

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

Typologie des études, l'étude de cas, l'étude cas-témoin

Dans ce cours nous allons nous pencher sur les différents types d'études, et regarder de plus près l'étude de cas, mais surtout l'étude cas-témoin.

Nous avons déjà observé qu'on peut catégoriser les études en fonction de leurs caractéristiques : observationnelle, interventionnelle etc. Il est utile, lorsqu'on tente de faire une revue de la littérature, de pouvoir évaluer l'importance de chaque ouvrage retenu, et une façon de faire ceci est d'avoir recours à un tableau qui classe les études de manière hiérarchique. Plusieurs systèmes coexistent, conçus au Royaume Uni, au Canada, aux Etats-Unis etc. Bien qu'il existe quelques différences d'un tableau à l'autre, la hiérarchie demeure la même, et l'illustration ci-dessous montre cette stratification verticale.

Pyramide de preuve



En observant de près on peut constater que nous trouvons en bas de la pyramide l'étude de cas, ce qui est normal, parce que ces publications se basent sur un échantillon d'une seule personne. On peut aussi trouver des séries de cas qui se situeraient juste au-dessus.

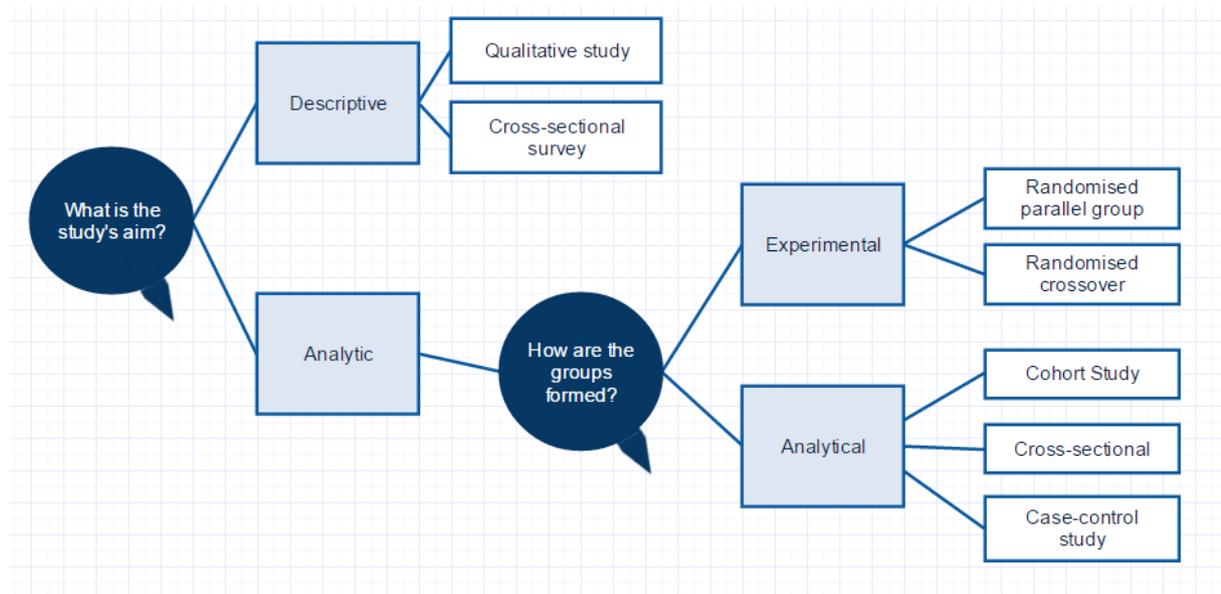
Ensuite nous voyons l'étude cas-témoins qui a un nombre de participants plus élevé, suivi de l'étude de cohorte qui porte, généralement, sur encore plus de participants. Ces études sont le plus souvent observationnelles.

Au-dessus nous trouvons les études randomisées contrôlées, qui sont le plus souvent interventionnelles, et qui sont classées en tête des articles de recherche qui émanent d'une étude unique. Le terme qu'on trouve en anglais pour ces articles est *primary research*.

Ensuite nous rencontrons les études qui portent sur d'autres études, les revues, souvent narratives, donc qualitatives, et au-dessus encore une sorte de revue qui extrait les données des études sur lesquelles elle porte, et est donc quantitative.

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

Notons au passage, que cette hiérarchie sert beaucoup en recherche médicale où sont employés fréquemment des approches bien connues, mais souvent un article lambda ne rentre pas précisément dans une des cases de la pyramide, et là on va le caractériser à partir de la méthodologie et évaluer son importance au sein d'un corpus d'articles à l'aide des outils critiques.



Ce schéma montre comment le lecteur peut essayer de retrouver la méthodologie lorsque le type d'étude n'est pas mentionné dès le titre, et aussi comment le chercheur peut sélectionner sa méthodologie en fonction de ses objectifs.

Cross-sectional studies

Vous avez peut-être observé que sur le schéma nous retrouvons deux fois le terme *cross-sectional* que l'on peut traduire par 'transversale'.

Cette approche est utilisée lorsqu'on souhaite étudier la relation entre une pathologie et d'autres variables à un moment donné chez une population donnée. C'est la photographie en instantané d'une situation choisie.

Elle s'emploie souvent en santé publique à des fins d'allocation de ressources. En effet, on peut faire un bilan ponctuel qui permettra d'examiner s'il est nécessaire de changer de stratégie, et le cas échéant fera éventuellement émerger des pistes à explorer.

Lorsqu'elle a recours à une approche descriptive, on peut s'en servir pour une estimation de prévalence d'une pathologie donnée dans une population donnée à un moment donné, par exemple. Pendant une épidémie, on peut suivre l'évolution d'une maladie dans le temps et/ou dans l'espace à l'aide d'une série d'études successives qui emploient une méthodologie identique.

Avec une méthodologie qui est plutôt analytique, l'étude transversale pourra être employée pour évaluer la relation entre un facteur de risque potentiel et une pathologie. Un article qui cherche à établir le lien entre le groupe sanguin et la susceptibilité au Covid-19 par exemple, rentrerait dans cette catégorie.

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

L'étude transversale a un nombre de problèmes potentiels. La population étudiée doit tout d'abord être représentative d'une population plus large, car sinon on ne peut pas étendre les conclusions à cette dernière.

De même, l'échantillon doit être suffisamment grand pour atteindre un résultat qui serait statistiquement significatif. C'est une question importante lorsqu'on lit ce type d'étude, et on cherchera à voir si les auteurs mentionnent un éventuel calcul dans la méthodologie. De nombreux outils en ligne permettent aux chercheurs de calculer la taille nécessaire, et vous pouvez vous référer à l'article ci-dessus pour un descriptif global de la méthodologie généralement utilisée :

Charan, Jaykaran, and Tamoghna Biswas. "How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research?" *Indian Journal of Psychological Medicine* 35.2 (2013): 121–126. PMC. Web. 3 Dec. 2015.

Lorsque l'étude emploie des questionnaires, ou interviews, il se peut qu'il y ait des réponses manquantes. Cette absence de réponse est une source de biais qui va diminuer la validité des conclusions tirées à partir des données. Nous verrons la notion de biais en beaucoup plus de détail dans une autre séance.

On a vu que ces études peuvent servir à évaluer la prévalence, mais on ne peut pas calculer l'incidence. Rappelons que la prévalence d'une pathologie est le nombre de cas à un moment donné, dans une population donnée. L'incidence sert à évaluer les nouveaux cas, et donc le fait que l'étude transversale est un cliché instantané exclut d'évaluer l'apparition des nouveaux cas au moment où ils se produisent.

L'approche transversale permet néanmoins d'obtenir une approche descriptive d'une ou plusieurs pathologies ou facteurs d'exposition. De même à partir des observations faites, ce type d'études permet de générer des hypothèses, et donc de nouvelles pistes de recherche.

Case studies / case reports

Ce type d'étude est souvent considéré comme étant de moindre importance, parce que ces publications n'ont qu'un seul participant, ou parfois il y a une série de cas qui sont traités dans un même article.

La structure de ces publications ne suit pas le format IMRaD. On retrouvera une introduction, suivi d'une section généralement intitulée *case presentation*, et enfin une discussion qui mettra en exergue l'intérêt particulier du cas traité.

On peut se référer à cette définition qui souligne le caractère formel, voire formalisé que revêt l'étude de cas :

"A formal summary of a unique patient and his or her illness, including the presenting signs and symptoms, diagnostic studies, treatment course and outcome" (Venes D: *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*. 21st edition. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2009.)

Malgré le faible niveau de preuve apporté par l'étude de cas, celui-ci n'est pas pour autant moins intéressant lorsqu'on souhaite faire le tour d'un sujet, et ceci pour un certain nombre de raisons.

Tout d'abord le format permet à l'auteur d'apporter de nouvelles observations sur une pathologie connue, ou un aspect surprenant. Toute maladie émergente apparaît d'abord dans la littérature dans une ou plusieurs cas d'étude. Que ce soit le SIDA, la maladie de Lyme, ou plus récemment le Zika, les

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

premières publications étaient des études de cas. Cet aspect 'primeur' fait que les études de cas sont également une source précieuse de documentation historique.

Si un cas ne permet pas de tirer des conclusions d'ordre général, il peut être la source d'hypothèses qu'il conviendra de tenter de confirmer ou infirmer ensuite par une étude plus large.

Les études de cas sont une source d'information précieuse sur les pathologies rares. En effet, il est rarement possible d'organiser une étude sur une pathologie rare parce que les cas connus sont souvent éparpillés autour du monde. Fort heureusement, avec l'avènement des réseaux informatiques, ce problème est moins un frein que dans le passé, et on commence donc à voir des collaborations internationales sur des maladies très rares, qui donnent lieu à des publications d'autres types.

L'étude de cas peut aussi avoir une valeur éducative, apportant un nouvel éclairage sur un sujet, et souvent ce type de publication se termine par une conclusion portant essentiellement sur les implications pour la pratique clinique.

Dans la mesure où il s'agit souvent d'un auteur unique, et un patient unique vu dans le cadre de son exercice habituel, le coût est nécessairement réduit par rapport à une étude de plus grande ampleur.

De même, le processus de relecture par le comité de revue est moins complexe que pour d'autres études, ce qui aboutit à un délai de publication plutôt rapide, qu'on peut évaluer en semaines plutôt que mois.

Les limites des études de cas sont nombreuses, et ont été soulignées par Nissen et Wynn dans l'article :

Nissen, Trygve, and Rolf Wynn. "The clinical case report: a review of its merits and limitations." *BMC research notes* 7.1 (2014): 264.

Bien évidemment un seul cas n'est pas nécessairement représentatif, surtout dans le domaine médical. Il est donc impossible de généraliser une conclusion. On ne peut pas non plus inférer une causalité à partir d'un seul cas, et pour mieux comprendre la question de cause et de nombre, je vous conseille la lecture des réflexions de Popper.

Un biais que nous reverrons qui est fréquent dans les études de cas, est le nombre très faible de résultats négatifs. En général une étude de cas rapportera beaucoup plus fréquemment une réussite qu'un échec.

Enfin, deux problèmes d'ordre humain peuvent se poser. D'abord la confidentialité. Cette question éthique doit être traitée. Le sujet doit donner son accord, et tout élément permettant de l'identifier doit disparaître du récit. L'autre point d'achoppement est le risque inhérent de subjectivité, car l'auteur est en règle générale la personne qui a traité le patient concerné. Ce problème est inéluctable, et il convient d'en tenir compte lorsqu'on lit ce type de publication.

Case control studies

L'étude cas-témoin a une longue histoire. Elle cherche à établir un lien entre un facteur de risque et une pathologie, et sa méthodologie est rétrospective. C'est-à-dire que les données sont recueillies après la période d'étude qui a été choisie, et on regarde ces données *a posteriori*.

L'étude qui marque peut-être le début de cette approche date de 1855. A Londres une épidémie de choléra posait d'énormes problèmes pour les habitants depuis un an, et un médecin, John Snow a enquêté sur l'origine de la maladie. En effet, il ne souscrivait pas à la théorie qui prévalait à cette

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

époque, que les maladies étaient le fait d'un miasme ou sorte de 'mauvais air'. Dans une étude qui est l'une des premières à se servir de la cartographie, il a pu démontrer que la source de contamination était une pompe de la rue Broad Street à Soho où les habitants allaient chercher de l'eau. En enlevant la poignée de cette pompe la maladie a reculé.



Figure 1: la cartographie qui montre les cas et qui identifie la source de l'épidémie

La méthodologie de l'étude cas-témoins a bénéficié ensuite des travaux fondamentaux d'une femme médecin, Janet Lane-Clayton.

Elle est née en Angleterre dans une famille aisée, et connue pour avoir produit des grands joueurs de Cricket. Elle a étudié à une faculté de médecine exclusivement féminine qui avait ouvert ses portes une vingtaine d'années auparavant. Lane-Clayton était médecin, mais surtout chercheur, et a travaillé à l'université où en 1912 elle a publié une grande étude de cohorte sur l'allaitement et la croissance des nourrissons. En 1924 elle a publié une étude cas-témoins sur les femmes et le cancer du sein, identifiant un certain nombre de facteurs de risque. Elle a démontré que la survie dépendait d'un traitement intervenant très rapidement après le diagnostic.

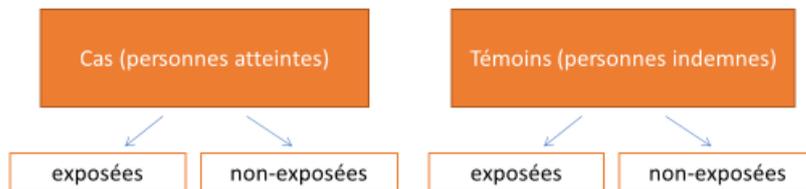


En 1950 médecine, Sir Austin Bradford-Hill (qui a développé une liste de critères portant son nom pour établir la causalité) a publié une étude avec Sir Richard Doll qui établissait le lien entre le tabac et le cancer du poumon. Doll lui-même a arrêté de fumer suite à ses travaux !

En 1967 Medline a fait rentrer pour la première fois le terme *case-control* dans la typologie d'études, consacrant enfin la méthodologie qui avait été développée au cours de presque 80 ans, lui conférant une reconnaissance universelle.

Etudes cas-témoins

• Sélection initiale



Les témoins peuvent être appariés, ou provenir de données d'une cohorte en fonction des variables étudiées

L'illustration ci-dessus montre comment fonctionne la méthodologie de sélection. Dans un premier temps sont identifiées les personnes atteintes de la pathologie dont il est question. Ces personnes seront ensuite divisées en deux groupes en fonction du ou des facteurs de risque qu'on souhaite étudier. Pour identifier les témoins, on peut soit utiliser des données venant d'une cohorte, soit trouver des personnes indemnes. On essaiera d'apparier les cas et témoins de façon à ce que les caractéristiques soient les plus proches possibles, pour que les conclusions puissent être les plus pertinentes possibles.

Certaines étapes sont incontournables dans la conception de ce type d'étude. Il faut en effet définir les critères diagnostiques et la source pour les cas. Ensuite on doit décider de sélectionner par incidence ou prévalence. Il est vital de s'assurer que le groupe de contrôle (les témoins) soit comparable aux cas. Enfin, il faut établir comment on prévoit de mesurer l'exposition aux facteurs de risque. On peut procéder par entretien, par questionnaire, à partir d'un dossier médical, par test ou évaluation physiologique, et souvent on aura recours à une combinaison de ces méthodes.

Quant aux facteurs de risque, il se peut que les chercheurs aient une idée très claire des variables d'intérêt, mais il n'est pas à exclure que d'autres puissent émerger en cours d'étude.

Les sources les plus fréquentes d'éléments pouvant donner lieu à des interprétations erronées, ou biais (que nous reverrons dans plus de détail par la suite) sont de trois types.

Etant donné que l'étude cas-témoin est rétrospective, les questions posées aux participants, qu'ils soient cas ou témoins, peuvent induire des erreurs dues à un dysfonctionnement de la mémoire. Par exemple, quelqu'un pourrait penser que l'exposition à tel ou tel facteur de risque coïncidait avec l'apparition de la maladie étudiée, et qu'en réalité c'était à un autre moment.

Il arrive aussi que la personne qui pose les questions puisse parfois le faire d'une manière à amener certaines réponses sans forcément être consciente de ses actions.

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

Les critères d'inclusion ou d'exclusion doivent être choisis avec soin pour éviter qu'ils soient liés à l'exposition au facteur de risque étudié. L'échantillon ne sera pas bien formé, et ce sera difficile d'obtenir un groupe de contrôle comparable. Rappelons que les témoins, comme les cas, doivent être représentatifs de la population au sens plus large.

Pour comprendre les résultats de ce type d'étude, on n'a pas besoin d'être un as des statistiques car le calcul est simple à effectuer comme vous voyez dans l'illustration ci-dessous :

Rapport des chances (Odds ratio)

Evaluer l'association entre l'exposition et la survenue de l'événement en question

Exemple factice : étude cas-témoin de la relation entre fumer et le cancer de la gorge

	Cas	Témoins	Total
Fumeurs	60 (a)	100 (b)	160
Non-fumeurs	40 (c)	300 (d)	340
Total	100	400	500

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{60 \times 300}{40 \times 100} = 4,5$$

On peut affiner par stratification & ajustements pour d'éventuels facteurs de confusion

Dans l'exemple on voit qu'à partir des 4 groupes identifiés au début (cas exposés, cas non exposés, témoins exposés, et témoins non exposés) on arrive à calculer le rapport des chances.

Les études cas-témoins présentent un certain nombre d'avantages

Pour commencer, le coût est généralement moindre que d'autres types d'études, les participants sont identifiés, et la méthodologie de recueil des données est relativement simple.

L'approche est rétrospective, et si l'étude peut porter sur une période plus ou moins longue, il n'y a pas de suivi à prévoir prospectivement. Cette approche est donc utilisable lorsque le temps de latence entre l'exposition à un facteur de risque et l'apparition de la maladie est long. Son ampleur permet également son utilisation dans la recherche sur les pathologies rares, mais aussi lorsqu'on souhaite évaluer des facteurs d'exposition multiples.

Toutefois, comme nous avons remarqué, il peut y avoir des problèmes, notamment des biais fréquents. On ne peut utiliser l'étude que pour un seul résultat (*outcome*) même si les auteurs prennent en compte plusieurs facteurs de risque.

L'estimation du taux d'incidence n'est possible que lorsque l'échantillon vient de la population générale, et l'approche ne convient pas pour des facteurs d'exposition rares.

Enfin, il est difficile de calculer la séquence chronologique entre exposition et survenue, notamment dû aux problèmes liés à des imprécisions dans les souvenirs des personnes interrogées.

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

Pour un peu plus d'informations sur la bonne utilisation des études cas-témoins, et surtout à partir de bases de données, vous pouvez lire cet article :

Schuemie, M. J., Ryan, P. B., Man, K. K., Wong, I. C., Suchard, M. A., & Hripcsak, G. (2019). A plea to stop using the case-control design in retrospective database studies. *Statistics in medicine*, 38(22), 4199-4208.

Analyser un article, une première approche

Au cours des prochaines séances nous verrons comment on peut évaluer les articles, car les outils sont multiples. Vous avez déjà une certaine idée de quelques éléments à prendre en compte. Voici un modèle qu'on peut utiliser pour une première tentative.

Focalisation

Est-ce que les auteurs identifient clairement les éléments fondamentaux de l'étude. A partir de quel moment ? Dès le titre ? Plus loin ?

population, facteur(s) de risque, effet(s)

Méthode

L'étude cas-témoins convient-elle ? Selon ce que vous avez lu sur la définition et la méthodologie, est-ce approprié. Aurait-on pu utiliser une autre approche, et si oui dans quelles conditions ?

Recrutement des cas

Est-ce que l'échantillonnage vous paraît logique, et clairement décrit ? Y a-t-il des risques d'un éventuel biais de sélection ?

Recrutement des contrôles

Comment ont-ils été sélectionnés ? Sont-ils appariés ? Sont-ils représentatifs d'une population plus large, et si oui, à quelle échelle ? Y a-t-il des non-répondants ou données manquantes, et comment est-ce géré le cas échéant ?

Mesures

Comment est-ce les données ont été recueillies ? Quelles parts respectives d'objectivité et de subjectivité ? Les auteurs parlent-ils de validation ? Les interviewers sont-ils en aveugle ? Quelle cohérence y a-t-il entre cas et contrôles et comment le lecteur peut-il le vérifier ? Evoquent-ils la relation temporelle exposition-survenue ?

Facteurs de confusion

Est-ce qu'on vérifie qu'il n'y ait pas de facteurs qui pourraient fausser les résultats ? (*génétiques, environnementaux, socio-économiques...*) Et si les auteurs en identifient, comment les gèrent-ils ? Procèdent-ils à des ajustements de conception ou d'analyse ? (Chercher dans le traitement des données/analyse statistique les termes suivants : *modélisation, stratification, régression, analyse de sensibilité pour corriger ou contrôler les facteurs de confusion*)

Orthophonie 3ème année UE7.4 : CM3 + TD de lecture 1

Résultats

Y a-t-il une association forte (OR) démontrée ? S'ils procèdent à des ajustements, quel est l'impact de ceux-ci ?

Précision

Est-ce que les auteurs donnent les informations suivantes ? : *p-value, intervalle de confiance, prise en compte de toutes les variables, gestion éventuelle de données manquantes (non-réponse, attrition)*

Crédibilité

Peut-on attribuer le résultat à autre chose ? (chance, biais, autres facteurs). Y a-t-il de grands défauts de conception et de méthodologie ?

Transférable

Peut-on penser que ces résultats seraient les mêmes dans d'autres contextes ou populations ?

Cohérence

D'autres études arrivent-elles aux mêmes conclusions ? (Vérifier dans la discussion)

Communication

Y a-t-il des défauts dans la façon dont on rend compte de l'étude ? (précision, absence d'ambiguïté, lisibilité etc.)

Travail Personnel – Une première lecture critique

A l'aide de ce que vous avez appris jusque-là, et en vous appuyant sur la première approche décrite ci-dessus, lister une ébauche de critique pour l'article ci-dessous que vous pouvez télécharger sur mon site. Essayez de justifier ce que vous notez, notamment les points négatifs. Vous pouvez, si vous le souhaitez,

- Travailler en binôme ou en petit groupe
- Classifier les points positifs et négatifs en deux colonnes
- M'envoyer votre liste par mail.

Je ferai un retour synthétique des travaux, et je mettrai un commentaire rédigé en ligne

Article 1

Ozgen, H., Helleman, G. S., Stellato, R. K., Lahuis, B., van Daalen, E., Staal, W. G., ... & van Engeland, H. (2011). Morphological features in children with autism spectrum disorders: A matched case-control study. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(1), 23-31.