

Lexique

Les grands types d'étude 2 : les études analytiques

Grand types of studies 2: analytical studies

P. Duhaut ^{a,*}, L. Le Page ^a, D. Boutin ^b, J.P. Ducroix ^a

^a Service de médecine interne et RECIF-Amiens (réseau d'épidémiologie internationale francophone),
CHU Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex 01, France

^b Service de médecine interne, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 15 juin 2005 ; accepté le 23 novembre 2005

Disponible sur internet le 09 décembre 2005

Résumé

Purpose. – L'article aborde la hiérarchie des études analytiques, en partant des études d'observation pour arriver aux études expérimentales.

Actualités et points forts. – Les études cas-témoins, les plus fréquentes parmi les études analytiques, peuvent servir à générer ou à confirmer des hypothèses. Elles conviennent particulièrement pour les maladies rares. Les études de cohorte servent à confirmer des hypothèses préalablement testées et à mesurer l'amplitude d'un effet. La randomisation a pour but en principe d'éliminer les facteurs confondants, et la méta-analyse, de diminuer les biais de sélection et d'augmenter la puissance. Ces buts peuvent ne pas être atteints.

Perspectives et projets. – La puissance d'une étude, ou l'erreur bêta, sont des notions majeures à déterminer lors de la construction de l'étude avant tout début de réalisation.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Purpose. – This paper describes the hierarchy of analytical studies, from the observational studies to the experimental ones.

State of the art and main points. – Case-control studies, the most frequently performed among analytical studies, may generate or confirm hypotheses. They are of particular use for rare diseases. Cohort studies aim mainly at confirming hypotheses already tested, and at precisely quantifying the magnitude of effect. Randomisation aims at the elimination of confounding factors, and meta-analysis, at decreasing potential selection biases and increasing power. Those goals may not always be achieved.

Perspectives and projects. – The study power, or the beta error, are major factors to be determined when designing a study, before any attempt of realization.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Études cas témoins ; De cohorte ; Essais randomisés et méta-analyse

Keywords: Case control studies; Cohort studies; Randomized controlled trials, meta-analysis

Les études descriptives permettent de définir les nouveaux cas, d'établir les bases de la nosologie, de connaître les bases du diagnostic et du profil évolutif des maladies. Elles s'approchent des études analytiques par les études écologiques et po-

tentiellement par les études de prévalence, avec de nombreux biais cependant. Les études analytiques, elles, visent à mieux connaître les facteurs de risque ou l'étiologie, les facteurs pronostiques, et la thérapeutique des maladies. Ce faisant, elles peuvent également bouleverser la nosologie établie précédemment : une cause découverte peut démanteler un syndrome ou faire passer une maladie dite systémique dans, par exemple, le groupe des maladies infectieuses.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : duhaut.pierre@chu-amiens.fr (P. Duhaut).

1. Les études analytiques

1.1. Les études cas-témoins

Elles représentent la première étape dans les études analytiques, et ont pour but d'explorer les facteurs de risque d'une pathologie donnée sur la base d'hypothèses issues de l'observation clinique, de l'interrogatoire, de la biologie, d'analogies avec d'autres processus. Elles sont par essence de structure *rétrospective*, et relèvent d'une construction « arbitraire » : un groupe de cas définis sur des critères diagnostiques est isolé, et comparé à un groupe de témoins si possible représentatif de la population générale dont sont issus les cas. La prévalence dans le présent ou le passé des facteurs de risque supposés de la maladie est mesurée dans chaque groupe, *alors que la maladie est déjà survenue dans le groupe de cas*. Si cette prévalence est significativement augmentée dans le groupe de cas par rapport aux témoins, il est licite de penser que le facteur en question peut éventuellement jouer un rôle dans la survenue de la maladie (et inversement, si elle est significativement diminuée, un rôle protecteur). Le rôle de ce facteur est quantifié par l'*odds ratio*, qui sera défini plus tard.

Tout repose donc sur la comparaison du groupe de cas et de témoins, *artificiellement juxtaposés* : si nous savons en médecine diagnostiquer les cas, un moindre soin est souvent porté au choix des témoins, pourtant crucial : une différence d'exposition peut disparaître si les témoins, pour une raison ou pour une autre, sont trop proches des cas, ou être augmentée si les témoins sont trop éloignés des cas. Les biais potentiels sont nombreux dans les études cas témoins, et souvent liés aux témoins eux-mêmes.

Il existe une dimension d'archéologie dans une étude cas-témoins : les causes putatives de la maladie sont recherchées alors qu'elles appartiennent au passé, et n'ont le plus souvent pas été relevées au moment où elles étaient présentes. La maladie déclarée peut les avoir modifiées (par exemple, la douleur d'un infarctus peut faire augmenter la pression artérielle mesurée au moment de sa survenue, ou l'insuffisance cardiaque secondaire à l'infarctus peut l'abaisser : en outre, il est probable que la tension responsable de la survenue d'un infarctus ne soit pas celle mesurée au moment de l'infarctus, mais une résultante des chiffres tensionnels des années précédentes l'événement). *Outre le problème de la comparaison de deux groupes juxtaposés artificiellement, l'histoire de la maladie est reconstituée a posteriori à partir d'indices recueillis à distance de l'action effective des facteurs de risque.*

Cependant, contrairement aux études écologiques, toutes les mesures sont faites au niveau de l'individu, et non pas au niveau d'une population : les études cas-témoins gagnent ainsi en fiabilité. Elles permettent également d'explorer le rôle possible de facteurs de risque multiples, et d'effectuer un *screening* parmi différentes hypothèses.

Ce sont les seules études possibles pour la recherche des facteurs de risque dans les maladies rares, car un groupe de patients peut être constitué a posteriori, alors que d'attendre la survenue de la maladie dans la population générale peut être rédhibitoire.

1.2. Les études de cohorte

Elles aussi s'intéressent aux facteurs de risque des maladies, mais contrairement aux études cas-témoins, elles sont par essence prospectives et reproduisent la physiopathogénie normale du processus pathologique : un groupe de personnes saines représentatives de la population générale est rassemblé, la présence ou l'absence des facteurs de risque (ou d'exposition) est déterminée chez chacun, et ces personnes sont suivies au fil de temps avec mesure de l'incidence de la ou des maladies étudiées. *La séquence temporelle naturelle* est ainsi respectée : mesure du facteur de risque d'abord, et survenue de la maladie chez les personnes présentant ou non ce facteur de risque, ensuite. La quantification du risque associé à la présence du facteur causal est exprimée par le *risque relatif*. Seules les études de cohorte peuvent mesurer une incidence (nombre de nouveaux cas/unité de temps/nombre de personnes exposées ou non exposées).

Ces études de cohorte ne sont donc pas des études exploratoires. La durée de suivi nécessaire augmente avec la période de latence de la maladie : un anticoagulant circulant peut précéder la survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse d'une décennie ou plus... Les facteurs de risque doivent être établis au préalable par des études de structure plus légère, comme les études cas-témoins, de telle sorte qu'une étude de cohorte, véritable cathédrale des études cliniques, ne suive pas de fausse piste pendant de nombreuses années avant de s'effondrer. Par conséquent, l'étude de cohorte sert avant tout à mesurer l'ampleur du risque lié au facteur d'exposition déjà connu comme facteur favorisant auparavant.

Les études de cohorte conviennent à l'étude de maladies plutôt fréquentes : la taille de la population à suivre dans le cas de maladies rares peut être tellement importante qu'elle peut rendre l'étude impossible. Elles permettent aussi de définir les facteurs pronostiques d'une maladie, si l'on continue de suivre la cohorte de patients déclarés. Les facteurs pronostiques peuvent être différents, et parfois diamétralement opposés, aux facteurs de risque (exemple : les estrogènes sont un facteur de risque de cancer de l'endomètre, mais une fois le cancer déclaré, ils sont un facteur de bon pronostic).

Les études de cohorte permettent d'établir des courbes de survie, fondées non pas sur la survie réelle observée, mais sur une probabilité conditionnelle de survie à l'instant t pour les patients ayant survécu jusqu'à l'instant $t-1$.

Elles ne permettent pas à elles seules, d'évaluer l'efficacité d'une thérapeutique : les lupus traités par bolus d'Endoxan[®] sont aussi les plus graves, et un suivi de cohorte de patients lupiques pourrait faire apparaître que le pronostic des patients traités par cyclophosphamide est moins bon que celui des patients sous hydroxychloroquine seul...

1.3. Les essais randomisés

Forme particulière d'étude de cohorte, ils permettent de tester l'efficacité d'une prescription ou d'une thérapeutique. La randomisation vise justement à éliminer de la comparaison les biais divers pouvant influencer le pronostic, en les répartissant

de façon aléatoire dans chacun des bras comparés. Le dogme de la répartition aléatoire des biais dans chaque bras n'est pas toujours respecté en pratique : il peut se produire *que par hasard*, la répartition des facteurs pronostiques ne soit pas similaire dans les groupes comparés, et la publication de beaucoup d'études débute aujourd'hui par un tableau comparatif des facteurs pronostiques potentiels dans les différents groupes.

Un essai randomisé peut être *ouvert*, lorsque patient et médecin ont connaissance du traitement effectivement pris : patient et médecin sont alors susceptibles d'être influencés dans la description de l'efficacité de la thérapeutique. Il est difficile cependant, de comparer une thérapeutique médicale à un traitement chirurgical autrement que dans une structure d'essai ouverte. L'essai peut être réalisé en *simple insu*, lorsque le patient ne connaît pas la nature du traitement pris, mais que le médecin la connaît, ou en *double insu*, lorsque ni le patient, ni le médecin ne connaissent la nature du traitement pris. En *triple insu*, patient, médecin, et méthodologiste ou statisticien ignoreront le traitement effectivement pris, dont la nature ne sera levée qu'après expression des résultats dans chacun des groupes traités : un statisticien aussi peut être influencé dans le choix de ses

tests ou des ses procédures d'analyse... et de ce choix peut dépendre une significativité.

1.4. Les méta-analyses

Véritables « compilations » d'études déjà publiées et présentées ces dernières années comme le sommet de la pyramide méthodologique, elles sont censées diminuer les biais de recrutement de chaque essai ou étude, en intégrant un plus grand nombre de patients. De ce fait, elles s'approchent de la population totale de patients présentant une maladie donnée, ou traitée d'une façon donnée. Leur grande force consiste à *augmenter la puissance* de l'étude par l'augmentation de la taille d'échantillon analysée, et à mettre en évidence des effets marginaux non visibles sur des tailles d'échantillon plus réduites. En revanche, il est sans doute possible qu'elles mixent aussi les biais des études les composant, et l'on a pu voir des essais randomisés à grande échelle contredire les résultats de méta-analyses précédemment publiées sur le même sujet.

Le mois prochain : notion de puissance d'une étude, ou de l'erreur bêta. Outils d'estimation de la puissance.