2,05

Le sexe est ici un facteur de confusion : quand on stratifie sur le sexe, l'association entre tabac et cancer du poumon diminue, mais le RR estimé est approximativement le même dans chaque strate.

Facteur d'interaction

	Ensemble	Inhalation	Pas d'inhalation
RR	1,89	2,43	1,2

Le fait d'inhaler la fumée est ici un facteur d'interaction : l'estimation de l'association entre tabac et cancer du poumon n'est pas du tout la même selon qu'on inhale ou pas la fumée.

Jugement de signification statistique, degré de signification et intervalle de confiance OIC-020-29-A

Le **jugement de signification statistique** concerne l'erreur aléatoire (erreur due au hasard, liée à des phénomènes de fluctuation d'échantillonnage, cf. Connaissances de base sur les source d'erreur et les biais 2C-020-DE-A12). Le résultat d'un test est dit significatif si la valeur de p (= **degré de signification**, "p-value" en anglais) est inférieure à un seuil déterminé *a priori* (risque de première espèce alpha) en général 0,05.

Dans un test statistique cherchant à démontrer une différence, le risque alpha est le risque, fixé *a priori*, de conclure à tort à une différence (cf. Tests statistiques: principes des tests d'hypothèse 2C-020-DE-B09). La valeur de p est calculée *a posteriori* à partir des données observées et est la probabilité d'observer une différence au moins aussi importante si en réalité cette différence n'existe pas. La conclusion du test est basée sur la comparaison de la valeur de p au risque alpha (admis *a priori*). Si p est plus grand qu'alpha alors on ne peut rien conclure : la probabilité d'observer une différence au moins aussi importante si en réalité cette différence n'existe pas est trop grande par rapport au risque admis a priori de conclure à tort à une différence.

Du fait des fluctuations d'échantillonnage, l'estimation d'un paramètre par exemple : une différence de moyenne, un RR, un OR, un HR, ...) doit toujours être accompagnée de d'un **intervalle de confiance**. C'est un intervalle de valeurs possibles de la vraie valeur du paramètre dans la population. Généralement, on présente l'intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) d'un paramètre, c'est-à-dire que le niveau de confiance associé au fait que le paramètre vrai d'intérêt appartienne à cet intervalle est de 95%. Autrement dit, si on tire au sort 100 échantillons depuis une même population, l'estimation du paramètre se situera dans cet intervalle de valeurs pour 95 des 100 échantillons.

Critère de jugement de causalité et niveau de preuve des différentes études OIC-020-30-A

L'existence d'une association statistiquement significative ne préjuge pas de la nature causale de la relation entre une exposition et un phénomène de santé. Si les études expérimentales ont la capacité d'apporter la preuve de la causalité, les études observationnelles ne peuvent que discuter de la plausibilité de cette causalité, au regard des **critères de causalité de Bradford Hill** :

CRITERES DE CAUSALITE DE BRADFORD HILL	
	Association statistique entre l'exposition et le phénomène étudié Force de l'association
	Relation de type "dose-effet"

Critère internes à l'étude	Spécificité de la relation* Minimisation des biais de sélection et de classement. Prise en compte correcte de l'ensemble des facteurs de confusion connus. Absence d'ambiguïté temporelle (l'exposition doit précéder le phénomène étudié)
Critères externes à l'étude	Cohérence externe : concordance entre les résultats d'études Plausibilité biologique (mécanisme physiopathologique connu) Concordance avec les expérimentations menées <i>in vitro</i> ou chez l'animal Gradients géographiques parallèles de l'exposition et du phénomène étudié Diminution de l'incidence du phénomène étudié lorsque l'exposition est supprimée ou réduite

*Le critère de spécificité de la relation entre l'exposition et le phénomène étudié est très convaincant lorsqu'il est présent mais est absent la plupart du temps même si la relation causale est très plausible. Il est maintenant admis qu'un effet peut être multi-causes (environnement, génétique, etc.) et donc la spécificité de la relation n'est plus un critère de causalité essentiel

Ainsi les différents types d'études n'ont pas la même valeur démonstrative en termes de causalité, ce qui se traduit par **un niveau de preuve différent** (classification proposée par la Haute Autorité de Santé, cf Argumenter les niveaux de preuve des principales sources d'information 2C-323-PE-A03) :

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">● essais comparatifs randomisés de forte puissance● méta-analyse d'essais comparatifs randomisés● analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">● essais comparatifs randomisés de faible puissance● études comparatives non randomisées bien menées● études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">● études cas-témoins.
	Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">● études comparatives comportant des biais importants● études rétrospectives● séries de cas● études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Lister les nouvelles sources de données au service du progrès médical soutenu par la technologie (microbiome, exposome, phéno et épigénome) OIC-020-31-B

Version Novembre 2024

- **Génome humain** : ensemble de la séquence ADN d'un individu
- **Exposome** : ensemble des facteurs environnementaux auxquels un individu est exposé au cours de sa vie
- **Phéno** : ensemble des caractères observables d'un individu
- **Données -omics issues de la biologie moléculaire**
 - Exemples :
 - épigénome : ensemble des modifications épigénétiques dans un échantillon
 - transcriptome : ensemble des transcrits ARN dans un échantillon
 - protéome : ensemble des protéines synthétisées dans un échantillon
 - métabolome : ensemble des produits métaboliques synthétisés dans un échantillon

- microbiome : ensemble des micro-organismes qui colonisent un individu
- **Données de soins issues du système d'information hospitalier et intégrées au sein des entrepôts de données de santé**
 - Exemples :
 - éléments de l'examen clinique
 - prescriptions / administrations médicamenteuses
 - données médico-administratives (PMSI)
 - imagerie médicale (scanner, IRM)
 - biologie médicale
 - données issues de capteurs et de dispositifs médicaux (oxymètre, EEG, ECG ...)
 - images d'anatomopathologie
 - autres examens paracliniques
 - comptes rendus (consultations, examens, actes, hospitalisation...)
- **Données environnementales**
 - Exemples :
 - données climatiques (ex : Airparif)
 - réseaux sociaux (données de connexion, like, images)
 - données issues des moteurs de recherche (ex : Google Trend)
- **Données issues d'objets connectés (quantify self), m-Health**
 - Exemples :
 - glucomètre connecté
 - balances connectées
 - montres connectées
 - smartphones
- **Données collectées dans le cadre du SNDS (Système National des Données de Santé)**
 - le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui comporte toutes les données de remboursement de soins ambulatoires
 - les données des hôpitaux et autres établissements de santé (PMSI)
 - les données statistiques relatives aux causes de décès (CépiDC)
 - les données relatives au handicap

Modalités de la communication scientifique ; processus de publication d'un article scientifique ; revues prédatrices OIC-020-32-B

Les chercheurs communiquent et partagent leurs résultats au travers notamment de la publication d'articles scientifiques, dans des revues généralistes ou spécialisées. Le **processus de publication** passe par un comité de lecture. Le manuscrit soumis à l'éditeur pour publication par le chercheur est ainsi transmis pour avis à des pairs relecteurs (reviewers ou referees en anglais), spécialistes du domaine, qui vont évaluer la qualité de l'article (peer-reviewing : revue par les pairs). Le manuscrit peut alors être refusé, accepté en l'état ou accepté sous réserve de modifications plus ou moins importantes.

Les **revues prédatrices** sont une escroquerie qui propose directement aux chercheurs (via des sollicitations par message électronique) de publier leurs travaux rapidement, en accès libre, moyennant des frais de publication. Elles se présentent de prime abord comme sérieuses, mais ne présentent en réalité aucune garantie d'intégrité scientifique et publient les manuscrits sans aucune forme d'évaluation ni validation, dans un simple but de profit. Plus de 12 000 sont recensées dans le monde et amènent les chercheurs à être de plus en plus vigilants. Il n'y a néanmoins pas de définition consensuelle de la revue prédatrice, et certaines initiatives proposent des listes non exhaustives de revues scientifiques présumées prédatrices (comme la "Beall's List") ou non-prédatrices (comme celle de la Sorbonne Université).

Evaluation de l'apport décisionnel OIC-020-33-A

Propriétés extrinsèques du test : dépendent de la prévalence de la maladie dans la population étudiée.

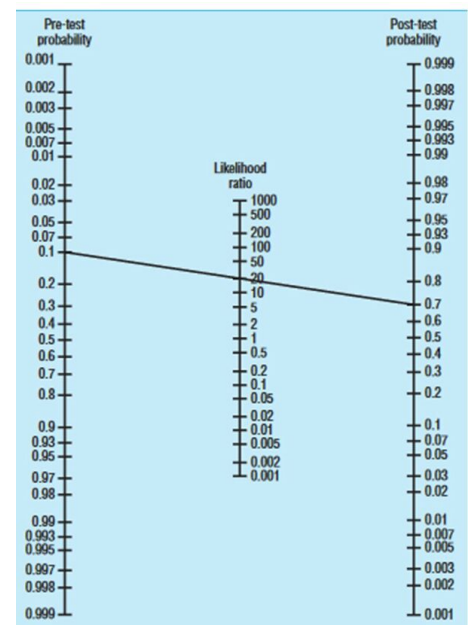
- Valeur prédictive positive (VPP) d'un test : probabilité d'être malade si le test est positif.
- Valeur prédictive négative (VPN) d'un test : probabilité d'être non-malade si le test est négatif.

Propriétés intrinsèques du test : ne dépendent pas de la prévalence de la maladie dans la population étudiée.

- Sensibilité d'un test (Se) : probabilité d'avoir un test positif si on est malade.
- Spécificité d'un test (Sp) : probabilité d'avoir un test négatif si on est non-malade.
- Rapport de vraisemblance positif (RVP) : rapport de la probabilité que le test soit positif chez un patient malade sur la probabilité que le test soit positif chez un patient sain
- Rapport de vraisemblance négatif (RVN) : rapport de la probabilité que le test soit négatif chez un patient malade sur la probabilité que le test soit négatif chez un patient sain

Évaluation de l'apport décisionnel

- Probabilité pré-test qu'un individu soit malade : formée à priori (implicitement à partir de l'impression subjective du médecin ou explicitement à partir de l'estimation de la prévalence de la maladie ou de modèles de prédiction cliniques).
- Probabilité post-test qu'un individu soit malade : probabilité révisée a posteriori, en fonction des résultats du test.
- Nomogramme de Fagan : indique graphiquement la probabilité post-test d'être malade à partir de la probabilité pré-test, du résultat du test et des rapports de vraisemblance correspondant à ce résultat (mode d'expression des performances intrinsèques du test, calculés à partir de sa sensibilité et sa spécificité).



Nomogramme de Fagan

