

I. Définitions et notions fondamentales à maîtriser

Dans cette première partie, vous trouverez principalement des notions à bien comprendre avant de préparer l'épreuve de LCA.

1. Inférence, association, causalité

L'inférence est le processus mental qui conduit à tirer une conclusion à partir d'une observation. Elle fait nécessairement appel à l'interprétation. Par exemple, si en arrivant chez vous une ambulance est arrêtée devant votre immeuble, il est peu probable que vous en restiez à ce constat. Vous concluez qu'il est arrivé un problème médical à un des résidents de votre immeuble. Dans les essais cliniques, l'inférence est souvent le fait de tirer une conclusion d'une série d'observations aléatoires.

Il y a plusieurs façons de conclure :

- Soit l'observation n'a rien apporté et aucune conclusion ne peut être faite.
- Soit on observe qu'un phénomène est associé à un autre. Par exemple, le tabagisme est associé au cancer du poumon.

Néanmoins l'association entre deux phénomènes, n'est pas équivalente à dire que l'un des phénomènes est responsable de l'autre. Entre d'autres termes, **l'association est différente de la causalité.**

Dans notre exemple, on a pu montrer que le tabac était associé au cancer du poumon et l'ensemble des données épidémiologiques, physiopathologiques, les modèles animaux ont conduits à conclure que le tabac pouvait être la cause du cancer du poumon.

Il est aussi possible de montrer que le tabac est associé au cancer du foie. Mais il n'en est pas la cause. En effet, de nombreux grands fumeurs sont aussi des grands buveurs d'alcool.

Dans une conclusion, **ne confondez donc pas l'utilisation des verbes « associer » et « causer »**, cela risque d'irriter le correcteur ! Exemple : l'expérimentateur observe qu'alors que son fils grandit, le ficus de son salon grandit. Il peut conclure que la croissance de son fils est associée au à la croissance du ficus. Mais il serait faux de dire : « la croissance de mon fils cause la croissance du ficus » !

2. Notion de biais

Un biais est une erreur qui engendre des résultats erronés. Le biais peut être lié à une erreur de conception du projet de recherche et donc à sa méthodologie. Il peut aussi être dû à une erreur d'interprétation au moment de l'analyse des résultats de la recherche.

3. Événement, indépendance, interaction

En probabilité, un **événement** est par exemple « tirer un roi dans un jeu de 32 cartes ». En médecine, on peut définir des événements cliniques : « être hospitalisé, avoir une complication, avoir une HbA1c < 6,5%, décéder... ». L'événement doit être très clairement défini pour savoir s'il a vraiment eu lieu.

On dit que deux événements sont **indépendants** si la survenue de l'un n'a pas d'incidence sur la survenue de l'autre.

On dit au contraire qu'il y a **interaction**, si la survenue d'un événement est dépendante d'un autre. Ceci survient par exemple quand l'efficacité d'un traitement est influencée par un autre.

4. Exposition, facteur de risque / marqueur de risque, facteur pronostique

L'**exposition** est un évènement où un sujet considéré est confronté à un facteur donné. L'exposition doit être clairement définie. Par exemple, ce n'est pas la même chose d'être exposé au tabac si on considère les expositions « avoir fumé 1 paquet de cigarettes par jour pendant 10 ans » ou « avoir déjà été fumeur passif dans un restaurant ». On peut aussi dire dans un essai où les patients reçoivent un nouveau médicament qu'ils sont exposés à ce traitement : dans ce cas c'est l'expérimentateur qui contrôle l'exposition.

On dit qu'un facteur d'exposition est un **facteur de risque** d'une maladie quand on a réussi à démontrer le lien de causalité qui le lie à la maladie.

On dit qu'un facteur d'exposition est un **marqueur de risque** quand il est seulement associé au fait d'avoir une maladie. Par exemple, l'hypertriglycéridémie n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire, en revanche il est fréquemment associé au diabète de type 2. C'est donc un marqueur du risque.

On dit qu'un facteur d'exposition est un **facteur pronostique** quand on s'intéresse à une maladie évolutive et qu'on évalue la possibilité que survienne une complication. C'est en fait un facteur de risque d'avoir une complication. Un facteur de risque est défini pour une maladie, un facteur pronostique pour une complication secondaire à une maladie donnée.

5. Notion de test

En médecine, un test peut être clinique ou paraclinique, à visée diagnostique ou de dépistage. Etudier la validité d'un test correspond à s'assurer que son utilisation pourra être réalisable en pratique clinique et fiable.

Il ne faut pas confondre ces tests avec ce que l'on appelle « tests statistiques », qui correspondent aux modalités mathématiques d'analyse des résultats du protocole.

6. Maladies, complications

Dans toute recherche biomédicale, il est très important de définir précisément une maladie avec des critères diagnostiques adéquats. En effet, si ceux-ci sont trop vagues, on risque de traiter à tort des sujets non malades ou de mal évaluer le nombre de sujets malades dans une population.

Une complication est un évènement qui survient après le développement d'une maladie. Sa définition doit être tout aussi précise.

7. Population étudiée, échantillon, population-cible, groupes

Quand on réalise une recherche biomédicale, il est essentiel de se demander à qui pourrait s'appliquer les résultats de la recherche, c'est-à-dire la **population-cible**, mais aussi qui va vraiment pouvoir participer à la recherche, ou **population étudiée**. Quand on choisit un nombre limité d'individus de la population cible pour former la population cible, on parle d'**échantillonnage**.

Par exemple, si je souhaite tester l'efficacité d'un nouvel antidiabétique oral, il est clair que la population-cible sera celle des diabétiques de type 2. Néanmoins, en général, on ne souhaite pas inclure dans les essais thérapeutiques des patients avec trop de comorbidités ou de conditions particulières (grossesse, sujets très âgés...). La population qui sera effectivement étudiée sera différente de la population-cible.

Au sein des études biomédicales, il est fréquent d'assigner les sujets issus de l'échantillonnage à différents **groupes**. Les groupes sont des ensembles de patients dont les caractéristiques peuvent être différentes ou dont le devenir peut être différent : gravité différente, traitement reçu différent, suivi différent...

8. Expérimentateur, investigateur coordonnateur, investigateurs, protocole

L'expérimentateur est la personne qui pose une question, met en place le projet de recherche pour y répondre, et analyse les observations. L'expérimentateur est souvent l'investigateur coordonnateur, c'est-à-dire celui qui dirige les recherches.

Les investigateurs sont les médecins qui incluent des patients dans le projet de recherche. Le **protocole** de la recherche est un document très important : il est écrit avant que la recherche ne commence pour répondre à une ou des questions donnée(s). Son contenu doit être très strict.

Tout protocole doit absolument préciser :

- Introduction : Quelle est la question posée ? Pourquoi la question posée est recevable sur le plan scientifique ?
- Méthode expérimentale :
 - Population cible : **critères d'inclusion** (patients qui peuvent participer), **d'exclusion** (patients qui ne peuvent pas participer)
 - **Critère d'évaluation principal** et critères d'évaluation secondaires
 - « **Schéma** » de l'étude avec la méthode d'assignement aux différents groupes
 - **Hypothèses** testées avec le calcul du nombre de sujets nécessaires
 - **Analyse statistique** prévue pour le critère principal et les critères secondaires
- Déroulement du protocole : modalités d'administration d'un médicament par exemple, fréquence et nature du suivi des sujets (imagerie, biologie, consultations...)
- Aspects réglementaires et éthiques : procédure d'information des sujets...

D'autres données doivent figurer dans le protocole selon le type d'étude qui sera réalisé. Ces points seront abordés plus loin. Le **protocole est un document où l'ensemble des informations nécessaires à la réalisation de la recherche doivent être précisées a priori.**

II. De quel type d'essai s'agit-il ? Comment faire la différence entre les différents types d'essais ?

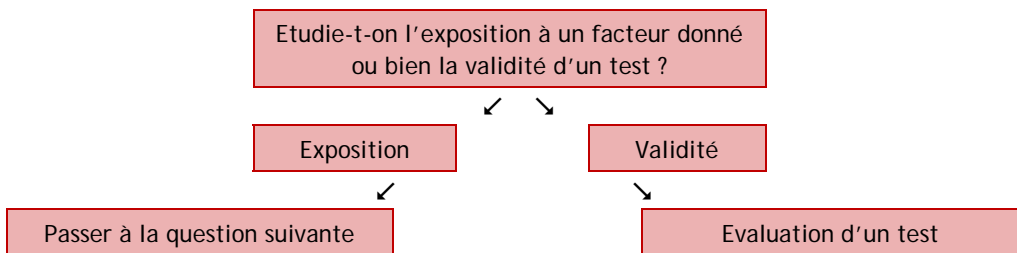
C'est la première question à se poser quand on lit un article de recherche biomédicale. Sans la connaissance du type de l'essai, il est impossible de déterminer si les résultats sont pertinents ou non, et utilisables en pratique.

Pour déterminer le type d'essai clinique dont il s'agit dans l'article, nous vous proposons d'adopter la démarche suivante : on se pose des questions à réponse fermée en cascade et on détermine ainsi la nature de l'essai de proche en proche. Suivez les questions sur les schémas suivants pour déterminer le type d'essai. A chaque étape, la réponse à la question doit vous donner un mot clé qui définit l'essai.

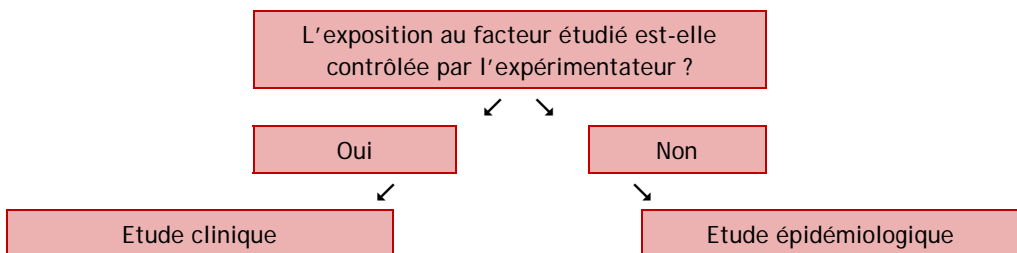
Etudie-t-on l'exposition à un facteur donné ou bien la validité d'un test ?

Cette question peut paraître simple mais attention aux pièges : l'expérimentateur peut chercher à montrer l'apport clinique d'un test, en particulier pour un dépistage. Il s'agit alors d'exposer une population au test puis de mesurer l'impact de ce test sur la survenue d'une maladie ou son pronostic.

S'il reste un doute, on peut regarder les résultats : si les valeurs mesurées et calculées sont la sensibilité, spécificité ou des valeurs prédictives alors on est sûr qu'il s'agit de l'évaluation d'un test (voir partie de cours correspondante).



Est-ce que l'exposition au facteur étudié est contrôlée par l'expérimentateur ?



1. Etudes cliniques

Dans la suite, à chaque fois que l'on répond non à une question, on passe à la question suivante. Ensuite, le type d'essai devra être qualifié avec les mots clés de la partie : « mots clés à utiliser pour décrire la méthodologie ».

- L'objet de l'article est-il de déterminer si un médicament ou une stratégie thérapeutique est meilleur(e) qu'un(e) autre dans une maladie donnée ? Oui : **essai de supériorité**.
 - S'agit-il de la première administration du produit à l'homme ? **Phase I**, on étudie la tolérance et l'efficacité dans un petit groupe de patients ou de sujets sains.

Remarque : la phase 0 peut précéder la phase 1. C'est la première administration à l'homme à des microdoses qui permettent d'étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique sans étudier l'efficacité ou la tolérance.

- S'agit-il de déterminer la dose adéquate à administrer pour avoir un effet et minimiser les effets secondaires ? **Phase II.**
- S'agit-il de déterminer si le traitement est plus efficace qu'un autre ? **Phase III** appelée aussi « essai pivot » puisque cherchant à montrer l'efficacité dans un essai de grande envergure avec de nombreux patients.

Remarque : les essais de phase I et II ne sont pas toujours des essais de supériorité puisque l'objectif principal est souvent respectivement de s'assurer de la tolérance et de rechercher la dose adéquate pour la pratique clinique. En revanche; l'efficacité peut être un objectif secondaire de l'essai.

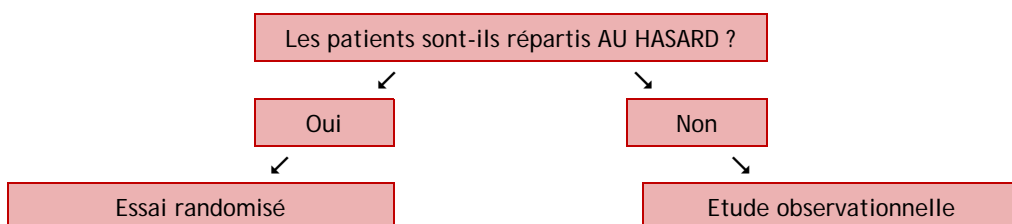
- S'agit-il de déterminer si le traitement est au moins aussi efficace qu'un autre ou équivalent à un autre ? Oui : **essai de non-infériorité** ou « d'équivalence ».

Cas particuliers d'essais qui ne sont pas explicitement au programme de l'ECN :

- L'essai a-t-il pour but de montrer que le nouveau traitement a les mêmes paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qu'un autre ? Oui : **essai de bioéquivalence.**
- L'essai a-t-il pour but d'évaluer la survenue d'évènements cliniques chez les patients alors que le traitement considéré a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication ? Oui : **essai ou étude de phase IV.**
- S'agit de déterminer si l'administration d'un médicament ou la réalisation d'une stratégie thérapeutique pour une maladie donnée est possible en pratique clinique ? Oui : **essai de faisabilité.**
- L'étude a-t-elle pour but de mettre à disposition un traitement qui a montré son efficacité mais n'a pas encore d'autorisation ? Oui : **essai compassionnel.**

Mots clés à utiliser pour définir la méthodologie employée dans les études cliniques :

1.1. Est-ce que les patients sont répartis au hasard entre les groupes ?



Etude observationnelle : l'expérimentateur ou le patient lui-même choisit le groupe dans lequel le patient est assigné.

Essai randomisé : les patients sont répartis au hasard entre les groupes par tirage au sort.

1.2. Utilise-t-on un groupe contrôle : placebo ou traitement de référence ?

Essai non contrôlé : il s'agit d'un essai clinique sans comparaison directe avec un groupe d'individus de référence. Il en résulte une surévaluation de l'effet car les patients sélectionnés par l'expérimentateur présenteront un profil favorable de réponse au traitement étudié.

Essai comparatif ou contrôlé : le groupe qui reçoit le nouveau traitement est comparé à un groupe contrôle (témoin) ou de référence.

Groupes parallèles : il s'agit d'essais cliniques où le traitement étudié est comparé à un traitement contrôle avec des patients répartis au hasard entre deux groupes qui reçoivent les traitements et sont suivis en même temps. On parle aussi de « bras parallèles ».

Essais séquentiels : les patients ne constituent qu'un groupe et reçoivent un premier traitement puis un deuxième. Ce sont des essais à faible niveau de preuve puisqu'en ouvert et sans aveugle.

Cross over : les patients sont répartis en deux groupes et reçoivent séquentiellement le traitement A puis B ou B puis A. Ils sont randomisés sur l'ordre des traitements reçus.

Wash out : C'est une période où les sujets ne reçoivent plus les traitements à l'étude (traitement étudié ou de référence) pour en faire disparaître les effets. Lorsque le wash out a lieu avant toute prise de traitement, on parle aussi de « run in ».

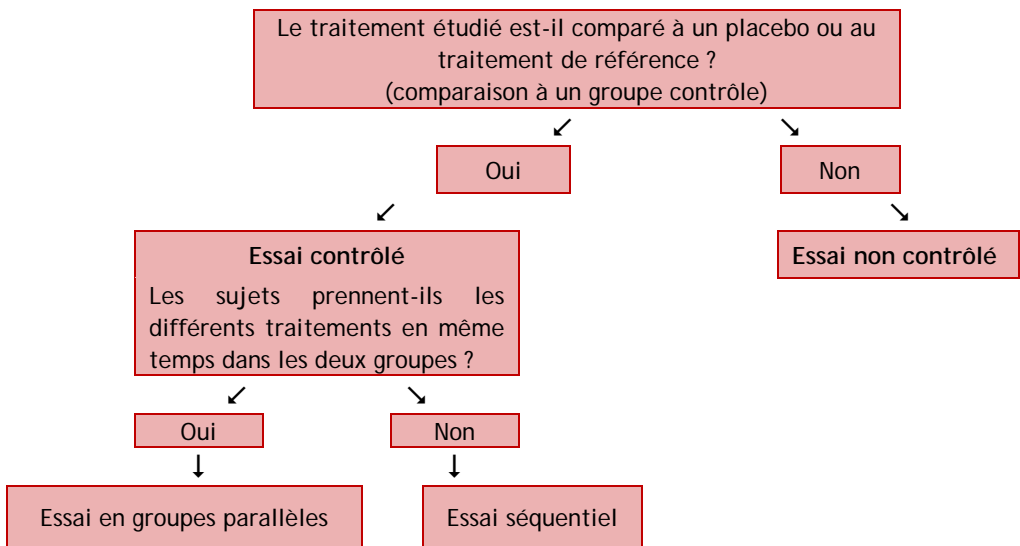


Schéma comparant les études en groupes parallèles et les essais séquentiels

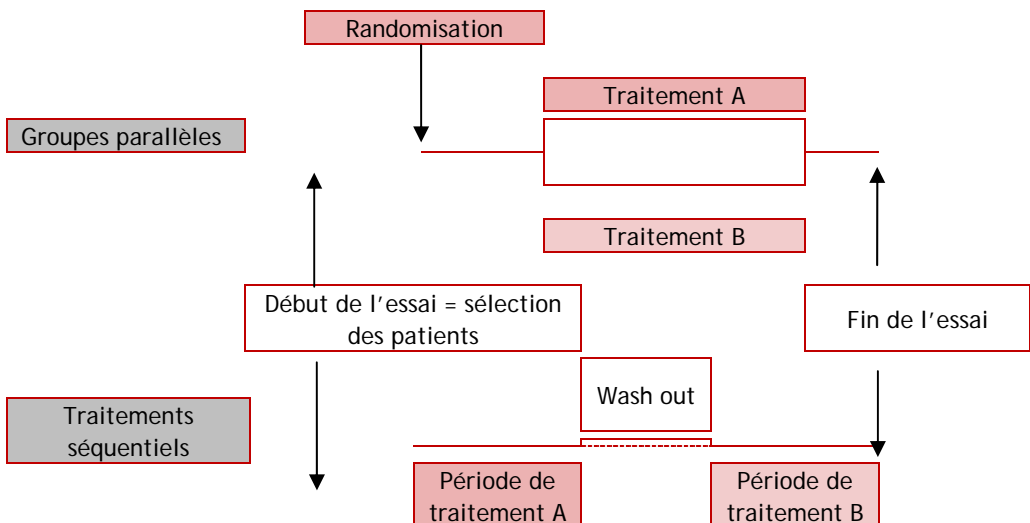
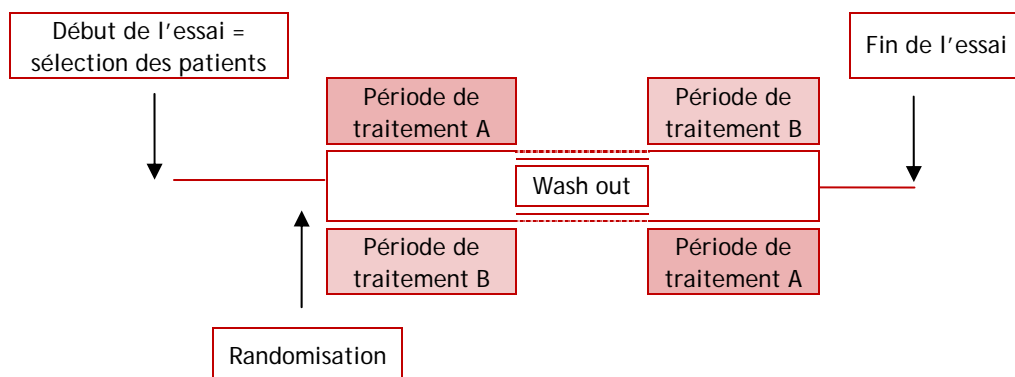
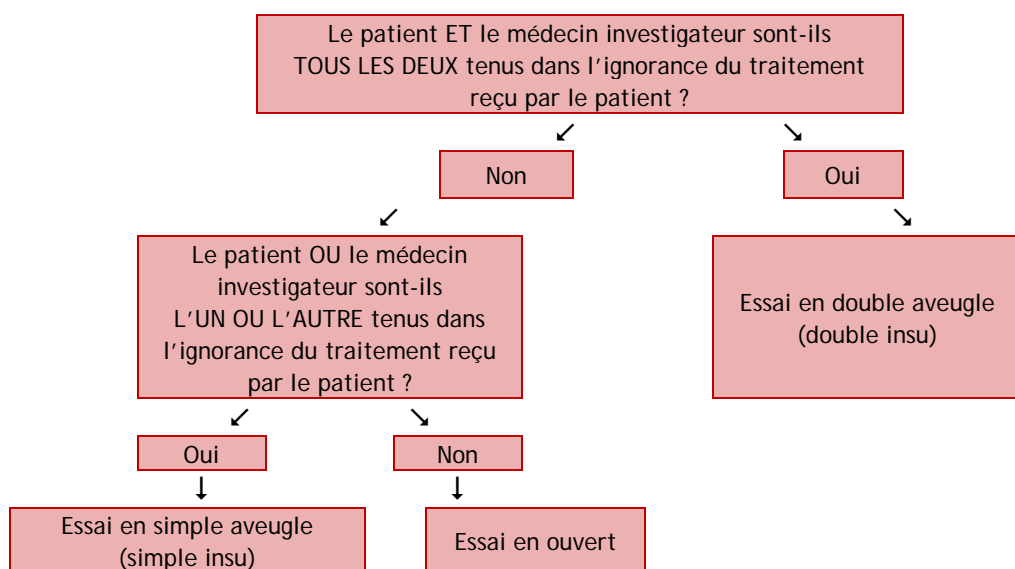


Schéma explicatif de la notion de cross-over



1.3. Est-ce que les patients et les investigateurs sont tenus dans l'ignorance du traitement reçu par le patient ?



Etude **ouverte** : c'est un essai où le patient et l'investigateur savent quel est le traitement reçu par le patient.

Essai en **simple aveugle** (simple insu) : c'est un essai où seulement un des deux protagonistes - le médecin ou le patient - ne sait pas quel est le traitement reçu.

Essai en **double aveugle** (double insu) : le patient et l'investigateur sont tenus dans l'ignorance du traitement reçu par le patient.

Remarque : essai en **triple aveugle** (triple insu) : il s'agit d'un essai en double aveugle avec en plus une évaluation en aveugle du critère principal par un tiers. C'est souvent le cas en cancérologie pour juger de la progression tumorale, le tiers est alors un radiologue tenu dans l'ignorance des traitements reçus qui évalue la stabilité, la régression ou la progression d'une tumeur.

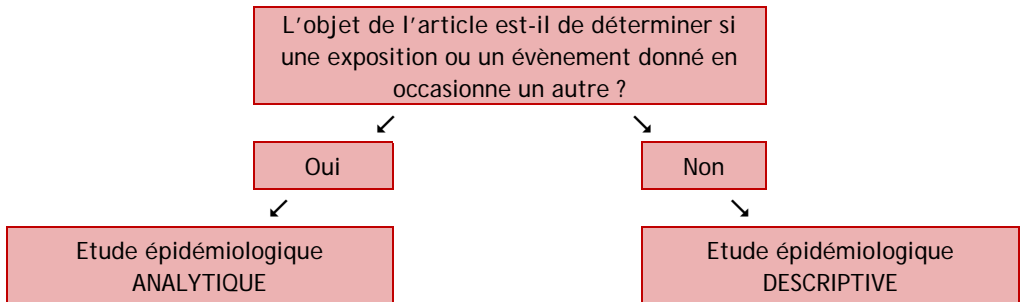
1.4. L'essai a-t-il lieu dans plusieurs centres ?

Monocentrique : un seul centre.

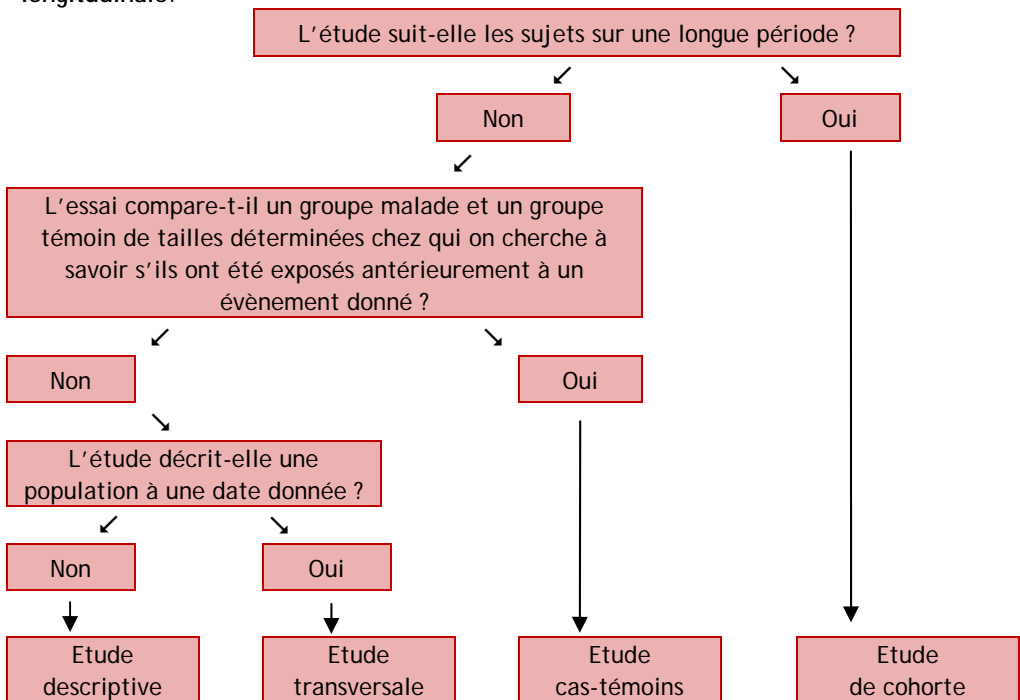
Multicentrique : plusieurs centres qui peuvent être nationaux ou internationaux.

2. Etudes épidémiologiques

L'objet de l'article est-il de déterminer si une exposition ou un évènement donné en occasionne un autre ? Oui : étude épidémiologique analytique.



L'essai suit-il les sujets sur une longue période ? Oui : étude de cohorte = étude longitudinale.



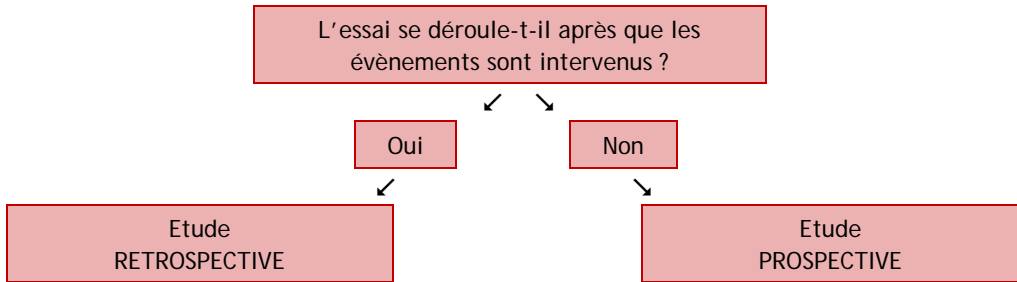
L'essai compare-t-il un groupe malade et un groupe témoin de tailles déterminées chez qui on cherche à savoir s'ils ont été exposés antérieurement à un évènement ? Oui : étude cas-témoins.

L'essai se déroule-t-il à une date précise où sont collectées les données ? Oui : étude transversale.

L'objet de l'article est-il de fournir des mesures de l'état de santé d'une population sans chercher de déterminant particulier ? Oui : étude épidémiologique descriptive.

☐ Mots clés servant à définir les études épidémiologiques :

L'essai se déroule-t-il après que les évènements étudiés sont intervenus ? Oui = étude rétrospective, Non = étude prospective.



L'objectif de l'étude est-il d'évaluer la survenue de complications après que la maladie ait été contractée ? Oui : **étude pronostique** (l'étude pronostique est en fait une forme particulière d'étude de cohorte, voir le chapitre correspondant).

3. Evaluation d'un test paraclinique

Pour qu'il s'agisse d'un tel essai, il faut vérifier les points suivants :

- L'objet de l'article est-il de comparer un test de dépistage ou de diagnostic à un test de référence ?
- L'objet de l'étude est-il de déterminer la spécificité, la sensibilité, les valeurs prédictives d'un test ou le seuil à retenir pour maximiser ces valeurs ? (voir les chapitres correspondants)

4. Autres types d'études existantes

L'objet de l'essai est-il de comparer les résultats de différents essais entre eux ? Oui : **méta-analyse** (hors programme).