

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane MIRA de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

POLYCOPIE

Nouvelles Méthodes en Epidémiologie

Pour les spécialités :

Master 1 Biotechnologie, Master 1 Sciences Alimentaires,

Master 1 Corps Gras, Master 1 Industries Laitières

Rédigé par : Hamri-Zeghichi Sabrina

Maître de conférences classe B, université A. Mira-Bejaia

**Doctorat en Physiologie, Physiopathologie et Pharmacologie de l'Université Joseph Fourier
de Grenoble, France**

2014-2015

Sommaire

Définition de l'épidémiologie	1
Champs d'application des études épidémiologiques	3
Indicateurs de santé	4
Les facteurs de risque	10
Réalisation d'une étude épidémiologique	11
Types d'études épidémiologiques	18
Mesure d'association épidémiologique	28
Prise en compte des facteurs pouvant modifier les résultats	33
Aspect éthique dans la recherche clinique	36

I. Définition de l'épidémiologie

- L'épidémiologie est la discipline qui étudie l'influence de divers facteurs sur des populations.
- Selon l'Organisation Mondiale de la Santé « **l'épidémiologie est l'étude de la distribution et des facteurs étiologique des états ou phénomènes liés à la santé dans une population déterminée, ainsi que l'application de cette étude à la maîtrise des problèmes de santé** ».
- L'épidémiologie consiste en un ensemble de méthodes de recherche procédant par enquêtes qui étudient la fréquence et la répartition dans le temps et dans l'espace des phénomènes de santé ainsi que des facteurs qui les déterminent.

L'épidémiologie peut être définie aussi:

1. Selon son objet

Etude de la distribution des maladies et des états de santé dans des populations humaines ainsi que des facteurs qui influencent cette distribution.

2. Selon ses objectifs

Etude de la répartition des maladies et des phénomènes de santé dans une population ; il s'agit de l'épidémiologie descriptive ; ou évaluation des causes et des facteurs de risque des maladies, c'est l'épidémiologie analytique ; ou encore évaluation des interventions, il s'agit de l'épidémiologie expérimentale ou évaluative.

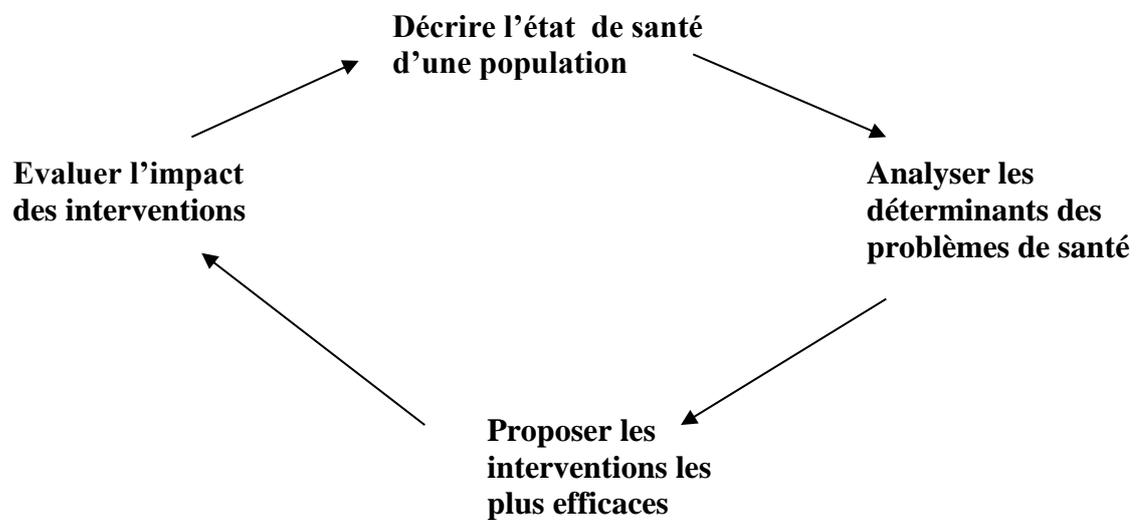
3. Selon sa démarche

Qui peut être utilisée et suivie dans les 3 types d'études épidémiologiques :

- Formulation d'une hypothèse
- Mise en place d'un protocole d'enquête
- Réalisation de l'enquête
- Analyse des résultats

II. Champs d'application des études épidémiologiques

- Évaluation de l'état sanitaire ou mesure d'un problème de santé ;
- Identification des déterminants à l'origine de l'état sanitaire ou des facteurs de risque d'un problème de santé ;
- Proposition et élaboration de programmes ou de stratégies destinés à améliorer l'état sanitaire ou lutter contre un problème de santé.



CYCLE DE L'EPIDEMIOLOGIE

III. Indicateurs de santé

Un indicateur de santé est un outil de mesure qui caractérise des groupes de personnes d'une population en fonction de leur état de santé.

La mesure de l'état de santé de la population repose sur les indicateurs de santé généralement exprimés sous forme de taux, pourcentage, ou ratio. Ceux-ci permettent de quantifier et rendre comparable les informations.

- **Ratio** est le rapport d'un numérateur et d'un dénominateur de nature différente. Il est statique et n'a pas d'unité : exemple sex-ratio (homme/femme),

- **Proportion** est le rapport d'un nombre de personnes atteintes d'un problème de santé à l'effectif de la population correspondante. Elle est statique et sans unité. C'est en général un pourcentage,

- **Taux** est le rapport du nombre de nouveaux cas d'un problème de santé apparu pendant une période à la population moyenne pendant cette période. Il permet de comparer les populations de taille différente. C'est une mesure des évolutions,

- **Quotient** est le rapport du nombre de personnes touchées par un problème de santé dans une période à la population concernée au début de la période. Une mesure de la probabilité de survenue du problème dans la population au cours de la période.

3.1. Les indicateurs démographiques

Sont construits à partir des données de l'état civil (naissance, décès, mariages...).

3.1.1. Pyramide des âges

C'est la représentation graphique de la distribution des effectifs de populations selon l'âge et le sexe (Masculin/Féminin).

Cette pyramide indique la proportion d'hommes et de femmes dans chaque tranche d'âge. La somme de toutes les tranches égale à 100%.

Il existe 3 types de pyramides :

- Pyramide en expansion
- Pyramide en contraction
- Pyramide stationnaire

Les principaux facteurs qui agissent sur la forme d'une pyramide des âges sont :

- La natalité
- La mortalité
- La migration

L'utilisation de la comparaison par âge de la population permet de déterminer le degré de vieillissement de celle-ci et de calculer le rapport de dépendance entre productifs et non productifs.

3.1.2. Rapport de masculinité (RM)

C'est le rapport entre le nombre d'hommes et de femmes dans une population.

$$RM = \frac{\text{nombre d'hommes}}{\text{nombre de femmes}} \times 100$$

3.1.3. Rapport de dépendance (RDep)

C'est le rapport entre les personnes dont l'âge les qualifie de dépendants (ou personnes à charge, moins de 15 ans et plus de 64 ans) et les personnes qui appartiennent à la tranche économiquement active (entre 15 et 64 ans).

$$\text{RDep} = \frac{\text{population (0-14 ans)} + (\text{population} > 64 \text{ ans})}{\text{Population (15-64 ans)}} \times 100$$

3.1.4. Taux de natalité (TN)

Ce taux indique le nombre de naissances vivantes par 1000 habitants durant une année donnée.

$$\text{TN} = \frac{\text{nombre de naissances}}{\text{Population totale de l'année}} \times 1000$$

3.1.5. Taux de mortalité (TM)

Cet indice est fonction de nombreux facteurs, il est révélateur du niveau de vie et de soins de santé d'une population.

$$\text{TM} = \frac{\text{nombre de décès}}{\text{Population totale de l'année}} \times 1000$$

- **Taux de mortalité infantile** : c'est l'indicateur le plus utilisé pour juger la situation socio-sanitaire d'un pays. La baisse de la mortalité infantile est liée à l'élargissement de la couverture vaccinale et la prise en charge de l'enfant et de la mère.

$$\text{TMI} = \frac{\text{nombre de décès d'enfants de} < 1 \text{ an}}{\text{totale de naissances vivantes}} \times 1000$$

- **Taux de mortalité néonatale** : c'est le rapport de décès survenant au cours du premier mois de la vie (28 jours) aux naissances vivantes de l'année.

$$\text{TMN} = \frac{\text{nombre de décès d'enfants de } < 28 \text{ jours}}{\text{totale de naissances vivantes}} \times 1000$$

- **Taux de mortalité maternelle** : c'est le rapport de décès maternels au totale de naissances vivantes.

$$\text{TMM} = \frac{\text{nombre de décès maternels}}{\text{Total naissances vivantes}} \times 100.000$$

- **Taux de Mortalité spécifique pour une cause** : cet indicateur apporte des informations sur certains groupes de populations et certaines causes de mortalité.

$$\text{TMS} = \frac{\text{nombre de décès dû à une cause}}{\text{Population totale}} \times 1000$$

- **Taux de létalité** : c'est le nombre de décès dus à une maladie rapporté à l'ensemble des sujets atteints de cette maladie.

$$\text{TL} = \frac{\text{nombre de décès par une maladie}}{\text{Nombre de cas de cette maladie}} \times 1000$$

3.2. Les indicateurs de morbidité

La morbidité, ensemble des maladies qui affectent un groupe ou une population, peut être :

- **Objective** : résultats d'une enquête recherchant des problèmes de santé,
- **Ressentie** : perception par l'individu,
- **Exprimée** : recours aux soins pour un problème de santé,
- **Diagnostiquée** : conclusions des professionnels de santé.

3.2.1. Les méthodes de mesure

Elles reposent sur des systèmes d'information de nature variable :

- ***Permanent et exhaustif*** : c'est-à-dire qu'ils vont rechercher tous les cas avec un enregistrement en continu (maladies à déclaration obligatoire, registres de maladies),
- ***Permanent par échantillonnage*** : enquêtes décennales de santé, réseaux sentinelles de surveillance,
- ***Périodique par échantillonnage*** : enquêtes périnatales,
- **Permanent et exhaustif reposant sur le recours aux soins** : analyse de la morbidité hospitalière basée sur le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI),
- **Permanent par échantillonnage lié aux recours de soins** : morbidité en médecine libérale,
- ***Permanent et exhaustif dans le cadre de la protection sociale*** : analyse des affections de longue durée.

3.2.2. L'incidence

Elle représente le nombre de nouveaux cas d'un problème de santé apparu au sein d'une population pendant une période donnée. Elle représente la vitesse d'apparition d'une maladie dans une population.

3.2.3. La prévalence

C'est la proportion d'une population atteinte par un problème de santé à un instant donné. C'est le nombre de cas existants = nouveaux cas + anciens cas au sein d'une population définie pendant une période de temps spécifique (prévalence de période) ou à un moment précis (prévalence instantanée).

IV. Les facteurs de risque

La survenue des problèmes de santé est essentiellement liée à des facteurs de risque ou déterminants. Ils sont importants à connaître car ils peuvent déboucher sur des actions de prévention. On distingue :

1. Les facteurs de risque intrinsèques

Ils sont peu accessibles à la prévention et reposent essentiellement sur des caractéristiques démographiques (âge, sexe) ou génétiques.

2. Les facteurs de risque environnementaux

Ils peuvent être physiques, chimiques, biologiques ou sociaux. Les sources de données sur ces facteurs donnent essentiellement des mesures collectives, dites écologiques (on peut par exemple citer la survenue de cancers près des lignes à haute tension), qualité des eaux,...

3. Les facteurs de risque comportementaux

Alimentation, exercice, usage de drogues licites (alcool, tabac, médicaments) ou illicites. La plupart de ces données viennent d'analyses longitudinales comme le baromètre santé.

V. Réalisation d'une étude épidémiologique

Une étude épidémiologique se réalise en plusieurs étapes groupées en 3 phases :

- Une phase préliminaire
- Une phase de planification
- Phase de réalisation

Plusieurs étapes peuvent être distinguées à l'intérieur de chacune de ces 3 phases, elles se succèdent dans un ordre défini qu'il faut respecter.

1. Phase préliminaire

- Celle-ci doit comporter une recherche bibliographique pour connaître l'état des recherches réalisées, savoir si l'approche est explicative ou pragmatique, recenser les différentes difficultés potentielles.
- Cette phase doit également rechercher toutes les informations sur le cadre de l'étude.
- Elle se termine par la définition des objectifs et du type de l'enquête. Les objectifs doivent être clairs, précis (définition de la maladie, des facteurs de risque...).

1.1. Evaluation de l'utilité de l'enquête

- La phase préliminaire soulève les questions suivant : sur quoi enquêter ? et pourquoi réalise-t-on cette enquête ?
- La ou les questions doivent être explicitement formulées au départ. Exemple :
Quelle est la fréquence des infections nosocomiales dans un centre hospitalier ?

Ces enquêtes servent à :

- Mesurer la fréquence des maladies au sein des populations ;
- Identifier les facteurs de risque des maladies ;
- Evaluer l'efficacité de traitements ou d'interventions préventives ;
- Décrire les comportements de populations à l'égard de problèmes de santé.

1.2. Recherche documentaire

- La recherche d'une documentation sur le sujet est une priorité pour l'investigateur de l'enquête.
- En règle générale, si le sujet a fait l'objet d'exploration, il convient de consulter les bases de données médicales informatisées comme « Medline », « Pubmed » à la recherche d'articles référencés.
- Les informations apportées par cette documentation sont très utiles pour affiner les questions posées et aborder avec plus de confiance les étapes relatives à la planification de l'étude.
- La recherche documentaire doit être permanente (au delà de la rédaction du rapport final de l'enquête).

2. Phase de préparation

2.1. Formulation des objectifs

- Les objectifs de l'étude doivent être formulés clairement et de façon précise.
- Mettre un objectif général qui sera divisé en objectifs spécifiques.

2.2. Choix de la structure de l'étude

La structure de l'étude doit être compatible avec les objectifs assignés à l'étude (types d'études épidémiologiques).

2.3. Choix de la population

- Il est essentiel de délimiter avec précision la collectivité où est réalisée l'étude. Cette collectivité s'appellera « population cible ». Le choix de la population cible est fonction des objectifs de l'étude.

- Si un échantillon est choisi parmi cette population, il doit être représentatif de cette dernière pour permettre de généraliser les résultats.

2.4. Choix des variables

- Le choix des variables doit être conforme aux objectifs et doivent être clairement établis.
- Le nombre de variable à étudier est en fonction aussi des objectifs. La liste initiale doit contenir un nombre élevé de variables.

2.5. Préparation du plan d'analyse

- Le plan d'analyse doit être préparé avant la construction du questionnaire.
- L'élaboration du plan d'analyse consiste à préparer des tableaux qui vont permettre d'atteindre les objectifs assignés (variables, types de facteurs de risque, ...).
- Tout ce travail d'anticipation a pour but d'apprécier comment les données recueillies permettront d'atteindre les objectifs.

2.6. Elaboration du questionnaire

- La conception du questionnaire est une étape essentielle de l'enquête. La qualité des données et la fiabilité des résultats obtenus dépendent de la qualité du questionnaire.
- Un questionnaire est essentiellement composé de 2 parties : **Identification** et **Corps**.
- La partie relative à l'identification de la personne interrogée **doit faire correspondre à chaque questionnaire un numéro d'ordre unique**.

- Le corps du questionnaire est constitué par l'ensemble des questions relatives aux variables dont on souhaite recueillir les données. Les questions peuvent être :
 - Fermées** : répondre par Oui ou Non, choisir réponse (1) ou (2)
 - Ouvertes** : une réponse libre du sujet est permise, ex. Profession : retraité
 - Semi ouverte** : présence d'une pathologie favorisante : 1. Diabète, 2. Cancer, 3. Autre ? Préciser.....
- Les questions doivent être compréhensibles, claires, simples et en accord avec les objectifs.
- Une fois les questions rédigées, il faut déterminer leur ordre sur la fiche d'enquête et les explications sur le protocole.
- Une fois le projet de questionnaire préparé, il est soumis à la critique de collègues.

3. Phase de réalisation

3.1. Pré-enquête

Avant de passer à la phase de réalisation proprement dite, il est recommandé de tester une partie ou l'ensemble des éléments planifiés.

- Une pré-enquête peut se résumer en une simple à une simple consultation de dossiers médicaux pour vérifier, par exemple, si le diagnostic de sortie est bien mentionné.
- Une pré-enquête peut prendre les dimensions d'une « étude pilote », véritable répétition générale de l'étude.
- Les objectifs de la pré-enquête sont : l'expression de toutes critiques et suggestions et apport de toute correction appropriée avant la phase de réalisation.

3.2. Prise en compte des biais possibles

- Il est important de dépister le plus tôt possible des biais éventuels de l'étude pour les prévenir par la comparabilité des groupes, pas la bonne analyse de l'exposition.
- Ces biais peuvent en fait avoir des conséquences importantes puisqu'ils peuvent modifier le résultat sur la relation épidémiologique.
- Le calcul du risque sera différent selon qu'il s'agit d'une enquête cas-témoins ou exposés-non exposés. La présentation des résultats doit comporter une discussion des principaux biais possibles qui n'auraient pas été pris en compte et un jugement sur la causalité éventuelle reposant sur un certain nombre d'arguments :
 - la séquence dans le temps (l'exposition qui précède la maladie),
 - la constance et la reproductibilité : les mêmes résultats doivent être retrouvés dans différentes populations et dans différentes conditions,
 - la force de l'association : plus elle est importante, moins elle sera sensible à un facteur de confusion,
 - la relation dose-effet (le risque augmente avec l'exposition),
 - l'effet de l'intervention : la suppression du facteur doit diminuer la maladie,
 - la cohérence avec les connaissances biologiques et scientifiques.

3.3. Collecte et contrôle des données

- Les informations sont collectées suivant le plan établi à la phase de planification (Cahier d'observation).
- Les fiches d'enquête doivent être vérifiées une à une à la recherche d'erreurs ou d'omissions par des ARC ou par les investigateurs.

3.4. Exploitation des données

- Les opérations de codage et de saisie constituent les premières étapes de l'exploitation des données.
- Le codage consiste à transformer en données numériques la réponse à la variable considérée.
- Une fois codée, la fiche d'enquête est saisie, la qualité du codage et de saisie doit dans tous les cas être contrôlée.
- Des logiciels disponibles aident énormément à cette tâche grâce aux programmes de contrôle à la saisie qu'ils proposent.

- Le plan d'analyse doit être réalisé tôt, au moment de la conception du protocole. Il doit comporter :
 - la sélection des indicateurs mesurant l'évènement étudié,
 - la sélection des facteurs de risque testés,
 - la prise en compte d'éventuels facteurs modificateurs d'effet ou l'appariement,
 - le choix des statistiques.

- Le principe repose sur la recherche éventuelle d'une association et d'une relation facteur étudié-maladie. La stabilité de cette association doit faire l'objet de statistiques appropriées comme le test du χ^2 de Mantel-Haenszel. Le risque doit toujours être exposé avec son intervalle de confiance. Il sera significatif si cet intervalle de confiance n'englobe pas 1.

- L'édition systématique des tableaux est recommandée comme première étape.

3.5. Rédaction du rapport de l'enquête

C'est l'étape ultime de l'exploitation des données. Un rapport doit être bien présenté avec une structure bien définie :

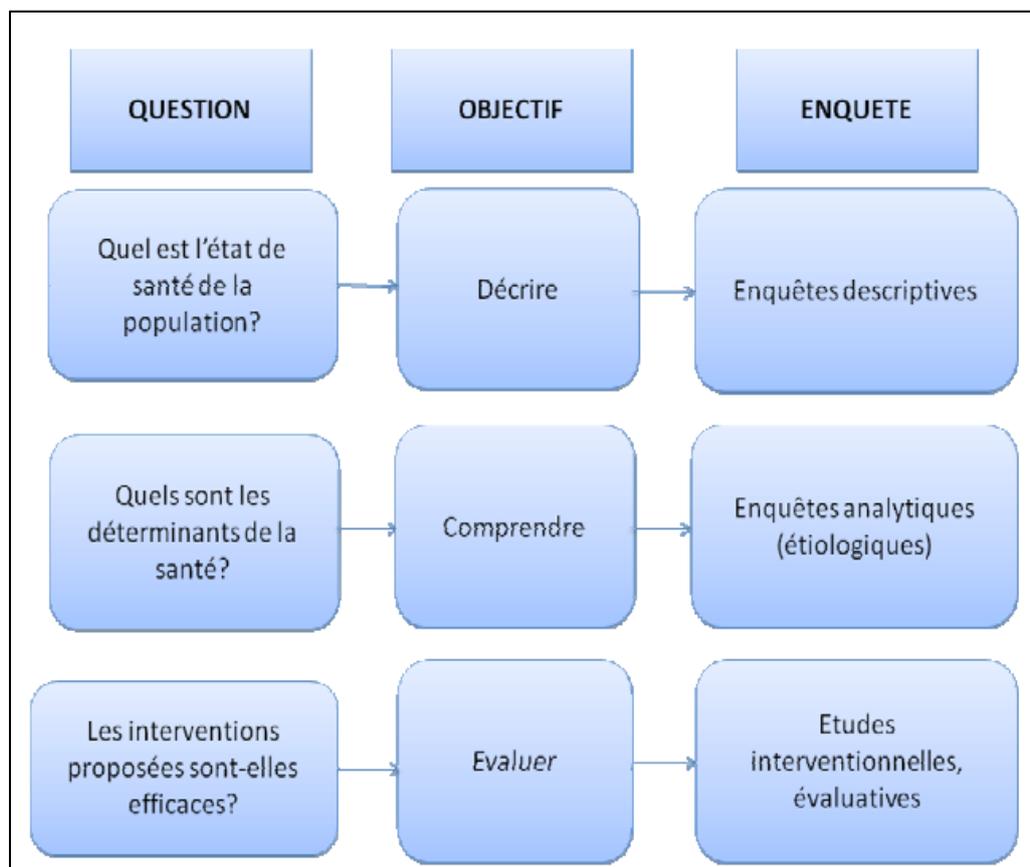
- Titre
- Résumé
- Introduction
- Matériels et méthodes
- Résultats
- Discussion
- Références

Une fois la rédaction du rapport est réalisée, celui-ci doit être diffusé, de préférence publié dans une revue indexée afin que les connaissances et les expériences soient le plus largement partagées.

VI. Types d'études épidémiologiques

Il existe 3 principaux types d'études en épidémiologie qui répondent à 3 questions différentes

- Les **études descriptives** qui cherchent à décrire l'état de santé de la population.
- Les **études analytiques** qui cherchent à comprendre le lien entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie.
- Les **études évaluatives** qui cherchent à déterminer l'intervention ou le traitement le plus efficace parmi plusieurs stratégies.



6.1. Etudes descriptives

Lorsque l'on ne dispose pas de données pour obtenir des indicateurs de façon systématique, on peut réaliser une enquête spécifique dans la population. Les enquêtes transversales sont destinées à compléter le système d'information constitué par les statistiques sanitaires et à répondre à des questions ou à des hypothèses spécifiques.

On peut définir les études descriptives comme des études qui décrivent *l'apparition d'une maladie* en terme de *temps, lieu et personne*.

Les études descriptives et leurs résultats permettent aux responsables de la planification et de l'administration d'attribuer les ressources de manière efficace.

Les études descriptives sont généralement utilisées pour générer des hypothèses amenant à des études analytiques.

6.1.1. "Etudes de cas" ou "séries appariées"

- Elles décrivent les caractéristiques sociodémographiques, comportementales et/ou médicales d'une ou de plusieurs personnes ayant le même diagnostic.
- Elles constituent un lien important entre l'épidémiologie et la médecine clinique.

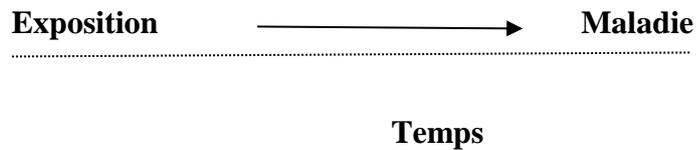
6.1.2. Etudes écologiques

- Elles peuvent comparer la fréquence des maladies entre différents groupes pendant la même période de temps, ou la fréquence des maladies dans la même population à différentes périodes. Le temps faisant alors partie de l'exposition.
- Les études écologiques sont généralement rapides et faciles à réaliser, elles peuvent se baser sur des informations déjà disponibles mais il faut faire très attention à ne pas tirer des conclusions sur de fausses associations.

Les études descriptives constituent un des premiers éléments de l'investigation d'épidémie. Elles devraient toujours précéder les études analytiques.

6.2. Etudes analytiques

- *La méthodologie générale*, repose sur la comparaison de groupes diversement exposés aux facteurs, par l'analyse d'indices épidémiologiques réunis au cours d'enquêtes.
- *La relation de base en épidémiologie* : la contrainte majeure vient du fait que l'on doit montrer que l'exposition est survenue avant la maladie (figure ci-dessous) :



Les études analytiques sont des études utilisées pour tester des hypothèses concernant la relation entre un facteur de risque suspecté et un indicateur ainsi qu'à mesurer la magnitude de l'association et sa signification statistique.

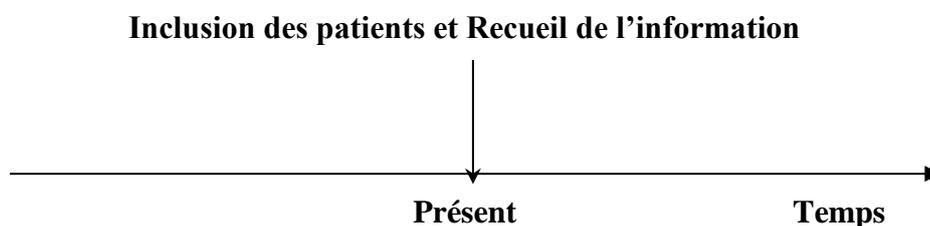
- Une étude analytique nécessite toujours une comparaison entre 2 ou plusieurs groupes.
- Il existe deux principaux types d'études analytiques :

6.2.1. Etudes d'observation

- La plupart des études analytiques se trouvent dans cette catégorie.
- Il n'y a pas d'intervention humaine dans l'attribution des groupes d'études, on observe simplement la relation entre l'exposition et l'indicateur.
- Il existe 3 grandes catégories d'études d'observation : enquêtes transversales, études de cohorte études de cas-témoin.

6.2.1.1. Enquêtes transversales

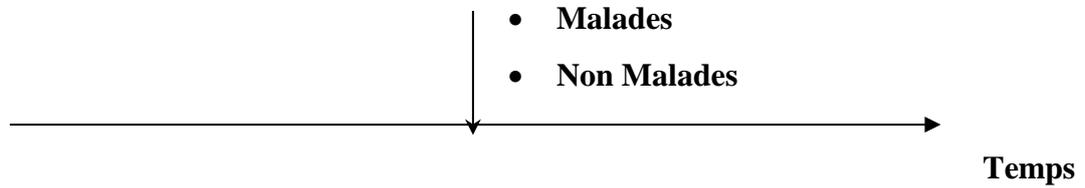
- Elles étudient les relations entre une maladie (ou autre caractéristique de santé) et une autre variable d'intérêt qui existe dans une population à temps donné.
- La présence ou l'absence de la caractéristique est examinée pour chaque membre de la population étudiée ou dans un échantillon représentatif de cette population.
- En général les enquêtes transversales mesurent la prévalence plutôt que l'incidence.
- Il n'est pas recommandé d'entreprendre des enquêtes transversales pour étudier les maladies rares, maladies de courte durée ou les expositions rares.



6.2.1.2. Enquêtes cas-témoin

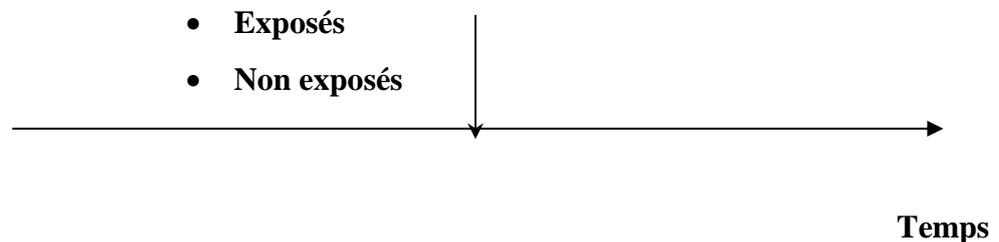
- Ces enquêtes partent de groupes affectés "*malades*" et de groupes non affectés "*sains*". Elles déterminent rétrospectivement les taux d'exposition au facteur de risque de chaque groupe et comparent ces taux.
- Ces enquêtes portent sur des groupes de sujets ayant la maladie ou l'indicateur "**Cas**" et les groupes de sujets non malades ou ne présentant pas l'indicateur "**témoins**".

- Dans ce type d'enquête, l'exposition et l'indicateur sont considérés comme étant apparus avant le début de l'enquête.



6.2.1.3. Enquêtes cas-témoin

- Une **Cohorte** peut être définie comme un groupe désigné d'individus qui ont eu une expérience commune vis-à-vis de l'exposition et qui sont suivis pendant une période de temps.



- Les enquêtes de cohorte vont de l'exposition à l'indicateur, en partant de groupes exposés et non exposés et en les suivant dans le temps pour voir si le taux d'apparition de l'indicateur diffère dans les deux groupes.
- Les groupes étudiés sont identifiés en fonction de leur statut d'exposition avant que leur état de santé d'exposition avant que leur état de santé ne soit vérifié.
- Les groupes exposés et non exposés sont alors suivis identiquement de manière prospective :
 - jusqu'à ce qu'ils développent la maladie étudiée ;
 - jusqu'à la fin de l'étude ;
 - jusqu'au décès du sujet ou sa perte de vue.

6.2.2. Etudes expérimentales

Le but des études expérimentales est de déterminer l'impact sur la santé d'une intervention au niveau d'une population (médicament, chirurgie, vaccin...).

- L'objectif des études expérimentales est d'évaluer les différents types d'intervention destinées à prévenir les maladies ou à améliorer leur prise en charge.
- Ses études sont basées sur le *consentement libre et éclairé* des participants aux essais cliniques.
 - On tire deux ou plusieurs échantillons aléatoires d'une population ;
 - On assigne aléatoirement des schémas thérapeutiques ou préventifs aux différents groupes ;
 - Les différences entre les résultats obtenus peuvent être considérées comme les conséquences de l'exposition expérimentale.

Ces études sont néanmoins coûteuses et peuvent prendre beaucoup de temps (7 à 12 ans) présentant souvent des problèmes éthiques.

La déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association Médicale Mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques. Son objectif est de fournir des recommandations aux médecins et aux autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Cette déclaration concerne les recherches sur les personnes, sur les données de santé à caractère personnel et sur des échantillons biologiques non anonymes.

On retiendra la distinction entre trois catégories de recherche :

1. les recherches biomédicales

Les recherches biomédicales sont définies comme des «recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales».

On y inclut :

- Les recherches biomédicales portant sur un médicament, entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques, pharmacodynamiques, à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ;
- les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical, entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif ;
- les autres catégories de recherches biomédicales, par exemple les recherches épidémiologiques nécessitant de procéder à des examens ou des gestes invasifs.
 - La mise en œuvre de telles recherches nécessite des pré-requis scientifiques et éthiques, une qualification de l'investigateur, des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches, **et un respect des bonnes pratiques.**
 - *L'investigateur*, doit être médecin. Lorsqu'il y a plusieurs investigateurs, un investigateur principal doit être désigné. L'investigateur dirige et surveille la réalisation de la recherche sur le lieu de recherche. Il informe la personne qui se prête à la recherche et le cas échéant les représentants légaux, il veille au respect des bonnes pratiques.
 - les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

- Les personnes qui se prêtent à la recherche peuvent être des volontaires sains ou des patients. Elles doivent subir un examen médical préalable, et être affiliées à un régime de sécurité sociale. Elles peuvent sous certaines conditions bénéficier d'une indemnité de compensation des contraintes subies. Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre éclairé. Certaines personnes (dites vulnérables) bénéficient de protections particulières, telles que les mineurs, les femmes enceintes, les personnes privées de liberté, les majeurs incapables et/ou hors d'état d'exprimer leur volonté.

2. Les recherches portant sur les soins courants

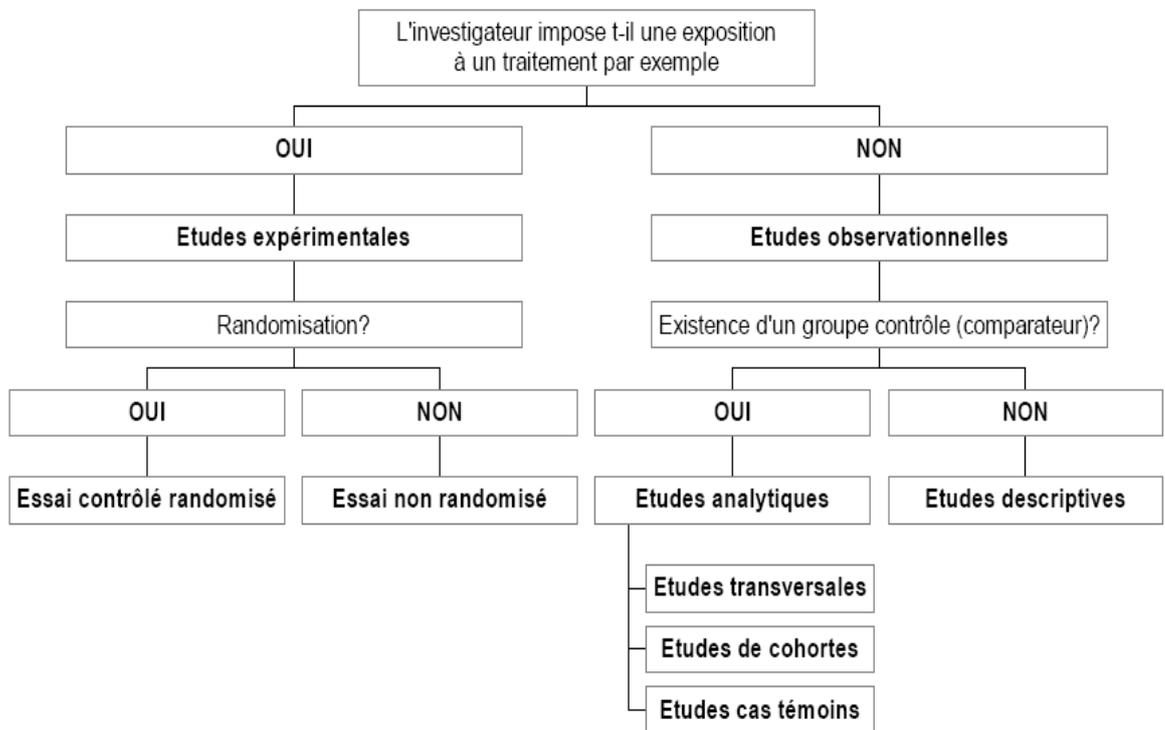
Ces recherches « sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.

Elles se différencient donc des précédentes qui sont le plus souvent utilisées dans le cadre d'essais thérapeutiques testant un nouveau médicament. Dans ce cadre de soins courants, il s'agit en général de tester des stratégies médicales ou des actes reconnus et dont les produits ont l'autorisation de mise sur le marché.

3. Les recherches non interventionnelles

Ces études correspondent aux études dites d'observation. Ce sont des études dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Elles comprennent les études sur données et les études sur échantillons biologiques (quand ils n'ont pas été recueillis spécifiquement pour la recherche). Il n'y a pas d'obligation légale par rapport à ces études, mais il est souhaité qu'elles soient présentées à un **comité d'éthique**, en général de l'établissement dont dépend le médecin investigateur. Cette démarche favorise la publication ultérieure.

Comment classer les différentes enquêtes épidémiologiques?



7.1. Stabilité d'une association épidémiologique

Il est possible de réaliser sur les tableaux des enquêtes exposés-non exposés ou cas-témoins, des tests statistiques permettant de confirmer l'existence ou non d'une association. Quelque soit le type d'enquête, le test le plus facile et le couramment utilisé est le test du χ^2 .

7.2. Intervalles de confiance

Il est important également de présenter dans les résultats la variabilité au sein d'un échantillon qui peut se décrire par l'intervalle de confiance. De nombreuses méthodes de calculs existent, nous n'en citerons qu'une :

- pour l'intervalle de confiance du risque relatif la méthode simplifiée de MIETTINEN intervalle de confiance à 95 % = risque relatif $1 \pm ((1,96/\sqrt{\chi^2}))$.
- pour le calcul de l'odds ratio : intervalle de confiance à 95 % = odds ratio $(1 \pm (1,96/\sqrt{\chi^2}))$.

VIII. Prise en compte des facteurs pouvant modifier les résultats

8.1. Les modificateurs de l'effet

On parle de modification de l'effet si la force de l'association entre un facteur d'exposition et une maladie diffère d'un sous groupe à l'autre, de la population étudiée. Ceci n'est pas un biais. C'est une information utile qui permettra de mettre en évidence des sous groupes à risques et guider les politiques de santé.

8.2. Les facteurs de confusion

Un facteur de confusion (facteur confondant ou tiers facteur), est un facteur lié à la fois à la maladie et à l'exposition au facteur étudié. Sa présence peut fausser le résultat de la mesure de la force de l'association. On peut contrôler ce facteur lors d'échantillonnage, soit en excluant les personnes exposées aux facteurs de confusion possibles, soit par appariement (technique visant à rendre les groupes étudiés les plus homogènes en ce qui concerne les facteurs de confusion possibles). C'est en général le cas pour l'âge et le sexe.

Exemple : si l'on veut étudier si les Mercedes sont des voitures plus sûres que les Porsche, on peut entreprendre une étude de cohorte sur leur propriétaire en calculant le taux de survenue des accidents.

Si l'on en croit ce tableau, les Porsche sont deux fois plus dangereuses que les Mercedes. En fait, si l'on considère que l'âge est un facteur de confusion et en stratifiant sur l'âge des conducteurs en deux groupes (- 25 ans et + de 25 ans), on obtient un tableau qui ne montre pas de différence.

8.3. Les biais

Un biais se définit comme une erreur systématique, survenant dans l'estimation d'un phénomène et entraînant une différence entre la valeur de la mesure d'un paramètre et la vraie valeur dans la population.

Un biais peut masquer, renforcer ou créer une liaison entre facteurs d'exposition ou une maladie. Il doit être identifié et évité si possible dès l'élaboration du protocole d'enquête car il ne pourra pas être neutralisé au moment de l'analyse statistique des données.

On distingue trois grands types de biais :

- les biais de sélection,
- les biais de mesure,
- les biais d'interprétation.

8.3.1. Les biais de sélection :

Ceux-ci sont présents avant la réalisation de l'étude.

Ils surviennent lors de la constitution de l'échantillon ou lors du suivi des sujets, pouvant conduire à ce que les sujets effectivement observés ne constituent pas un groupe représentatif de la population source. Ils peuvent être contrôlés en réalisant un tirage au sort au moment de l'échantillonnage ou en choisissant des critères d'inclusion et d'exclusion visant à homogénéiser les groupes.

On les sépare en :

- biais d'échantillonnage : ils surviennent lorsque certains sujets asymptomatiques ou ayant eu une maladie fatale ou de courte durée seront moins susceptibles que les autres d'être sélectionnés dans l'étude.
- biais d'admission : ils apparaissent lorsque les groupes de comparaison sont constitués à partir de la population de sujets hospitalisés, qui ne sont pas représentatifs de la population générale.
- biais de volontariat : sujets volontaires pouvant avoir des caractéristiques différentes de celles des personnes ne participant pas à l'étude.
- biais de perdus de vue : ils se produisent le plus souvent lors de suivis de groupes, enquêtes prospectives ou ceux d'autant la période d'exposition est longue. On les rapproche des biais de non réponse.

8.2. Les biais de mesure ou d'information pendant la réalisation de l'étude

Ils interviennent au moment du recueil des données. Ils correspondent à la survenue d'erreurs systématiques de la mesure des phénomènes étudiés, en particulier de l'exposition et de

ses conséquences. Ils peuvent être contrôlés par la réalisation de recueil utilisant des questionnaires standardisés, comportant des questions aussi précises que possible et testées au préalable sur un petit nombre d'individus. Il est nécessaire d'utiliser les mêmes instruments de mesure, étalonnés (questionnaires standardisés) pour chaque sujet constitutif de l'échantillon. Les enquêteurs doivent être formés de façon rigoureuse et homogène, supervisés en cours d'enquête et un guide de remplissage doit leur être fourni. On les sépare en :

- biais de subjectivité de l'enquêteur : si ce dernier connaît le statut du malade, il peut inconsciemment suggérer les réponses ou interpréter le sens des réponses qui lui sont faites. Il faudra travailler en aveugle, c'est-à-dire en ignorant le statut des sujets enquêtés,

- biais de classement : l'erreur survient à chaque fois que le classement des sujets, qu'il s'agisse de l'exposition de la maladie est erronée. L'erreur est non différentiel si cela affecte de la même manière tous les sujets de l'échantillon. Si ce n'est pas le cas, il est différentiel et peut conduire à une sur ou une sous-estimation de la mesure de l'association,

- biais de mémorisation : un sujet atteint d'une maladie se souvient plus aisément d'une exposition antérieure à un facteur potentiel que le sujet non malade. Ceci surestime le rôle de l'exposition. Si le sujet est décédé, il peut être nécessaire d'interroger son entourage. Pour minimiser ce biais, il faut que les questions soient posées, claires et précises, et on essaiera de recouper les réponses en utilisant des données provenant d'autres sources d'information que le dossier médical,

- biais de déclaration : le sujet peut minimiser une exposition ancienne, ce d'autant qu'on l'interroge sur des habitudes essentiellement stigmatisées, comme la consommation d'alcool ou des pratiques sexuelles. On l'appelle aussi biais de prévarication,

- biais de comportement : le sujet se sachant observé peut minimiser une exposition antérieure ou modifier son comportement au cours de l'étude.

8.3. Les biais d'analyse

Ils correspondent à une erreur systématique dans le traitement des résultats.

Les facteurs de conclusion et les biais permettent de tester la validité interne de l'étude.

La validité externe est donnée par la cohérence entre l'échantillon et la population source définie lors de la réalisation du protocole. L'ultime étape consiste à vérifier si l'on peut généraliser les résultats de toute la population.

IX. ASPECT ETHIQUE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE

« La Recherche Clinique est une recherche qui combine les découvertes en recherche fondamentale des laboratoires scientifiques aux observations et aux hypothèses des cliniciens ».

- Définit les mécanismes de la santé et des maladies chez les êtres humains.
- Annonce des mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques.
- Évalue l'efficacité de ces mesures sur l'amélioration de la santé.
- Servent à mesurer les avantages et les risques que présentent les nouveaux traitements

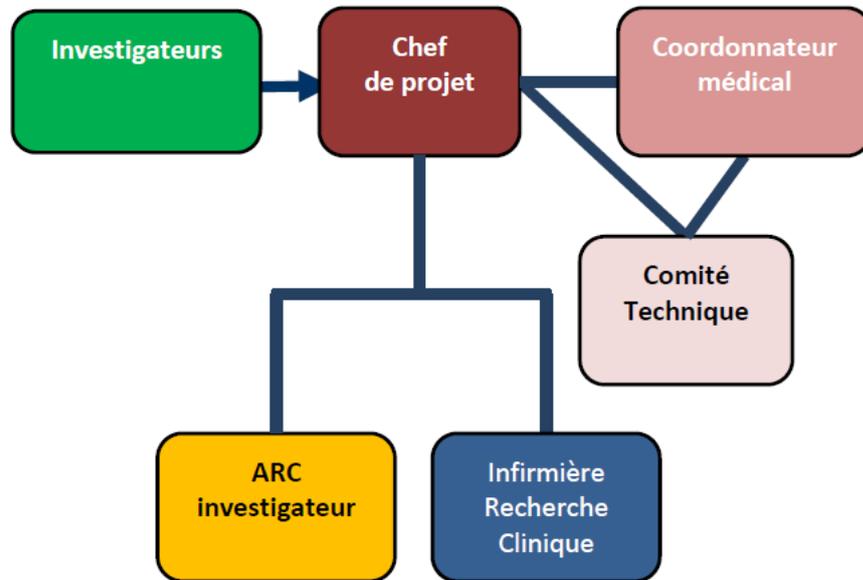
9.1. La validité Scientifique et éthique du projet de recherche

- La recherche clinique doit se faire dans le cadre d'un protocole et dans un milieu scientifique reconnu.
- Le médecin qui entreprend ou participe à une recherche clinique doit se conformer aux principes scientifiques et aux normes éthiques reconnus, acceptés et justifiés par la nature et le but de sa recherche.
- Le projet de recherche doit être validé et un protocole doit être très bien défini et bien fondé tant du point de vue de sa méthodologie et de ses objectifs sinon il sera rejeté du point de vue éthique.

9.2. Compétence du médecin chercheur « Investigateur »

- Il doit être très qualifié et expérimenté
- Une « Habilité à Diriger des Recherches (HDR) » n'est pas obligatoire mais doit avoir une bonne réputation scientifique, une compétence démontrée, un diplôme acquis, des publications à titre d'auteur, et doit vérifier la compétence de toute son équipe.
- S'assurer que les lieux où se dérouleront les activités de recherche soient bien aménagés pour assurer la sécurité du sujet de recherche.

- S'assurer de la salubrité et de l'hygiène des lieux pour éviter toute contamination.
- Présence d'un matériel de réanimation dans certaines recherches cliniques est obligatoire.



9.3. Soumission du projet de recherche au comité d'éthique de recherche (CER)

Avant de débiter un projet de recherche clinique, le médecin doit obtenir l'approbation de ce projet par un comité d'éthique de recherche (CER).

- Le rôle du CER est principalement de protéger les sujets de recherche, sauvegarder leurs droits et assurer leur sécurité, leur bien être et leur dignité.
- La mission du CER est d'évaluer les projets de recherche et de s'assurer de leur conformité sur le plan éthique avant d'autoriser la mise en œuvre et la poursuite.

- Le champ de compétence du CER s'étend sur toute activité de recherche impliquant ou concernant des sujets humains, cadavres, tissus ou liquides organiques, gamètes, embryon ou fœtus, données à caractère personnel dans les dossiers hospitaliers...
- Le CER a le pouvoir d'approuver, d'exiger des modifications ou de refuser l'ensemble ou une partie de toute activité de recherche exposée. Il peut également suspendre ou exiger l'arrêt de toute activité en cours qu'il a autorisé.
- Nb. Toute modification du projet de recherche doit au préalable recevoir l'approbation du CER.

9.4. Recrutement des sujets et consentement

- Le recrutement des sujets de recherche, incluant le contact initial, doit impérativement préserver en tout temps le caractère libre de participation.
- Un consentement éclairé est l'expression concrète de la volonté d'une personne à participer à un projet après avoir reçu toute l'information nécessaire (nature et objectifs du projet de recherche, avantages, inconvénients, risques, traitements, confidentialité et indemnisation en cas de préjudice).
- L'obligation de renseigner et d'obtenir un consentement a pour but le respect de l'autonomie du sujet de recherche.
- Le consentement est un processus continu (du contact initial à la fin du projet).

9.5. Constitution du dossier de recherche

Un dossier de recherche doit contenir les renseignements suivants :

- Le titre du projet de recherche
- L'identification du protocole de recherche
- Identification du chercheur principal et de ses associés
- Le formulaire d'approbation du CER
- Le formulaire de consentement
- Cahier d'observation
- Le médecin doit maintenir un dossier médical pour toute personne qui participe à un projet de recherche pendant une période d'au moins 5 ans suivant la date de la fin de ce projet.

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT POUR LE RECUEIL DE DONNEES

Le Docteura proposé de participer a une étude d'évaluation médicale.....(Etude.....).

Le but de ce travail est de réaliser une évaluation médicale sur.....
.....
.....

Il m'a été précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche et qu'en tout état de cause ma prise en charge serait absolument identique
.....
.....
.....

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet de façon anonyme et confidentielle, conformément à la loi, d'un traitement informatique et statistique.

Votre droit d'accès et de rectification s'exerce auprès des responsables de l'étude, les Docteurs et

Nom et Prénom du patient:.....

Nom et prénom du médecin:.....

N° de téléphone:

Fait à: **le**

Signature du médecin

Signature du patient

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont l'un doit être gardé par le médecin et l'autre remis au patient donnant son consentement.

DATE DE RECRUTEMENT (Jour de la prise de sang): J | _ | _ | M | _ | _ | A | _ | _ | _ | _

DONNEES ADMINISTRATIVES

AGE | _ | _

Sexe : M F

Statut professionnel : Actif Retraité Sans emploi/Sans profession

STATUT CLINIQUE

- **Antécédents familiaux:** accident cardiaque chez un apparenté du premier degré (mort subite ou Arythmie maligne). OUI NON

- **Tabac :** OUI NON Cigarettes/jour: | _ | _

- **Surcharge pondérale:** Poids (kg) | _ | _ | _ Taille (m) | _ | , | _ | _

- **HTA :** (PA > 140/90 ou traitement) OUI NON

- **Diabète** : (glycémie > 1,27 g/l ou traitement) Type I: OUI NON

Type II: OUI NON

- **Cholestérol** : (> 2,50 g/l ou traitement) OUI NON

TRAITEMENT EN COURS

	OUI	NON	INCONNU
Amiodarone			
Bêtabloquant			
Autre Antiarythmique			
Statine			
Antiplaquettaire			
Anticoagulant			
IEC			

HISTOIRE DE LA MALADIE CARDIAQUE

-	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

QUESTIONNAIRE

1.
2.
3.

9.6. RÔLE DE L'ATTACHÉ DE RECHERCHE CLINIQUE INVESTIGATEUR ET/OU DE L'INFIRMIÈRE DE RECHERCHE CLINIQUE



Pour chaque projet de recherche qui lui est confié, l'ARC et/ou l'IRC :

- reste l'interlocuteur privilégié des investigateurs,- s'assure que l'investigateur a noté dans le dossier du patient qu'il participe à une étude (formulaire dédié),
- assiste l'investigateur pour l'inclusion du patient, la programmation des examens de screening,
- vérifie sous le contrôle des investigateurs aux respects des critères d'éligibilité ou de non éligibilité,
- garde la responsabilité du remplissage des cahiers d'observation (papier ou électroniques),
- remplit et transmet les déclarations sous la responsabilité de l'investigateur,
- met en place des circuits locaux (biologie, imagerie, anatomo-pathologie),
- organise les visites de mise en place avec les ARCs promoteur,

- aide l'investigateur à évaluer les surcoûts,
- est le contact privilégié des cellules promotion extérieures de la DR,
- veille à l'adéquation du temps réel/temps théorique consacré à l'étude,
- participe à la rédaction des procédures de recherche clinique (démarche qualité),
- participe aux réunions investigateur de l'étude dont il est le référent,
- prépare les visites de monitoring,
- réalise les techniques de laboratoire, conditionne et stocke temporairement les prélèvements,
- renseigne sur un support les inclusions dans les études pour permettre un suivi du rythme d'inclusion.