

IMPORTANCE DE LA MÉTHODOLOGIE EN RECHERCHE CLINIQUE

Francis Guillemin

CIC-EC Inserm

Epidémiologie et évaluation cliniques

CHU de Nancy



Quelles méthodes pour quelles questions ?

- Les questions que l'on se pose en recherche clinique
 - De quoi *ou* comment souffre le patient ?
 - A quoi est due sa maladie ?
 - Comment la traiter efficacement ?
 - Comment va-t-elle évoluer ?

Quelles méthodes pour quelles questions ?

- Les professionnels de santé peuvent les poser et tenter d'y répondre dans leurs champs respectifs
- Les méthodes pourront être adaptées aux approches disciplinaires
 - Pharmacologie, génétique, physiologie
 - Épidémiologie
 - Sociologie, psychologie
 - ...

Des réponses simples *en apparence*

- Mesurer : outils, examen

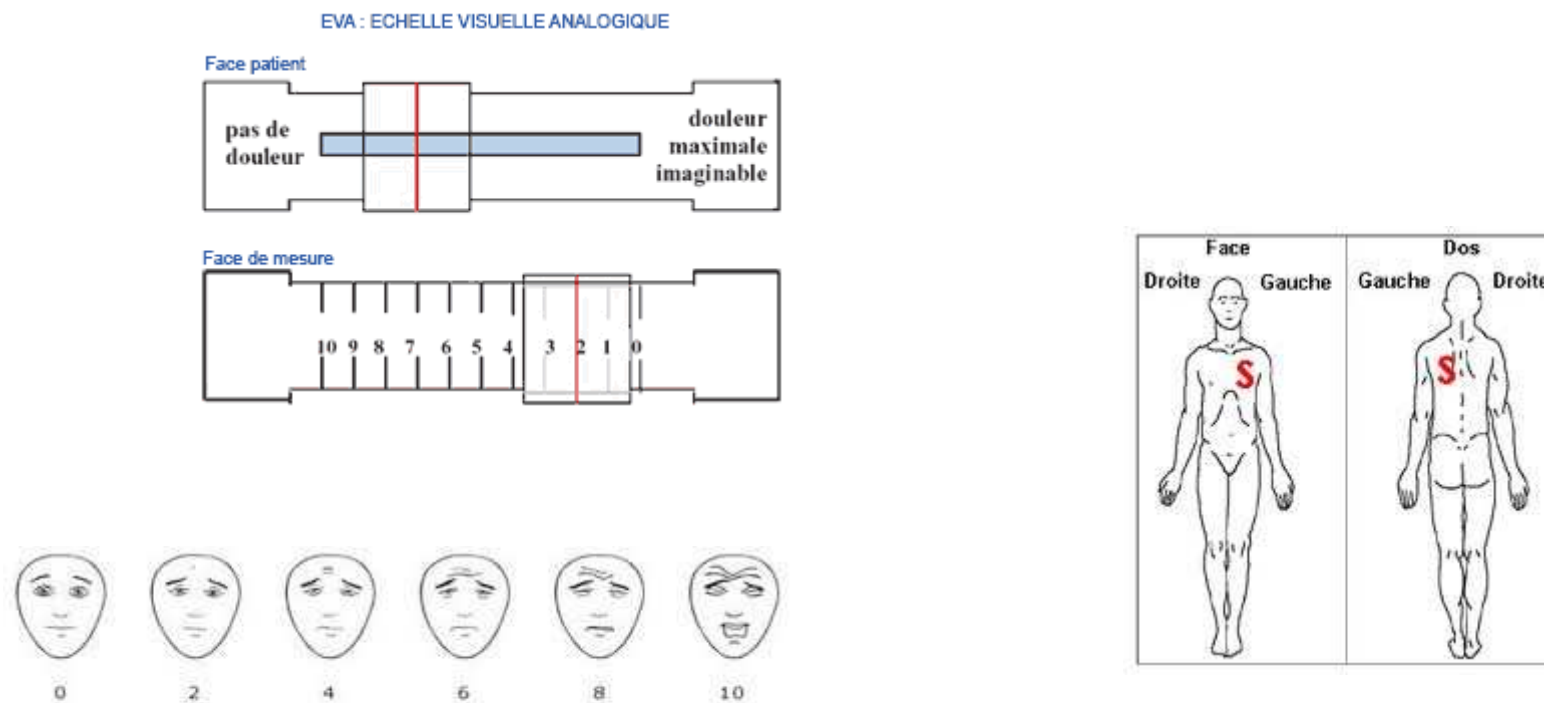


Fig. 1. — Les 6 vignettes des situations douleurs présentées aux deux groupes de sujets

Des réponses simples *en apparence*

- Interroger : enquête
- Syndrome de stress alimentaire = changement de comportement alimentaire lié aux risques et au bénéfices des aliments

Composantes de l'échelle de stress alimentaire

ALIMENTS À RISQUE

Vous est-il déjà arrivé de ne pas acheter ou de ne pas manger un produit alimentaire?

- 1 Le bœuf ou le veau par crainte de la maladie de la vache folle.
- 2 Le poulet par crainte de la grippe aviaire.
- 3 Le poisson par crainte des pesticides ou des métaux lourds qu'il pourrait contenir.
- 4 Les fruits ou les légumes par crainte des pesticides qu'ils pourraient contenir.
- 5 Les produits alimentaires par crainte des gras hydrogénés ou gras trans qu'ils pourraient contenir.
- 6 Les produits alimentaires pour leur trop grande teneur en sucre.
- 7 Les produits alimentaires pour leur trop grande teneur en sel.
- 8 Les produits alimentaires pour leur trop grande teneur en cholestérol.
- 9 La viande par crainte des antibiotiques ou des hormones qu'elle pourrait contenir.
- 10 Les produits alimentaires pour les OGM (organismes génétiquement modifiés) qu'ils pourraient contenir.

ALIMENTS BÉNÉFIQUES

Vous est-il déjà arrivé d'acheter ou de manger un produit alimentaire...

- 1 ... parce qu'il contenait des oméga-3?



- 2 ... parce qu'il contenait des fibres alimentaires?

- 3 ... parce qu'il était biologique?

- 4 ... parce qu'il contenait du calcium?

- 5 ... parce qu'il était réduit ou sans gras?

- 6 ... parce qu'il contenait des probiotiques?

- 7 ... parce qu'il contenait de la vitamine C?



- 8 ... parce qu'il était réduit en sucre ou sans sucre ajouté?

- 9 ... parce qu'il contenait des antioxydants?

- 10 ... parce qu'il contenait du potassium?



Des réponses simples *en apparence*

- Tester le nouveau traitement : avant-après



Base des décisions cliniques	Marqueur	Dispositif de mesure	Unité de mesure
<i>Preuve</i>	<i>Essai contrôlé randomisé</i>	<i>Méta-analyse</i>	<i>Rapport de risques</i>

Des réponses simples *en apparence*

- Prévoir l'évolution :
 - Expérience
 - ou ...

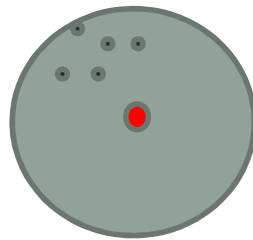


Méthodologie de recherche

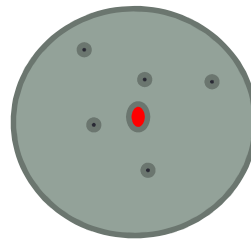
- Apporter des informations scientifiques avec un niveau de preuve suffisant selon les contraintes de l'expérience
- Pas de méthodologie universelle
- La méthode doit être adaptée à la question de recherche
- Méthode
 - Design de l'étude : architecture, choix des individus /échantillon
 - Mesures pertinentes
 - Analyse statistique appropriée

Diagnostic = mesurer

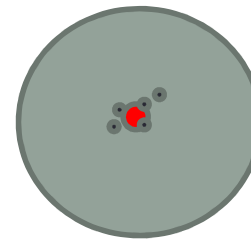
- Fiabilité des méthodes et des outils de mesure
- Erreurs de mesure :
 - Exactitude (justesse)
 - Précision (variabilité)



*inexacte
(biaisée)
précise*



*exacte
imprécise*



*exacte
précise*

Diagnostic = mesurer

- Fiabilité des méthodes et des outils de mesure
- Erreurs de mesure :
 - Faux positifs = proportion de non malades que le test trouve positifs
 - Faux négatifs = proportion de malades que le test trouve négatifs

Valeur informationnelle d'un test

- Design : cas-témoin ou cohorte
- Echantillon
- Indicateurs
 - Recherche : Sensibilité (Se), Spécificité (Sp)
 - Pratique : valeur prédictive positive (VPP), négative (VPN) varient selon la prévalence du phénomène en population

Ex : dépistage des thromboses veineuses profondes par dosage des D-dimères et de la protéine S

Table 5. Results of receiver operating curve analysis of D-dimer and protein S plasma concentrations for the diagnosis of portal vein thrombosis in Chinese patients with liver cirrhosis, stratified according to Child–Pugh liver function classification.²⁶

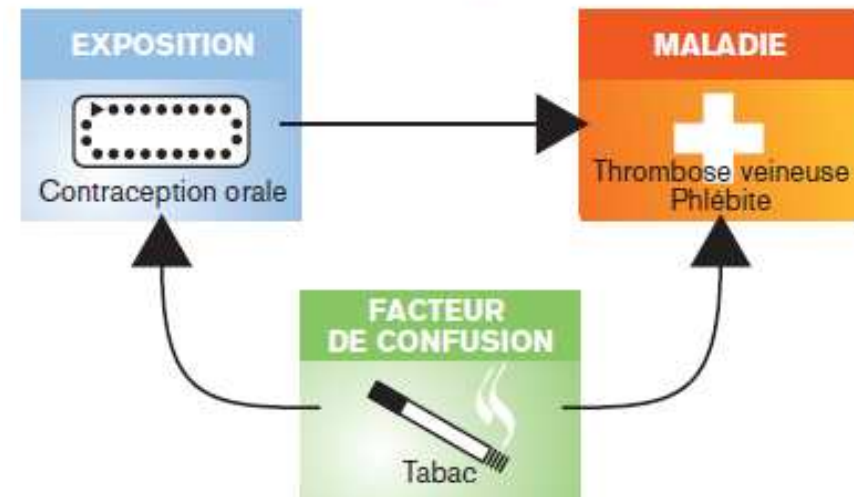
Parameter	Child–Pugh classification				
	A n = 32	B n = 89	C n = 67	A + B + C n = 188	A + B + C n = 188
D-dimer					
Cut-off value, mg/l	>0.56	>1.18	>0.77	>0.92	>0.24
Sensitivity, %	71.4	50.0	94.4	62.7	100.0
Specificity, %	84.0	92.1	46.9	75.9	30.7
PPV, %	55.6	72.2	39.5	42.9	16.1
NPV, %	91.3	81.7	95.8	84.6	100.0
AUC	0.809	0.737	0.691	0.782	0.000
Protein S					
Cut-off value, mg/l	<17.39	<19.20	–	<16.36	<25.73
Sensitivity, %	85.7	76.9	–	60.8	100.0
Specificity, %	72.0	47.6	–	67.2	28.7
PPV, %	46.2	37.7	–	40.8	7.3
NPV, %	94.7	83.3	–	82.1	100.0
AUC	0.811	0.645	–	0.668	0.000

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Facteurs de risque

- Déclaratif
- Preuve de l'imputation
- Facteur masqué par un autre

Un exemple de facteur de confusion dans le cas de la contraception orale



Le recours à une contraception orale est plus fréquent chez les fumeuses. Le fait de fumer augmente le risque de thrombose veineuse. Il est dès lors difficile de savoir si l'augmentation du risque de thrombose chez les utilisatrices d'une contraception orale n'est pas liée en totalité ou en partie au tabac : on dit que le tabac est le facteur de confusion dans cette relation.

Facteurs de risque

- Identifier les facteurs qui augmentent le risque (pas de risque 0)
- Identification comparative
- Designs possibles
 - cas-témoin
 - cohortes

Étude de cohorte (le plus souvent prospective)



N-E : Sujets non exposés E : Sujets exposés

■ Individus présentant l'événement de santé ■ Individus indemnes de l'événement de santé

Étude cas-témoins (toujours rétrospective)



■ Cas ■ Témoins

Efficacité d'un traitement

- Etude avant-après le traitement ou l'intervention
- Bénéfice supplémentaire
 - Histoire naturelle de la maladie
 - Hétérogénéité des patients
- Réponse au traitement

Efficacité du traitement : essai d'intervention

- Toute intervention médicale ou paramédicale
- Design (et variantes)
- **Exemple** : Semelle ou orthèse pour le traitement de l'arthrose du compartiment interne du genou



Fig. 2 An image of a left foot shows the leather sole and a laterally wedged cork elevation of 10 mm (6° wedge).



Fig. 3 An image of a left knee shows the MOS Genu® knee brace.

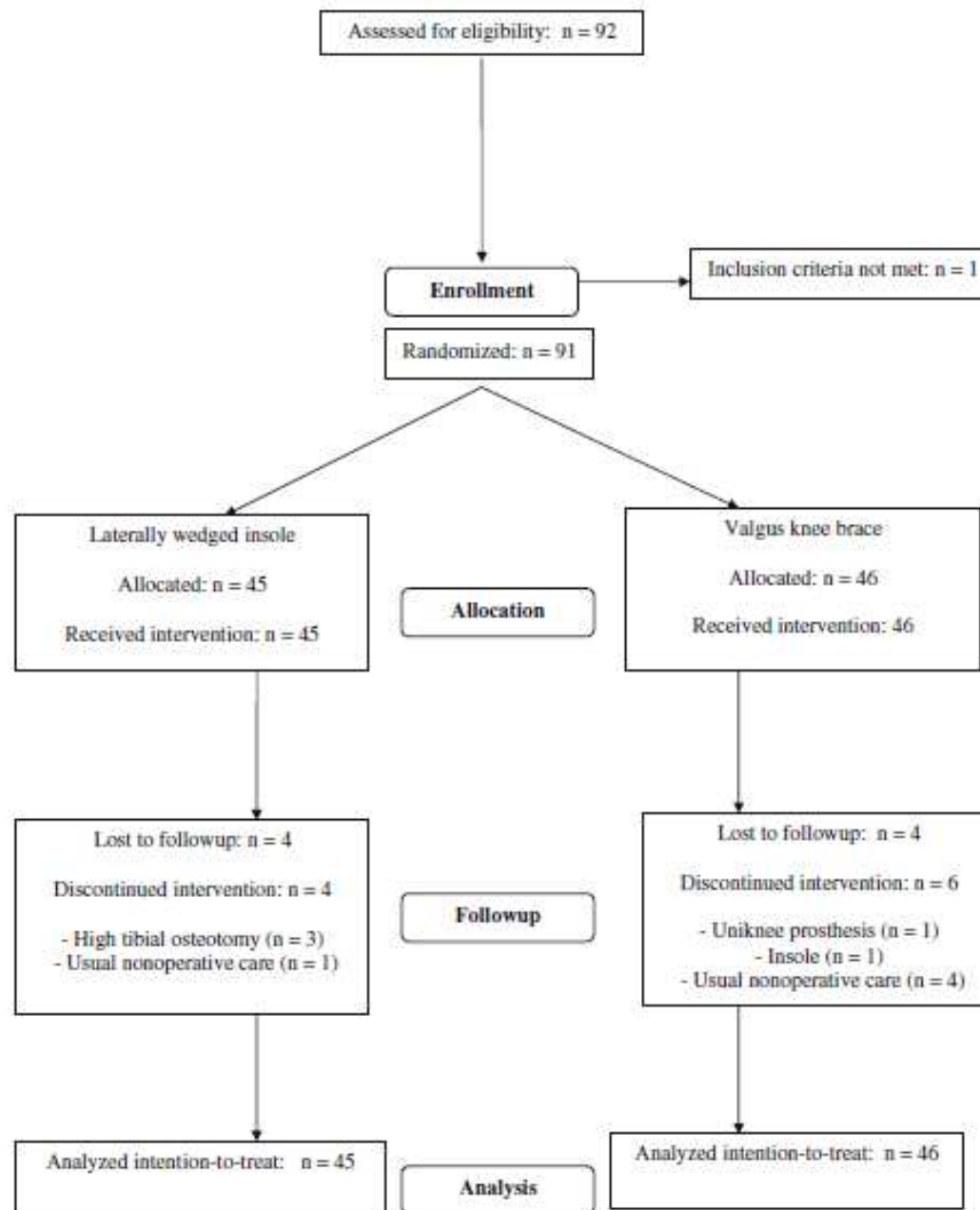


Table 2. Primary and secondary outcomes changes compared with baseline

Outcome	Insole group (n = 45) ^{*†}	Brace group (n = 46) ^{*†}	Difference between groups [‡]	Effect size
Pain severity (VAS, 0–10)	−0.9 (2.4)	−1.0 (2.2)	0.06 (−1.05, 0.93)	0.03
Function (WOMAC, 0–100)	4.2 (16.9)	4.0 (18.9)	0.15 (−7.95, 7.65)	0.008
HKA angle (°)	0 (0.9)	−0.3 (1.0)	−0.22 (−0.68, −0.25)	0.22

* Values are expressed as means, with SDs in parentheses; [†]four patients were lost to followup; [‡]values are expressed as means, with 95% confidence intervals in parentheses, and are corrected for gender and use of pain medication at baseline and followup; VAS = visual analog scale; HKA = hip-knee-ankle angle.

Prévoir l'évolution : études de cohorte

- Rationnel des études observationnelles : certains facteurs (comportement, intervention, traitement de routine) ne sont pas ou ne peuvent pas être contrôlé / tirés au sort
- Design (cf précédent)
- Exemple appliqué aux soins

Prévoir l'évolution

- Facteurs de l'évolution : méthode comparative
- Design :
 - Cohorte
 - Cas-témoin
- Facteur masqué par un autre

Prédire la survenue d'ulcères de pression chez les patients hospitalisés

- Etude de cohorte prospective (durée de l'hospitalisation)
- 34 238 hospitalisés en un an ; 625 cas (1,8%)

Table 5 Predictors of pressure ulcers in hospitalised patients

Variable	Odds ratio (95 % CI)	Regression coefficient (SD)	p-value	Point value (derived risk assessment scale)
Limited mobility/activity	4.42 (3.50–5.59)	0.74 (0.060)	< 0.0001	7
Presence of a malignant tumour	1.48 (1.20–1.83)	0.20 (0.053)	0.0002	2
Presence of pain	1.43 (1.16–1.75)	0.18 (0.053)	0.0007	2
Insufficient hydration	1.24 (0.99–1.56)	0.11 (0.058)	0.0610	1
Insufficient nutrition	1.61 (1.20–2.17)	0.24 (0.075)	0.0015	2
Application of drugs with a strong sedative effect	1.61 (1.23–2.12)	0.24 (0.070)	0.0006	2
Inhibited sense of pain	1.29 (1.00–1.66)	0.13 (0.064)	0.0497	1
Arterial obstructive disease of abdominal and pelvic arteries	1.80 (1.05–3.08)	0.29 (0.137)	0.0321	3
Skin problems in areas at risk for pressure ulcer	4.699 (3.61–6.12)	0.77 (0.067)	< 0.0001	7
Previous occurrence of a pressure ulcer	13.51 (10.32–17.68)	1.30 (0.069)	< 0.0001	12
General skin problems	1.34 (1.06–1.70)	0.15 (0.061)	0.0163	1
Friction/shearing forces	1.72 (1.33–2.22)	0.27 (0.065)	< 0.0001	3

Recommandations pour les publications

- STARD précision diagnostique
- STROBE études observationnelles (risque et pronostique)
- CONSORT essais comparatifs randomisés
- TREND essais comparatifs non randomisés
- COREQ recherche qualitative
- PRISMA revues systématiques des études quantitatives
- ENTREQ revues systématiques de recherches qualitatives

www.equator-network.org

STARD checklist for reporting of studies of diagnostic accuracy

Section and Topic	Item #		On page #
TITLE/ABSTRACT/ KEYWORDS	1	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity').	
INTRODUCTION	2	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.	
METHODS			
Participants	3	The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where data were collected.	
	4	Participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?	
	5	Participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in item 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.	
	6	Data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	
Test methods	7	The reference standard and its rationale.	
	8	Technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.	
	9	Definition of and rationale for the units, cut-offs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.	
	10	The number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.	
	11	Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	
Statistical methods	12	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
	13	Methods for calculating test reproducibility, if done.	

		11	Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	
	Statistical methods	12	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
		13	Methods for calculating test reproducibility, if done.	
RESULTS				
	Participants	14	When study was performed, including beginning and end dates of recruitment.	
		15	Clinical and demographic characteristics of the study population (at least information on age, gender, spectrum of presenting symptoms).	
		16	The number of participants satisfying the criteria for inclusion who did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to undergo either test (a flow diagram is strongly recommended).	
	Test results	17	Time-interval between the index tests and the reference standard, and any treatment administered in between.	
		18	Distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.	
		19	A cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard.	
		20	Any adverse events from performing the index tests or the reference standard.	
	Estimates	21	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
		22	How indeterminate results, missing data and outliers of the index tests were handled.	
		23	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done.	
		24	Estimates of test reproducibility, if done.	
DISCUSSION		25	Discuss the clinical applicability of the study findings.	

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding

Results		
Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <p>(c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p>
Outcome data	15*	<p>Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <p>Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <p>Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures</p>
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

Recommandations pour les publications

- STARD précision diagnostique
- STROBE études observationnelles (risque et pronostique)
- CONSORT essais comparatifs randomisés
- TREND essais comparatifs non randomisés
- COREQ recherche qualitative
- PRISMA revues systématiques des études quantitatives
- ENTREQ revues systématiques de recherches qualitatives

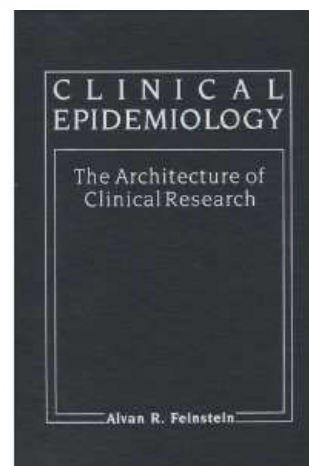
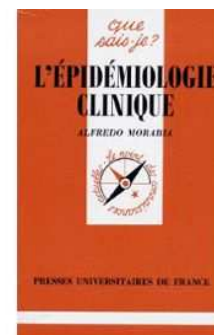
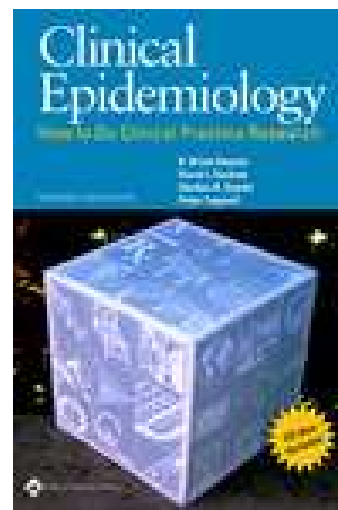
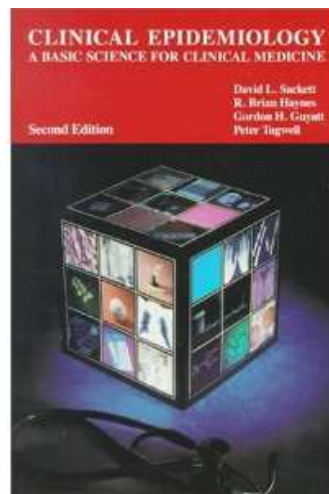
www.equator-network.org

Pourquoi ?

- Connaissance démontrée
- Pratique reposant sur les preuves
 - Evidence-based medicine = *integrating the best research evidence with clinical expertise and patient values to achieve the best possible patient management* (Sackett, 2000)
- Cochrane library of systematic reviews

Les 5 niveaux de preuve de la médecine factuelle

- **Niveau de preuve 1** : revue systématique (= méta-analyse) d'essais randomisés de qualité, ou plusieurs essais randomisés de grande puissance
- **Niveau de preuve 2** : au moins un essai randomisé de qualité
- **Niveau de preuve 3** : essais non randomisés, études de cohortes, cas-témoins de qualité
- **Niveau de preuve 4** : études d'observation faites dans plusieurs groupes indépendants, séries de cas
- **Niveau de preuve 5** : opinions d'autorités reconnues, fondées sur les observations cliniques, études descriptives, rapports de comités d'experts



Structures de soutien à la recherche

- Structures de soutien à la recherche :
 - Unité de recherche clinique
 - Besançon : Centre de méthodologie clinique
 - Dijon : RéSAM, CIC
 - Metz : PARC (projets, investigation clinique)
 - Nancy : Epidémiologie et évaluation cliniques, CIC
 - Reims : Unité d'aide méthodologique
 - Strasbourg : Département de santé publique
 - CIC Inserm : 3 CIC-P, 2 CIC-EC, 1 CIC-IT, 1 CIC-B
- DRCI régionales

Formations via internet en Méthode de recherche

- Master inter-régional Santé publique et environnement
 - Spécialité Epidémiologie, recherche clinique, évaluation
 - Besançon : Pr E Monnet
 - Dijon : Pr C Quantin
 - Nancy : Pr F Guillemin
 - Reims : Pr D Jolly
 - Strasbourg : Pr M Velten
- Diplôme inter-universitaire : formation à la recherche clinique et épidémiologique (DIU FORCE)

<http://www.sante-pub.u-nancy.fr/esp/>

