

Méthodes de Recherche pour la Promotion de la Santé Respiratoire

**Guide pour l'élaboration
de protocoles de recherche
dans les pays à faibles revenus**

2001

**Union Internationale Contre la Tuberculose
et les Maladies Respiratoires**

Donald A Enarson
Susan M Kennedy
David L Miller
Per Bakke

Rédigé à partir du matériel développé pour les Cours Internationaux
sur les Méthodes de Recherche pour la Promotion de la Santé Respiratoire parrainés par l'UICMR

Traduction française et diffusion parrainées par le Ministère français des Affaires étrangères

Traduit de l'anglais: Yves Boutroué et Arnaud Trébucq
Edition: Nadia Aït-Khaled, David Moreau

Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
68 boulevard Saint-Michel, Paris 75006, FRANCE

Préface

L'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) est la plus ancienne des organisations non gouvernementales à travailler dans la santé au niveau mondial. Son rôle spécifique est de développer des stratégies et des mécanismes pour promouvoir la santé respiratoire et pour prévenir les maladies pulmonaires. Elle s'intéresse aux problèmes les plus fréquents et les plus sérieux qui affectent les poumons et concentre ses activités sur les pays à faibles revenus où résident le plus grand nombre des personnes à risque.

Pour mener à bien son travail, l'UICTMR a identifié la recherche comme une de ses activités prioritaires. S'il en est ainsi, c'est parce qu'elle considère que la recherche est l'un des trois piliers à partir desquels il est possible de mener des actions efficaces, les deux autres étant l'assistance technique aux programmes de santé publique et la formation. La Commission sur la Recherche Médicale pour le Développement⁽¹⁾, une initiative dont le but était de réfléchir aux moyens d'améliorer la santé des populations dans les pays à faibles revenus, a conclu que la recherche a un immense – et en grande partie négligé – pouvoir pour atteindre cet objectif d'amélioration de la santé. La Commission a insisté sur le fait qu'atteindre l'objectif dépend de l'engagement fourni pour atteindre cet objectif, des programmes de sensibilisation de la population, de la volonté politique de fournir les ressources nécessaires et des connaissances disponibles pour mener à bien les actions. Ces connaissances sont générées par la recherche et sont essentielles pour la mise en œuvre d'actions efficaces en faveur de la santé.

Par expérience, l'UICTMR, à travers l'Unité Internationale de Recherche sur les Maladies Respiratoires, a identifié certains éléments de base nécessaires pour une conduite efficace d'un programme de recherche dans les pays à faibles revenus⁽²⁾ :

(1) Evans JR, Castillo GT, Abed FH, et al. Health research: essential link to equity in development. New York: Oxford University Press, 1987; 1-136.

(2) Becklake MR. Report of the International Respiratory Diseases Research Unit. Paris: IUATLD, 1993.

1. les structures mandatées pour le mener ;
2. un personnel compétent pour l'exécuter ;
3. une interaction entre chercheurs pour stimuler l'émulation intellectuelle.

Afin de réunir ces éléments, l'UICTMR, en collaboration avec d'autres organisations partageant ses objectifs, a développé un réseau de cours internationaux sur les méthodes de recherche pour la promotion de la santé respiratoire. Les buts affichés de cette initiative sont :

1. promouvoir la recherche dans les *institutions* des pays à faibles revenus ;
2. développer des capacités de *formation* pour la recherche élémentaire dans ces institutions ;
3. étendre l'*expertise* en techniques de recherche plus avancées ;
4. développer du *matériel* à utiliser par ces institutions pour la formation continue ;
5. favoriser la recherche de *partenariat* entre les institutions.

Le contenu de ce livre tente de répondre au quatrième objectif. Il a été initialement conçu pour le Cours sur les Méthodes de Recherche pour la Promotion de la Santé Respiratoire organisé à Istanbul en 1997. Pour ce cours, on a utilisé « Lecture notes on epidemiology and public health medicine »⁽³⁾, et le matériel s'est ensuite enrichi à partir des expériences acquises dans des cours similaires tenus dans d'autres pays.

Ce livre comprend deux parties. La première concerne les notes de cours et la deuxième des exercices pratiques et des directives sur l'utilisation du programme Epi Info pour la recherche. Ce matériel est disponible sous forme de livre et sur le site internet de l'UICTMR (www.ihatld.org). Les exercices pratiques peuvent être élargis et/ou adaptés aux conditions locales.

Le curriculum des cours a été établi pour aider les travailleurs de la santé et les chercheurs à développer des protocoles de recherche pertinents pour la situation actuelle des pays à faibles revenus. L'organisation du livre est calquée sur celle d'un cours, qui est réparti en quatre matières distinctes : cours de base sur l'épidémiologie, exercices pratiques préparés pour illustrer ces cours, séances de gestion des données en utilisant Epi Info, séances de développement de protocoles.

Le livre présenté ici a profité de la contribution d'autres enseignants internationaux tant à Istanbul qu'ailleurs, et de nos échanges avec les participants. Son utilisation par nos

(3) Farmer L, Miller D, Lawrenson R. Lecture notes on epidemiology and public health medicine, 4th ed. Oxford: Blackwell Science, 1995.

collègues pour des cours futurs permettra très certainement de l'enrichir et de l'améliorer. De plus, on espère qu'il sera utilisé pour l'enseignement dans des institutions des pays à faibles revenus partout dans le monde. Le contenu devra être adapté pour répondre aux besoins spécifiques de groupes particuliers et en fonction de la situation locale.

Table des matières

1. PROMOUVOIR LA SANTÉ RESPIRATOIRE	9
1.1 Que signifie promouvoir la santé respiratoire?	9
1.1.1 <i>Comprendre la santé</i>	
1.1.2 <i>Qu'est-ce que la santé respiratoire?</i>	
1.1.3 <i>Comment peut-on promouvoir la santé respiratoire?</i>	
1.2 Qu'est-ce que la recherche et pourquoi est-ce si important?..	11
1.3 Comment sont établies les priorités dans la recherche?	11
1.3.1 <i>Quelle est la fréquence du phénomène étudié par rapport aux autres phénomènes?</i>	
1.3.2 <i>Quel est le degré d'invalidité ou de dysfonctionnement dû au phénomène étudié?</i>	
1.3.3 <i>Disposons-nous de moyens rentables pour guérir, maîtriser, prévenir les maladies respiratoires?</i>	
2. L'ÉPIDÉMIOLOGIE, UNE SCIENCE ESSENTIELLE POUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE	15
2.1 Qu'est ce que l'épidémiologie et comment s'en servir?	15
2.1.1 <i>Histoire</i>	
2.1.2 <i>Définitions</i>	
2.1.3 <i>Nature de la recherche épidémiologique</i>	
2.2 Pratique de l'épidémiologie	18
2.2.1 <i>Mesure de la santé d'une population</i>	
2.2.2 <i>Description de l'histoire naturelle de la maladie</i>	
2.2.3 <i>Identification des déterminants de la maladie</i>	
2.2.4 <i>Maîtrise et prévention de la maladie</i>	
2.2.5 <i>Planification et évaluation des services de santé</i>	
2.3 Comprendre association et causalité	21

3. COMMENCER LA RECHERCHE	23
3.1 Le protocole de recherche.....	23
3.1.1 <i>Pourquoi un protocole de recherche ?</i>	
3.1.2 <i>Format classique et éléments d'un protocole de recherche</i>	
3.2 Décider de ce que l'on va étudier : la question posée	33
3.2.1 <i>Concepts de base pour formuler une question de recherche</i>	
3.2.2 <i>Éléments à prendre en compte quand on choisit un sujet de recherche</i>	
4. STRUCTURER LA RECHERCHE : TYPES D'ÉTUDE	37
4.1 Types d'étude : relations avec le développement des connaissances médicales	37
4.2 Vue d'ensemble du plan de l'étude	39
4.3 Différents types d'études	39
4.3.1 <i>Études descriptives</i>	
4.2.2 <i>Études analytiques</i>	
4.2.3 <i>Études expérimentales (intervention)</i>	
5. LE SUJET DE LA RECHERCHE : SELECTION D'UNE POPULATION	55
5.1 Définition d'une population à étudier	55
5.2 Sélection d'un échantillon	56
5.2.1 <i>Définitions et procédures</i>	
5.2.2 <i>Comment choisir l'échantillon ?</i>	
5.2.3 <i>Comment s'assurer que des conclusions fausses ne sont pas tirées (validité de l'étude) ?</i>	

5.3 Décider de la taille de la population	60
5.3.1 <i>Pourquoi la taille de l'échantillon est-elle si importante?</i>	
5.3.2 <i>Quelle information est nécessaire pour déterminer la taille de l'échantillon?</i>	
5.3.3 <i>Comment calculer la taille de l'échantillon lorsque l'on a ces informations?</i>	
6. LA MESURE EN ÉPIDÉMIOLOGIE	67
6.1 Principes généraux.....	67
6.1.1 <i>Les principes pour collecter l'information (données)</i>	
6.1.2 <i>Types de données</i>	
6.1.3 <i>Instruments pour mesurer des états ou des caractéristiques (recueil des données)</i>	
6.1.4 <i>Problèmes liés à la mesure</i>	
6.2 Décompte des maladies et mesure de la santé.....	71
6.2.1 <i>Sources d'information</i>	
6.2.2 <i>Etudes de mortalité</i>	
6.2.3 <i>Etudes de morbidité</i>	
6.3 Création et utilisation d'un questionnaire	77
6.3.1 <i>Principes d'élaboration d'un questionnaire</i>	
6.3.2 <i>Contenu d'un questionnaire</i>	
6.4 Mesure de l'exposition.....	82
6.4.1 <i>Enregistrement et mesure d'une exposition environnementale</i>	
6.4.2 <i>Instruments pour recueillir l'information sur l'exposition</i>	
6.4.3 <i>Choisir une méthode d'évaluation de l'exposition environnementale</i>	
6.5 Rapports sur la morbidité ou la mortalité.....	86
6.5.1 <i>Calcul des taux</i>	
6.5.2 <i>Indicateurs de risque</i>	

7. CONDUIRE UNE RECHERCHE - ÉTAPES PRATIQUES	91
7.1 Exécution du projet: le financement de votre protocole a été approuvé, que faire maintenant?	91
7.1.1 <i>Le plan de recherche</i>	
7.1.2 <i>Contrôle de la qualité des procédures et des techniques</i>	
7.1.3 <i>S'assurer de l'efficacité</i>	
7.1.4 <i>Redéfinir le projet</i>	
7.2 Gestion des informations collectées.....	96
7.2.1 <i>Vérification des formules et des données</i>	
7.2.2 <i>Codification des données</i>	
7.2.3 <i>Saisie informatisée des données</i>	
7.2.4 <i>Vérification des fichiers informatiques</i>	
7.2.5 <i>Que faire des données manquantes?</i>	
8. INTERPRÉTER LES RÉSULTATS.....	103
8.1 S'assurer de la validité des résultats	103
8.1.1 <i>Définitions</i>	
8.1.2 <i>Erreurs et biais dans l'échantillonnage de la population à étudier (biais de sélection)</i>	
8.1.3 <i>Erreurs et biais dans la mesure (biais d'information)</i>	
8.1.4 <i>Evaluation des erreurs inhérentes à un test ou à un instrument</i>	
8.1.5 <i>Facteurs de confusion (un type particulier de biais de sélection)</i>	
8.2 Donner du sens aux résultats – Analyse des données	111
8.2.1 <i>Se familiariser avec les données</i>	
8.2.2 <i>Approche de l'analyse statistique</i>	
8.2.3 <i>Statistiques descriptives pour décrire des résultats, sans comparaison</i>	
8.2.4 <i>Tests statistiques pour comparer des variables discrètes entre des groupes</i>	
8.2.5 <i>Tests statistiques pertinents pour les mesures continues: comparaison de 2 groupes ou plus</i>	

8.2.6	<i>Tests statistiques pertinents pour les mesures continues : associations entre 2 mesures</i>	
8.2.7	<i>Tests statistiques sur des comparaisons tout en « contrôlant » les autres variables</i>	
8.2.8	<i>Autres problèmes dans l'analyse statistique</i>	
8.3	Rapport sur les résultats	132
8.3.1	<i>Préparation du rapport sur la recherche</i>	
8.3.2	<i>Rédaction d'un article scientifique</i>	
9.	AUTRES QUESTIONS DANS LA RECHERCHE	137
9.1	A qui appartiennent les résultats de la recherche ?	137
9.1.1	<i>Structurer les responsabilités</i>	
9.1.2	<i>Satisfaire les besoins identifiés</i>	
9.1.3	<i>S'assurer du suivi des résultats</i>	
9.2	Obtenir un soutien pour la recherche	138
9.2.1	<i>Sources locales</i>	
9.2.2	<i>Sources internationales</i>	
9.3	L'éthique dans la recherche	141
9.3.1	<i>Principes de base</i>	
9.3.2	<i>Principes intéressant la recherche parrainée dans les pays à faibles revenus</i>	
9.3.3	<i>Structures appropriées pour l'évaluation éthique</i>	

PROMOUVOIR LA SANTÉ RESPIRATOIRE

La recherche est indispensable pour acquérir la connaissance nécessaire à l'action orientée vers l'amélioration de la santé de la communauté. Quelle que soit la nature de la recherche, le but ultime est la meilleure santé de l'individu et de la communauté.

1.1 Que signifie promouvoir la santé respiratoire ?

1.1.1 Comprendre la santé

Avant d'aller plus loin dans la discussion sur la recherche pour promouvoir la santé respiratoire, nous devons avoir une conception claire de ce qu'est la santé elle-même et de ce que signifie vouloir la promouvoir. Pour la clarté de l'exposé et pour éviter des variations dans l'interprétation des mots, les définitions seront tirées d'une seule source, sauf indication contraire⁽⁴⁾.

Qu'est-ce que la santé et comment la mesurer ? L'Organisation Mondiale de la Santé la définit comme « *un complet état de bien-être physique, mental et social et non pas simplement l'absence de maladie ou d'infirmité* ». Cette définition a été critiquée pour son manque de précision et par là de la difficulté, voire de l'impossibilité, de toute mesure.

Le sujet de la recherche dans le contexte de cet ouvrage comprend les maladies qui sont cause de morbidité et de décès, la structure et l'utilisation des services de santé, les politiques qui peuvent affecter la santé.

- *Maladie* correspond à un dysfonctionnement physiologique ou psychique.
- *Services de santé* sont des services offerts ou rendus par (ou sous la direction) des professionnels de santé pour promouvoir, maintenir ou restaurer la santé.

(4) Last JM ed. A dictionary of epidemiology 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995, pp. 180.

- *Politiques* fait référence à la combinaison complexe des questions psychosociales et politiques qui affectent la santé, dans un sens positif comme négatif.

1.1.2 Qu'est-ce que la santé respiratoire ?

Le poumon est une interface étendue et vulnérable entre chaque être humain et l'environnement extérieur. Sa fonction est d'extraire de l'environnement l'oxygène qui est indispensable pour maintenir la vie, et d'expulser les gaz dont la rétention mettrait la vie en péril. Par conséquent l'interface entre le poumon et l'environnement doit offrir une barrière minimale au transport de ces gaz. Toute chose qui détériore l'efficacité de ces échanges gazeux est nuisible à la fonction pulmonaire. Cela survient dans une quantité de processus pathologiques.

La majorité des maladies respiratoires résultent de l'exposition à des agents nuisibles de l'environnement ambiant. Les deux principaux groupes de maladies sont ceux qui sont dus à l'exposition à des micro-organismes (les plus fréquents étant la pneumonie et la tuberculose) et ceux dus à des particules, fumées ou gaz (les plus fréquents étant les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, l'asthme, le cancer du poumon et la fibrose pulmonaire).

La prévention et la prise en charge des maladies respiratoires et la promotion de la santé respiratoire dépendent d'une compréhension claire des interactions entre un individu et les nombreux agents potentiellement nuisibles de l'environnement immédiat.

1.1.3 Comment peut-on promouvoir la santé respiratoire ?

La promotion de la santé est le processus qui permet aux personnes d'accroître et d'améliorer la maîtrise de leur santé à travers des actions dirigées vers les déterminants de la santé.

Le véhicule de la promotion de la santé est le service de santé, dans ses aspects cliniques et préventifs. La prise en compte de la structure et de l'efficacité des services de santé est, par conséquent, fondamentale pour notre propos.

De récents développements dans les structures et les activités des services de santé dans beaucoup de pays ont mené à accorder une importance particulière à l'efficacité technique, à la mesure des coûts et à la rentabilité. Obtenir les meilleurs soins en connaissant leurs coûts et au moindre prix, tel est le but des services modernes de santé.

Mais, qu'est-ce que les meilleurs soins ? Comment peut-on les évaluer pour s'assurer qu'ils restent bons de la manière dont ils sont administrés ? Est-ce que la recherche des coûts minimaux entraîne une détérioration de la qualité des services ? Telles sont les questions clés qui se posent aujourd'hui à tous les soignants et à tous les travailleurs de santé publique.

Les services de santé travaillant pour la promotion, le maintien et le recouvrement de la santé respiratoire sont en général une composante des services généraux de la santé et rarement (à l'exception des services spécialisés de très haut niveau) des services ne s'occupant que de la santé respiratoire. Les enquêtes sur le développement et l'évaluation de tels services (recherche sur les services de santé) touchent différents domaines :

- *la structure* intéresse les ressources, les installations et le personnel,
- *le processus* interroge où, par qui, et comment les services sont fournis,
- *la production* concerne la quantité et la nature des services rendus,
- *le résultat*.

1.2 Qu'est-ce que la recherche et pourquoi est-ce si important ?

Le but de la recherche est de créer la connaissance essentielle pour agir afin d'améliorer la santé. Sans cette connaissance, l'action est impossible car elle n'a ni logique, ni base empirique. En vérité, les activités de santé qui n'incluent pas en leur sein un programme de recherche, deviennent souvent inadaptées, trompeuses et inutilement coûteuses. C'est pour cette raison que le concept original de Programme National contre la Tuberculose (un exemple pour beaucoup d'autres programmes de santé publique) a inclus cette composante essentielle et nécessaire de recherche dès le début.

La recherche est une activité de perpétuel questionnement. Tandis que la pratique de santé publique est basée sur le consensus, la standardisation et la systématisation de la pratique, la recherche demande un esprit sceptique, préparé à une évaluation et à une remise en question permanentes. Ce questionnement et cette évaluation, lorsque institués dans un cadre systématique, créent le nouveau savoir nécessaire pour mener de nouvelles actions pour la santé. C'est pour cela que la recherche existe et qu'elle est importante.

1.3 Comment sont établies les priorités dans la recherche ?

En établissant des priorités pour la recherche en science de la santé et à l'intérieur des services de santé, les questions suivantes sont posées.

1.3.1 Quelle est la fréquence du phénomène étudié par rapport aux autres phénomènes ?

Mondialement, les maladies respiratoires ne sont précédées en fréquence que par l'ensemble de toutes les maladies infectieuses non pulmonaires⁽⁵⁾. Elles représentent plus

(5) World Bank. World Development Report 1993: Investing in health. World Bank, Oxford University Press, Oxford, 1993.

d'un huitième de toutes les maladies et plus de 10 millions de personnes meurent chaque année des formes de maladies pulmonaires les plus fréquentes, qui sont :

- les *infections respiratoires aiguës*, la cause unique la plus fréquente de décès chez les enfants de moins de cinq ans ;
- la *tuberculose*, la cause de mort la plus fréquente par un agent unique chez les adultes entre quinze et quarante-neuf ans ;
- les maladies causées par la fumée du *tabac*, qui provoque autant de morts que la tuberculose et qui est impliquée dans plus d'un quart de la totalité des décès dans beaucoup de pays industrialisés ;
- le nombre de décès par *pollution de l'air*, qui sont évalués à plusieurs millions rien que dans les grandes métropoles d'Asie ;
- les *maladies obstructives invalidantes* (bronchite chronique obstructive et asthme) causées par les poussières minérales et organiques, les fumées, les allergènes chimiques principalement dans les industries émergentes.

Les décès par infection respiratoire aiguë et tuberculose surviennent presque exclusivement dans les pays à faibles revenus. Les décès par pollution de l'air et exposition professionnelle sont beaucoup plus fréquents dans les pays à faibles revenus. Pour le moment, la plupart des décès dus à la fumée du tabac surviennent dans les pays industrialisés, mais le problème augmente rapidement dans les pays à faibles revenus.

1.3.2 Quel est le degré d'invalidité ou de dysfonctionnement dû au phénomène étudié ?

Quelques maladies respiratoires ne sont pas des causes majeures de décès, mais leur fréquence ou leur chronicité est la cause de nombreuses invalidités et pèse lourdement sur la demande dans les services de santé :

- les infections respiratoires aiguës sont souvent l'un des trois premiers motifs d'utilisation des services de soins de santé primaires ;
- il y a plus de 100 millions d'asthmatiques dans le monde aujourd'hui ;
- la désastreuse prise en charge de l'asthme entraîne des coûts considérables dus à une mauvaise utilisation des services de santé ;
- la mauvaise prise en charge de la tuberculose et des infections respiratoires aiguës est cause de résistance aux médicaments utilisés.

1.3.3 Disposons-nous de moyens rentables pour guérir, maîtriser, prévenir les maladies respiratoires ?

La plupart des maladies respiratoires sont causées ou exacerbées par des expositions environnementales. Théoriquement, cela signifie qu'on peut les prévenir. Par exemple :

- la qualité de l'air qu'on respire peut être préservée grâce à :
 - la prévention du tabagisme, pour prévenir l'exposition active et passive à la fumée ;
 - la maîtrise de la pollution de l'air due à la combustion des huiles fossiles et des gaz d'échappement des véhicules ;
 - la réduction de l'exposition aux substances nocives sur les lieux de travail.
- la prévention par les vaccins est disponible pour quelques infections et la prise en charge standardisée des malades est possible pour beaucoup de maladies respiratoires :
 - le vaccin contre la tuberculose est la vaccination la plus fréquemment utilisée dans le monde ;
 - des vaccins efficaces sont ou vont être bientôt disponibles contre les causes les plus fréquentes de pneumonie bactérienne ;
 - la prise en charge standardisée des patients tuberculeux est parmi les actions de santé ayant le meilleur rapport coût – efficacité dans les pays à faibles revenus ;
 - la prise en charge standardisée de la pneumonie chez l'enfant de moins de cinq ans permet une chute de la mortalité et une diminution du mauvais usage des antibiotiques ;
 - la prise en charge standardisée des patients asthmatiques peut réduire la mauvaise utilisation des services de santé et les coûts des soins.

Toutes les connaissances citées ci-dessus ont été acquises grâce à des recherches bien menées qui ont apporté la base scientifique nécessaire aux actions à entreprendre pour améliorer la santé de la communauté.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE, UNE SCIENCE ESSENTIELLE POUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE

L'épidémiologie est pertinente comme méthodologie de recherche et peut être considérée comme une science fondamentale pour la santé. Pour utiliser l'épidémiologie, et exploiter ses possibilités dans le domaine de la recherche en santé, il est nécessaire de comprendre ce que c'est et comment s'en servir.

2.1 Qu'est ce que l'épidémiologie et comment s'en servir ?

Par essence l'épidémiologie s'intéresse à la santé et aux maladies de groupes d'individus et non à celles d'individus, à la causalité et à la prévention des maladies, à l'efficacité du diagnostic et du traitement des affections.

Il faut compter des personnes et des événements, les classer selon des attributs communs. La valeur des études épidémiologiques dépend de manière cruciale de la précision avec laquelle elles sont menées. Ce manuel s'intéresse à la description des techniques nécessaires pour réaliser ce travail.

2.1.1 *Histoire*

Dans beaucoup d'écrits historiques on trouve des exemples d'approche épidémiologique de l'étude des maladies et des activités pour promouvoir la santé. Hippocrate, dans son traité « Airs, eaux et lieux » demande à ses disciples de prendre en considération l'environnement dans lequel vivent les personnes ainsi que leur mode de vie. Plusieurs anciens textes de loi hébreux recommandent des actions de santé publique et d'hygiène basées sur des principes épidémiologiques.

Au XVII^e siècle, en Angleterre, John Graunt a été un des pionniers de l'utilisation des méthodes quantitatives en médecine. Il a utilisé les déclarations de mortalité et les registres

paroissiens de naissance et de décès pour calculer l'âge, le sexe et les taux spécifiques de mortalité pour les populations locales, montrant ainsi l'importance relative des différentes maladies et l'impact des épidémies. Après l'introduction en routine des certificats de décès en Angleterre en 1836, William Farr, le premier statisticien médical officiel, a analysé les statistiques vitales dont il disposait pour décrire globalement l'état de santé de la population et ses déterminants. Cela peut être appliqué à la maîtrise et à la prévention des maladies.

Au milieu du XIX^e siècle, à partir de ses analyses des décès dus au choléra à Londres, John Snow démontra que la source probable de la maladie était l'eau polluée qui était bue et il recommanda des actions préventives efficaces, longtemps avant l'identification de l'agent causal.

Les principes de l'épidémiologie s'appliquent également à l'évaluation de l'efficacité des traitements et des interventions de prévention. De nos jours, aucun nouveau médicament ou vaccin n'est autorisé pour une utilisation à large échelle sans avoir été testé par un essai thérapeutique clinique (ETC). Celui de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose publié en 1948⁽⁶⁾ est souvent considéré comme le premier ETC, mais il y en a eu d'autres auparavant, peut-être menés avec moins de rigueur. Par exemple en 1747, James Lind, un médecin écossais, a effectué une étude qui a montré l'intérêt du citron pour la prévention et le traitement du scorbut chez les marins.

Plus récemment, au cours des dernières 50 années, le concept de la science épidémiologique a été élargi au delà des maladies infectieuses, de leurs causes et de leurs maîtrises. En 1948, Sir John Ryle a prédit que « l'horizon de l'épidémiologie sera progressivement largement étendu », pour comprendre beaucoup d'affections chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, les cancers et les maladies respiratoires. Et il en a été ainsi. De plus, les mêmes approches ont été suivies pour l'évaluation des besoins en soins médicaux, de l'efficacité réelle et du rendement des services de soins.

2.1.2 Définitions

Il y a beaucoup de définitions de l'épidémiologie et des termes techniques qui lui sont liés, chacune mettant en valeur un aspect différent du sujet. Les définitions suivantes sont tirées du Dictionnaire d'Epidémiologie de Last et sont celles utilisées dans le texte :

L'épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants des états relatifs à la santé ou à des événements dans des populations spécifiées, et l'utilisation de cette étude à la maîtrise des problèmes de santé.

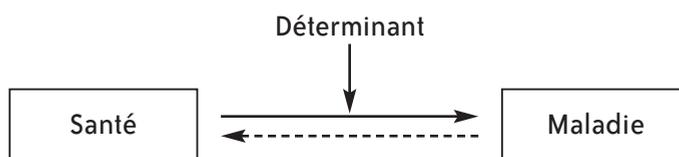
La signification des termes utilisés dans cette définition est la suivante :

(6) MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Brit. Med. J. 1948; 2: 769-83.

- l'*étude* comprend la surveillance, l'observation, l'hypothèse testée, la recherche analytique et l'expérimentation;
- la *distribution* fait référence à l'analyse selon le temps, le lieu et le type de personnes affectées;
- les *déterminants* sont tous les facteurs physiques, biologiques, sociaux, culturels et comportementaux qui influencent la santé ou qui provoquent des changements dans un état relatif à la santé (beaucoup de textes utilisent « exposition » à la place de « déterminant »);
- les *états relatifs à la santé* comprennent les maladies, les comportements, les causes de décès, ainsi que la politique, la structure et l'utilisation des services de santé;
- les *populations spécifiées* sont celles dont les caractéristiques ont été précisément définies;
- l'*utilisation pour la maîtrise* fait référence aux buts des études épidémiologiques – promouvoir, protéger et restaurer la santé.

2.1.3 Nature de la recherche épidémiologique

La recherche épidémiologique en santé respiratoire, comme dans d'autres domaines, adopte un modèle de passage de la santé à la maladie (et vice versa), cette dernière étant provoquée ou retardée par un facteur nommé déterminant. Ce modèle peut représenter, par exemple, le développement de la maladie en raison d'une exposition à une substance nocive ou à un micro-organisme comme il peut décrire la disparition de la maladie (guérison) ou l'amélioration de la maladie (rémission), ou encore la prévention de la maladie par une intervention thérapeutique ou environnementale.



Ce diagramme de base illustre l'approche de la recherche en épidémiologie, dont le but principal est de mieux connaître les déterminants des maladies afin de les prévenir ou de les traiter de manière plus efficace et d'être en mesure de fournir les soins les plus appropriés.

Les *objectifs spécifiques* de l'épidémiologie sont de :

- décrire la distribution et l'importance relative de divers états liés à la santé et de leurs déterminants au sein de la population (étude descriptive);

- découvrir les déterminants clés et définir l'histoire naturelle des maladies (étude analytique);
- déterminer l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle et le rendement des méthodes pour prévenir, traiter et soulager la maladie (étude d'intervention ou étude expérimentale);
- évaluer le fonctionnement et les résultats des services fournis pour cela (recherche ciblant les services sanitaires ou recherche opérationnelle).

2.2 Pratique de l'épidémiologie

Les applications de l'épidémiologie concernent aussi bien les pratiques liées à la planification et à l'évaluation des services sanitaires, qu'une meilleure compréhension des causes, de la gestion et de la prévention de la maladie. Les exemples suivants illustrent ces applications.

2.2.1 *Mesure de la santé d'une population*

Les estimations intuitives ou les impressions subjectives en matière de fréquence d'apparition de la maladie ou de ses déterminants peuvent être trompeuses, en raison d'une multitude de facteurs pouvant influencer sur le jugement, tels l'intérêt personnel des médecins, l'accès des patients aux services sanitaires et la prise de conscience des pouvoirs publics aux questions de santé. Des méthodes plus rigoureuses sont donc nécessaires pour :

- mesurer le poids de la maladie au sein de populations données
exemple: en vue de planifier les besoins en matière de services et de déterminer les priorités relatives en matière d'allocation des ressources;
- dégager les tendances en matière d'incidence et de prévalence des maladies
exemple: distinguer les tendances de l'asthme et de la tuberculose dans diverses populations;
- identifier les modifications de caractère d'une maladie et leurs conséquences
exemple: détecter l'émergence des cas de tuberculose multi-résistante;
- définir les groupes à risque au sein d'une population afin de prévoir les interventions adéquates
exemple: caractériser les agents environnementaux causant l'asthme;
- déterminer le statut de santé, la mesure des aptitudes ou des déficiences fonctionnelles
exemple: mesurer l'impact des expositions professionnelles sur la fonction respiratoire.

2.2.2 *Description de l'histoire naturelle de la maladie*

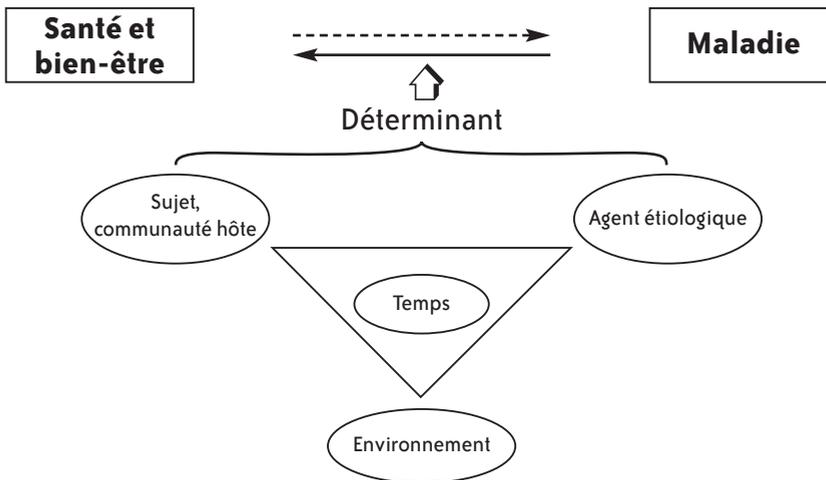
L'histoire naturelle d'une maladie pouvant varier énormément d'un individu à un autre, les observations sur une personne ou sur un petit nombre de cas peuvent donc se révéler

non représentatives. De la même manière les étapes pré-cliniques de la maladie ne peuvent pas non plus être déterminées rétrospectivement de manière fiable. Les études épidémiologiques portant sur des groupes non sélectionnés doivent :

- définir une fourchette normale de valeurs escomptées
exemple: les valeurs normales pour les fonctions respiratoires dans une population donnée;
- clarifier l'ensemble du tableau clinique et identifier les conditions prédisposantes
exemple: établir les degrés de gravité des infections respiratoires aiguës et de l'asthme afin de déterminer le traitement adéquat et en prévoir les résultats;
- révéler la fréquence et le cours de la maladie pré-symptomatique
exemple: études de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* en l'absence de maladie;
- évaluer le pronostic de l'évolution clinique avec et sans intervention
exemple: essais cliniques sur la chimiothérapie préventive pour la tuberculose et sur le traitement de l'asthme.

2.2.3 Identification des déterminants de la maladie

Les déterminants de la maladie sont souvent obscurs et dans la plupart des cas multiples. Une large part de la recherche épidémiologique s'attache en conséquence à identifier les déterminants possibles et à établir les relations entre ces déterminants et les divers états de santé. Le terme de déterminant renvoie à tout facteur physique, biologique, social, culturel et comportemental influant sur la santé ou pouvant provoquer des modifications de l'état de santé, comme le montre le diagramme ci-dessous.



2.2.4 Maîtrise et prévention de la maladie

Une maîtrise efficace de la maladie dépend d'une intervention bien ciblée dans les rapports entre l'individu et son environnement.

Cela peut être obtenu de quatre manières :

- enlever ou détruire l'*agent* ou *déterminant* primaire, opération qui suppose des connaissances sur son réservoir naturel (ou source), son mode de propagation (ou exposition) et la localisation de son action
exemple : rôle du traitement de la tuberculose pour réduire la transmission de l'infection, substitution des peintures contenant des isocyanates par d'autres types de peinture afin de prévenir l'asthme;
- protéger les personnes de l'exposition à l'agent pathogène par un contrôle *environnemental* (hygiène)
exemple : contrôle de la transmission nosocomiale de l'infection, réduction de l'exposition professionnelle aux poussières et à la fumée en améliorant la ventilation;
- renforcer le pouvoir de *résistance* de l'hôte (mesures de protection, immunité)
exemple : régime alimentaire satisfaisant, immunisation passive ou active;
- modifier le *comportement* humain afin d'éviter les risques ou de promouvoir des agissements sains
exemple : prévention du tabagisme, utilisation de dispositifs de protection des voies aériennes lorsque l'exposition aux agents pathogènes est inévitable.

Lors du choix des méthodes de maîtrise ou de prévention, il faut choisir :

- des groupes décrits dans les études descriptives comme groupes à *risque accru* ;
- des facteurs que les études analytiques considèrent comme *quantitativement importants* ;
- des méthodes considérées comme *efficaces* dans les études expérimentales.

2.2.5 Planification et évaluation des services de santé

Autrefois, les services étaient planifiés et les ressources allouées sur la base de données antérieures de demande de soins et d'utilisation des services, modérées par le « jugement » et les requêtes spéciales. Une planification logique et une gestion efficace des services de santé exigent :

- une estimation des besoins et des demandes basée sur une description précise de la morbidité et de la mortalité de la maladie au sein de la communauté à desservir ;
- une identification des risques majeurs évitables pour la santé ;
- une détermination des besoins techniques et des ressources financières ;
- une évaluation précise de l'utilisation des services de santé ;
- une connaissance de l'efficacité des interventions ;
- une évaluation de l'efficacité réelle et du rendement des services fournis.

L'information nécessaire à la mise en œuvre d'une action efficace en faveur de la santé (extension, distribution et causes de la maladie, efficacité des interventions) est obtenue par le biais de la recherche épidémiologique.

2.3 Comprendre association et causalité

Les résultats des études épidémiologiques d'observation attestent parfois de l'existence d'une association entre un déterminant suspect et une pathologie ou un état pathologique spécifique. Cette association peut même se révéler statistiquement « significative » (c'est-à-dire qu'elle répond à des critères suggérant qu'il est peu probable qu'elle soit le résultat du seul hasard). Les résultats d'une étude peuvent par exemple établir entre deux régions géographiques des différences statistiquement significatives en matière de taux de mortalité de la pneumonie.

Le fait qu'une telle *association* soit constatée n'est pas en soi la preuve d'une relation de causalité attribuable à quelque déterminant spécifique de la région géographique étudiée. Les différences peuvent en effet être le résultat d'erreurs ou de biais engendrés par la manière dont l'étude a été menée.

La preuve d'une telle causalité ne peut, idéalement être apportée que par des expériences réalisées sur des populations humaines, ce qui n'est habituellement pas possible, pour des raisons d'éthique. C'est pourquoi, lorsqu'on examine les conclusions émises à partir d'une étude épidémiologique, il est généralement nécessaire de retrouver une évidence d'association dans plusieurs autres avant de pouvoir décider si les associations constatées sont de nature causale ou non.

Il existe divers types de preuves sur lesquelles on peut s'appuyer pour évaluer l'éventuelle causalité d'une association. Une liste de « critères » d'évaluation de cette causalité a été proposée par Austin Bradford Hill⁽⁷⁾, ultérieurement complétée. Bien qu'aucun des critères relevés ne soit suffisant en lui-même, la combinaison de plusieurs d'entre eux peut s'avérer convaincante.

Quelques définitions de critères utilisés dans ce guide :

Fiabilité

L'association entre une maladie et un agent ou un déterminant suspect est fiable lorsque les résultats d'études d'observation sont reproduits dans des conditions différentes selon des méthodes différentes. En d'autres termes, plusieurs études ont constaté des associations similaires.

(7) Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proc. R. Soc. Med.* 1965; **58**: 295-300.

Force de l'association

Ce critère renvoie à la mesure absolue de la corrélation (ou différence entre groupes) telle qu'elle a été mesurée, par exemple en termes de risque relatif. Si la maladie ou l'état pathologique s'avèrent beaucoup plus répandus en présence du déterminant, l'association est dite « forte ». Si la maladie n'est que légèrement plus répandue en présence du déterminant, l'association est dite « légère ». Ces termes ne doivent pas être confondus avec la « signification statistique » de l'association, aussi bien une association légère que forte pouvant s'avérer statistiquement significatives.

Spécificité

La spécificité est établie lorsque l'agent ou le déterminant suspect (ou encore la combinaison de plusieurs déterminants) produit de manière constante le même effet spécifique.

Effet dose - réponse

Un niveau accru d'exposition à l'agent ou au déterminant (en quantité et/ou en durée) accroît le risque de développer la maladie.

Relation temporelle

L'exposition au facteur déterminant précède toujours l'apparition de la maladie. Ce critère est essentiel, bien que la date de l'exposition (initiale) puisse parfois être difficile à déterminer.

Plausibilité biologique

L'association est compatible avec les théories en vigueur pour ce qui est des processus biologiques pathologiques liés à un agent ou à un déterminant suspect. Ce critère doit cependant être appliqué avec précaution, le processus incriminé pouvant échapper aux théories reconnues.

Compatibilité

L'association doit être compatible avec les connaissances existantes de l'histoire naturelle de la maladie.

Expérimentation

La pathologie étudiée peut être prévenue ou améliorée par une intervention expérimentale appropriée (par exemple par l'éradication de l'agent ou déterminant suspect dans l'environnement).

COMMENCER LA RECHERCHE

3.1 Le protocole de recherche

3.1.1 *Pourquoi un protocole de recherche ?*

En recherche de laboratoire, les scientifiques suivent généralement une démarche expérimentale qui comporte les étapes suivantes :

- proposer une hypothèse;
- écrire les méthodes ou procédures qui seront suivies;
- mettre soigneusement en œuvre les procédures sur le groupe ou l'échantillon expérimental;
- étudier un groupe ou un échantillon de témoins, sujets aux mêmes conditions que le groupe expérimental, mais qui ne suit pas les procédures de l'étude;
- comparer les résultats entre le groupe expérimental et le groupe témoin.

Les conclusions des enquêtes de laboratoire de recherche empruntant cette approche sont en général considérées comme « scientifiquement plus solides » que celle tirées de simples observations non contrôlées. Dans ce chapitre, les éléments typiques d'un protocole de recherche sont introduits. Ils seront examinés en détail dans les chapitres suivants.

3.1.2 *Format classique et éléments d'un protocole de recherche*

Dans la recherche sur les populations, en dépit du fait que l'on réalise davantage des études d'*observation* que des études expérimentales, il demeure essentiel d'élaborer un protocole de recherche et d'en assurer le suivi, pour les mêmes raisons que cela est indispensable dans la recherche en laboratoire. Une telle pratique accroît la probabilité de tirer de la recherche des conclusions scientifiquement solides.

1. Résumé

2. Description de l'étude

- a) *Question posée*
- b) *Rationnel, études antérieures sur le sujet*
- c) *Buts et objectifs*
- d) *Conception et méthodes*
 - Conception de l'étude
 - Populations étudiées
 - Taille de l'échantillon et puissance statistique
 - Sujets : sélection et définitions
 - Méthodes de collecte des données : définitions et mesures
 - Gestion des données et analyses statistiques
- e) *Gestion du projet*
 - Personnel requis
 - Durée de l'étude (calendrier)
 - Procédures de suivi (si nécessaire)
- f) *Forces et limites*
- f) *Références*

3. Considérations éthiques

4. Signification (ou impact prévu)

5. Budget

6. Chercheurs : rôle et curriculum vitæ de chacun

Le présent guide a été conçu pour aider à développer et rédiger un protocole de recherche scientifique (et finalement assurer son suivi) dans le domaine des études sur populations.

Le protocole de recherche peut être totalement remodelé durant sa phase de conception, mais une fois qu'il a été adopté, il doit être strictement suivi.

1) Résumé

Le résumé doit être concis tout en étant suffisant pour que le lecteur soit en mesure de saisir l'objectif principal de l'étude, la démarche adoptée pour la réaliser et les résultats escomptés. Il constitue comme il se doit une esquisse de l'étude permettant à ses évaluateurs de consulter son plan général avant de se lancer dans une analyse détaillée de son contenu. *Il est placé en tête du protocole de recherche, mais n'est bien souvent rédigé qu'une fois que le protocole a lui-même été finalisé.*

2) Description de l'étude

La description de l'étude doit fournir toute l'information nécessaire pour que ceux qui doivent évaluer son intérêt puissent répondre aux questions suivantes :

- à quelle question espérez-vous répondre, et quelle est votre hypothèse à propos de la réponse que vous comptez obtenir ? La question de la recherche (et l'hypothèse) est-elle importante ? Dans quelle mesure se conjugue-t-elle avec les connaissances courantes dans le champ de recherche concerné ?
- l'étude telle qu'elle est décrite dans le protocole de recherche est-elle en mesure de répondre à la question posée ?
- les objectifs spécifiques qui ont été fixés peuvent-ils être atteints dans le cadre de l'étude telle qu'elle a été conçue et avec la méthodologie proposée dans le protocole de recherche ?
- l'étude peut-elle réellement être menée à bien avec les ressources identifiées ?
- une fois l'étude terminée et les résultats analysés, disposerez-vous d'une puissance statistique suffisante pour valider les conclusions engendrées par la question de la recherche ?
- les résultats de l'étude pourront-ils, directement ou indirectement, avoir un impact favorable sur la santé ?

Il est utile que vous gardiez en mémoire les questions ci-dessus durant tout le processus de préparation du protocole de recherche. Mettez-vous à la place même de l'évaluateur !

Les éléments essentiels d'un protocole tels qu'ils sont esquissés ci-dessus doivent permettre d'expliquer l'étude sous forme de réponses aux questions suivantes :

- **POURQUOI ?** Pose la question de la recherche et donne les informations pertinentes disponibles dans le domaine expliquant ce choix.
- **COMMENT ?** Décrit la conception choisie pour l'étude et les raisons de ce choix.
- **QUI ?** Définit les populations cibles étudiées et la taille de l'échantillon.
- **QUOI ?** Identifie les variables à mesurer, les instruments à employer et les résultats à analyser.
- **ET APRES ?** Discute de la signification escomptée des résultats et de leur contribution à une amélioration des connaissances.

a) Question posée

Le protocole de recherche doit débiter par la formulation claire et précise de la question de la recherche, de préférence présentée sous forme de question et non d'affirmation.

Exemple :

Pourquoi l'asthme est-il exceptionnellement fréquent
parmi les enfants de la ville d'Istanbul ?

b) Rationnel, études antérieures sur le sujet

Le but de cette section est d'établir comment la question de la recherche est issue des connaissances actuelles sur le sujet. La progression des idées qui lui ont donné naissance doit être présentée sous forme de suite logique et de manière concise ; elle comportera les références clés en la matière, mais pas la liste complète de la documentation y ayant trait.

- Discuter l'importance du thème.
- Faire une revue pertinente de la littérature et des connaissances disponibles sur le sujet (y compris les lacunes dans les connaissances qui rendent nécessaire une recherche).
- Décrire tout résultat que vous avez déjà obtenu dans le domaine de recherche de l'étude proposée.
- Indiquer la façon dont la question de la recherche est apparue et la manière dont elle s'insère logiquement dans les éléments ci-dessus.
- Esquisser en termes généraux la manière dont la question de la recherche va être abordée.
- Expliquer en quoi la recherche proposée va améliorer les connaissances sur le sujet et contribuer à améliorer la santé et / ou réaliser des économies financières.

c) Objectif général, hypothèses et objectifs spécifiques

Objectifs

Même une question de recherche précisément définie est souvent trop large pour qu'une seule étude puisse apporter toute la réponse. Si, par exemple, la question de la recherche est « Pourquoi l'asthme est-il exceptionnellement fréquent parmi les enfants de la ville d'Istanbul ? », il n'est pas possible de répondre à cette question par une seule étude. C'est pourquoi il est nécessaire d'affiner la question afin de dégager un ou plusieurs objectifs précis pour la recherche proposée.

Exemple :

L'objectif de la présente étude est de déterminer si la fréquence excessive de l'asthme parmi les enfants de la ville d'Istanbul est causée par une combinaison de prédispositions génétiques (estimées par le terrain atopique), de facteurs liés au statut socio-économique et/ou à la pollution de l'air domestique.

Hypothèses

Pour atteindre ces objectifs, le plan de l'étude *peut* comporter la comparaison des taux de maladie ou d'exposition au sein de plusieurs groupes de sujets, en employant des

tests statistiques pour évaluer les résultats de la comparaison. Dans ce cas, les objectifs doivent être formulés sous forme d'*hypothèses* à évaluer par tests statistiques. Ces hypothèses doivent être rédigées sous forme d'affirmations à *réfuter*. On les nomme *hypothèses nulles*.

Exemple :

Les hypothèses suivantes seront testées :

1. Les taux de prévalence de l'asthme ne diffèrent pas selon que les enfants proviennent de groupes socio-économiques inférieurs ou supérieurs d'Istanbul.
2. Les taux de prévalence de l'asthme n'augmentent pas en fonction du degré de pollution de l'air des foyers où vivent les enfants.
3. Les relations entre le taux de prévalence de l'asthme et le statut socio-économique et entre le taux de prévalence de l'asthme et la pollution de l'air domestique ne diffèrent pas selon le terrain atopique de l'enfant.

Objectifs spécifiques

Suite à la formulation des hypothèses, il faut établir une liste des étapes pratiques par lesquelles l'équipe de recherche devra passer pour atteindre l'objectif général de l'étude proposée. Ces étapes sont souvent appelées les *objectifs spécifiques* de l'étude.

Exemple :

Afin d'atteindre l'objectif général de l'étude, les objectifs spécifiques suivants ont été identifiés :

1. Identifier une source appropriée d'asthme infantile et sélectionner 200 cas sur la base d'une définition précise des cas.
2. Identifier et sélectionner des sujets témoins appropriés (individus sans asthme).
3. Enregistrer les informations individuelles, démographique et socio-économique sur les cas et les sujets témoins à l'aide d'un questionnaire standard.
4. Effectuer un test cutané d'allergie sur les cas et les sujets témoins (comme indicateur du terrain atopique).
5. Mesurer l'exposition particulière de chaque participant à la pollution de l'air domestique sur trois jours sélectionnés aléatoirement.
6. Comparer les rapports de risques pour l'atopie, le statut socio-économique inférieur et une pollution domestique élevée, entre les cas et les sujets témoins.

Il est évident que vous ne pouvez pas élaborer immédiatement vos objectifs spécifiques. Vous devez en effet au préalable décider de la conception de l'étude et de sa méthodologie. Si cette liste figure dès maintenant, c'est uniquement pour qu'il soit plus facile pour l'évaluateur du protocole de recherche de comprendre rapidement et facilement le plan de l'étude.

d) Conception et méthodes

Conception de l'étude

Ici, il faut préciser le type d'étude retenu pour la recherche. N'oubliez pas que le type de l'étude doit être choisi en fonction des objectifs de la recherche. Expliquez pourquoi ce type particulier d'étude a été choisi de préférence à d'autres possibles.

Population étudiée

Cette section expose le cadre dans lequel la recherche est pertinente. Une fois les résultats obtenus, à qui s'adressent-ils ? Quels groupes souffrent de la maladie étudiée ? Toutes les communautés sont-elles touchées ? Une seule région géographique, un seul groupe professionnel ou une seule tranche d'âge sont-ils concernés ? Cette section décrit aussi de quelle manière on peut être sûr que les résultats obtenus peuvent être extrapolés et appliqués à toute la population identifiée.

Exemple :

- Quels enfants devons-nous étudier à Istanbul ? Tous les enfants ? Les enfants d'une seule école ? Seulement les enfants suivis à l'hôpital ? Tout enfant pour lequel on a enregistré des symptômes compatibles avec l'asthme ?
- Les résultats de notre recherche sur la population choisie nous donneront-ils des informations sur tous les enfants ? Sur tous les enfants de Turquie ?
- Quels sont les « enfants » ? Tous ceux de moins de 16 ans ? De moins de 2 ans ? Y a-t-il une limite inférieure et une limite supérieure ?

Taille de l'échantillon et puissance statistique

Il est nécessaire d'estimer la taille des effectifs nécessaires à la recherche qui permettront de répondre à la question posée. Il faut préciser les hypothèses qui servent aux calculs, et intégrer un tableau montrant les tailles d'échantillon (et la puissance statistique) en fonction de ces différentes hypothèses.

Exemple :

- Combien d'enfants seront recrutés ?
- Quelle proportion de la population totale représentent-ils ?
- Ce nombre est-il suffisant pour répondre aux questions posées ?
- Quelle est la variation de la prévalence du facteur donné (pollution de l'air, atopie) parmi les enfants recrutés ?
- Quelle est la taille minimale de la différence que nous pouvons détecter entre enfants présentant et ne présentant pas le facteur donné ?
- Cette différence est-elle « importante » ?

Sujets : sélection et définitions

Cette section doit fournir :

- une explication détaillée du nombre de sujets recrutés dans chaque catégorie, où et pourquoi ;
- les définitions de l'éligibilité, les critères d'inclusion et d'exclusion et les critères d'interruption de la participation (exclusion en cours d'étude) ;
- une estimation réaliste du nombre de sujets potentiellement éligibles ;
- une description du mécanisme de recrutement ;
- une discussion sur la faisabilité du recrutement et une estimation réaliste de la proportion de sujets susceptibles d'accepter de participer.

Exemple :

- Les enfants atteints (ou non atteints) d'asthme seront-ils inclus ?
- Quels enfants seront exclus ?
- De quelle manière les enfants seront-ils abordés ?
- Que ferez-vous s'ils refusent ?
- Combien d'enfants seront-ils éligibles et quelle proportion d'entre eux participera effectivement à la recherche ?

Méthodes de collecte des données : définitions et mesures

Il est essentiel d'établir la manière dont les données vont être collectées afin de déterminer aussi bien les résultats en matière de santé (maladie ou autre « état relatif à la santé ») que les facteurs que vous envisagez d'étudier. C'est-à-dire qu'il faut spécifier avec exactitude *dans l'étude proposée* comment ces données vont être mesurées ou définies. Une procédure de contrôle de qualité doit également être précisée. Si cette dernière est une procédure standard déjà décrite, il faut en fournir les références.

Cela comprend :

- la définition précise de tous les termes ;
- d'envisager une étude pilote pour tester la méthodologie et les instruments employés ;
- de discuter la validité et la fiabilité des définitions proposées ;
- de discuter les limites des outils de mesure et des définitions proposées (par exemple les erreurs de mesure ou les mauvaises classifications).

Exemple :

- Comment l'asthme sera-t-il déterminé pour cette recherche : par questionnaire ? Sur la base d'un examen clinique ? En consultant le dossier des patients ? A partir des hospitalisations ?
- Que se passera-t-il si un patient non asthmatique a déclaré l'être ?
- Quelle définition de la pollution atmosphérique domestique est employée pour cette recherche ? Comment sera-t-elle mesurée ou estimée ?
- Quelles composantes de la pollution domestique seront évaluées ?
- De quelle manière le statut socio-économique sera-t-il déterminé ?
- Quelle sera la définition de l'atopie dans cette étude ?

Gestion des données et analyses statistiques

Dans cette section seront décrits :

- les procédures de codification et de saisie informatisée des données ;
- les mesures destinées à garantir l'exhaustivité et l'exactitude de l'information ;
- des exemples de la manière dont les résultats seront présentés et les comparaisons effectuées ;
- les tests à employer pour effectuer les analyses statistiques permettant de contrôler chacune des hypothèses fixées.

Il est utile de structurer cette section en fonction des questions auxquelles la recherche doit répondre, de ses objectifs et des hypothèses qu'elle se propose de vérifier.

Vous devez y intégrer les références des tests statistiques utilisés : le livre ou l'article de statistique dans lequel la méthode est décrite, ou le logiciel statistique qui sera utilisé.

Exemple :

- Comment les données des patients (ou leurs réponses au questionnaire) seront-elles extraites ?
- Comment allez-vous vous assurer que les données du questionnaire sont correctement codées ?
- Quels types de tables, graphes et figures vont être utilisés pour les résultats ?
- Quels tests statistiques seront utilisés pour analyser les hypothèses de la recherche ?

e) Gestion du projet

Dans cette section, on décrira :

- *le personnel* requis pour effectuer la recherche et la définition des tâches de chacun. Le personnel proposé doit l'être sur la base des tâches à effectuer et du temps nécessaire à leur réalisation. Les responsabilités de chacun des membres du personnel doivent également être spécifiées ;

- *la durée* prévue pour chaque phase de la recherche, notamment :
 - l'étude pilote;
 - le recrutement des sujets;
 - la préparation des formulaires et questionnaires;
 - la collecte des données;
 - les procédures à suivre;
 - le contrôle des données et les analyses statistiques;
 - le rapport de la recherche – aux participants, aux bailleurs de fonds, à la communauté impliquée et à la communauté scientifique.
- *les procédures* à suivre pour les participants seront précisées si nécessaire (par exemple chaque participant sera-t-il informé des résultats de la recherche? Comment réagirez-vous si vous découvrez une pathologie clinique en rapport avec la recherche chez un participant qui n'est pas sous traitement?).

f) Forces et limites

Lors de l'élaboration du protocole de recherche, de nombreux compromis devront être trouvés sur le choix à effectuer entre plusieurs types d'études et de procédures de collecte des données. Le protocole parfait n'existe pas et il y aura toujours certains aspects prêtant le flan à la critique. Il est donc important d'introduire un paragraphe dans lequel vous répondez aux critiques possibles et où vous fournissez les raisons pour lesquelles vous pensez que les limites liées à votre choix sont acceptables. Il est de même utile d'identifier, dans votre protocole spécifique de recherche, les aspects qui vous paraissent particulièrement forts et dignes d'un soutien financier.

g) Références

Dans cette section doit figurer une liste des références pour chacune des sections présentées ci-dessus (y compris pour le rationnel, les études antérieures sur le sujet, les méthodes standards et les analyses statistiques), normalement dans l'ordre de leur présentation dans le protocole.

3) Considérations éthiques

Dans cette section il doit être explicitement établi que les principes de la Déclaration d'Helsinki ont été pris en compte et seront respectés. Doivent y être indiqués :

- comment la qualité des aspects techniques de la recherche est garantie;
- les risques prévus dans les procédures de la recherche et les bénéfices qu'on en attend;
- le raisonnement à la base de la mise en œuvre de la recherche et sa justification;
- la priorité accordée aux intérêts des participants par rapport à ceux de la science ou de la société;

- la manière dont les dits intérêts seront sauvegardés ;
- la détermination des responsabilités en cas de préjudices infligés aux participants à la recherche ;
- la manière dont les participants sont informés de la recherche ;
- la documentation du mode de consentement volontaire requis pour participer.

Exemple :

- Certains enfants risqueront-ils des réactions aux tests cutanés d'allergie ?
- Demandez-vous le consentement des enfants pour leur participation ?
- Qui sera informé des résultats des examens effectués ?
- Que ferez-vous s'il s'avère qu'un enfant est malade ?

Si la recherche est parrainée de l'extérieur de la communauté ou du pays, on doit explicitement exposer les intérêts de toutes les parties impliquées dans la recherche ainsi que le bénéfice que peuvent en tirer les participants, les investisseurs locaux et la communauté.

- A qui « appartiendront » les résultats de la recherche ?
- Qui seront les auteurs des publications scientifiques engendrées par la recherche ?
- Que feront les bailleurs de fonds des résultats de la recherche ?
- Les sujets malades identifiés dans le cadre de la recherche recevront-ils les soins appropriés ?

4) Signification (ou impact prévu)

Cette section a pour objet d'exposer de nouveau la justification de la recherche en termes de résultats escomptés. Y seront spécifiées :

- les implications des résultats potentiels de la recherche ;
- la manière dont les résultats de votre recherche sont susceptibles d'être, dans l'avenir, exploités par votre propre équipe de recherche, par d'autres chercheurs, par les politiques et par la communauté.

5) Budget

Chaque dépense prévue dans le cadre de la conduite de la recherche doit être spécifiée, même si son montant est couvert par les opérations de routine des services de santé ou d'autres sources de fonds extérieures à la recherche elle-même. Les dépenses doivent, dans la mesure du possible, être consignées en unités (tels les salaires horaires en fonction des qualifications).

On pourra également joindre un descriptif budgétaire écrit expliquant dans le détail les diverses dépenses prévues.

6) Chercheurs : rôle de chacun et curriculum vitæ

Dans cette partie on doit trouver une description du rôle de chacun des chercheurs dans la recherche ainsi qu'une détermination claire des responsables pour chaque composante de l'étude.

Les curriculum vitæ doivent fournir une description claire des qualifications et de l'expérience des chercheurs, y compris leur formation, leurs diplômes universitaires ou leurs attestations, leur expérience en matière de recherche et leurs publications scientifiques éventuelles.

On doit également trouver dans cette section les autres responsabilités et occupations des chercheurs afin de montrer aux évaluateurs qu'ils ont une expérience suffisante pour mener à bien la recherche et de prouver clairement qu'ils ont assez de temps pour mener à bien l'étude.

3.2 Décider de ce que l'on va étudier : la question posée

Le choix de la question posée est une première étape essentielle dans la recherche. Choisir la question adéquate à poser est indispensable pour présenter de manière claire un protocole de recherche. Cela déterminera vos chances de parvenir à convaincre quelqu'un de vous allouer des fonds, condition indispensable pour effectuer la recherche.

3.2.1 Concepts de base pour formuler une question de recherche

Le sujet de la recherche est traditionnellement formulé sous la forme d'une question. Pourquoi cela ?

La question

Le but de la recherche est d'accroître les connaissances. La description des connaissances spécifiques que l'on cherche et des méthodes employées pour ce faire doit être précise afin de formuler une approche permettant de générer ces connaissances. C'est cette description précise que nous appelons le protocole de recherche.

Le sujet de la recherche sera formulé par une question spécifique qui définira clairement l'objectif général. Plus la question est précise, plus la recherche envisagée est susceptible de déboucher sur de nouvelles connaissances. En formulant le thème de la recherche sous la forme d'une question, il est plus aisé d'exposer les étapes nécessaires pour parvenir à une réponse à la question posée. Lorsque le thème de la recherche est présenté sans être défini avec précision, la manière dont de nouvelles connaissances seront générées apparaît moins clairement.

Exemple :

Supposons que nous nous intéressons aux cas de tuberculose multi-résistante à Bangkok. Nous pouvons présenter comme suit le thème de notre recherche :

- la tuberculose multi-résistante à Bangkok

ou

- la tuberculose multi-résistante à Bangkok est-elle causée par une gestion inadéquate des cas ?

L'avantage de la question sur un simple énoncé du thème est évident : la question requiert une plus grande précision et mène à une approche logique du thème de la recherche.

L'hypothèse

Si la réponse à la question posée implique des comparaisons entre deux groupes ou davantage, ou une corrélation entre plusieurs facteurs, l'exposé d'une ou de plusieurs hypothèses doit suivre la formulation de la question et les objectifs de la recherche. L'objet d'une hypothèse est d'offrir à la question posée un cadre susceptible de permettre d'y répondre par le biais d'un jeu de tests statistiques.

L'hypothèse se présente donc comme un énoncé impliquant une comparaison ou une association plutôt que comme une question. Elle prend traditionnellement la forme d'un énoncé à réfuter ou rejeter. C'est ce qu'on appelle l'*hypothèse nulle*. La raison en est que le résultat fourni par la plupart des tests statistiques est la *probabilité d'erreur* si l'hypothèse nulle est rejetée. Le rejet de l'hypothèse nulle accroît donc le taux de certitude, avec un *taux donné de probabilité*, qu'il existe une relation entre les variables étudiées (état de santé, agents, déterminants).

Exemple :

Question posée – La tuberculose multi-résistante à Bangkok est-elle causée par une prise en charge inadéquate des cas ?

Objectif général de la recherche – Comparer le taux de tuberculose multi-résistante à Bangkok entre un groupe de patients traités de manière inadéquate et un autre groupe traité convenablement.

Hypothèse de recherche – La prévalence de la tuberculose multi-résistante n'est pas différente parmi les patients traités de manière adéquate et les patients traités de manière inadéquate à Bangkok.

La clarté progressive obtenue par la formulation du sujet de la recherche sous forme de question, cette question sous forme d'objectifs, puis la formulation des hypothèses, paraît

évidente. Si la question posée indique le cadre général de la recherche, l'objectif nous oblige à être plus précis et à proposer des termes clés tels *multi-résistance*, *tuberculose*, *prise en charge des cas*, *qualité de la gestion des cas*, *Bangkok*.

Exposer les hypothèses de recherche nous oblige à réfléchir attentivement aux comparaisons nécessaires pour aborder le sujet, et permet de mettre en place le cadre dans lequel nous allons appliquer nos tests statistiques pour interpréter nos résultats. Dans notre exemple, nous entreprenons d'établir une association (ou son absence) entre *prise en charge inadéquate des cas* (le « déterminant ») et *tuberculose multi-résistante* (« l'état pathologique »), en comparant des taux au sein de groupes de patients pris en charge selon des approches différentes. En déterminant la nature de l'association entre eux, nous sommes en mesure d'évaluer la puissance de cette association (par exemple quelle est l'importance de la différence entre les taux de tuberculose multi-résistante) et d'estimer avec un certain degré de certitude que les différences révélées dans le cadre de notre recherche sont réelles. Ces deux éléments clés sont très importants pour établir une relation de cause à effet.

3.2.2 Éléments à prendre en compte quand on choisit une question de recherche

Dans un certain sens, la science peut être considérée comme une activité purement « intellectuelle », et la recherche de connaissances devrait donc être appréciée en elle-même. Nous ne vivons cependant pas dans un monde jouissant de ressources illimitées et il est donc indispensable d'établir des priorités. Les ressources existantes sont par ailleurs elle-mêmes souvent distribuées par le biais d'obscurs mécanismes et réseaux. C'est pourquoi, lorsqu'on choisit une question de recherche, il faut comprendre les réalités opérationnelles en vigueur et apprendre à travailler dans le cadre des limites qu'elles imposent.

Quelques points à considérer lorsqu'on choisit une question de recherche :

- Pertinence pour la santé dans la communauté entière (fréquence, gravité) ;
- Probabilité d'une intervention ou d'une mise en œuvre efficaces des résultats ;
- Faisabilité de la conduite d'une recherche pour résoudre la question ;
- Possibilités de généraliser les résultats à d'autres cadres ;
- Intérêt et expérience de l'équipe de recherche ;
- Pertinence en regard des impératifs politiques et sociaux (communautaires, scientifiques).

STRUCTURER LA RECHERCHE : TYPES D'ÉTUDE

4.1 Types d'étude : relations avec le développement des connaissances médicales

Le but de la recherche est d'acquérir de plus amples connaissances et une meilleure compréhension du monde naturel et de son fonctionnement. Il faut pour ce faire intégrer les observations systématiques disponibles au sein de modèles logiques permettant des comparaisons. De telles comparaisons permettent ensuite de tirer des conclusions afin d'expliquer les faits observés (raisonnement déductif) et de formuler des explications plus générales de la réalité (raisonnement inductif). Il reste enfin à tester ces explications en les mettant en jeu dans le cadre de nouvelles expériences.

Le processus de développement de telles explications suit traditionnellement, en science médicale, une suite d'étapes systématiques. On commence souvent par l'observation d'une personne atteinte par la maladie concernée (*le cas*). En rassemblant un certain nombre de ces cas (*les séries de cas*) on identifie les caractéristiques de la maladie.

L'enregistrement des informations sur les caractéristiques et l'histoire naturelle d'une maladie ou d'un phénomène au sein d'une population importante, en recourant à une approche standardisée, fournit une vue plus approfondie de la charge que représente la maladie ou le phénomène en question pour la communauté (*étude descriptive*), ce qui peut apporter des éclaircissements sur les déterminants possibles de la maladie (*génération d'hypothèses*). L'examen de ces déterminants possibles par une étude comprenant des comparaisons planifiées entre divers lieux ou au sein de sous-groupes d'une population donne des évidences plus probantes (*étude analytique*).

Enfin, après cette observation et ces comparaisons entre groupes, on peut tester les effets d'une intervention donnée sur les caractéristiques d'un groupe et les comparer à d'autres groupes sur lesquels l'intervention n'a pas été menée (*étude expérimentale*).

Etudes expérimentales

Ces études ressemblent beaucoup aux études classiques de laboratoire effectuées par les chercheurs dans d'autres domaines, à la différence que les objets de ces études sont des populations humaines ; des contraintes éthiques en limitent donc l'usage. Les études cliniques ou d'intervention sont des exemples de telles études.

Etudes d'observation

Puisqu'il n'est fréquemment ni faisable ni éthiquement acceptable d'utiliser les humains comme objets d'expériences, la plupart des études épidémiologiques impliquent non une expérimentation sur les populations humaines mais leur observation.

Le but des études d'observation est en conséquence « d'observer et de mesurer systématiquement les résultats des expériences naturelles », le défi étant de déterminer un type d'étude qui permette à l'équipe de recherche d'effectuer de telles observations et mesures.

Etudes descriptives

Ces études s'attachent à décrire les conditions existantes, en général à l'aide de données déjà collectées à d'autres fins (par exemple les données des registres de décès ou de maladies, les notifications de maladies infectieuses, les hospitalisations) sans avoir préalablement formulé des hypothèses spécifiques ou planifié des comparaisons précises.

Etudes analytiques

Dans ce type d'étude, l'objectif est de tester des hypothèses à l'aide de comparaisons entre deux groupes ou plus, ou par le biais d'associations entre divers facteurs au sein d'un même groupe.

Etudes transversales

- très similaires aux études descriptives ;
- les données sur la maladie ainsi que sur les déterminants sont collectées pour une population spécifiée à un moment donné ;
- des comparaisons sont effectuées entre des sous-groupes afin de tester des hypothèses précises.

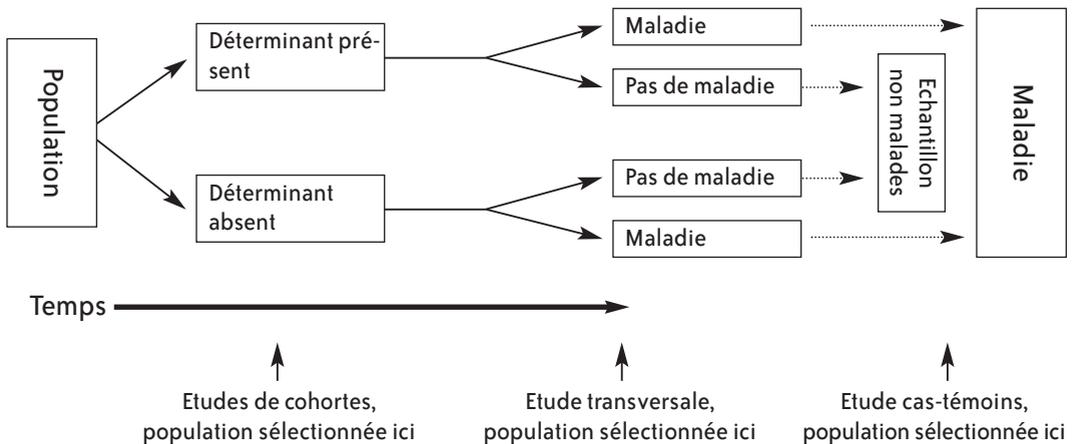
Etudes de cohorte

- une population est identifiée et scindée en deux groupes, l'un avec et l'autre sans un déterminant déterminé (facteur de risque, exposition, etc.) ;
- ces deux sous-populations (avec et sans le déterminant) font l'objet d'un suivi dans le temps ; les taux de maladie dans chaque sous-groupe sont déterminés et comparés pour tester les hypothèses.

Etude cas-témoins

- des personnes souffrant d'une maladie donnée sont identifiées (cas) ;
- la population d'où sont extraits les cas est identifiée et un échantillon, ou sous-ensemble, de cette population (sujets ne souffrant pas de la maladie) est sélectionné (sujets témoins) ;
- la fréquence de divers déterminants est mesurée respectivement parmi les cas et les témoins (et des comparaisons effectuées pour tester les hypothèses spécifiées).

4.2 Vue d'ensemble du plan de l'étude



La structure de base de tout type d'étude en épidémiologie est une structure au sein de laquelle la présence ou l'absence d'un phénomène donné (en général une maladie) est mise en relation avec la présence ou l'absence d'un déterminant donné (par exemple traitement, exposition, facteur personnel de risque) dans le cadre d'une enquête.

A partir de ces deux composantes (maladie et déterminants) on peut définir quatre catégories :

1. déterminant (ou facteur de risque, exposition, traitement) présent, maladie,
2. déterminant (ou facteur de risque, exposition, traitement) présent, pas de maladie,
3. déterminant (ou facteur de risque, exposition, traitement) absent, maladie,
4. déterminant (ou facteur de risque, exposition, traitement) absent, pas de maladie.

4.3 Différents types d'études

4.3.1 Etudes descriptives

Les études descriptives fournissent une vue d'ensemble initiale utile d'un problème. Elles peuvent aider à obtenir une estimation de grande valeur quant à la charge que constitue la maladie et faciliter la planification des soins de santé et des mesures préventives.

Objectifs

- mesurer l'importance relative de divers problèmes de santé au sein d'une communauté et surveiller leurs modifications ;
- décrire la fréquence de divers maladies ou problèmes de santé au sein d'une communauté.

Méthodologie

Les études descriptives rassemblent des statistiques sur la morbidité ou la mortalité, *en général à partir de sources de routine*, ou des données sur des variables ayant trait à la santé (par exemple fonctions respiratoires ou utilisation des services de santé) et rendent compte des informations recueillies en fonction de catégories pertinentes, telles que :

- Temps (*quand* apparaît la maladie)
- Lieu (*où* l'a-t-on trouvée)
- Personne (*qui* souffre de la maladie)

Les données descriptives sont en général regroupées dans ces rubriques de manière à faire apparaître les variations correspondant aux modèles de prévalence de déterminants possibles.

Temps

L'incidence des maladies peut varier selon plusieurs échelles de temps :

- *tendances séculaires* - changements sur de nombreuses années ; par exemple : tuberculose ou asthme ;
- *changements cycliques* - périodes d'augmentation et de baisse à intervalles réguliers ; par exemple : coqueluche ou rougeole ;
- *variations saisonnières* - augmentation à certains moments de l'année ; par exemple : asthme ou grippe ;
- *épidémies* - poussées temporaires irrégulières ; par exemple : maladie du légionnaire.

Lieu

Les variations dans la répartition spatiale des cas de maladie peuvent, elles aussi, se dessiner à plusieurs échelles :

- *variations géographiques* - variations entre pays et régions de climats différents, habités par divers groupes ethniques aux coutumes sociales, culturelles et diététiques différentes ; par exemple : cancer du poumon ou asthme ;
- *variations milieu urbain-milieu rural* - différences en termes de densité de population, de pauvreté, de pollution, de régime alimentaire et d'activité professionnelle ; par exemple : tuberculose et maladies respiratoires chroniques ;

- *variations locales* - le logement, la pollution, les modes de chauffage domestique et les types de combustible culinaire, ainsi que l'adéquation de la ventilation peuvent différer entre localités et entre foyers d'une même communauté ; par exemple : pneumonie et obstructions des voies aériennes ;
- *variations institutionnelles* - l'incidence de la maladie peut varier au sein d'un même établissement, tels les écoles, les camps militaires, les prisons, les usines ou les hôpitaux, selon les unités d'organisation de ces établissements, tels les classes, les baraquements, les salles ou les ateliers ; par exemple : infections respiratoires aiguës ou maladies respiratoires professionnelles.

Personne

Diverses caractéristiques personnelles peuvent influencer sur le risque de contracter la maladie en affectant soit les occasions d'exposition de l'individu aux agents pathogènes, soit sa prédisposition :

- *âge et sexe* - différences physiologiques et anatomiques, capacité immunologique, nature et durée de l'exposition aux agents pathogènes, maladie et troubles passés, processus dégénératifs ; par exemple : tuberculose, pneumonie, asthme ;
- *statut marital* - style de vie, contacts avec les enfants ; par exemple : infections respiratoires aiguës ;
- *groupe ethnique* - prédisposition génétique, environnement, pratiques culturelles ; par exemple : asthme, tuberculose ;
- *famille* - héritage génétique commun et environnement, liens et traditions ; par exemple : asthme, tabagisme ;
- *activité professionnelle et statut socio-économique* - exposition à des substances nocives et agents infectieux, lieux de résidence, voyages, ressources économiques ; par exemple : asthme, pneumonie, maladies respiratoires liées à la poussière.

Avantages

- utilisation bon marché, rapide et rentable de l'information existante ;
- vue d'ensemble initiale utile du problème ;
- identification des paramètres pour d'autres études.

Inconvénients

- difficultés d'identifier tous les cas, en particulier les cas rarement mortels ou dont le traitement est rarement médicalisé ;
- les données sur la maladie et les variables pertinentes peuvent ne pas être disponibles ou pas sous la forme souhaitée ;
- les méthodes de collecte des données et les critères de diagnostic ne sont pas standardisés.

4.2.2 *Etudes analytiques*

L'analyse des données descriptives mène souvent, sur la base de corrélations observées entre maladies (ou états de santé) et de possibles déterminants, à la *formulation d'hypothèses*.

Les hypothèses ainsi générées doivent être testées par la mise en œuvre d'études de terrain conçues pour examiner si :

- les personnes atteintes de la maladie ont des attributs communs ou ont été exposées au même agent ;
- les personnes présentant des attributs communs et qui sont exposées à un agent spécifique sont plus susceptibles de développer la maladie que celles qui ne les présentent pas.

Ceci est le rôle des *études analytiques* dont on compte trois types :

- Etudes transversales ;
- Etudes de cohorte ;
- Etudes cas-témoins.

Etudes transversales

Définition

C'est une étude dans laquelle toutes les mesures sont effectuées à un même moment déterminé. Ces mesures permettent d'identifier les cas de maladie (ou autres états de santé) ainsi que les déterminants suspects (exposition passée ou présente, ou attributs spécifiques) et de comparer des sous-groupes au sein d'une population.

Buts

- Tester des hypothèses sur les causes de la maladie en indiquant le degré de corrélation entre plusieurs déterminants possibles (par exemple attributs personnels, expositions, comportements, traitements) et la présence de la maladie :
 - en comparant la prévalence de la maladie dans des groupes présentant des types ou des niveaux différents du déterminant au sein de la population étudiée,
 - ou*
 - en comparant la prévalence de la maladie au sein d'une population présentant le déterminant avec celle obtenue à partir des données collectées dans une population similaire dépourvue du déterminant (ou avec les « valeurs escomptées » sur la base des taux régionaux).
- Aider la planification des services de santé en fournissant une information comparative systématique sur :
 - la charge que constituent la maladie et l'invalidité dans divers sous-groupes de la population étudiée ;

- les groupes à haut risque de la population étudiée que doivent cibler les services thérapeutiques et préventifs.

Méthodologie

L'objet de l'étude doit être clairement défini, car il affectera fortement le choix de la population à étudier et les méthodes adoptées pour mener l'étude.

Le protocole de recherche doit :

- définir la population cible et le mode d'échantillonnage des sujets de l'étude (voir plus loin la section traitant du « choix des populations de l'étude ») ;
- décrire la manière dont les sous-groupes à comparer seront identifiés (par exemple absence ou présence de la maladie, absence ou présence d'exposition) et préciser les critères spécifiques d'inclusion et d'exclusion des sujets ;
- fournir des définitions claires des modes de mesure de la maladie et de l'exposition, et exposer la manière dont les sujets seront classés dans les diverses catégories de maladie et d'exposition (définitions opérationnelles) ;
- indiquer les outils de l'étude et les modalités de formation de l'équipe de recherche en matière d'utilisation pratique des outils et d'application des procédures d'étude ;
- exposer les plans de gestion et d'analyse des données, ce qui comprend des modes de contrôle des erreurs et autres procédures de contrôle de qualité.

Avantages

- les résultats peuvent être obtenus relativement rapidement et à bon marché ;
- un grand nombre d'associations possibles peut être explorées ;
- des méthodes standard de mesure des expositions comme des résultats peuvent être utilisées.

Inconvénients

- les relations temporelles (entre les déterminants potentiels de la maladie et cette dernière) ne ressortent pas toujours clairement ;
- lorsque la maladie est relativement rare, une population d'étude nombreuse est requise ;
- le souvenir des événements passés peut ne pas être fiable ;
- la population étudiée comprend des survivants d'une cohorte qui peut s'avérer être un échantillon biaisé de la population cible.

Etudes de cohorte

Définition

Une cohorte est un groupe de personnes qui partagent une même expérience. Une étude de cohorte est une étude dans laquelle une population (ou cohorte) de personnes

non atteintes d'une maladie donnée est définie à un certain moment ; les personnes qui la composent sont classées selon la présence ou l'absence d'un déterminant de ladite maladie (par exemple exposition à un agent). Elles sont ensuite observées durant une certaine période de temps afin d'identifier l'apparition (incidence) de la maladie parmi les personnes avec ou sans le déterminant (exposition).

Buts

- montrer si les personnes avec un déterminant particulier (exposées à un agent spécifique ou présentant un attribut particulier), ont un plus grand risque de développer ensuite la maladie que celles sans le déterminant (personnes non exposées ou ne présentant pas l'attribut particulier), c'est-à-dire identifier les facteurs de risque associés à une incidence de la maladie accrue ou moindre ;
- mesurer le risque en excès (ratio de risque ou de taux) qui peut être attribué au déterminant.

Méthodologie

La cohorte peut comprendre un échantillon pris parmi :

- la population générale,
- un groupe connu pour avoir une incidence élevée de la maladie étudiée (par exemple les personnes appartenant à une tranche particulière d'âge ou à un des deux sexes ou bien à un groupe professionnel déterminé),
- des personnes avec un attribut spécial qui facilite leur identification et leur suivi (par exemple les médecins, les infirmières ou employés des industries à effectifs nominaux et faible taux de renouvellement du personnel).

Si le plan de l'étude exige une identification et un recrutement « aujourd'hui » de la cohorte qui sera ensuite suivie dans l'avenir, on appelle cette étude une *étude prospective de cohorte*.

Tous les participants sont interviewés dès le début selon des méthodes standardisées (questionnaire, tests standards) afin d'enregistrer les attributs, l'histoire et les variables biologiques pertinentes des personnes. Les déterminants (telle l'exposition à des agents nocifs suspects) sont enregistrés en continu ou à des moments spécifiés durant la période de suivi.

Les sujets témoins des études de cohorte prospectives sont souvent « internes », par exemple les membres de la cohorte non exposés au déterminant durant l'enquête. Là où la cohorte est constituée d'un groupe d'individus qui tous sont ou ont été exposés (par exemple les mineurs tous exposés à la poussière de charbon), un groupe témoin « externe » est alors requis. Ce groupe peut être la population totale de la région ou une population non exposée présentant par ailleurs des attributs similaires.

Après qu'un certain laps de temps se soit écoulé, le taux de maladie ou la mesure de la maladie moyenne sont calculés pour chaque groupe, puis comparés.

Si le plan de l'étude exige que la cohorte soit sélectionnée sur la base de l'appartenance des personnes à une population précise à un point déterminé du passé, et que ces personnes sont ensuite suivies à partir de ce point du passé jusqu'à « aujourd'hui », l'étude est appelée une *étude de cohorte rétrospective*.

La population étudiée est listée sur la base de son appartenance à la population spécifiée à un certain point du passé (en employant les registres existants – par exemple registres des entreprises ou des écoles, registres municipaux).

L'information permettant de classer chaque individu comme exposé ou non (à l'agent étudié) est en général recueillie dans les registres existants, mais peut également l'être auprès du sujet lui-même ou d'un membre de sa famille.

Pour les études des maladies non mortelles, les sujets de l'étude sont vus aujourd'hui, et leur état de santé est déterminé. Pour les études de mortalité, le statut vital de chaque sujet inclus est déterminé aujourd'hui (en employant les registres publics) et la cause du décès est déterminée pour ceux qui sont décédés.

Le taux d'incidence de la maladie (ou du décès) est calculé dans chaque groupe, puis comparé, souvent en examinant le rapport des taux d'incidence de deux groupes (risque relatif). Ceci sera discuté plus en détail plus loin.

Avantages

- une séquence des événements dans le temps peut être observée, ce qui permet de distinguer les causes des facteurs associés;
- les nouveaux cas de maladie peuvent être identifiés dans une population et durant une période de temps déterminées, ce qui permet de calculer les taux d'incidence;
- plusieurs déterminants et issues possibles peuvent être étudiés simultanément;
- déterminants et résultats peuvent être calculés de manière précise.

Inconvénients

- en cas d'incidence faible une population nombreuse est requise;
- c'est long avant d'avoir les résultats, particulièrement si la période d'incubation est longue;
- relativement coûteux en termes de ressources;
- des pertes de population durant l'étude peuvent biaiser les résultats;
- les méthodes et critères standards peuvent fluctuer au cours d'un suivi de longue durée.

Exemple

Objectif de l'étude

Enquêter sur le rôle de l'exposition à la fumée de bois dans le développement de l'asthme chez les enfants.

Etude prospective

- identifier tous les enfants sans asthme dans les 50 écoles maternelles de notre ville, à la date d'aujourd'hui,
- les scinder en 2 groupes :
 - ceux qui vivent dans des foyers où le bois est utilisé comme combustible (exposés),
 - ceux qui vivent dans des foyers où le bois n'est pas utilisé comme combustible (non exposés),
- les suivre durant 10 ans, en les examinant chaque année,
- après 10 ans, calculer le taux d'incidence du développement de l'asthme dans chaque groupe et les comparer (ratio des risques ou différence des risques).

Etude rétrospective

- en utilisant les registres des écoles et des services publics de santé, identifier tous les enfants qui fréquentaient une des 50 écoles maternelles de notre ville il y a 10 ans,
- en utilisant les adresses figurant dans les registres, scinder les enfants en deux groupes :
 - ceux qui vivaient probablement dans des foyers où le bois était utilisé comme combustible (exposés),
 - ceux qui vivaient probablement dans des foyers où le bois n'était pas utilisé comme combustible (exposés),
- localiser les enfants aujourd'hui (par exemple dans leur école actuelle), et identifier quels enfants ont développé un asthme durant les 10 années passées, et lesquels ne l'ont pas fait,
- calculer le taux d'incidence de l'asthme dans chaque groupe et les comparer (ratio des risques ou différence des risques).

Etudes cas-témoins

Définition

C'est une étude dans laquelle la fréquence d'un déterminant (histoire de l'exposition passée à un agent possible et/ou attributs personnels) au sein d'un groupe de personnes ayant une maladie (les cas) est comparée à la fréquence escomptée du déterminant (exposition ou attribut) au sein de la population générale d'où sont apparus les cas. Cette « fréquence escomptée » du déterminant est en général mesurée par l'étude d'un groupe de personnes non malades (témoins).

Ce schéma d'étude est souvent utilisé comme méthode d'enquête préliminaire pour tester une hypothèse, en raison de ses avantages significatifs sur les autres méthodes (voir plus bas).

Buts

- montrer si l'agent ou le déterminant apparaît plus fréquemment parmi les personnes atteintes de maladie que parmi ceux qui ne le sont pas ;
- estimer le risque relatif de toute fréquence en excès en employant les « odds ratio ».

Méthodologie

L'essence d'une étude cas-témoins est d'obtenir des données non biaisées sur le groupe représentatif des cas et celui des témoins, groupes sélectionnés au sein d'une même population, afin d'effectuer des comparaisons fiables de leurs expositions au risque.

Les données sur l'histoire des expositions passées et des attributs personnels peuvent être obtenues par questionnement direct ou dans des registres.

Afin d'éviter les biais, il est *essentiel* que l'extraction des données et la conduite des observations soient effectuées *exactement* de la même manière parmi les sujets témoins et les cas.

Sélection des cas

- idéalement, il faut sélectionner *tous* les cas au sein d'une population définie, mais en général on ne peut en recruter qu'un échantillon à partir d'une source aisément accessible ;
- quel que soit leur mode de sélection, il est *essentiel* que toutes les personnes atteintes de la maladie dans cette population aient une probabilité *identique* d'être identifiées et sélectionnées.

Sources usuelles des cas

- les patients fréquentant un hôpital ou un médecin de famille ;
- les patients figurant dans un registre (par exemple le registre du cancer) ;
- les personnes identifiées par un dépistage systématique de la maladie dans une communauté donnée ;
- les certificats de décès.

Sélection des sujets témoins

- du fait que l'objet des sujets témoins est de fournir une estimation de la « fréquence escomptée » du déterminant, ces sujets témoins doivent constituer **un échantillon représentatif (idéalement aléatoire) de la population au sein de laquelle les cas ont été recrutés ;**

- après leur sélection, les sujets témoins ne doivent pas être rejetés ou remplacés, à moins qu'ils aient été sélectionnés par erreur;
- on peut s'assurer de la similarité des sujets témoins pour d'autres attributs pertinents en les « appariant » pour d'autres variables sources potentielles d'erreurs tels l'âge, le sexe, la classe sociale ou le statut marital. (A noter que le rôle du déterminant pour toutes les variables appariées et pour toutes les autres variables qui leur sont liées ne peut être évalué dans l'analyse. Il y a danger de « sur-appariement » lorsque les facteurs de risque et les variables sources potentielles de confusion ne sont pas connus. En cas de doute, il vaut mieux ne pas appairer et ajuster pour le risque de confusion dans l'analyse);
- la puissance statistique peut être accrue par l'usage de 2 ou 3 sujets témoins par cas.

Sources usuelles des témoins

- personnes vivant dans la même localité ou opérant sur le même lieu de travail, écoliers de la même école, etc.
- registres de population, par exemple registre des naissances, listes d'écoliers ou d'électeurs, registre du médecin de famille;
- patients hospitalisés (quand les cas sont sélectionnés parmi les gens fréquentant l'hôpital) souffrant d'autres pathologies non corrélées;
- membres de la famille - accessibles mais vivant dans un environnement et présentant un profil génétique similaire, ils peuvent générer des confusions dans les comparaisons;
- composition aléatoire de numéros de téléphone.

Avantages

- les résultats peuvent souvent être obtenus plus rapidement et à meilleur marché que ceux des études de cohorte;
- la taille de la population requise est économique;
- il est souvent aisé d'identifier un groupe de cas;
- seule méthode pratique pour l'étude des maladies rares.

Inconvénients

- la séquence temporelle des événements n'est pas toujours claire;
- il est impossible de mesurer l'incidence ou le taux de prévalence de la maladie, le dénominateur de population totale n'étant pas connu;
- il est difficile de s'assurer que les sujets témoins sont représentatifs de la population source des cas (possibilités de confusions);
- on fait souvent face à des dossiers incomplets et aux problèmes de fiabilité des souvenirs des événements et expositions passés, surtout parmi les sujets témoins.

Exemple

Objectifs de l'étude

- enquêter sur le rôle de l'exposition à la fumée de bois dans le développement de l'asthme chez les enfants ;
- identifier tous les enfants (de 6 à 10 ans) souffrant d'asthme qui ont été traités dans le passé dans une des cliniques importantes de notre région (cas) ;
- identifier un groupe témoin d'enfants du même âge qui ne souffrent pas d'asthme et qui fréquentent l'école dans la même région ; en sélectionner un échantillon aléatoire ;
- interviewer les parents des enfants de chaque groupe afin de leur demander s'ils utilisaient le bois comme combustible chez eux lors de la naissance de l'enfant et durant les six premières années de la vie de ce dernier ;
- calculer la fréquence de l'emploi du bois comme combustible dans les foyers de chaque groupe et comparer.

Analyse

En raison du fait que la taille de la population de base n'est pas enregistrée dans une étude cas-témoins, il n'est pas possible de calculer les taux d'incidence ou de prévalence de la maladie dans ce type d'étude. C'est pourquoi nous calculons et comparons la fréquence d'exposition dans les groupes de sujets malades et de sujets non malades, en employant un rapport appelé « odds ratio ». Cette opération sera décrite plus bas dans le chapitre sur « indices de risque ».

Quand plus d'un seul facteur est impliqué en tant que cause ou déterminant, ou lorsqu'il y a interaction entre eux, des tests statistiques plus complexes sont utiles pour évaluer leur importance étiologique relative (par exemple régression logistique).

Etude cas / témoins dans une cohorte

Si une population étudiée a été listée pour une étude de cohorte rétrospective, mais que les ressources sont limitées et qu'il n'est pas possible d'obtenir d'informations détaillées sur les déterminants potentiels (exposition et attributs personnels) pour la cohorte entière, on peut mener une étude cas-témoins particulière.

Ce type d'étude est une étude cas-témoins dans laquelle les cas sont toutes les personnes d'une cohorte qui ont développé la maladie, et les sujets témoins sont une sélection aléatoire de sujets non malades de la cohorte. Le recueil d'une information détaillée sur le déterminant concerne alors ces seuls individus plutôt que la cohorte entière.

Ce type d'étude profite de l'approche cohorte, où l'exposition et les autres facteurs de risque ou déterminants sont définis dès le début de l'étude.

Avantages

- pas de biais causés par le souvenir de l'exposition ;
- données pré-maladie fiables ;
- meilleur marché que l'étude de cohorte.

Ces avantages compensent dans une certaine mesure les inconvénients d'une étude de cohorte ordinaire exposés plus haut.

4.2.3 *Etudes expérimentales (intervention)*

Les résultats des études cas-témoins et des études de cohorte peuvent suggérer les causes possibles et/ou les méthodes de prévention et de traitement de la maladie. L'efficacité et la sécurité des interventions pertinentes doivent être testées de manière formelle. De telles études prennent la forme d'*études d'intervention* ou d'*essais cliniques*.

Définition

C'est une étude dans laquelle une population est sélectionnée pour un essai clinique ou une intervention dont les résultats seront mesurés en comparant ses effets sur un groupe expérimental (bénéficiant de l'intervention ou du traitement) et sur un groupe témoin auquel on administre un traitement « conventionnel » ou un placebo (intervention non active).

Buts

- évaluer les effets aussi bien bénéfiques que néfastes des interventions médicales ;
- examiner les hypothèses de causalité.

La plupart des études d'intervention prennent la forme d'*essais thérapeutiques cliniques* (ETC, RCT en anglais pour Randomised Control Trials). Ces études évaluent les interventions spécifiques, qu'elles soient thérapeutiques ou préventives, en comparant les résultats entre groupe où l'on est intervenu et groupe témoin, les individus de la population étudiée ayant été placés aléatoirement dans l'un des deux groupes.

Les ETC sont employés pour :

- évaluer l'*efficacité* et la *sécurité* d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle intervention préventive ;
- comparer des traitements alternatifs ;
- évaluer l'*efficacité* et l'*efficience* de diverses formes de délivrance de soins ;
- fournir la preuve directe que l'exposition à un agent suspect cause la maladie ou que sa suppression prévient la maladie ou en réduit la fréquence, mais de tels essais peuvent comporter des problèmes éthiques.

Les conditions essentielles requises pour mener un essai clinique sont les suivantes :

- les effets bénéfiques doivent être cliniquement importants et mesurables ;
- l'intervention doit être compatible avec les besoins médicaux des patients inclus dans l'essai ;
- les doutes quant à l'efficacité de l'intervention doivent être raisonnables ;
- l'intervention doit être acceptable aussi bien par le patient que par le gestionnaire ;
- on doit pouvoir raisonnablement croire que les bénéfices de l'intervention l'emporteront sur les risques qu'elle génère.

Conception d'un essai clinique

- l'étude est en principe similaire à celle d'une étude de cohorte ;
- la population étudiée doit être représentative de la population au sein de laquelle l'intervention va être mise en œuvre (*population cible*). Elle doit être stable et accessible. Les volontaires ne sont *pas acceptés* ;
- les sujets doivent être placés aléatoirement dans le groupe testé ou le groupe témoin (il est parfois souhaitable de stratifier la randomisation – voir plus bas) ;
- l'intervention est mise en œuvre sur le groupe testé mais pas sur le groupe témoin, ce dernier pouvant recevoir un traitement conventionnel ou un placebo ;
- afin d'éviter les biais dans la notification de la maladie (ou autres événements/comportements pertinents) ou dans l'évaluation des résultats, ni le sujet ni l'évaluateur ne devraient, idéalement, savoir dans quel groupe chaque participant est placé (essai à double insu). Cela est parfois impossible en raison de la nature du traitement (par exemple en cas d'intervention chirurgicale), auquel cas une conception à simple insu peut être adoptée lorsque le patient ou l'évaluateur des résultats ne connaît pas le traitement reçu ;
- le résultat de l'intervention est évalué en termes d'effets (un ou plusieurs) primaires ou secondaires clairement définis à l'aide des mêmes critères pour le groupe traité et pour le groupe témoin ;
- dans les résultats de l'intervention, ses effets néfastes comme bénéfiques doivent toujours figurer.

Une mauvaise classification des résultats dans l'un ou l'autre groupe réduira l'importance de n'importe quelle différence entre les deux groupes et pourra mener à conclure à un bénéfice apparent faussement diminué.

Les procédures de *suivi* doivent être identiques pour le groupe testé et le groupe témoin :

- la définition des résultats et les méthodes de collecte des données doivent être simples et suffisamment sensibles pour détecter tout événement pertinent ;

- les données de résultats doivent être collectées et enregistrées de manière standardisée;
- le suivi doit être aussi rigoureux dans le groupe testé que dans le groupe témoin;
- le suivi commence à l'inclusion des sujets et continue assez longtemps pour déterminer les effets de l'intervention sur tous les sujets;
- toute perte en cours de suivi doit être notifiée et tout doit être fait pour minimiser ces pertes.

Analyse

Tous les patients randomisés doivent être inclus dans l'analyse – c'est ce qu'on appelle analyse selon l'intention de traiter. Ceci signifie que :

- les patients sont analysés dans le groupe où ils ont à l'origine été placés, indépendamment de toute modification de leur prise en charge qui s'écarterait du protocole;
- tous les événements intervenant au cours du suivi sont pris en compte;
- tous les effets spécifiés dans le protocole, bénéfiques comme néfastes, sont analysés.

$$\text{Efficacité} = [(A - I) / A] \times 100$$

où A = Incidence Attendue (dérivée du groupe témoin)

I = Incidence dans le groupe d'Intervention.

L'analyse séquentielle est une méthode d'analyse où la comparaison entre les résultats du groupe testé et du groupe témoin est continuellement évaluée. Cela permet d'interrompre une étude lorsqu'un résultat statistiquement significatif, positif ou négatif, a été obtenu. On utilise cette méthode quand on a un besoin urgent d'un résultat, ou que des effets secondaires graves sont craints ou que les effets attendus de l'intervention sont hautement bénéfiques. Elle permet également des économies en évitant que l'étude ne se prolonge inutilement.

Considérations éthiques

Comme toutes les études épidémiologiques, les essais cliniques doivent être évalués d'un point de vue éthique avant d'être approuvés. On doit dans ce cadre prendre en considération :

- la nature inconnue des risques possibles engendrés par le traitement avec une nouvelle thérapie ou l'échec d'une thérapie conventionnelle;
- les conséquences de l'effet néfaste de l'intervention sur certains sujets et la privation d'effets bénéfiques possibles sur les autres;
- l'acceptabilité de l'introduction de nouveaux traitements non testés dans la routine thérapeutique;
- la mesure dans laquelle l'essai est expliqué aux sujets pour obtenir leur consentement en toute connaissance de cause;

- les précautions prises pour le bien-être et la sécurité de sujets tout en préservant le caractère « aveugle » de l'évaluation.

Essais croisés

On administre à chaque groupe le traitement et le placebo, mais en séquences aléatoires. Ceci arrive parfois lors d'un ECR par défaut, le sujet ayant le droit de choisir ou pour des raisons médicales. Dans ce cas, afin d'éviter les biais, les résultats doivent être analysés pour tous les sujets dans le groupe où ils ont été placés à l'origine (classification par « intention de traiter »).

CHAPITRE 5

LE SUJET DE LA RECHERCHE : SELECTION D'UNE POPULATION

5.1 Définition d'une population à étudier

La *population* d'où sont tirés les participants à l'étude, ou population cible, doit être soigneusement sélectionnée en fonction des objectifs de la recherche. L'*échantillon* de population, constitué des sujets choisis pour l'étude dans la population cible, sera choisie en fonction de sa représentativité et de son accessibilité.

Question de recherche

Vérité universelle

Plan de l'étude

Vérité de l'étude

<u>Etape 1</u>	<u>Etape 2</u>	<u>Etape 3</u>
<i>Population cible</i>	<i>Population accessible</i>	<i>Population échantillon</i>
Caractéristiques cliniques et démographiques spécifiques	Caractéristiques temporelles et géographiques spécifiques	Définition de l'approche pour l'échantillonnage

Critères de sélection

Se prête à la question de recherche	Représentative de la population cible Facilités à étudier	Représentative de la population accessible Facile à réaliser
-------------------------------------	--	---

5.2 Sélection d'un échantillon

Mener des études sur des populations entières est quasiment impossible. Pour des raisons pratiques donc, les études sont en général menées sur un échantillon d'individus disponibles, la *population accessible*, choisis pour représenter la population totale d'où ils sont extraits, ou « *population cible* ». Les estimations de la fréquence de variables pertinentes dans la population cible peuvent être dérivées des résultats obtenus sur l'échantillon, si celui-ci a été sélectionné de manière appropriée.

Etudier une population entière (*population-cible*) est coûteux et présente des problèmes logistiques. C'est pour cette raison qu'on choisit un échantillon de la population (*population-échantillon*) sur lequel seront effectuées les mesures. Cependant, comme il est fréquemment impossible de sélectionner un échantillon à partir de la totalité de la population, l'échantillon souhaité est extrait de la partie de la population à laquelle on a accès (*population-accessible*). Si cette population accessible ne diffère pas sensiblement de la population cible (la distribution des variables clés s'avère être identique dans les deux), l'échantillon tiré de la population accessible présente vraisemblablement les mêmes caractéristiques qu'un échantillon extrait de la population cible. Dans ce cas on peut généraliser à la population cible les mesures effectuées sur l'échantillon. Au cas où la population accessible - ou la population échantillon - diffère sensiblement de la population cible, ce type de déduction n'est pas possible.

5.2.1 Définitions et procédures

Lors de l'échantillonnage, l'ensemble des unités (« l'univers ») d'où l'on peut extraire un échantillon est la *population*. Ce n'est pas forcément une population de personnes, les unités en question pouvant être des institutions, des enregistrements ou des événements. Le processus d'échantillonnage a pour objet de fournir à l'étude une population représentative de la population entière. Les unités utilisées lors de la sélection de l'échantillon doivent être spécifiées, cela déterminant l'approche empruntée pour l'échantillonnage comme pour l'analyse.

La *population cible* est l'ensemble des individus (éléments, mesures) à partir desquels nous souhaitons tirer des conclusions (effectuer des *déductions*). La population pour laquelle ces déductions sont faites peut être la seule population dont l'échantillon a été extrait (population accessible, par exemple une scierie) ou, parfois, toutes les populations « cibles » similaires (par exemple toutes les scieries) au sujet desquelles des conclusions sont requises.

La *population-échantillon* (population étudiée) est le groupe d'individus (unités) extraits pour l'étude de la population accessible. Les caractéristiques de la population-échantillon

sont censées être typiques (représentatives) de la population cible à laquelle les résultats vont être généralisés.

Quand cela est possible, les comparaisons entre les caractéristiques des populations cible et échantillon doivent être précisées afin d'identifier toute différence possible pouvant fausser les résultats. Une description complète des participants et non participants à l'étude, ainsi qu'une comparaison entre eux, doivent également être effectuées.

Points à considérer lors de la sélection des populations

Les populations sont choisies selon des critères de :

- opportunité : que les objectifs de la recherche soient atteints ou non en travaillant sur ces populations ;
- faisabilité : qu'il soit ou non possible de mener l'étude sur ce groupe pour des raisons d'accessibilité, de volonté des membres de la population devant participer à l'étude et de coûts financiers de l'étude.

Exemple :

En proposant d'étudier les effets sur les fonctions respiratoires de l'exposition à la poussière de bois, on peut choisir d'étudier les gens qui travaillent dans une scierie. Le choix d'une scierie peut provenir du fait qu'il y a des scieries dans le voisinage, que votre beau-frère est gérant d'une d'entre elles, que les travailleurs de la scierie constituent un groupe aisément accessible à l'étude.

La population étudiée doit être définie en termes de lieu, temps et autres caractéristiques pertinentes.

Aspects généraux de la sélection d'un échantillon

L'échantillon doit présenter les caractéristiques suivantes :

- être représentatif de la population cible ;
- être de taille suffisante pour minimiser les effets des variations aléatoires dans les données ;
- être approprié pour représenter tous les groupes potentiellement intéressants.

Exemple :

Le type de scierie choisi, en termes de matériaux qui y sont travaillés, doit refléter la question posée. Si nous recherchons les cas d'asthme causés par l'exposition à la poussière de bois, il nous faut choisir une scierie qui traite le type de bois dont nous suspectons qu'il cause l'asthme. Parmi les centaines de scieries de la région, nous devons en choisir une qui emploie suffisamment de travailleurs pour refléter les variations du niveau d'exposition à la poussière dont nous avons besoin pour répondre à notre question.

Parmi les décisions clés à prendre lors de la procédure d'échantillonnage, celles répondant aux questions suivantes sont incluses :

1. comment identifier les personnes à étudier (quelle est la base de l'échantillonnage) ?
Par exemple : listes de recensement, registres, listes de patients ou d'employés ;
2. comment s'assurer que le groupe étudié est représentatif de la population cible et ne constitue pas un échantillon biaisé qui peut mener à des conclusions erronées ?
3. quelle taille doit avoir l'échantillon étudié ? Sera-t-elle suffisante pour garantir que l'étude pourra répondre à la question posée (c'est-à-dire a-t-elle la puissance statistique adéquate pour rejeter ou accepter l'hypothèse nulle choisie pour l'étude) ? Les considérations pertinentes incluent :
 - la précision des mesures (variabilité intrinsèque) ;
 - le degré de précision requis ;
 - l'amplitude des différences entre les groupes pouvant être considérées comme d'importance pratique ;
 - les ressources disponibles.

D'où extraire un échantillon pour l'étude (quelle est la base d'échantillonnage) ?

En général, les populations à étudier sont sélectionnées selon les bases d'échantillonnage suivantes :

- *échantillonnage sur population* : échantillonnage effectué à partir des registres de population, des bases de données de recensement, ou par des méthodes de contact direct, tel l'échantillonnage par téléphone ;
- *échantillonnage institutionnel* : échantillonnage effectué sur le lieu de travail (études sur les maladies respiratoires dues à l'activité professionnelle), dans les associations professionnelles (études sur le cancer du poumon et le tabagisme), dans les écoles (échantillonnage classique pour les enquêtes tuberculiques) ou à partir de listes d'usagers des services de santé (études sur l'asthme, la tuberculose ou le tabagisme) ;
- *autres approches* : ce sont souvent des *échantillonnages de convenance* ou autres échantillonnages hasardeux sujets à des biais sélectifs inconnus.

5.2.2 Comment choisir l'échantillon ?

Méthodes d'échantillonnage communément employées :

- *Echantillonnage aléatoire* : chaque unité sélectionnable a la même probabilité d'être choisie (par exemple en utilisant une suite de nombres pris au hasard) ;

- *Echantillonnage systématique*: les sujets sont choisis à intervalles réguliers sur une liste (par exemple sélection d'un sujet toutes les cinq personnes sur le tableau de service des employés d'une usine);
- *Echantillonnage en grappes*: échantillonnage aléatoire simple de grappes d'individus (par exemple des ménages);
- *Echantillonnage stratifié*: après division de la population en sous-groupes ou strates (par exemple par tranche d'âge, par sexe ou origine ethnique), un échantillon aléatoire de taille variable est tiré de chaque strate. Cette méthode permet d'augmenter la représentation des petits groupes (par exemple en échantillonnant 1 sur 2), et de réduire celle des gros groupes (par exemple en n'en échantillonnant qu'1 sur 5);
- *Echantillonnage à plusieurs degrés*: combinaison de deux ou plus des méthodes énumérées ci-dessus.

5.2.3 *Comment s'assurer que des conclusions fausses ne sont pas tirées (validité de l'étude) ?*

La sélection doit être effectuée de manière à éviter des conclusions erronées (fallacieuses) à la fin de l'étude. L'exactitude de l'étude peut être affectée par le choix de l'échantillon, à trois niveaux:

- *Précision*
La taille de la population étudiée affecte la précision des déductions statistiques, ce qui sera discuté plus en détail dans des sections ultérieures du guide;
- *Validité interne*
Elle renvoie à la précision ou à l'absence de distorsion (biais ou erreur systématique) des valeurs mesurées par rapport aux valeurs réelles. Cela peut être influencé par des facteurs autres que la variation dans l'échantillonnage comme les caractéristiques de la population sélectionnée. Le processus de sélection peut lui-même générer des erreurs systématiques.
- *Validité externe*
Elle renvoie à la généralisation des résultats à des populations autres que celles de l'échantillon étudié. Toute extrapolation de ce type doit être effectuée avec prudence. Les résultats d'études dont la validité interne est établie ne sont en effet pas forcément généralisables à d'autres populations.

Les problèmes de validité générés par des biais dans la sélection des populations (appelés **biais de sélection**) peuvent engendrer des distorsions majeures dans les résultats, plus importantes que celles découlant des déductions statistiques. On trouvera plus loin une discussion détaillée de cette question.

5.3 Décider de la taille de la population

Avant le lancement de tout projet de recherche, il est essentiel de s'assurer que la taille de l'échantillon étudié sera suffisante pour que les chercheurs puissent penser que les conclusions tirées de l'étude sont susceptibles d'être justes. Par ailleurs, il est également important de s'assurer qu'on ne gaspille pas des ressources (ou qu'on ne dérange pas trop de gens) par l'emploi d'un échantillon plus abondant que ne l'exige l'étude.

Exemple :

Pour étudier le rapport entre le tabagisme passif et le cancer du poumon parmi les femmes qui ne fument pas, un groupe d'infirmières non fumeuses sera suivi pendant 30 ans ; les taux de cancer du poumon seront calculés pour celles d'entre elles qui sont exposées à la fumée à domicile ou au travail et pour celles qui ne le sont pas.

Avant de lancer l'étude, il est important de s'assurer que l'échantillon d'infirmières sera assez important pour qu'on puisse être certain que si une différence en matière de taux de cancers du poumon est observée après 30 ans, celle-ci est «réelle» et ne résulte pas d'une simple variation aléatoire. Par ailleurs, l'étude promettant d'être coûteuse et longue, il ne serait pas efficient d'enrôler beaucoup plus d'infirmières qu'il n'est nécessaire pour répondre à la question posée.

5.3.1 Pourquoi la taille de l'échantillon est-elle si importante ?

La plupart des recherches tentent de comparer les taux de maladie entre groupes, ou d'évaluer les associations entre déterminants et maladie. Pour ce faire, les chercheurs étudient ou observent un *échantillon* de la population cible, et tirent des conclusions quant à « ce qui est réel dans la population » - ou dans des populations similaires - sur la base des résultats obtenus sur l'échantillon étudié.

Cependant, les résultats obtenus sur l'échantillon peuvent ne pas toujours refléter la « réalité » en ce qui concerne les relations entre maladie et déterminants dans la population cible, en raison de variations aléatoires et non aléatoires (systématiques) dans le mode de sélection des sujets ou la manière dont les mesures sont effectuées.

Il est évident que plus l'échantillon étudié est important, moins il y a de chances pour qu'une variation aléatoire ou une erreur faussent les résultats. De même, si la différence réelle entre les taux de maladie entre des groupes est très importante, il doit être possible de détecter cette différence avec un échantillon relativement restreint. Cependant, si cette différence entre les taux de maladie est minime (mais réelle), on aura besoin d'un échantillon plus abondant pour être certain que les résultats reflètent bien la réalité. Enfin, s'il y a réellement une différence en matière de taux de maladie entre deux groupes, mais que

nos mesures de la maladie sont sujettes à une importante proportion d'erreur, on aura besoin d'un échantillon plus abondant pour s'assurer que les différences avérées dans le cadre de l'étude ne sont pas à tort attribuées à cette erreur.

5.3.2 *Quelle information est nécessaire pour déterminer la taille de l'échantillon ?*

Pour déterminer la taille de l'échantillon, il faut prendre en compte les points suivants.

Hypothèse nulle

La taille de l'échantillon est calculée en fonction de l'hypothèse testée. C'est pourquoi l'hypothèse nulle doit être clairement posée. La taille de l'échantillon n'est souvent calculée que pour l'hypothèse principale de l'étude. On peut aussi la calculer pour l'hypothèse testée sur le plus petit sous-groupe de l'étude.

Exemple :

Hypothèse nulle (H_0) :

Il n'y a aucune association entre le tabagisme passif et le cancer du poumon (autrement dit, les taux de cancer du poumon parmi les non-fumeurs exposés à la fumée et parmi ceux qui ne sont pas exposés sont identiques).

La certitude de ne pas tirer un conclusion erronée des résultats

La notion de « certitude » recouvre deux concepts différents, illustrés dans le tableau et l'exemple ci-dessous.

Conclusions possibles basées sur les résultats d'une étude comparant les taux de cancer du poumon dans deux groupes présentés dans ce tableau.

		Vérité sur la population	
		Le tabagisme passif EST lié au cancer du poumon	Le tabagisme passif N'EST PAS lié au cancer du poumon
Conclusion basée sur les résultats de l'étude menée sur un échantillon de la population	Rejet de l'hypothèse nulle (les taux s'avèrent différents dans l'étude)	D'ACCORD	Erreur de type I Probabilité = α
	Acceptation de l'hypothèse nulle (les taux s'avèrent similaires dans l'étude)	Erreur de type II Probabilité = β	D'ACCORD

Deux types de conclusions erronées sont présentés.

1. Si les taux de cancer du poumon s'avèrent différents dans l'étude, mais qu'il n'existe en réalité aucune association biologique, c'est à tort que vous notifierez un « rejet de l'hypothèse nulle » (erreur de type I).

Alpha - *probabilité* de commettre une erreur de type I (c'est-à-dire probabilité de conclure que les différences ou les associations sont réelles alors qu'elles ne le sont pas en réalité);

Niveau de confiance - quel niveau de confiance choisir pour ne pas commettre une erreur de type I ($1 - \alpha$).

2. Si les taux de cancer du poumon s'avèrent similaires dans l'étude, mais qu'en réalité le tabagisme passif accroît les risques de cancer du poumon, c'est à tort que vous notifierez une « acceptation de l'hypothèse nulle » (erreur de type II).

Bêta - la *probabilité* de commettre une erreur de type II (c'est-à-dire probabilité de conclure qu'il n'y a pas de différence ou d'association alors qu'en réalité il y en a);

Puissance - quel taux de certitude choisir pour ne pas commettre une erreur de type II ($1 - \beta$).

Résultats attendus de l'étude (effet de taille)

Pour estimer combien de sujets sont nécessaires à l'étude pour tester l'hypothèse avec un niveau de confiance déterminé, on a besoin d'informations sur l'ordre de grandeur et la variabilité attendus des résultats de l'étude. C'est ce qu'on appelle l'effet de taille.

L'effet de taille dépend

- de l'importance de la *différence attendue* pour la variable étudiée entre les groupes, et
- de la *variabilité* escomptée dans la mesure que vous prévoyez d'effectuer pour évaluer les groupes.

5.3.3 Comment calculer la taille de l'échantillon lorsque l'on a ces informations ?

Il paraît évident que la taille de l'échantillon, la puissance statistique de l'étude, le niveau de confiance et l'effet de taille sont inextricablement liés entre eux. *Pour connaître (ou être en mesure d'estimer) n'importe lequel de ces paramètres, il est essentiel de connaître (ou de pouvoir estimer) les 3 autres.* Par exemple, pour estimer la taille nécessaire de l'échantillon pour une étude, l'équipe de recherche doit décider au préalable le taux de certitude, la puissance statistique acceptable de l'étude ainsi que l'effet de taille escompté ou souhaitable.

La taille de l'échantillon *peut* être le facteur que vous souhaitez calculer. Mais cette taille peut être déjà définie par le nombre de patients ou de sujets disponibles pour l'étude ou, de manière relative, par les ressources financières, temporelles ou autres, disponibles. Dans ce cas, ce sont la puissance statistique, le taux de certitude ou l'effet de taille qui devront être déterminés.

Estimation des valeurs des facteurs de l'équation

Comment choisir le niveau de confiance (ou $1 - \alpha$)

- il appartient à l'équipe de recherche d'en décider (à moins que ce ne soit le facteur que vous souhaitez calculer);
- les chercheurs emploient souvent, « par défaut », $\alpha = 0,05$ (ce qui donne un intervalle de confiance de 95 %);
- ce choix dépend des dangers résidant dans une erreur de type I.

Exemple :

Si un nouveau mode de traitement présente de graves effets secondaires, les chercheurs voudront pouvoir déclarer avec un degré élevé de certitude que ce traitement représente un mieux par rapport aux traitements existants. Dans ce cas, on peut choisir $\alpha = 0,01$ pour obtenir un intervalle de confiance de 99 %.

Comment choisir la puissance statistique (ou $1 - \beta$)

- il appartient à l'équipe de recherche d'en décider (à moins que ce ne soit le facteur que vous souhaitez calculer);
- les chercheurs emploient souvent, « par défaut », une puissance statistique de 80 % (c'est-à-dire un taux de certitude de 80 % de ne pas commettre une erreur de type II). La raison ordinairement donnée du choix de cette valeur est que les chercheurs sentent souvent que commettre une erreur consistant en l'affirmation de l'absence de différence (par exemple entre deux traitements ou deux groupes) alors qu'il y en a en réalité une, est moins grave que l'erreur inverse;
- ce choix dépend des dangers résidant dans une erreur de type II, et de son coût.

Exemple :

Si le nouveau traitement est bien meilleur marché et beaucoup plus rapide, et que les chercheurs n'ont, dans leur dispositif, qu'une seule occasion d'étudier l'efficacité du médicament, ils voudront s'assurer qu'ils ne commettent pas l'erreur de déclarer non efficace un médicament qui l'est en réalité. Ils souhaiteront alors un schéma d'étude présentant une puissance statistique élevée (disons 95 %).

L'information destinée à estimer l'effet de taille peut provenir :

- d'autres études similaires ;
- d'une étude pilote ;
- d'un « pronostic » documenté ou de l'estimation d'une « différence importante ».

Cela est souvent très difficile à accepter pour les chercheurs. Il est usuel qu'un chercheur consultant un statisticien pour qu'il l'aide à calculer la taille de l'échantillon s'étonne quand le statisticien insiste pour connaître la différence moyenne de taux de maladie escomptée entre les groupes, ou la variance escomptée de la mesure à analyser. Le chercheur est alors tenté de répliquer « si je connaissais la différence je n'aurais pas besoin de mener cette étude ! ». Malheureusement, la seule manière d'estimer la taille appropriée de l'échantillon est de faire un pronostic bien documenté sur « l'effet de taille » ou de choisir un « effet de taille » qui ait un sens en termes d'action au niveau des services de santé.

Formules de calcul de la taille de l'échantillon (ou du niveau de confiance, ou de la puissance statistique, ou de l'effet de taille)

Les formules employées le plus fréquemment pour le calcul de la taille de l'échantillon ou de la puissance statistique touchent à la comparaison des taux de maladie (par exemple prévalence de la tuberculose multi-résistante) ou à la comparaison des valeurs moyennes d'une variable mesurée (par exemple VEMS) entre deux groupes. Si votre protocole de recherche appelle d'autres types d'analyses statistiques, vous devez discuter de la taille de l'échantillon et de la puissance statistique avec un consultant en statistiques *avant de lancer l'étude*.

1. Comparaison des taux de maladie entre 2 groupes (par exemple pour une étude de cohorte, transversale, ou expérimentale) :

Le logiciel EPI-INFO propose un calculateur statistique qui calculera la taille de l'échantillon (ou la puissance statistique ou l'effet de taille), si vous fournissez les valeurs des autres facteurs.

La formule utilisée est :

$$\text{Taille de l'échantillon} = \frac{[(p_0 \times (1-p_0)) + [(p_1 \times (1-p_1))] \times (z_{(1-\alpha)} + z_{(1-\beta)})^2]}{(p_1 - p_0)^2}$$

où :

p_0 = taux attendu de maladie dans le groupe non-exposé (ou groupe 1)

p_1 = taux attendu de maladie dans le groupe exposé (ou groupe 2)

$z_{1-\alpha}$ = z-score (voir le tableau) pour la valeur alpha sélectionnée

$z_{1-\beta}$ = z-score (voir tableau) pour la valeur bêta sélectionnée

Note au sujet des z-scores :

Dans la plupart des logiciels statistiques il vous suffit de saisir les valeurs alpha et bêta qui seront converties par le logiciel en valeurs numériques (appelées z-scores) selon le type d'étude proposé. Si vous souhaitez effectuer les calculs vous-même, vous devrez tirer le z-score approprié des tables de z-scores figurant dans la plupart des livres de statistiques.

2. Comparaison de la fréquence de l'exposition (ou facteur de risque) de deux groupes (par exemple pour une étude cas-témoins) :

La formule utilisée est identique à celle qu'on vient de voir, mais dans ce cas p_0 et p_1 renvoient à la fréquence ou proportion de l'exposition, ou au facteur de risque dans le groupe des non malades et celui des malades.

Comparaison des valeurs moyennes pour les variables mesurées dans deux groupes (par exemple pour une étude transversale ou expérimentale)

$$\text{taille de l'échantillon} = \frac{2(ET)^2 \times (z_{(1-\alpha/2)} + z_{(\beta)})^2}{(\text{moyenne}_1 - \text{moyenne}_2)^2}$$

où ET = écart-type attendu de la mesure dans la population.

3. Taille de l'échantillon pour les analyses devant utiliser la « corrélation » ou la régression :

Il est possible de calculer la taille de l'échantillon pour les hypothèses devant être testées par l'intermédiaire d'une analyse par corrélation ou par régression. Pour cela, il est recommandé de consulter un statisticien. Cependant, une règle générale applicable est de partir d'une estimation pouvant servir utilement à la planification de l'étude. Cette règle générale est que l'on a besoin d'environ 30 sujets pour chaque facteur distinct qu'on doit examiner à l'aide d'une modélisation régressive. Par exemple, si vous prévoyez d'étudier les fonctions respiratoires (par exemple VEMS) et avez besoin de prendre en compte l'âge, le sexe, le passé en matière d'asthme, le statut socio-économique, le passé en matière de tabagisme, et une mesure de l'exposition environnementale (donc 6 facteurs), une supposition sensée est qu'il vous faudra 6 X 30 sujets, soit 180 sujets.

Quelques mots sur les tests unilatéraux ou bilatéraux lors de l'emploi des formules de calcul de la taille de l'échantillon

Dans les calculs décrits ci-dessus, les valeurs des z-scores figurent dans des tables standard de z-scores. Le z-score pour alpha suppose qu'une moitié de l'erreur de type I possible est située à une extrémité d'une distribution normale et l'autre moitié à l'autre extrémité de la distribution normale. C'est ce qu'on appelle un test bilatéral.

Le test bilatéral est en général le test correct, et, à moins qu'il y ait des raisons très spécifiques pour qu'un résultat « négatif » ne fournisse aucun fait nouveau, c'est ce type de test qu'il faut utiliser.

Détails supplémentaires sur les tests unilatéraux et bilatéraux (optionnel)

La plupart du temps, lorsqu'un projet de recherche est mené, le chercheur dispose d'une hypothèse sur les résultats qu'on peut en escompter. Par exemple, dans une étude sur les facteurs de risque pour l'asthme, les chercheurs peuvent partir de l'hypothèse que la pollution de l'air urbain est associée à un taux croissant de crises d'asthme. Cependant, si une étude indiquait que les gens vivant dans des environnements urbains lourdement pollués sont atteints d'un nombre significativement moindre d'accès d'asthme, cela constituerait également une découverte intéressante. En d'autres termes, indépendamment de l'hypothèse initiale, les résultats apportent une information quel que soit le « sens » dans lequel ils vont.

En certaines occasions, le chercheur s'intéresse cependant aux SEULS résultats allant dans un sens donné.

Par exemple, si on prévoit d'évaluer un nouveau traitement anti-tuberculeux moins long et requérant moins de visites médicales, l'étude peut avoir trois résultats possibles : (1) le traitement standard est meilleur ; (2) il n'y a aucune différence entre le nouveau traitement et l'ancien ; (3) le nouveau traitement est meilleur que l'ancien. Cependant, dans ce cas, les éventualités (2) et (3) sont fonctionnellement équivalentes puisqu'elles mènent toutes les deux à l'adoption du nouveau traitement. En d'autres termes il n'est pas nécessaire de distinguer entre les alternatives (2) et (3).

Dans l'exemple, lors du calcul de la puissance statistique ou de la taille de l'échantillon, il serait juste d'utiliser un test unilatéral, puisque la possibilité que le nouveau traitement soit meilleur que l'ancien NE nous intéresse PAS, le seul fait qui nous intéresse étant de savoir si le nouveau traitement est moins bon que l'ancien. Dans ce cas, vous sélectionnez le z-score pour $\alpha/2$. Quand vous opérez ainsi, il est important de garder en mémoire que la puissance statistique de l'analyse de l'effet opposé (c'est-à-dire que le nouveau traitement est meilleur) est de zéro.

LA MESURE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

6.1 Principes généraux

6.1.1 *Principes pour collecter l'information (les données)*

Les méthodes de collecte des données et les critères de saisie de chaque variable dans le dossier de recherche doivent être définis de manière précise au début de l'étude et rigoureusement appliqués tout au long de cette dernière. On doit s'opposer à toute modification ultérieure, mais si c'est inévitable, cela doit être dûment justifié. Les critères doivent être valables pour tout facteur potentiellement significatif pour l'étude, tels le temps, le lieu, l'âge, le sexe et l'origine ethnique.

Une mesure débouche en général sur la production de chiffres ou la création de catégories. Ces chiffres et catégories sont organisés de manière à permettre d'identifier des modèles à partir desquels des conclusions logiques peuvent être tirées. Leurs relations mutuelles nous apporteront des indications (du moins l'espérons-nous) sur notre monde.

6.1.2 *Types de données*

Les données ou l'information à collecter doivent être spécifiées dans le protocole de recherche afin de permettre de réaliser des analyses pertinentes. Il y a deux types principaux de données.

Données continues

Elles constituent des points sur une échelle continue de valeurs (par exemple, taille ou âge, et certaines mesures de fonction telle VEMS). Les nombres qui rendent les données continues n'ont pas de réalité « discrète » et s'interpénètrent le long d'une échelle.

Exemple :

Bien que nous disions d'une personne qu'elle a 52 ans, cela ne constitue pas une mesure exacte, mais une approximation de son âge, qu'on arrondit à l'année entière la plus proche. Ajouter des décimales (par exemple 52,69 ans) peut préciser la valeur en question et une augmentation du nombre de décimales accroît d'autant la « précision » de l'estimation. La précision « absolue » étant impossible, une telle mesure est en général enregistrée sous forme d'« intervalle » (c'est-à-dire qu'une personne de 52 ans a un âge situé entre 52,00000..... et 52,999999.....).

Données discontinues (discrètes)

Elles constituent des groupes d'événements uniques. L'information sur l'appartenance d'un individu ou d'un objet à une quelconque catégorie est en général indiquée sous forme d'une réponse par « oui » ou « non » pour la catégorie en question. Le sexe est masculin ou féminin, il n'existe pas d'autre catégorie. Ces catégories s'excluent mutuellement et ne se chevauchent pas (variable discrète). Si vous n'êtes pas de sexe féminin, vous êtes à coup sûr de sexe masculin. Il peut d'autre part y avoir plus de deux possibilités, mais elles sont indépendantes, par exemple le nombre d'enfants dans une famille.

Le décès peut être considéré comme un exemple de variable discrète : on est ou bien vivant ou bien mort, et il est en général simple de déterminer à laquelle de ces deux catégories un individu appartient. Pour ce qui est de la cause du décès, cependant, la mesure est moins exacte.

La plupart des « maladies » sont difficiles à répertorier à l'aide de variables discrètes. On suppose par exemple, pour les besoins de la catégorisation, qu'on a ou n'a pas une maladie comme l'asthme, la tuberculose ou la pneumonie (c'est-à-dire qu'on les considère comme des variables discrètes). Néanmoins, la frontière entre être atteint ou ne pas être atteint d'une de ces maladies est loin d'être claire et ce qu'une personne appelle pneumonie ne l'est pas forcément pour une autre. Une catégorisation est pour cette raison normalement basée sur des critères arbitrairement fixés sous forme de définitions standard.

C'est pour cette raison que les protocoles de recherche doivent présenter de la manière la plus précise possible les définitions des états (maladies) ou caractéristiques (agents / facteurs / déterminants) qu'on se propose d'étudier. L'absence de telles définitions mène à un manque de précision des mesures, et sème le doute chez les chercheurs, compromettant leur capacité de tirer des conclusions de l'information collectée ou rapportée.

6.1.3 Instruments pour mesurer des états ou des caractéristiques (recueil des données)

L'information est recueillie à l'aide d'outils ou instruments. Pour l'étude de la santé respiratoire, les types d'outils peuvent être :

- des interviews, questionnaires, journaux, formulaires ou registres de routine ;
- des dispositifs de mesure comme des règles pour mesurer la taille de la réaction cutanée à la tuberculine ou à différents allergènes, des spiromètres, des mécanismes de prise d'échantillons de l'air pour mesurer la pollution ;
- des pellicules pour clichés à rayons X ;
- des techniques microbiologiques ;
- des techniques d'analyse des échantillons de tissus.

Certains instruments sont plus précis que d'autres, ce qui est le cas quand il n'y a aucun chevauchement entre les catégories et que la détermination de la catégorie à laquelle chaque individu appartient est relativement simple.

Exemple :

Si nous souhaitons collecter des informations sur le genre, nous pouvons observer les individus, leur demander de spécifier leur sexe ou les placer dans les catégories créées à cette fin à partir de tout registre existant en la matière. Dans la plupart des cas, en effet, il est relativement aisé de distinguer entre les sexes masculin et féminin.

Par contre, lorsque les catégories ne sont pas véritablement « discrètes » et qu'il y a des chevauchements significatifs entre elles (par exemple les sujets atteints ou non atteints d'une maladie telle que la pneumonie) ou bien lorsque les instruments à l'aide desquels on les mesure sont subjectifs (par exemple, la lecture de radiographies pulmonaires), la mesure risque d'être considérablement moins précise. C'est aussi une caractéristique inévitable des valeurs mesurées pour lesquelles un « jugement » doit être fait quant à l'intervalle dans lequel chaque mesure distincte doit être placée (par exemple pour ce qui est de la mesure de l'induration résultant d'un test tuberculinique cutané).

Un certain nombre de méthodes standardisées et validées ont été employées de manière routinière dans les études sur la santé respiratoire. Quand cela est possible, ces définitions et méthodes doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux afin de s'assurer que leur comparaison avec les études scientifiques précédemment menées est possible. Dans le cas où l'on s'en écarte, cela doit être décrit dans le détail.

6.1.4 Problèmes liés à la mesure

L'information qu'on se propose de recueillir, les méthodes à l'aide desquelles on prévoit de l'obtenir, et la manière dont elle va être catégorisée doivent être définies avec précision, afin de s'assurer qu'il n'existe aucune ambiguïté dans les données enregistrées et que d'autres chercheurs ou des évaluateurs critiques seront en mesure de confirmer vos résultats ou de les comparer avec ceux obtenus dans le cadre d'autres études déjà publiées.

Assurer la comparabilité : standardisation des définitions et procédures

La standardisation est un processus à l'aide duquel les différences méthodologiques entre les études peuvent être minimisées. On l'applique, par exemple, pour les définitions des diagnostics ou pour les instruments et procédures employés pour la collecte des données.

Les définitions choisies pour les besoins de l'étude coïncident en général avec celles qui sont recommandées en matière de comparaisons. Dans les domaines d'actualité où la recherche est menée de manière extensive, ces définitions sont souvent établies par consensus international sur la base de travaux scientifiques déjà publiés. Là où de telles recommandations internationales existent, les chercheurs doivent ou les suivre ou indiquer avec précision de quelle manière on s'en écarte et les raisons pour lesquelles on s'en écarte.

La même chose vaut pour les techniques et instruments de mesure. S'il existe une recommandation internationale standardisée concernant une procédure ou un type d'instrument de mesure, elle doit être préférée et suivie après avoir été précisément décrite, et tout écart par rapport à elle doit être décrit dans le détail et pleinement justifié.

Assurer la précision : minimiser les risques d'erreurs de mesure

Les erreurs de mesure peuvent refléter un manque de soin de la part du personnel de recherche, un usage inadéquat ou incorrect des outils et instruments de mesure ou des lacunes dans l'application des procédures standardisées destinées à minimiser de telles erreurs. Une erreur, comme nous allons en discuter plus loin, peut être aléatoire ou systématique.

On doit, dans la mesure du possible, notifier les valeurs exactes des données collectées, car cela fournit une indication de la qualité de ces dernières. Il est en effet surprenant de constater que, fréquemment, les « valeurs réelles » ne sont pas présentées.

Exemple :

Un exemple classique d'erreur de mesure est « la préférence du dernier chiffre ». Elle est illustrée dans les tests tuberculiques cutanés au cours desquels, en l'absence d'efforts pour soigner la technique, le personnel de recherche (ou de santé) tend à préférer lire certains résultats comme des multiples de cinq. Si on prend soin d'améliorer la précision de la mesure, de telles erreurs peuvent être évitées. L'examen du dernier chiffre constitue un indicateur de la qualité de la collecte des données.

La précision des mesures tient souvent à la personnalité des individus qui mènent la recherche. Pour s'assurer de la plus grande précision possible des mesures, celles de chacun des membres de l'équipe de recherche doivent être comparées avec celles des autres membres et avec une « mesure-étalon » (détection des erreurs inter-observations). Si les mesures prélevées par un des enquêteurs varient considérablement par rapport à celles des autres, ou bien l'enquêteur en question doit faire l'objet d'une formation jusqu'à ce que les

écarts constatés soient réduits à un minimum, ou bien il doit être exclu des opérations de mesure. De plus, la mesure d'une même donnée devrait être effectuée plus d'une fois par chacun des enquêteurs amenés à la prendre, afin de s'assurer que les mesures effectuées à diverses occasions ne varient pas trop entre elles (détection des erreurs intra-observateur).

Exhaustivité et exactitude de l'enregistrement

Nombre de chercheurs inexpérimentés s'étonnent de ce que le processus d'enregistrement et de compilation des mesures effectuées puissent présenter des erreurs en nombre suffisant pour détruire une étude. Or, quel que soit le soin apporté par le personnel au travail de mesure et quelle que soit la précision des instruments fournissant l'information, si cette dernière n'est pas soigneusement et exhaustivement enregistrée, puis compilée avec exactitude, elle n'a plus aucune valeur du point de vue scientifique, aucune manipulation statistique ne permettant de résoudre les problèmes créés par un maniement bâclé de l'information.

Même après des mesures précises et soignées, et même avec un grand soin apporté à l'enregistrement et à la compilation des données, le nombre d'erreurs pouvant s'introduire durant la phase d'enregistrement et de compilation des données est étonnamment important. Dans de nombreuses bonnes études, ce type d'erreur peut représenter un pourcentage non négligeable de l'ensemble de l'information rassemblée. C'est pourquoi il faut, dans toute étude, apporter le plus grand soin à minimiser au maximum ce type d'erreur et en estimer le niveau. On discutera de cela dans le cadre de la section portant sur la gestion des données.

6.2 Décompte des maladies et mesure de la santé

La santé peut être considérée comme un continuum et, à ce titre, peut être mesurée en termes de capacité fonctionnelle (capacité plus ou moins grande de mener à bien diverses tâches ou activités données). La maladie a un impact sur la santé dans la mesure où elle inhibe la capacité fonctionnelle et peut compromettre la vie de l'individu. L'état de santé peut donc varier d'une capacité fonctionnelle parfaite à des dysfonctions extrêmes et au décès. Les diverses sphères de mesure utilisées en vue de catégoriser l'état de santé sont *le décès, l'incidence et la prévalence de la maladie, la capacité fonctionnelle, les états pré-morbides et l'appartenance à un groupe à risque.*

6.2.1 Sources d'information

L'information sur la santé ou sur la maladie peut être obtenue à partir de tout un ensemble de sources. L'information fréquemment utilisée à des fins épidémiologiques est celle qui est enregistrée de manière routinière lors de l'administration de soins apportés aux patients ou dans le cadre du contrôle ou de l'observation de la maladie au sein d'une population. L'information peut également être collectée spécifiquement pour les besoins de l'étude, mais cela revient beaucoup plus cher.

Pour être scientifiquement utile, l'information doit être pertinente pour le sujet étudié, fiable, complète et accessible.

Information recueillie de manière routinière

L'information enregistrée de manière routinière lors des soins apportés aux patients peut être exploitée à des fins scientifiques. Cette forme d'information, cependant, bien qu'en général relativement accessible et pertinente pour le sujet étudié, n'est souvent ni complète ni fiable. Même pour un épidémiologiste, passer en revue une série de dossiers de cas qu'il gère lui-même dans le cadre de sa pratique routinière, pour tenter d'en extraire l'information utile à une étude, est une expérience qui peut donner à réfléchir.

Exemple :

Il est instructif de passer en revue les enregistrements de routine pour obtenir des détails sur les habitudes des patients en matière de tabagisme. Il est frappant en effet de constater que l'information dans ce domaine est fréquemment incomplète, bien qu'il soit reconnu que le tabagisme est un des facteurs les plus importants associés aux maladies respiratoires.

En raison de ces problèmes, l'information recueillie de manière routinière la plus utile est celle qui l'est dans des formulaires standardisés. L'emploi de tels formulaires est souvent recommandée (par exemple les formulaires d'information recommandés dans la série de « Guides » publiés par l'UICMR sur la tuberculose, les infections respiratoires aiguës chez l'enfant, l'asthme, le contrôle et la prévention du tabagisme). Quand de tels formulaires sont régulièrement employés, l'information est plus susceptible d'être complète et comparable d'un patient à un autre.

De tels formulaires sont également employés pour les statistiques officielles comme les registres des événements clés de l'existence (naissances, mariages, décès) ou ceux des maladies soumises à une notification obligatoire (telle la tuberculose).

Information collectée spécifiquement pour les besoins de l'étude

Il arrive fréquemment que l'information de routine pertinente pour un sujet particulier ne soit pas accessible ou ne soit pas d'une qualité suffisante pour être exploitée. L'information doit alors être collectée spécifiquement pour les besoins de l'étude, ce qui est évidemment plus coûteux mais s'avère fréquemment être le seul moyen d'obtenir une information fiable et complète.

Comme pour l'information collectée de manière routinière, celle spécifiquement collectée pour les besoins d'une étude est plus fiable quand elle l'est à l'aide de formulaires standardisés testés sur le terrain.

6.2.2 Etudes de mortalité

Si le décès est l'état le plus aisé à définir dans le continuum de la santé, il en va tout autrement de la définition de sa cause.

Enregistrement des décès

L'information sur les décès est en général obtenue à partir des notifications routinières des décès figurant dans le Registre de l'Etat Civil d'une localité donnée. Cette information est collectée à l'aide d'un formulaire standardisé et selon une classification des causes de décès internationalement recommandée.

En général, le médecin qui remplit le formulaire s'était occupé du patient, mais dans certains cas, c'est un médecin n'ayant pas connu le patient ou un médecin légiste qui remplit ledit formulaire.

Mesure des décès

Tous les taux se rapportant aux décès sont des taux d' « incidence », le décès étant un événement discret et limité dans le temps. Les taux de décès sont employés de manière routinière afin de mesurer les maladies respiratoires (comme le cancer du poumon) ayant un rapport de létalité élevé. Là où des interventions sont efficaces (tuberculose ou pneumonie, par exemple) les taux de décès constituent davantage une indication de la qualité et de l'accessibilité des services de santé qu'une évaluation de la charge que représente la maladie pour la communauté.

Certificat de décès

Cause du décès	Intervalle approximatif entre l'apparition de la maladie et le décès
I. Maladie ou état directement responsable du décès * (a) dû à (ou conséquence de)
Causes antécédentes Facteurs morbides, s'il y en a, responsables de la cause dû à (ou conséquence de)
ci-dessus, le facteur sous-jacent venant en dernier (c) dû à (ou conséquence de)
(d)
II. Autres facteurs significatifs ayant contribué au décès mais non liés à la maladie ou à l'état l'ayant causé
<i>* Ceci ne réfère pas au mode de décès, par exemple arrêt cardiaque respiratoire. Ceci signifie la maladie, la lésion ou la complication ayant causé le décès.</i>	

Pour la mesure de la mortalité, divers taux sont employés :

- le *taux brut de mortalité* indique la probabilité de décès dans une population déterminée au cours d'une période spécifiée;
- le *taux spécifique (ou lié à l'âge) de mortalité* est la probabilité de décès causé par une maladie ou un phénomène (ou au sein d'une tranche d'âge spécifique) dans une population déterminée au cours d'une période spécifiée;
- le *taux de létalité* est la probabilité de décès en raison d'une maladie ou d'un phénomène parmi les individus touchés par la maladie - ou le phénomène - au cours d'une période spécifiée.

Les calculs suivants sont employés pour déterminer ces taux dans une population définie :

Expression

Unités usuelles de l'expression

Taux brut de mortalité

$$\frac{\text{Nombre de décès durant la période}}{\text{Effectif moyen de population durant cette période}^*} \quad \text{pour 100 000 par an}$$

Taux de mortalité par cause / par âge

$$\frac{\text{Nombre de décès dus à une cause spécifique / dans une tranche d'âge spécifique durant une période}}{\text{Effectif moyen de population durant cette période}^*} \quad \text{pour 100 000 par an}$$

Taux de létalité

$$\frac{\text{Nombre de décès dus à une cause spécifique durant la période}}{\text{Nombre de cas de la maladie durant la période}} \quad \text{pourcentage}$$

* C'est-à-dire, nombre de personnes à risque de mourir durant cette période.

Les gens atteints d'une maladie peuvent mourir pour une cause autre que cette maladie.

Exemple :

L'exemple le plus évident est celui d'un individu âgé de 91 ans. Ses chances de demeurer vivant durant l'année suivante sont en général beaucoup moins grandes que celles d'un individu de 21 ans, indépendamment des maladies ou phénomènes particuliers pouvant toucher cet individu. Quand on compare une population avec une autre, il est nécessaire de prendre en compte ces autres facteurs (âge, sexe, niveau socio-économique) qui peuvent accroître la probabilité de décès d'une personne souffrant de la maladie ou du phénomène en question.

6.2.3 *Etudes de morbidité*

La morbidité est tout écart, subjectif ou objectif, par rapport à l'état de bien-être physiologique ou psychologique. Ce terme réfère en général à une maladie/un état fonctionnel précisément définis. On peut mesurer la morbidité de trois manières :

- personnes malades (cas) ;
- périodes ou accès de la maladie vécus par les personnes (événements) ;
- impact de la maladie (durée, degré d'incapacité fonctionnelle, utilisation des services de santé).

Éléments à considérer lors du décompte des maladies et de la mesure de la santé

Fréquence

La fréquence de survenue d'une maladie est un facteur important pour sélectionner un schéma d'étude. L'étude des maladies rares (cancer du poumon, tuberculose) est moins efficace si on utilise une étude de cohorte ; une étude cas-témoin peut dans ce cas s'avérer plus pratique.

Gravité

Quand on compare les déterminants de la maladie ou de la capacité fonctionnelle entre plusieurs groupes, la gravité de la maladie ou de l'incapacité doit être prise en considération.

Exemples :

- évaluation semi-quantitative du degré de positivité des expectorations associé au degré de contagiosité d'un cas de tuberculose ;
- extension des lésions pulmonaires associée à la survie et à la réponse au traitement anti-tuberculeux ;
- niveau de la fonction respiratoire et fréquence des symptômes (degré de gravité) associés à l'utilisation des services de santé chez les asthmatiques ;
- degré de capacité fonctionnelle respiratoire associé au handicap et à la survie lors d'une obstruction chronique des voies aériennes.

Durée

La durée de la maladie varie grandement selon la maladie pulmonaire. Les infections respiratoires aiguës sont en général de très courte durée alors que l'asthme peut parfois durer toute une vie. La durée de la maladie a une influence importante sur le choix du type d'étude approprié. Les maladies de courte durée ne peuvent pas être étudiées de manière efficace en utilisant une étude de type transversal.

Période de latence

De nombreuses maladies chroniques causées par une exposition environnementale (obstruction chronique des voies aériennes, cancer) et des maladies infectieuses avec porteur (tuberculose, pneumonie bactérienne acquises dans l'entourage, maladies fongiques et maladie à cytomégalo­virus) ont une certaine période de latence. Lorsque cette période est une caractéristique de la maladie, elle doit être prise en compte lors du choix du type d'étude.

Choix d'un instrument ou d'une méthode

Instruments d'enregistrement de routine des informations sur les cas, les événements ou leur impact

Parmi les diverses maladies respiratoires, dans la plupart des pays, l'enregistrement et la déclaration des cas comme des événements morbides ne sont effectués de manière routinière que pour la tuberculose. Pour cette dernière il existe un système international standardisé d'enregistrement et de déclaration basé sur des définitions et des procédures qui ont fait l'objet d'un consensus. Du matériel de formation est disponible permettant de s'assurer que la qualité de l'enregistrement comme de la déclaration est standardisée de manière satisfaisante. De plus, on a identifié certains indicateurs qui permettent une évaluation générale de l'information notifiée. Les définitions et procédures recommandées constituent le cadre dans lequel la recherche sur la tuberculose est menée.

L'information de routine figurant sur le formulaire d'hospitalisation pour asthme et pour infection respiratoire aiguë existe également, mais elle est beaucoup moins bien standardisée et donc plus difficile à exploiter pour les besoins de la recherche.

Les systèmes d'enregistrement routinier des cas, des événements ou de l'impact de la maladie comporte certaines exigences techniques s'ils sont exploités pour la recherche :

- l'enregistrement doit être *simple* tout en contenant le minimum d'information requis pour assurer son exactitude ;
- cela doit faire partie intégrante de la pratique de *routine* et être utile aux praticiens pour les encourager à effectuer une notification complète ;
- on doit être d'accord sur des *définitions opérationnelles* et une formation systématique doit être fournie aux agents amenés à employer les formulaires, afin de s'assurer de la fiabilité des réponses ;
- on doit disposer d'un système performant de *communication* qui garantisse que l'information est régulièrement transmise et que les résultats ou conséquences pertinentes de cette information sont rétro­cédés à ceux qui remplissent les formulaires (rétro-information) ;

- un système routinier de *monitoring* de la complétude et de l'exactitude de l'information (comprenant des indicateurs reconnus et une supervision régulière) est nécessaire pour la pérennisation du dispositif mis en place.

Instruments d'enregistrement des informations collectées spécifiquement pour les besoins d'une étude

La collecte de données pour les besoins spécifiques d'une recherche est fréquemment nécessaire, et un ensemble de définitions et procédures standardisées sont disponibles pour ce faire.

Caractéristiques des méthodes ou instruments à considérer au moment de leur choix:

- existence de méthodes de recherche standardisées et recommandées;
- exactitude (caractéristiques du test) de l'instrument ou de la méthode qu'on envisage d'employer;
- durabilité de l'instrument employé;
- acceptabilité par les participants;
- risques potentiels liés à son utilisation;
- respect de la confidentialité.

6.3 Création et utilisation d'un questionnaire

Les questionnaires sont fréquemment utilisés comme instruments d'enregistrement de l'information (collecte des données) dans les enquêtes épidémiologiques. Une bonne conception du questionnaire est essentielle pour recueillir une information précise et fiable.

L'objectif est de s'assurer que l'information est autant que possible obtenue de manière systématique selon des critères et des méthodes pré-déterminés et standardisés. Cela permettra des comparaisons valides entre les attributs de différents groupes de sujets étudiés.

Les questionnaires peuvent être remplis par l'enquêteur lors d'interviews des sujets ou directement par les sujets étudiés eux-mêmes. Le mode de remplissage affectera la présentation du questionnaire, mais les principes restent les mêmes.

Il est toujours important que les questions soient précises et dépourvues de toute ambiguïté, et que des instructions claires soient fournies à l'intervieweur ou au sujet (selon le cas) sur la manière d'interpréter les questions, d'enregistrer les réponses, et de procéder tout au long du questionnaire.

Les notes suivantes sont destinées à fournir un guide de bonne pratique dans la conception d'un questionnaire.

6.3.1 Principes d'élaboration d'un questionnaire

<i>Objectifs de l'étude</i>	Il est essentiel que les objectifs de l'étude soient clairs et précis.
<i>Choix des questions</i>	Toutes les questions dont la réponse est nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude doivent figurer dans le questionnaire. De même, toute question qui n'est pas directement pertinente pour les buts de l'étude doit être rigoureusement exclue.
<i>Formulation des questions</i>	La formulation des questions doit être intelligible pour tout sujet étudié et dépourvue de toute ambiguïté.
<i>Ordre des questions</i>	L'ordre dans lequel les questions vont être posées doit faire l'objet d'une planification minutieuse. Il doit être logique, intéressant et économique.
<i>Eventail de réponses</i>	Les types de réponses que l'on recherche doivent être explicitement présentés (réponses ouvertes ou fermées).
<i>Structure du questionnaire</i>	La structure et la présentation du questionnaire doivent être conçues de manière à faciliter son remplissage et l'analyse des données.

6.3.2 Contenu d'un questionnaire

Instructions

Elles doivent brièvement indiquer :

- les responsables et l'objectif de l'étude,
- le mode de sélection des sujets (cas et témoins),
- la procédure suivie (interview ou auto-remplissage),
- les droits des sujets en matière de refus de participer au questionnaire ou de répondre à des questions spécifiques,
- les dispositifs de sauvegarde de la confidentialité du questionnaire,
- le consentement de participation à l'étude des sujets, signé si besoin est.

Identification : nom et adresse du sujet et numéro d'identification du sujet

L'information recueillie dans cette section doit être enregistrée sur une feuille qui sera ensuite détachée et conservée dans un fichier séparé du reste des données. Le numéro d'identification du sujet est seul utilisé pour cataloguer toutes les autres données. Les renseignements personnels correspondant aux numéros d'identification des sujets doivent être archivés de manière sûre et seul le chercheur sera habilité à accéder aux deux fichiers parallèlement, ce qui garantit la confidentialité des données concernant des individus

identifiables. Il est en effet non éthique de conserver l'information reliant les renseignements personnels et les numéros d'identification dans un fichier (papier ou électronique) qui présente le moindre risque d'être consulté sans autorisation.

Renseignements personnels

Les données collectées dépendent de la nature et des buts de l'étude, mais y figurent en général :

- le titre de l'enquête et numéro d'identification du sujet,
- la date, l'heure et le lieu de l'interview, ainsi que le nom de l'intervieweur,
- l'âge, le sexe, le statut marital, l'activité professionnelle, les données sociales pertinentes pour les besoins de l'étude (par exemple scolarité, revenu, logement, taille de la famille).

N.B. Les données personnelles telles que celles-ci sont souvent employées pour contrôler les biais dans la sélection ou la participation des sujets, en comparant la fréquence de certaines caractéristiques personnelles dans la population étudiée et dans la population cible.

Choix des questions

Toutes les questions doivent être strictement pertinentes pour les buts de l'étude. Il n'y pas lieu de poser des questions superflues, du type introduit par « puisque l'occasion nous en est donnée, j'aimerais bien savoir... » ! De même, pour des raisons d'économie et afin de maintenir l'intérêt et la collaboration du sujet, le nombre de questions doit être réduit à un minimum compatible avec la garantie que toute l'information requise par l'étude est bien recueillie.

Dans certaines occasions, cependant, il peut être économique de combiner plusieurs thèmes dans le cadre d'une même enquête. Dans de tels cas, les objectifs de chaque étude doivent être également clairs, le degré de participation ne doit pas être compromis par une surcharge des participants, et le même degré de rigueur doit être mis en œuvre pour la sélection et la composition des questions relevant de chaque thème.

Formulation des questions

La formulation des questions est cruciale pour obtenir une information de bonne qualité pour la recherche. Cette formulation doit avoir les propriétés suivantes :

- *simplicité*- les questions doivent être courtes et non complexes, une seule information par question étant abordée;
- *intelligibilité* - dans la mesure du possible, on utilisera des mots appartenant au champ habituel de vocabulaire et de compréhension du sujet (dans certains cas, une brève explication des termes techniques ou une phraséologie différente peuvent s'avérer utiles et/ou des instructions aux intervieweurs en matière de questions d'appoint et d'interprétation des réponses sont recommandables);

- *absence d'ambiguïté* - il doit être impossible de prêter plus d'une seule signification aux questions (par exemple la question « êtes-vous dépendant de certains médicaments? » requiert une définition du terme « dépendant »), elles doivent être précises (par exemple la question « toussiez-vous souvent » requiert une spécification de la fréquence);
- *ne pas induire la réponse* - il faut éviter les questions tendancieuses qui poussent à une réponse particulière (par exemple « pensez-vous que fumer est mauvais pour votre santé? »); éviter l'usage de termes émotionnels (par exemple « pensez-vous que l'usage de drogues est immoral? »); ne pas encourager l'approbation pour des raisons de mode ou pour ce qui paraît socialement acceptable (par exemple « pensez-vous que toutes les personnes atteintes de tuberculose devraient être isolées? »);
- *pertinence* - les questions doivent dans la mesure du possible intéresser les sujets et leur sembler pertinentes afin de maintenir leur concentration et leur volonté de participer.

Lorsque la première langue des sujets n'est pas le français, le questionnaire doit être traduit par un linguiste dans la langue des sujets, puis, à partir de cette première traduction, retraduit en français par un second linguiste. Cette seconde traduction doit être comparée à l'original afin de s'assurer que la signification du document n'a pas souffert du processus de traduction.

Ordre des questions

L'ordre dans lequel les questions sont posées peut affecter de manière cruciale les réponses fournies et doit donc être soigneusement réfléchi pour éviter ennui, embarras et réponses faussées. Les points suivants sont en conséquence importants :

- les sujets doivent se sentir à l'aise devant les questions qu'on leur pose. Il est pour ce faire d'usage de commencer par les questions auxquelles il est facile de répondre, telles celles concernant leur identification et les données démographiques, afin que les sujets prennent confiance. Les questions sur les habitudes personnelles et le style de vie, par exemple, qui peuvent sembler plus inquiétantes ou embarrassantes, doivent être laissées pour la fin du questionnaire;
- les questions doivent être posées dans un ordre logique, à un rythme facile à suivre, et être intéressantes aussi bien pour le sujet interrogé que pour l'enquêteur. Toute question très complexe doit être de préférence reportée à la fin du questionnaire;
- les réponses aux premières questions ne doivent pas compromettre les réponses aux questions ultérieures. Par exemple, des questions initiales sur les effets nocifs de la fumée peuvent influencer les réponses à des questions ultérieures sur les habitudes du sujet en matière de tabagisme;
- les « questions de contrôle », c'est-à-dire les questions conçues pour contrôler la fiabilité et donc la validité des réponses (par exemple « âge » et « date de naissance ») doivent être séparées.

Types de question

Le type de question doit offrir aux sujets la possibilité de fournir des réponses exactes et complètes. Il y a trois grands types de questions-réponses :

- questions binaires. On y répond par « oui », « non » ou « ne sait pas ». Le principal inconvénient d'un choix dichotomique est qu'il rend impossible les nuances de sens dans les réponses ;
- questions fermées. Le sujet doit choisir une réponse dans une liste de plusieurs réponses possibles, y compris l'option « ne sait pas ». Il est toujours difficile d'être sûr que la liste présentée couvre toutes les réponses possibles et une option « Autres réponses... spécifier » est donc en général proposée. Cependant, bien que cette rubrique puisse être utile en tant qu'« échappatoire » pour les sujets, toute réponse y figurant souffre des inconvénients des réponses aux questions ouvertes et doit dans la mesure du possible être évitée ;
- questions ouvertes. Cette présentation « ouverte » est communément employée lorsqu'on se lance dans des territoires peu ou mal explorés comme ceux des croyances et attitudes personnelles, ce qu'on appelle les études ethnographiques. Elles ont l'avantage d'être libres de tout biais possible de la part de l'interrogateur et de permettre aux sujets de s'exprimer avec leurs mots propres, souvent en prélude à une étude plus structurée. Leur principal inconvénient est la difficulté d'analyser les réponses en vue d'en tirer des conclusions d'ordre général.

Structure d'un questionnaire

Un bon questionnaire doit être facile à remplir comme à analyser.

Le remplissage est facilité par les éléments suivants :

- un mode d'emploi clair destiné à l'intervieweur ou au sujet, au cas où c'est lui-même qui remplit le questionnaire. Il doit d'abord contenir des instructions d'ordre général, puis des instructions suivant le fil des questions et s'arrêtant aux questions particulières qui nécessitent une explication supplémentaire ;
- une numérotation des questions pour pouvoir s'y référer ;
- l'indication des endroits où les questions doivent être sautées quand, par exemple, une réponse négative rend les questions suivantes inutiles.

L'analyse est facilitée par les éléments suivants :

- des questions fermées, toujours plus faciles à analyser et à interpréter que les questions qualitatives ;
- l'utilisation de cases pour les réponses pouvant être numérotées et pré-codées ;
- un alignement des cases dans la marge afin de faciliter la codification et la saisie informatique ;

- la présence de cases pour toutes les réponses possibles à chaque question, y compris « ne sait pas », « hors sujet » et « pas de réponse ».

Finalement,

- employez toujours du papier et une impression de bonne qualité;
- l'usage de papier coloré peut s'avérer utile pour distinguer les différents questionnaires utilisés à des fins différentes pour la même étude;
- les questionnaires courts semblent moins intimidants aux sujets et sont donc plus susceptibles d'obtenir un taux élevé de réponses.

6.4 Mesure de l'exposition

Nous allons, dans cette section, utiliser l'exposition à des risques professionnels et environnementaux comme exemple de mesure des déterminants ou facteurs de risque. La plupart des principes présentés ici s'appliquent à la mesure d'autres facteurs ou déterminants de risque.

6.4.1 *Enregistrement et mesure d'une exposition environnementale*

De même que l'information sur la maladie peut être recueillie à partir de registres ou collectée spécifiquement pour les besoins de la recherche, l'information sur l'exposition environnementale et professionnelle et sur d'autres déterminants possibles (facteurs de risque) des maladies respiratoires (tels le statut socio-économique, l'état nutritionnel, les maladies co-existantes) peut elle aussi provenir de sources diverses.

Les conditions qui s'appliquent à l'information sur la maladie s'appliquent également à l'information sur l'exposition: utilisation de formulaires standardisés pour l'enregistrement de l'information, application de procédures standardisées, et notification la plus complète possible des méthodes employées pour obtenir les données.

Caractéristiques de l'exposition (dose) à considérer

- Intensité** elle réfère au degré ou à l'ampleur de l'exposition (par exemple la consommation quotidienne de cigarettes ou la concentration de silice dans la zone où respire le travailleur).
- Durée** elle réfère à la période de temps durant laquelle l'exposition a eu lieu (par exemple le nombre d'années de travail à un poste donné, le nombre d'années de résidence dans une région, le temps passé en contact avec une personne infectée ou le nombre d'années de consommation de tabac). Selon l'effet sanitaire étudié, les durées pertinentes peuvent s'exprimer en années (par exemple pour le cancer et l'obstruction chronique des voies aériennes), en heures ou en jours (par exemple pour l'exacerbation des symptômes parmi les patients atteints d'asthme).

- Profil** il est parfois important de considérer si l'exposition est à peu près constante tout au long de la période d'exposition, ou si le profil de l'exposition dessine davantage une série de pics d'exposition séparés par des périodes de non exposition (par exemple fuites ou déversements accidentels répétés de substances toxiques sur un site industriel).
- Période** il faut évaluer l'exposition (intensité, durée, et/ou profil) pour la période biologiquement pertinente. Par exemple, dans une étude sur les facteurs environnementaux ou professionnels du risque de cancer du poumon, il n'est d'aucun secours de savoir où la personne travaille actuellement ou si oui ou non elle vit actuellement avec un fumeur. Nous avons besoin d'information sur l'exposition domestique ou professionnelle de la personne au cours des 10 ou 30 dernières années.

« Site » ou agent ?

Dans de nombreux cas, l'agent étiologique spécifique n'est pas connu (par exemple environnement urbain, travail dans une fonderie d'aluminium), dans d'autres cas, cet « agent » étiologique est un mélange de différentes origines (fumée de cigarette). Il faut donc garder en mémoire que l'exposition peut référer à un « site » ou à un mélange d'agents, et qu'elle ne réfère pas nécessairement à un agent spécifique.

6.4.2 Instruments pour recueillir l'information sur l'exposition

- interviews, questionnaires, journaux, registres ;
- mesures du macro-environnement (par exemple taux d'amiante dans l'atmosphère de la ville, sur le lieu de travail, etc.) – appelées mesures « de zone » ;
- mesures de l'environnement personnel (par exemple mesures effectuées sur des échantillons d'air obtenus à l'aide d'un dispositif de capteurs de l'air porté par le sujet lui-même) – appelées mesures « personnelles » ;
- mesures individuelles (par exemple CO exhalé ou doses de carboxyhémoglobine comme mesure du tabagisme) ;
- mesures de concentration dans les tissus (par exemple quantification des fibres d'amiante présentes dans des échantillons de tissu pulmonaire) ;
- marqueurs de l'effet direct de l'exposition (par exemple apports d'ADN dus aux carcinogènes de la fumée de cigarette).

En théorie, plus on se dirige vers la fin de cette liste, plus les modes de mesure de l'exposition sont directs ou valides (comparés aux modes « indirects » du début de la liste). En pratique, cependant, les limites posées à l'usage des instruments figurant au bas de la liste contrebalancent souvent leurs avantages.

Avantages et inconvénients des différents instruments

Instruments de mesure	Avantages	Inconvénients
Questionnaires, interviews, journaux, dossiers	<ul style="list-style-type: none"> ● simple ● relativement bon marché ● permet de tirer l'information d'un grand nombre de sujets ● l'instrument peut être utilisé pour identifier les sites exposés ou mixte (par exemple lieu de travail, aire de résidence) ● permet d'obtenir de l'information sur l'exposition passée et sur sa durée 	<ul style="list-style-type: none"> ● dépend des réponses personnelles (possibilités de biais et d'inexactitude) ● plus susceptible d'être qualitative que quantitative
Mesure « de lieu »	<ul style="list-style-type: none"> ● meilleur marché que les mesures personnelles ● les données peuvent être disponibles dans les registres (par exemple stations d'observation de la pollution atmosphérique) ● quantitative 	<ul style="list-style-type: none"> ● peut ne pas être une bonne mesure de l'exposition d'une personne donnée ● mesure l'intensité de l'exposition à un moment spécifique qui peut s'avérer non pertinent ● ne capte pas la durée de l'exposition
Mesure « personnelle »	<ul style="list-style-type: none"> ● mesure l'intensité de l'exposition pour une personne donnée ● peut permettre d'évaluer le profil de l'exposition ● quantitative 	<ul style="list-style-type: none"> ● chère et grande consommatrice de temps ● mesure l'intensité de l'exposition à un moment spécifique (qui peut s'avérer non pertinent) ● méthode pouvant n'être pas assez sensible (limites de la détection) ● ne capte pas la durée de l'exposition
Mesure de doses Individuelles / de concentration dans les tissus	<ul style="list-style-type: none"> ● reflète en général les doses inhalées ● mesure directe quantitative des doses personnelles 	<ul style="list-style-type: none"> ● les coûts et la faisabilité varient ● peut s'avérer envahissante ● besoin de considérer une interruption des opérations / un échec
Marqueurs biologiques d'effet	<ul style="list-style-type: none"> ● mesure la plus précise de l'exposition biologique pertinente « effective » 	<ul style="list-style-type: none"> ● envahissante ● souvent coûteuse ● non disponible pour la plupart des maladies (par exemple pour l'asthme et le COPD)

6.4.3 Choisir une méthode d'évaluation de l'exposition environnementale

Le choix d'une méthode d'évaluation de l'exposition dépend des ressources et de l'expertise disponibles et des caractéristiques de l'exposition pertinentes pour l'étude.

Exemple :

La mesure de l'exposition personnelle de mineurs aujourd'hui n'est pas pertinente pour une étude des facteurs de risque environnementaux de cancer du poumon, en raison de la longue période de latence de cette maladie.

Les professionnels de la santé sentent souvent que leur expertise en matière de mesure ou d'enregistrement de l'exposition est trop limitée et qu'ils doivent ou s'en remettre à des experts pour cette composante de leur recherche ou bien s'abstenir tout simplement d'y intégrer ces éléments. S'il est vrai que dans l'idéal on devrait consulter un expert en la matière lors de la conception de la composante d'une étude qui concerne l'exposition environnementale ou les aspects nutritionnels, de tels experts ne sont pas toujours disponibles.

La puissance d'un simple questionnaire (par exemple les questions standardisées de l'American Thoracic Society concernant les habitudes de consommation du tabac, ou une simple histoire d'emploi) ne doit pas être ignorée. Les données d'un questionnaire peuvent être exploitées pour exprimer des résultats quantitatifs ou semi-quantitatifs.

Quelques catégories semi-quantitatives d'exposition

- intensité et durée de la consommation de tabac ;
- emploi à un poste à risque faible/ moyen / élevé ;
- niveau de vie supérieur / égal / inférieur au seuil de pauvreté pour la région.

Exemple :

On exploite souvent l'information sur l'exposition notifiée par les sujets eux-mêmes. Dans une recherche sur l'asthme, basée sur la population générale, menée dans 4 villes canadiennes à l'aide du protocole de l'Enquête de la Communauté Européenne sur la Santé Respiratoire, la prévalence instantanée de l'asthme s'est avéré être de 9,6 % parmi 12.000 adultes ayant répondu à un questionnaire envoyé par la poste. L'estimation du rôle de l'exposition professionnelle à la poussière et à la fumée a été effectuée à l'aide d'une question simple: « êtes-vous, dans le cadre de votre travail actuel, exposé à la poussière, au gaz ou à la fumée ? » Cette « exposition » était associée avec un risque presque double d'asthme (Odds ratio = 1,92 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,6-2,2).

6.5 Rapports sur la morbidité ou la mortalité

6.5.1 Calcul des taux

En vue d'effectuer des comparaisons et de tirer des conclusions, les résultats des mesures doivent être convertis en valeurs numériques, puis des calculs aboutissent à des taux.

Les mesures épidémiologiques se réfèrent à des populations spécifiées et souvent à des périodes déterminées. Par exemple, un taux peut être un certain nombre d'états de santé / d'événements (cas ou décès) par unité de population (en général un multiple de 10 comme 100 000) par unité de temps (en général un mois ou une année). Ces chiffres permettent d'effectuer des comparaisons entre des populations (par exemple une population a un taux de décès de 12 et une autre de 55 pour 100 000 par an). L'expression sous forme de taux implique la présence d'un numérateur et d'un dénominateur afin d'obtenir une probabilité ou une proportion.

Des erreurs et des biais peuvent apparaître lors de la mesure des numérateurs comme des dénominateurs.

Les erreurs de *numérateur* dans les statistiques de routine peuvent provenir de variations dans :

- l'utilisation des tests de diagnostic ;
- les procédures de vérification des cas ;
- les systèmes d'enregistrement adoptés.

Les erreurs de *dénominateur* peuvent provenir :

- de migrations de populations ;
- de variations dans la structure de la population ;
- de modifications des frontières administratives.

Prévalence

La prévalence correspond au nombre de cas d'une maladie ou d'un phénomène spécifique dans une population donnée à un moment déterminé (*prévalence instantanée*). Elle peut se référer au nombre de cas au cours d'une période spécifiée, auquel cas elle est nommée *prévalence de période*. Lorsque le nombre des cas est divisé par la population à risque, on obtient *le taux de prévalence*.

La prévalence est le plus souvent utilisée pour mesurer les maladies chroniques relativement communes qui ont une durée clinique longue, tels l'asthme et l'obstruction chronique des voies aériennes.

Incidence

Elle correspond au nombre de nouveaux cas d'une maladie ou d'un phénomène spécifique se déclarant au cours d'une période donnée dans une population spécifiée. Quand elle est

exprimée par unité de temps et pour une population à risque, on obtient le *taux d'incidence*. Le taux de mortalité est une forme spéciale de taux d'incidence qui indique le taux pour lequel de nouveaux événements (décès) se produisent dans une population à risque durant une unité de temps. Les taux d'incidence peuvent être spécifiques à des causes comme à des groupes de population (définis en terme d'âge, de sexe et d'origine ethnique).

Les taux d'*incidence* sont utilisés pour mesurer la fréquence des maladies relativement peu communes (tuberculose) ou à durée clinique courte (infections respiratoires aiguës). Les taux d'incidence sont fréquemment estimés à partir des *déclarations*. Cela n'est adéquat que lorsque la détection des cas est relativement bonne et qu'un système efficace d'information est en place.

Taux d'utilisation des services

Les taux d'*utilisation des services* (par exemple taux d'admission dans les hôpitaux, durée des hospitalisations et nombre de visites impromptues aux services de santé) servent souvent à estimer l'impact d'une maladie (par exemple les visites impromptues aux services d'urgence pour l'asthme). Ces taux reflètent la charge économique que constitue la maladie et peuvent également fournir une indication sur le fardeau total de la maladie sur la santé dans la communauté. Pour que ces taux puissent refléter de manière adéquate ce fardeau, les services doivent être accessibles, équitablement répartis et l'enregistrement doit être complet et exact.

Rapport des diverses mesures entre elles

Chacune des mesures de la maladie (et des décès) est liée aux autres. Donc :

Prévalence = incidence X durée moyenne d'un cas

Mortalité = taux de létalité des cas x durée moyenne d'un cas fatal x incidence.

Exemple :

Quand une maladie dure en moyenne plus d'un an, sa prévalence sera supérieure à son incidence annuelle, alors que si c'est une maladie de courte durée (quelques jours ou plusieurs semaines, par exemple), sa prévalence sera inférieure à son incidence annuelle. Quand il s'agit d'une maladie de longue durée (comme l'asthme), sa prévalence fournit davantage d'informations que son incidence, alors que s'il s'agit d'une maladie de courte durée (comme la pneumonie infantile), c'est son incidence (ou la mortalité) qui fournit davantage d'informations. Dans le cas d'une maladie contagieuse (comme la tuberculose), la prévalence est particulièrement importante puisqu'elle reflète la durée de la maladie, facteur déterminant de la transmission de l'infection aux membres réceptifs de la communauté.

Les mesures de la maladie peuvent être affectées par les interventions médicales. Un traitement, s'il est administré correctement, peut en effet contribuer à une réduction significative de la durée de la maladie (et donc de sa prévalence). De plus, tout traitement efficace, quel qu'il soit, réduit rapidement le taux de létalité et donc le taux de mortalité.

Exemple :

Le traitement de la tuberculose peut rapidement réduire la période de contagiosité des patients. Cependant, si ce traitement est mal administré, il peut en fait accroître la durée de la maladie et augmenter sa prévalence (donc de la transmission de l'infection) en sauvant la vie des cas contagieux sans les guérir.

6.5.2 Indicateurs de risque

Le risque est la probabilité de transition d'un état à un autre. Il peut refléter la probabilité de développer une maladie ou d'en être guéri, en fonction de la présence d'un certain déterminant ou d'une thérapie déterminée. Cette probabilité est la « monnaie » employée pour mesurer la maladie et sa dynamique dans une population. Une grande partie de la recherche en épidémiologie s'attache à l'estimation de cette probabilité. Les résultats sont en général exprimés en termes de taux ou pourcentage par unité de population.

Définition du risque

Les résultats des études épidémiologiques sont souvent exprimés en termes de probabilités ou de risques. Voici la définition de quelques expressions courantes du risque.

Risque absolu (RAbs)

Probabilité observée ou calculée d'un événement dans une population étudiée. Il indique l'incidence brute dans une population exposée.

Risque relatif (RR)

Rapport entre le taux de maladie ou de décès parmi les sujets exposés et le taux parmi les sujets non-exposés. Il peut également être défini comme le rapport du taux d'incidence cumulée parmi les sujets exposés et du taux d'incidence cumulée parmi les sujets non-exposés (rapport des taux d'incidence cumulée).

Différence de risque

Différence entre le taux de maladie ou de décès parmi les sujets exposés et ce même taux parmi les sujets non-exposés.

Odds Ratio(OR)

L'odds ratio est défini à partir des probabilités de maladie chez les exposés et les non-exposés. Ce rapport est une bonne approximation du risque relatif quand l'incidence de la maladie est faible.

Proportion de cas attribuable (PCA) dans la population

Proportion de cas de la maladie pouvant être attribuée à l'exposition considérée. Cette mesure correspond à la proportion de cas de la maladie qui seraient évités si l'exposition considérée était supprimée.

Calcul du risque

		Cas		
		Oui	Non	Total
Exposés	Oui	a	b	a+b
	Non	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	N

$$\begin{aligned}\text{Risque absolu (RAbs) chez les exposés} &= a / (a+b) \\ \text{Risque relatif (RR)} &= [a / (a+b)] / [c / (c+d)] \\ \text{Différence de risque} &= [a / (a+b)] - [c / (c+d)] \\ \text{Odds ratio (OR)} &= ad / bc \\ \text{Proportion de cas attribuable (PCA)} &= 1 - [c / (c+d)] / [(a+c)/N]\end{aligned}$$

CONDUIRE UNE RECHERCHE ÉTAPES PRATIQUES

Les projets de recherche comportent trois phases.

La première phase, présentée ci-dessus, est l'*élaboration d'un protocole*: les méthodes et le plan de la recherche doivent être définis et décrits avec précision avant que ne débute la recherche elle-même.

La phase suivante est l'*exécution du projet*: les étapes à suivre pour vous assurer que le projet est mené à bien dans les limites des délais et du budget qui lui ont été imparties, que l'information collectée est de grande qualité et vous permettra d'atteindre les objectifs fixés sont celles du plan de recherche.

La phase finale est constituée par l'interprétation et la notification des résultats.

7.1 Exécution du projet: le financement de votre protocole a été approuvé – que faire maintenant ?

7.1.1 *Le plan de recherche*

Le plan de recherche débute par une liste de tâches à exécuter dans le cadre de l'étude. La responsabilité de l'exécution de chacune de ces tâches doit ensuite être attribuée à un membre de l'équipe de recherche. Les besoins en personnel pour mener à bien l'étude sont déterminés en évaluant le temps requis et le niveau nécessaire de formation pour l'exécution des tâches.

Un calendrier d'exécution des tâches est ensuite élaboré, où figurent toutes les étapes clés de la recherche, dont :

- le recrutement du personnel ;
- la formation du personnel ;

- l'expérimentation des techniques et procédures (si nécessaire);
- le recrutement des participants;
- la réalisation des mesures;
- la collecte des données;
- l'analyse des résultats;
- la préparation des rapports destinés aux participants et à la communauté;
- la préparation de la publication scientifique des résultats.

Lorsque la quantité et le type de personnel nécessaire ont été déterminés, les responsabilités de chacun des membres de l'équipe de recherche doivent être définies par écrit. Les responsabilités du *chercheur principal* comprennent:

- la direction du projet;
- la garantie de la qualité du projet;
- les relations publiques;
- les questions d'éthique;
- l'analyse des résultats de l'étude et leur présentation aux participants, aux autorités et à la communauté scientifique.

7.1.2 Contrôle de la qualité des procédures et des techniques

Les procédures de recherche *doivent correspondre rigoureusement* à celles qui ont été décrites dans le protocole.

On doit spécifier des indicateurs précis d'évaluation de la qualité de l'information et des mesures, et définir la technique employée pour les enregistrer et les interpréter.

Un certain nombre d'étapes peuvent être suivies pour s'assurer que la qualité de la recherche est maintenue à un niveau très élevé.

- Etude pilote pour des méthodes inédites
Les procédures doivent être testées à l'avance afin de s'assurer qu'elles fonctionneront comme prévu. Par exemple, si votre protocole dépend du recrutement de 10 nouveaux patients chaque jour, vous devez vérifier que ce sera faisable (à l'aide des enregistrements existants ou d'une petite étude pilote). De même, tout équipement nouveau doit être testé ainsi que les questionnaires pour s'assurer que les sujets pourront y répondre comme vous l'attendez d'eux. Nombre d'enquêtes bénéficient du financement d'une phase d'expérimentation, exécutée avant que le protocole de l'étude principale ne soit élaboré.

- Manuel des procédures

- pour chaque étape de la collecte des données ;
- afin de conserver les traces de l'information une fois qu'elle a été recueillie.

Des manuels de procédures doivent être élaborés décrivant avec précision les techniques qui seront utilisées. Dans certains cas, de telles instructions existent déjà, dans d'autres elles doivent être rédigées pour l'étude. De plus, un plan soigné de gestion des données doit être élaboré et écrit. Une attention toute particulière sera portée à la traçabilité des données obtenues, au contrôle de qualité des données, à la détection des erreurs potentielles et à la sécurité de l'archivage des résultats.

- Formation du personnel

Le personnel qui va recueillir l'information doit être formé pour l'étude. Les chercheurs doivent s'assurer que même le personnel ayant une expertise clinique spécifique (médecins, techniciens de la santé respiratoire, radiologues, etc.) comprennent les objectifs de la recherche. Par exemple, les procédures employées pour comprendre l'histoire clinique d'un patient sont différentes de celles nécessaires pour remplir un questionnaire de recherche; les techniciens habitués à s'occuper de malades graves hospitalisés peuvent très bien ne pas réaliser qu'on a besoin de procédures différentes de recherche lorsqu'on s'intéresse à une population principalement en bonne santé.

- Comparaison régulière de la qualité des données entre centres, enquêteurs, etc.

Quand les mesures sont réalisées par plus d'une seule personne ou quand l'information est recueillie dans plus d'une structure, il est essentiel de comparer les résultats obtenus par divers techniciens et par le même technicien en diverses occasions. Le but de l'opération est de s'assurer qu'il existe une corrélation étroite entre les résultats (comparaisons inter et intra-observateurs), ou au moins qu'on dispose d'une mesure des différences entre les centres ou entre les techniciens.

- Identifier qui est responsable de quoi

Une dernière manière de s'assurer d'une haute qualité des données collectées, surtout pour les gros projets, est d'attribuer les responsabilités directement à de petites équipes de recherche ou à des individus et de les faire bénéficier d'une reconnaissance pour les responsabilités qu'ils assument (par exemple). Beaucoup de projets de recherche épidémiologique génèrent une grande quantité de données, plus qu'il n'est possible d'en présenter dans le cadre d'une publication scientifique ou d'un rapport principal. Il est souvent utile de décider à l'avance quels rapports (ou quelles sections d'un gros rapport) seront produits, et de répartir la responsabilité de ces sections (ou ces parties) du rapport principal entre les membres de l'équipe de recherche.

7.1.3 *S'assurer de l'efficience*

Les mesures suivantes aideront à mener à bien l'étude dans les limites de temps et de budget imparties :

- avoir un calendrier écrit ;
- organiser des rencontres périodiques ou rédiger régulièrement des rapports sur les progrès du projet ;
- identifier qui est (sont) responsable(s) du respect des délais et du budget ;
- partager les informations budgétaires avec l'ensemble du personnel ; ce ne sont pas nécessairement des informations sur le salaire du personnel, mais en tout cas sur la durée de participation au projet de chacun de ses membres ;
- pour les projets multi-centriques ou mettant en jeu plusieurs groupes de recherche, il faut envisager des budgets séparés pour chaque équipe ou pour chaque centre (mais il ne faut pas oublier de garder en réserve des fonds destinés à couvrir les coûts des analyses centralisées des données).

7.1.4 *Redéfinir le projet*

Il n'est pas rare que les chercheurs souhaitent modifier certains aspects du protocole à mi-parcours d'un projet de recherche. Les raisons peuvent en être les situations suivantes :

- les méthodes choisies ne semblent pas fonctionner ;

Exemple :

Vous n'êtes pas en mesure de recruter les patients que vous espériez recruter ; l'instrument acheté pour mesurer le souffle n'est pas fiable et tombe trop souvent en panne ; les sujets étudiés ne savent pas comment répondre à nombre des questions du questionnaire ; etc.

- certains événements scientifiques sont survenus qui vous font douter de votre hypothèse de départ ou de vos objectifs (publication des résultats d'une nouvelle recherche, apparition d'un nouveau médicament sur le marché...);
- les résultats infirment *apparemment* l'hypothèse initiale (ou, au contraire la confirment).

La réponse adéquate à ces situations est d'interrompre momentanément le projet et de convoquer une réunion de l'équipe de recherche afin de considérer les options suivantes :

- *arrêt total de l'étude* (toute reprise n'étant envisageable qu'avec un nouveau protocole, un nouveau calendrier et un nouveau budget). Cette solution peut représenter le bon choix au cas où il s'agit d'une des deux premières situations décrites ci-dessus.

C'est d'ailleurs pour éviter ce genre de situation qu'il faut expérimenter vos méthodes avant d'entreprendre le projet.

■ *poursuite de l'étude avec le protocole existant*

C'est probablement le bon choix si on se trouve dans la dernière des situations décrites ci-dessus (c'est-à-dire quand vous pensez que vos résultats infirment ou confirment l'hypothèse initiale). Il est important de garder en mémoire que, comme les gens, les informations ont tendance à obéir à la loi des séries.

Exemple :

Pour des raisons non évidentes, il est possible que vous constatiez, dans le cadre de votre recherche, que la plupart des participants asthmatiques apparaissent durant les deux premiers mois de l'étude, alors que les sujets présentant des symptômes d'asthme se font rares durant les 6 mois restants. Si vous aviez interrompu votre étude après 2 mois d'enquête, vous auriez aisément pu tirer des conclusions erronées quant à la prévalence de l'asthme.

Il est étonnant de constater que ce genre de regroupement des données peut se produire même quand on extrait les résultats de bases de données existantes (un registre de la tuberculose dans votre région, par exemple).

*Modifier le protocole de recherche à mi-parcours n'est pas une option acceptable.
Pourquoi ?*

Tout projet de recherche ou presque est le fruit d'un compromis entre la limitation des ressources et la puissance souhaitée de l'étude (c'est-à-dire la taille de la population étudiée). Tout protocole de recherche comprend une taille d'échantillon / une puissance statistique de l'étude. Si vous modifiez le protocole, vous vous retrouvez avec deux études limitées (chacune ayant un protocole légèrement différent), et non avec l'étude plus large que vous aviez prévue. Ces deux études limitées n'auront pas la puissance permettant d'atteindre les objectifs fixés. Etant donné que la tendance parmi les bailleurs de fonds est de ne pas financer les études plus vastes que strictement nécessaires, il est probable que vos deux études limitées ne vous permettront pas de tester vos hypothèses de recherche, quel que soit le soin apporté à la collecte des données restantes.

Les essais cliniques comprennent souvent une analyse intermédiaire avec une « règle d'arrêt » intégrée au protocole de recherche. Cela signifie que l'étude est conçue de manière à permettre (avec une puissance statistique suffisante) une analyse intermédiaire des données à un moment déterminé de l'étude. Si un des effets du traitement s'avère très puissant (positivement ou négativement) à ce moment déterminé, l'étude peut être interrompue (à condition que les critères de la « règle d'arrêt » soient respectés). Il est à noter

que même dans ces circonstances, la décision concerne uniquement l'interruption de l'étude et non la modification du protocole de recherche pour la poursuivre.

7.2 Gestion des informations collectées

Lorsqu'on se lance dans la collecte d'informations pour les besoins d'une recherche, il est extrêmement peu probable que son organisation permette d'en voir immédiatement les « résultats ». Les données peuvent apparaître sous des formes très diverses.

Par exemple :

- informations extraites des dossiers cliniques et enregistrées sur des formulaires en papier ;
- photocopies des certificats de décès ;
- fichiers informatiques contenant les résultats de tests des fonctions respiratoires d'une série de patients ;
- questionnaires remplis à la main ;
- retranscription de registres hospitaliers ou de dossiers cliniques.

Les chercheurs expérimentés comptent que la collecte de données pour un projet de recherche prend à peu près la moitié du temps total requis pour mener à bien le projet. Par ailleurs, les étapes de contrôle, d'organisation, d'analyse et de déclaration des résultats prend en général au moins autant de temps que la collecte des données elle-même.

La conversion des données brutes en données « analysables » demande plusieurs étapes.

7.2.1 Vérification des formules et des données

La première étape dans la gestion des données est de passer en revue les données brutes pour vérifier qu'elles sont complètes et exactes.

Contrôle initial des enregistrements sur papier

- projets de taille modeste : contrôler et corriger chaque papier AVANT d'en effectuer la saisie informatisée ;
- gros projets : contrôler un sous-ensemble aléatoire de données, rechercher des erreurs courantes ; si possible contrôler et corriger toutes les données là où des erreurs ont été fréquemment commises.

Règle générale pour la correction des données brutes

Opérez des modifications des données brutes uniquement dans le cas d'erreurs évidentes, mais ne pas le faire si cela demande un jugement de valeur. Par exemple : pour des données extraites de dossiers cliniques, vous pouvez changer la date du diagnostic si vous êtes en

mesure de *vérifier* qu'une erreur a été commise, mais vous ne devez pas le faire si cette date n'est qu'*apparemment* improbable.

7.2.2 Codification des données

Certaines données brutes peuvent être directement saisies dans un fichier informatique (par exemple la date de naissance, réponses par oui ou non dans les questionnaires, nombre de cigarettes consommées quotidiennement, mesure de la taille de la réaction cutanée au test tuberculinique). Pour les autres types d'information (par exemple noms des médicaments, causes de décès, diagnostics cliniques, professions), il peut s'avérer plus aisé de répertorier ou classer l'information au sein d'ensembles maniables en assignant des numéros de code à chacun de ces ensembles. On procèdera ensuite à la saisie informatisée de ce code plutôt qu'à celle de noms de médicaments (de maladies, de professions, etc.). L'approche standard est la rédaction d'un manuel de codification, dans lequel figure un jeu de règles standardisées claires pour la conversion des informations textuelles en codes numériques. Les systèmes de codification sont parfois très complexes (par exemple plusieurs pages de description des protocoles de traitement, chacun d'entre eux ayant son propre code), parfois très simples (par exemple « 1 » pour les sujets de sexe féminin et « 2 » pour ceux de sexe masculin).

IL FAUT TOUJOURS AVOIR PLUSIEURS COPIES DE VOTRE MANUEL DE CODIFICATION !

Pré-codification

Dans de nombreux cas il est recommandé de choisir des codes AVANT de collecter les données. Si vous devez par exemple recueillir des informations sur les médicaments prescrits, décidez d'abord du mode de classification de ces médicaments et des codes que vous allez leur attribuer, puis communiquez les renseignements sur votre codification à la personne devant effectuer la collecte des données. Cette manière de faire garantit que l'intervieweur (ou la personne effectuant les transcriptions) enregistrera l'information de manière à rendre possible une codification ultérieure.

Une autre option est d'intégrer les codes (et la règle de codification) directement dans le formulaire de saisie des données.

Quelques options en matière de codification :

1. Noter uniquement le code, pas le texte
 - avantage : élimine une opération (gain de temps, moins d'erreurs),
 - inconvénient : impossibilité de vérifier ultérieurement la codification.

2. Noter le texte, mais ne saisir que le code à l'informatique
 - avantage : élimine une opération (gain de temps),
 - inconvénient : il faut retourner à l'enregistrement sur papier pour vérifier la codification.

3. Saisie informatisée directe du texte et codification informatisée ultérieure

- avantages : élimine une opération (moins d'erreurs), codification aisément vérifiable,
- inconvénient : la codification informatisée peut être entravée par une orthographe non fixée, un certain style, etc.

En raison des possibilités limitées d'archivage informatisé, l'option 3 n'était pas faisable par le passé. Mais il est maintenant possible d'effectuer une saisie informatisée directe de texte. On peut encore avoir besoin d'effectuer la codification de manière non automatisée (par exemple si le chercheur ou l'assistant codifie directement, y compris avec l'ordinateur), mais la vérification de la codification par la suite est facilitée.

En règle générale, moins il y a d'opérations de ré-écriture entre les données brutes et les données informatisées archivées, moins il y a d'erreurs.

Vérification de la codification

Les données codifiées doivent être vérifiées (à l'instar des données brutes). Un mode standard de vérification de la codification est de coder à nouveau un échantillon aléatoire des données (sans connaître les codes originaux). Si un nombre inacceptable de différences sont constatées après cette opération, toutes les données doivent être codées de nouveau et les divergences examinées. Ceci est particulièrement important lorsque le mode de codification choisi requiert un jugement (par exemple pour les diagnostics, les causes de décès, les professions, l'apparition d'anomalies sur des radiographies de la poitrine).

7.2.3 Saisie informatisée des données

La saisie des données dans des fichiers informatiques peut s'effectuer de diverses manières :

- saisie directe des données sur l'ordinateur telles qu'elles ont été collectées (par exemple pour un questionnaire informatisé) ;
- saisie sur ordinateur des formulaires codés ;
- balayage optique ou codes barre.

Enregistrement et variables

Un *enregistrement* de données est toute l'information collectée sur une personne (en supposant que votre unité d'observation est l'individu). Il constitue une LIGNE du tableur.

Une *variable* est toute l'information, pour toutes les personnes étudiées, que vous avez collectée sur une caractéristique particulière (âge, diagnostic, taille, réponse à la question concernant la toux courante, etc.). Elle constitue une COLONNE du tableur.

Certains logiciels de saisie de données informatisées peuvent effectuer des contrôles automatiques d'erreurs (par exemple Epi-Info). L'ordinateur ne peut pas détecter toutes les erreurs, mais vous pouvez programmer les champs de saisie de manière à ce que les valeurs hors de certaines limites ou les valeurs elles-mêmes soient rejetées si elles n'ont pas de sens.

7.2.4 *Vérification des fichiers informatiques*

Après qu'une donnée a été saisie dans un fichier informatique, elle doit être à nouveau vérifiée.

a) vérifier les données pour chercher des valeurs hors limites et des valeurs non valides

Pour les variables discrètes (par exemple oui / non, variables codées) : il faut demander à l'ordinateur la *fréquence de distribution* pour chaque variable (par exemple une liste de fréquence de la présence de chaque valeur) et examinez les résultats. Pour les variables continues (par exemple âge, taille, VEMS) : il faut demander une liste des *minimums et des maximums* pour chaque variable, et examinez les résultats.

b) vérifier les données pour chercher des valeurs aberrantes (par exemple si la personne n'a pas été diagnostiquée comme tuberculeuse, aucune valeur ne doit être enregistrée pour les variables de traitement anti-tuberculeux)

Demander à l'ordinateur un *tableau à deux variables*. Recherchez des résultats logiquement incompatibles (par exemple une personne codée comme n'ayant pas fait d'études supérieures alors qu'elle est codée comme médecin, ou une personne âgée de 12 ans ayant 3 enfants, ou encore un fumeur pour lequel manque l'information sur la durée de consommation de tabac, etc.).

c) vérifier les résultats apparemment improbables

Examiner les courbes de fréquence (ou la moyenne et la déviation standard) pour chaque variable et se demander si les résultats sont logiques. Par exemple, si tous les résidents d'une région particulière ont été étudiés, il vous faut analyser la distribution par âge et par sexe de cette population. Si les résultats ne coïncident pas avec ce que vous savez de la région en question, cela peut indiquer qu'une erreur importante a été commise dans la manière de saisir les données. Ou bien encore, si vous avez étudié une population d'infirmiers et constatez une proportion de 80 % de sujets mâles sur votre liste, vous serez tenté de vérifier si certains codeurs n'ont pas commis une inversion lors de la codification.

« Tout chercheur expérimenté sait que malgré les efforts pour réaliser la plus méticuleuse des collectes de données, des erreurs sont toujours détectées lors de l'édition des données, si cette dernière est soignée. Si on a prévu que cette édition fasse partie intégrante du traitement de routine des données, de telles erreurs ne posent pas nécessairement de gros problèmes. Si l'édition des données est ignorée, des problèmes peuvent par contre apparaître. »

Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology, Lippencott-Raven. 1998

7.2.5 Que faire des données manquantes ?

Quel que soit le soin que vous avez apporté à la collecte des données et à leur vérification, il apparaîtra toujours que certaines données manquent. **Vous devez décider de ce que vous allez faire. Pourquoi ?**

Exemple :

Supposons que vous avez mené une petite étude (100 patients) afin d'enquêter sur les connaissances et les attitudes des patients en matière d'efficacité du traitement de la tuberculose. Dans la population étudiée, 12 patients appartiennent à un groupe social particulier, 10 d'entre eux souffrant d'une tuberculose multi-résistante. Vous souhaitez en conséquence tester si l'appartenance au groupe social en question est associée à la multi-résistance ou si cette association apparente résulte d'autres facteurs (scolarité, séropositivité, âge). Cependant, pour 8 de ces 12 patients (appartenant au groupe social en question), l'information sur la séropositivité manque.

Lors de l'analyse de vos résultats, chaque fois que vous devez faire une analyse intéressante à la fois le facteur appartenance au groupe social et le statut VIH, 4 patients seulement sont inclus. En analysant le facteur appartenance au groupe social seul, vous trouvez 12 patients. Il est clair que ces résultats sont bizarres et difficiles à interpréter, si vous n'avez pas vérifié les données pour les valeurs manquantes.

Types d'information manquante

- L'information manque de manière « aléatoire »
Cela ne signifie pas nécessairement que c'est véritablement de manière aléatoire que manquent les données, mais que leur absence n'est pas liée à d'autres facteurs importants de votre étude.

- L'information manque de manière « systématique »

Exemple :

On ne considère pas comme aléatoire le manque de résultats quant aux fonctions respiratoires d'un petit nombre de sujets, s'il est dû à une panne du spiromètre durant une journée. Il est en effet lié à une journée spécifique de test. Mais tant que cette journée de panne ne recèle rien d'important pour l'étude, on fait comme si ces résultats manquaient de manière aléatoire.

C'est le cas le plus courant en matière de données manquantes et cela signifie que les données manquantes sont liées à un autre facteur important de l'étude.

Exemple :

Si vous étudiez les causes de décès à l'aide d'enregistrements effectués par l'Etat, vous pourriez constater que plus on s'éloigne dans le passé, moins l'enregistrement des données est complet. Cela pourrait signifier qu'il vous manque la date de naissance des sujets les plus âgés de votre étude. Si la maladie étudiée est liée à l'âge (ou à une certaine période de l'Histoire), votre étude souffrira d'un biais dû au fait que nombre des sujets nés au début de la période considérée seront exclus (au moins pour certaines analyses).

Comment gérer l'information manquante ou manifestation incorrecte

1. Suppression

L'attitude la plus courante dans la recherche sur la santé est de supprimer (dans les données analysées) tout participant à l'étude pour lequel manquent des données. En optant pour cette solution, il faut savoir que la population étudiée est modifiée. Vous pouvez décider de ne supprimer que les sujets pour lesquels manque l'information sur les variables les plus importantes de votre étude, mais il vous faudra de toute façon être prudent dans l'emploi des autres variables pour l'analyse des résultats.

2. Substitution

a) substitution par une valeur moyenne

Si vous pouvez démontrer que l'information manquante manque véritablement de manière « aléatoire », vous pouvez remplacer la valeur manquante par la valeur moyenne de tous les autres sujets.

Exemple :

Vous étudiez une population adulte active, mais il vous manque la date de naissance de 2 % de vos sujets. D'abord vous vous assurez que ce manque n'est lié à aucun élément de votre étude. Une fois que vous vous en êtes assuré, vous attribuez tout simplement à chacun des sujets pour lesquels l'information manque, l'année moyenne de naissance de la population étudiée.

Cette option est plus fréquemment choisie par la recherche en sciences sociales, par exemple pour les études où un très grand nombre de sujets répondent à des questionnaires d'enquête.

b) substitution par une valeur estimée (avec prudence!)

Parfois, il est possible d'estimer la valeur manquante ou incorrecte avec une certaine précision.

Exemple:

Dans le cadre d'une étude sur les liens entre pollution atmosphérique et mortalité dans la ville de Mexico, les chercheurs constatèrent qu'un grand nombre de décès étaient enregistrés dans les registres officiels avec des dates différentes de celles figurant dans les registres hospitaliers. Deux options se présentaient à eux. Soit ils pouvaient attribuer une date de décès aux cas litigieux (en choisissant la source leur paraissant la plus «fiable» ou en choisissant une date moyenne entre les deux dates données par les deux sources), soit ils pouvaient supprimer de l'étude tous les sujets pour lesquels les dates de décès ne concordaient pas selon les deux sources. Dans cette étude, étant intéressés par la relation entre le décès et le niveau de pollution atmosphérique la veille du jour du décès, ils durent opter pour la suppression des cas ayant la donnée litigieuse. Par contre, s'ils s'étaient uniquement intéressés à la description des profils de mortalité sur une base moyenne mensuelle ou annuelle, l'attribution d'une date de décès basée sur les informations disponibles aurait été une option tout à fait correcte.

INTERPRÉTER LES RÉSULTATS

8.1 S'assurer de la validité des résultats

La valeur d'une étude se mesure au degré de justification des conclusions qui en sont tirées, et surtout que les généralisations qu'elle a pu engendrer en vue d'extrapoler ces conclusions à des populations non concernées par l'étude sont correctes. En plus des limites imposées par les méthodes choisies, des questions sur la représentativité de l'échantillon étudié et sur la nature de la population d'où cet échantillon a été extrait, il existe toute une série d'autres problèmes qui peuvent compromettre l'utilité d'une étude. Le présent chapitre identifie certains de ces problèmes et discute de la manière de les éviter ou de gérer ceux d'entre eux qui seraient inévitables. Parmi les problèmes les plus importants on trouve les *erreurs et biais*.

8.1.1 Définitions

Erreur : deux types d'*erreurs* peuvent se produire dans les études épidémiologiques :

- *l'erreur aléatoire* est une imprécision capricieuse de la mesure ; elle peut être due au hasard, à l'imprécision de la méthode de mesure ou au manque de soin apporté à la technique de mesure ;
- *l'erreur systématique* résulte d'une mesure constamment incorrecte dans une direction en raison d'un instrument défectueux, d'une mauvaise technique de mesure ou d'un type de recherche inadéquat.

Biais : un biais mène à des différences systématiques entre les valeurs enregistrées et les valeurs « vraies » d'une variable. Un biais peut apparaître à n'importe quelle étape de la collecte, de l'analyse, de l'interprétation, de la publication ou de l'évaluation des données. Ses conséquences peuvent être :

- une estimation erronée de la fréquence du phénomène étudié;
- l'attribution du développement de la maladie à de faux déterminants;
- une évaluation incorrecte de la relation entre une maladie et les déterminants qui lui sont associés.

La réduction des risques d'erreurs et de biais requiert une compréhension claire de leurs origines et une grande rigueur dans la conception et la conduite des études. Malgré tout, ces erreurs et biais ne sont pas toujours évitables, bien qu'il soit possible de compenser les biais (mais non les erreurs) et / ou de mesurer leurs conséquences à l'aide de méthodes d'analyse appropriées.

L'analyse des données d'une étude épidémiologique implique le calcul et l'interprétation de taux ou de valeurs moyennes, et l'examen des différences entre taux ou valeurs moyennes de différents groupes. Le calcul de taux et de valeurs moyennes pour des échantillons est la source d'erreurs et de biais qui peuvent invalider les comparaisons entre groupes et mener à des conclusions erronées. Les erreurs peuvent provenir du mode d'échantillonnage des groupes à étudier et de la manière dont les variables de l'étude sont mesurées. La section ci-dessous s'attache à discuter en détail ces erreurs.

8.1.2 Erreurs et biais dans l'échantillonnage de la population à étudier (biais de sélection)

Méthodes inadéquates d'échantillonnage

La population cible dont est extrait l'échantillon doit correspondre aux objectifs de l'étude; faute de quoi les résultats de cette dernière risquent de ne pas pouvoir faire l'objet de généralisations.

Exemple:

Si on choisit un lieu de travail présentant un niveau très faible d'exposition à des agents toxiques, on ne pourra identifier aucun effet nocif associé à l'exposition. S'il y a un « effet de travailleur sain » (c'est-à-dire si la sélection pour l'emploi en question est basée sur les symptômes ou effets de l'exposition), il est possible qu'on ne détecte aucun effet.

La fréquence de l'exposition à l'agent suspect doit être suffisamment élevée pour permettre de détecter tout effet nocif, et la sélection des sujets appartenant à la population étudiée ne doit pas se faire sur la base d'une présence ou d'une absence de symptômes qui risque de dissimuler les effets nocifs de l'exposition.

Autres problèmes courants :

- incapacité de définir avec exactitude la population à étudier ou celle d'où les cas doivent être tirés ;
- incapacité d'étudier tous les sujets éligibles dans une population cible ou un échantillon de population ;
- non respect des règles de sélection menant au choix de sujets non représentatifs de la population cible ;
- omission des personnes « difficiles à trouver » ;
- taux élevé de « refus » (le groupe de ceux qui refusent peut compter davantage ou moins d'individus exposés ou affectés que le groupe de ceux qui acceptent, en raison de l'utilisation d'incitations à participer ou non ; par exemple en facilitant l'accès au traitement ou au contraire en menaçant l'emploi). Il est essentiel de rechercher toutes les personnes de l'échantillon et de s'assurer de leur participation ;
- taux élevé d'abandons, surtout si cela est en relation avec le risque d'exposition à un agent suspect ou avec une intervention ;
- remplacement des personnes ayant refusé, des personnes introuvables ou des personnes ayant abandonné. Cela n'est acceptable que si ces personnes avaient été retenues par erreur dans l'échantillon, par exemple par utilisation d'une liste non à jour. Les volontaires ne sont jamais *acceptés* pour ce remplacement ;
- des personnes initialement classées comme exposées changent de statut d'exposition, après le début de l'étude (« contamination »).

Comment éviter erreurs et biais lors de la sélection de l'échantillon.

Pour minimiser ces erreurs, il faut :

- employer des registres complets et à jour ;
- encourager la pleine participation de tous les sujets sélectionnés en leur évitant tout dérangement ou inconfort ;
- retrouver ceux qui n'ont pas répondu et les persuader de participer pleinement ;
- vérifier la similarité des attributs des personnes ayant répondu et de celles n'ayant pas répondu, afin de s'assurer qu'il n'existe pas entre elles de différences systématiques pour ce qui est des variables clés comme l'âge, le sexe, le statut marital et l'activité professionnelle.

Procédures lors de l'analyse pour réduire l'effet des erreurs et biais dus à des défections dans la population étudiée.

On peut parfois tenir compte, lors de l'analyse des données, des biais dus à l'existence de sujets n'ayant pas répondu ou ayant été « perdus de vue », à l'aide d'une des méthodes suivantes :

- exclusion de telles personnes du numérateur et du dénominateur;
- inclusion de tous les participants sur la base d'une « période à risque »;
- inclusion de tous les « perdus de vue » pour la moitié de la « période à risque », en supposant que ces sujets auraient en moyenne participé à la moitié de la durée totale de l'étude;
- calcul de risques relatifs distincts, l'un assumant que tous les « perdus de vue » ont développé la maladie ou ont les plus mauvais résultats, l'autre assumant le contraire. Cela permet d'établir une fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle peut figurer le résultat « vrai ».

8.1.3 Erreurs et biais dans la mesure (*biais d'information*)

Les origines des erreurs et biais dans la mesure où la collecte des données peuvent être répertoriées dans les rubriques suivantes :

- variations du sujet;
- variations de l'observateur;
- limitations des méthodes techniques.

Les *variations du sujet* résultent de différences entre les observations effectuées sur le même sujet à diverses occasions. Les raisons peuvent en être :

- des modifications physiologiques;
exemple : les fonctions respiratoires chez un patient asthmatique;
- des facteurs affectant les réponses aux questions : exactitude du souvenir des événements passés, humeur du moment, réactions à l'environnement, relation à l'intervieweur;
- des modifications introduites par la conscience d'être l'objet d'une étude (*effet dit de Hawthorne*).

Les *variations de l'observateur* résultent de différences entre des observations effectuées sur le même sujet par le même observateur en diverses occasions (erreurs intra-observateur) ou par différents observateurs à la même occasion (erreurs inter-observateurs). Les raisons peuvent en être :

- la conscience de l'hypothèse durant l'enquête;
exemple : habitudes de consommation de tabac en relation avec les symptômes respiratoires;
- des erreurs dans l'exécution des tests ou dans la formulation des questions;
exemple : un intervieweur suggère la réponse « acceptable » par le mode de formulation d'une question;

- un manque de soin, de capacité ou d'expérience des observateurs ;
exemple : omission de certaines questions d'un questionnaire ou échec pour obtenir un effort maximum lors des séances de spirométrie ;
- des biais dans l'exécution des tests ;
exemple : « préférence pour le dernier chiffre » lors de la lecture des résultats des tests tuberculiques cutanés.

Les *erreurs techniques* peuvent résulter d'un défaut de l'instrument de mesure interdisant d'obtenir des résultats exacts ou corrects :

- le test est inadapté pour l'objectif poursuivi :
exemple : l'emploi de radiographies des poumons pour déterminer le niveau d'activité d'une tuberculose ;
- l'instrument n'est pas fiable ou manque d'exactitude, ce qui a pour conséquence des mesures non reproductibles ou qui ne sont pas en corrélation avec la gravité du phénomène mesuré ;
exemple : tests « fonctionnels des petites voies aériennes » pour une enquête sur l'asthme ;
- la présence d'anomalies dans le système de tests ;
exemple : une fuite du spiromètre ou un lot de tuberculine défectueux ;
- la méthode adoptée de collecte des données favorise l'obtention d'information sur un type d'exposition ou sur un résultat plutôt que sur un autre ;
exemple : l'enregistrement du niveau de poussière dans des mines fournit une moyenne sur la totalité de la durée d'exposition d'une équipe mais pas la fréquence des pics d'exposition.

Exemple :

Si une standardisation soignée des mesures (telle la spirométrie) n'est pas effectuée, les résultats de l'étude peuvent être invalidés. Un exemple classique de ce cas est l'étude menée sur les travailleurs du granit du Vermont, dans le cadre de laquelle une fuite non détectée du spiromètre lors d'une des mesures de l'enquête, mena à la conclusion erronée d'un déclin des fonctions respiratoires avec le temps. Il est à noter que si la lecture du spiromètre avait été faussée par la fuite dans des proportions égales durant toute l'étude, les comparaisons entre les sous-groupes de la population étudiée et les comparaisons à terme pour la même population auraient été valides, alors que les comparaisons avec des populations externes n'auraient, elles, pas été valides.

Les erreurs aléatoires peuvent dissimuler une différence réelle entre des groupes et mener ainsi à conclure de manière incorrecte à un manque d'effet, alors que les erreurs systématiques (ou biais) mènent au contraire à une différence apparente qui n'existe pas en réalité.

Comment éviter erreurs et biais dans la collecte de l'information

Pour éviter certaines des erreurs décrites ci-dessus, on doit prêter attention aux points suivants :

- les critères de diagnostic doivent être clairs et rigoureusement observés, même au risque de passer à côté de quelques cas ;
- la classification des degrés cliniques ou de gravité doit, si possible, être quantitative et couvrir un large éventail de possibilités ;
- tous les sujets doivent être étudiés et les tests effectués dans les mêmes conditions, conditions « confortables » ;
- les questions doivent rester aussi simples que possible ; les questions de « vérification » doivent être employées pour tester la fiabilité des réponses ; (par exemple : « Etes-vous essoufflé lorsque vous faites un effort ? » et « Avez-vous déjà eu le souffle plus court lorsque vous vous dépêchez ? ») ;
- le nombre d'enquêteurs doit être réduit au minimum ; après leur formation, on doit tester la variabilité inter et intra-observateurs à l'aide d'observations répétées du même sujet et par le même observateur à des moments différents ;
- les sujets et les observateurs doivent ignorer l'hypothèse testée afin d'éviter de créer chez eux des attentes risquant d'influencer et donc de biaiser les résultats ;
- les tests employés doivent correspondre au diagnostic du phénomène étudié, être précis, reproductibles et acceptables par les sujets ;
- les tests doivent employer un équipement robuste, simple, fiable et facile à utiliser ;
- les tests et les questionnaires doivent être standardisés et des procédures régulières de contrôle de qualité doivent être mises en œuvre afin de s'assurer qu'il n'y a pas de « dérive » en matière de précision des résultats.

8.1.4 Evaluation des erreurs inhérentes à un test ou à un instrument

La capacité d'un test à fournir une information utile, étant donné son assujettissement intrinsèque à l'erreur, peut être exprimée à l'aide de plusieurs indicateurs différents.

Le *pouvoir de discrimination* d'un test est sa capacité à distinguer les sujets atteints d'une maladie (ou porteurs d'un attribut) de ceux qui ne le sont pas, ou de quantifier avec précision les caractéristiques des sujets sur une échelle de gravité (par exemple, mesure du débit expiratoire de pointe pour l'asthme ou microscopie des expectorations pour la tuberculose).

Le *pouvoir de reproductibilité* (répétitivité ou précision) est la mesure de la constance avec laquelle un test ou une question produisent respectivement le même résultat ou la même réponse chez le même sujet dans des conditions similaires, à diverses occasions successives. Il peut être déterminé de diverses manières :

- répétition des tests ou des questions par le même observateur ou des observateurs différents sur le même mode et sur le même groupe de sujets (ou jeu de spécimens) ;

- comparaison du système de tests employé avec un autre outil, mode ou un autre système;
- emploi de questions de « vérification » (questions de nature similaire qui doivent produire des réponses comparables, par exemple âge et date de naissance);
- attribution aléatoire de sujets à des intervieweurs pour une répétition des interviews.

La mesure de la reproductibilité peut être exprimée comme suit :

Taux d'accord = (nombre de résultats consensuels / total des tests positifs) x 100

La *validité* (exactitude) d'un test est la mesure de sa capacité à fournir des résultats vrais ; c'est-à-dire sa capacité à détecter correctement la présence ou l'absence d'un élément recherché ou à placer correctement les caractéristiques d'un sujet sur une échelle de mesure.

La validité a deux composantes :

- la *sensibilité* : capacité d'un test à identifier correctement les sujets *ayant* la maladie ;
- la *spécificité* : capacité d'un test à identifier correctement les sujets *n'ayant pas* la maladie.

Quand on analyse des variables continues, la détermination d'un seuil déterminant la positivité / négativité résulte en général d'un compromis entre sensibilité et spécificité.

La *valeur prédictive* d'un test est la mesure de sa capacité à prévoir un résultat vraiment positif ou négatif. Elle est évaluée aussi bien pour les résultats positifs que négatifs :

- valeur prédictive positive = nombre de cas ayant un test positif / tous les cas de maladie
- valeur prédictive négative = nombre de cas ayant un test négatif / tous les non-cas de maladie.

La valeur prédictive augmente avec la prévalence de la maladie, pour une sensibilité et une spécificité constantes. Elle augmente également avec la spécificité d'un test, pour une prévalence et une sensibilité constantes.

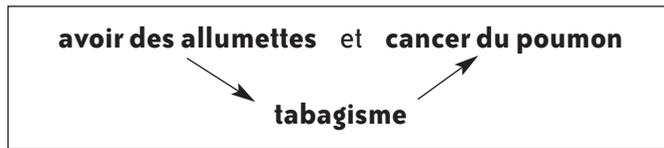
8.1.5 Facteurs de confusion (un type particulier de biais de sélection)

L'interprétation des associations observées dans les résultats d'une étude peut être affectée par des variables externes qui sont liées à la fois à un déterminant (facteur de risque) et au résultat étudié. Ce qui intervient alors est ce qu'on appelle *un facteur de confusion*.

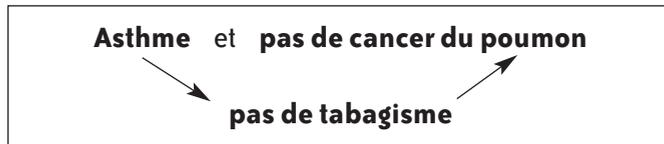
Définition

Une *facteur de confusion* apparaît lorsqu'une corrélation positive ou négative entre un facteur de risque et une maladie existe alors que le facteur de risque est associé de manière indépendante à une cause de la maladie *sans en être lui-même la cause*.

Exemple de *fausse positivité*: la possession d'allumettes cause le cancer du poumon



Exemple de *fausse négativité*: l'asthme protège contre le cancer du poumon



Détecter les facteurs de confusion

Contrôle du type d'étude

- randomisation : si l'échantillon est large, cela garantit que les facteurs de confusion potentiels sont également répartis dans tous les groupes comparés ;
- restriction : limitation de la participation à l'étude aux personnes appartenant à des catégories homogènes pour éviter des facteurs de confusion potentiels (par exemple limiter l'étude aux personnes d'une seule tranche d'âge ou d'une même origine ethnique) ;
- appariement : pour s'assurer que les facteurs de confusion potentiels sont répartis dans des proportions identiques entre les groupes étudiés (par exemple en comparant les habitudes de consommation du tabac dans les deux exemples ci-dessus). Remarque : il existe un danger inhérent au « *sur appariement* », car tout facteur de risque lié à une des variables appariées ne peut pas être évalué.

Contrôle de l'analyse

- Analyse stratifiée
Calculer une estimation des risques pour les associations entre strates de variables confondantes ; un exemple de détection des facteurs de confusion par stratification figure dans le chapitre sur l'analyse statistique.

Exemple :

Si nous souhaitions comparer les taux de décès dans des populations de structures d'âges très différentes, nous pourrions le faire d'abord en répartissant chaque population en tranches d'âges (strates), puis en calculant les taux de décès au sein de chaque tranche d'âge, enfin en comparant les deux populations pour chacune des tranches d'âge (ou strates).

■ Standardisation

Une autre stratégie pour contrôler le facteur de confusion lié à l'âge est de calculer la valeur recherchée en tenant compte des différences en matière de structures d'âges des deux populations. C'est ce qu'on appelle une *standardisation par âge*. Bien que cette standardisation puisse en théorie être réalisée pour d'autres facteurs que l'âge, elle n'est en pratique effectuée que pour vérifier si l'âge est ou non un facteur de confusion.

Standardisation indirecte

Dans le cadre de cette méthode, les taux de décès pour un phénomène particulier dans une strate donnée (âge, sexe, etc.) dans une population générale (ou standard) sont appliqués pour la population étudiée afin d'obtenir le nombre de décès attendus dans cette population étudiée (en vertu des taux observés dans la population générale ou standard). On compare ensuite ces taux avec les chiffres observés, ou dans chaque strate ou globalement, et on tire une proportion de cette comparaison (le Rapport Standardisé des Taux de Mortalité).

Standardisation directe

Dans le cadre de cette méthode, les taux de décès pour des strates données (par exemple des tranches d'âge) dans la population étudiée sont appliqués à une population « standard » pour la structure d'âge. À l'aide de cette méthode, deux populations avec des structures d'âge très différentes peuvent être comparées, en « ajustant » les résultats en fonction des différentes tranches d'âge grâce au calcul du nombre attendu de décès par tranche d'âge, et en appliquant les taux de mortalité spécifique par âge à la population « standard ».

8.2 Donner du sens aux résultats

Analyse des données

Effectuer une recherche est comme pratiquer la sculpture. On commence avec un bloc de marbre compact. Au cœur de ce bloc de marbre gisent des formes merveilleuses. La tâche du sculpteur est de « donner naissance » à ces formes cachées au plus profond du marbre.

De la même manière, le chercheur est confronté à un « bloc » compact (la masse d'information recueillie, en général sous forme d'un jeu de chiffres collectés puis transcrits). Il existe des formes dans ce bloc qui doivent voir le jour. De la même manière que l'utilisation de mauvais outils ou le manque de soin apporté à l'exécution de la sculpture empêchent la naissance des formes merveilleuses potentielles, les connaissances n'apparaîtront pas si le chercheur n'apporte pas tout le soin nécessaire à l'analyse du « bloc » d'information.

Quelques références pour les analyses statistiques :

- McNamee R, Cockcroft A. Statistical and epidemiological reviewing. *Occup Environ Med*. 1994; 51: 721
- Greenhalgh T. How to read a paper. (a series of articles from the *British Medical Journal*; 1997: 315):
- The Medline database. p 180-3
 - Getting your bearings (deciding what the paper is about). p 243-6
 - Assessing the methodological quality of published papers. p 305-8
 - Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. p 364-6
 - Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. p 422-5
 - Papers that report drug trials. p 480-3
 - Papers that report diagnostic or screening tests. p 540-3
 - Papers that tell you what things cost (economic analyses). p 596-9
 - Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). p 672-5
 - Papers that go beyond numbers (qualitative research). p 740-3
- Motulsky H. Intuitive Biostatistics. New York: Oxford University Press, 1995.

8.2.1 Se familiariser avec les données

La première étape dans l'organisation des données est de se familiariser avec elles. Même après avoir investi beaucoup de temps dans la planification et la collecte de l'information, on ne peut connaître la nature exacte de l'information collectée tant qu'un effort particulier n'est pas fait pour examiner et récapituler les données.

Pas de précipitation ! Ne pas analyser les résultats sans avoir au préalable examiné les données.

Etape 1 – Examiner les variables

Préparez une série de tableaux montrant la distribution de chaque variable pour lesquelles les données ont été collectées. Réexaminez la distribution de chaque variable pour les contrôler et pour déterminer le profil de leur distribution.

Petit conseil : faire un tableau pour chaque type de variable (c'est-à-dire un par variable binaire « oui/non », un pour les variables discrètes avec un nombre limité de catégories de réponses, et un autre pour toutes les variables continues).

Etape 2 – récapituler l'information importante

Variables discrètes (ou discontinues) :

- calculez le taux (la proportion, le pourcentage) de la population présentant certaines caractéristiques (distribution de fréquence) ;
- s'aider parfois de diagrammes (en barres ou en camembert) ou de tableaux.

Variables continues :

- faire un histogramme des fréquences ;

- répertorier le minimum, le maximum, la moyenne (ou la médiane), et mesurer la variabilité (par exemple l'écart-type)

Note EPI-INFO :

- pour obtenir l'histogramme de fréquence d'une variable continue à l'aide du logiciel Epi-Info, il peut être nécessaire de catégoriser la variable (dans une nouvelle variable)
- par exemple pour créer des tranches d'âge par 5 années :


```
Define agegp _____
Recode age to agegp by 5
HISTOGRAM agegp
```

Etape 3 – Comparer sans effectuer de tests statistiques

Variables discrètes :

- simple comparaison « côte à côte » des taux (ou proportions),
- tableaux de croisements,
- différences de taux (soustraire une proportion d'une autre),
- risques relatifs ou odds ratio (diviser une proportion par une autre).

Variables continues :

- comparaison « côte à côte » des valeurs moyennes (ou des médianes),
- superposition de deux histogrammes de fréquence.

8.2.2 Approche de l'analyse statistique

En vue d'effectuer des tests statistiques sur les données, il faut *d'abord* identifier :

- le type de données ou de mesures disponibles (discrètes ou continues) ;
- les comparaisons ou descriptions souhaitées.

La tâche la plus ardue en analyse statistique est de déterminer les comparaisons à faire. Une fois que le mode de présentation des résultats et les comparaisons voulues sont déterminées, on réalise les tests statistiques sur ces comparaisons.

RÉCAPITULATIF - il faut se demander :

1. Quelle était la question de recherche ?
2. Est-ce une simple étude descriptive, sans comparaisons ?
3. Quelles sont les comparaisons principales que vous devez effectuer pour répondre à la question de recherche (récapituler les hypothèses) ?
4. Comparerez-vous 2 groupes (ou sous-groupes) ou davantage ?

5. Comparerez-vous 2 mesures ou davantage au sein d'un seul groupe?
6. Les facteurs étudiés sont-ils exprimés sous forme de proportion (ou taux) ou de valeurs mesurées figurant sur une échelle continue?

8.2.3 Statistiques descriptives pour décrire des résultats, sans comparaison

a) données discrètes : calculer le taux et son intervalle de confiance à 95 %.

par exemple dans un échantillon de 2 000 enfants, on trouve 123 cas d'asthme

taux de prévalence : $123/2\,000 = 6,15\%$

intervalle de confiance à 95 % : 5,1 % - 7,2 %

b) données continues : calculer la valeur moyenne et l'intervalle de confiance à 95 %.

par exemple enregistrer l'âge dans un échantillon de 165 adultes

âge moyen : 42,7 (écart-type = 18,5)

IC 95 % = 42,5 - 42,9

Note EPI-INFO :

- pour obtenir l'IC 95 % d'un taux, la commande est : `FREQ nom de la variable /C`
- Epi-Info ne dispose pas d'une commande qui fournit l'IC 95 % pour une valeur moyenne, la formule est la suivante :

$$\text{IC 95 \%} = \text{moyenne} + \{1,96 \times (\text{écart-type} / \sqrt{n-1})\}$$

Qu'est-ce qu'un Intervalle de Confiance à 95 % ?

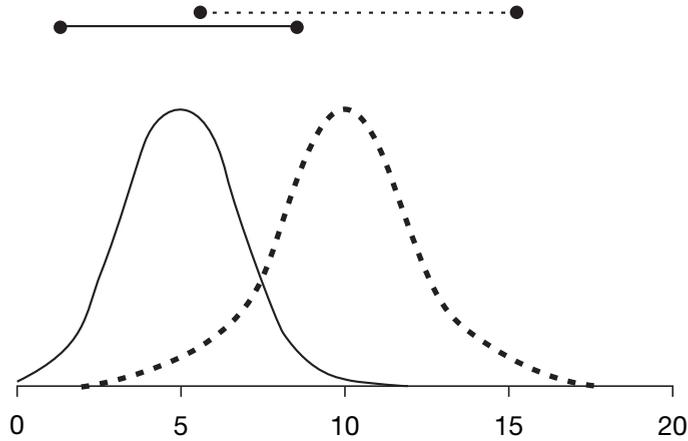
Quand on sélectionne (dans une population cible) un échantillon de sujets à étudier, le résultat (par exemple le taux de prévalence de l'asthme) est exact pour l'échantillon. Mais comme l'objectif est de comprendre la « vérité » du phénomène étudié dans la population cible (et pas seulement dans l'échantillon), il est important de savoir si le résultat de l'étude reflète le véritable taux de prévalence de l'asthme dans la population cible.

L'intervalle de confiance fournit une indication de la fourchette dans laquelle se trouve le véritable taux de prévalence de l'asthme dans la population cible. Il est basé sur le taux observé (dans le cadre de l'étude), la taille de l'échantillon, et une formule dérivée de la théorie des probabilités.

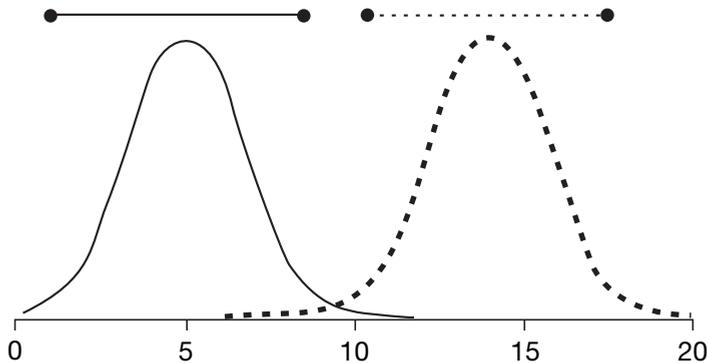
Pour comprendre ce que signifie un intervalle de confiance à 95 %, on peut imaginer que la même étude est réalisée 100 fois au sein de la même population cible, en utilisant les mêmes méthodes, la même taille d'échantillon, mais en sélectionnant chaque fois des sujets d'étude différents. On calcule chaque fois le taux de prévalence de l'asthme, et on

obtient 100 taux de prévalence légèrement différents. La plupart de ces taux sont relativement proches les uns des autres, mais certains sont assez différents (simplement en raison du hasard et des variations aléatoires).

L'intervalle de confiance à 95 % est la fourchette dans laquelle se trouveraient 95 % des résultats des 100 études réalisées. Plus cette fourchette est étroite, plus on peut avoir confiance que le résultat de l'étude reflète bien le taux réel dans la population cible.



Cependant, si 100 échantillons distincts sont tirés d'une autre population très différente (ligne discontinue) et qu'on compare les résultats à ceux de la première population échantillon (ligne continue), les résultats pourraient apparaître comme suit, avec des intervalles de confiance à 95 % qui ne se chevauchent pas.



8.2.4 Tests statistiques pour comparer des variables discrètes entre des groupes

a) comparer 2 groupes (ou 2 variables), tous deux discrètes et chacune à 2 classes

Exemple de variables discrètes à 2 classes :

- sexe (M/F)
- promiscuité (oui/non)
- gestion appropriée des cas (oui/non)
- objet d'interventions à caractère éducatif (oui/non)
- exposé à des concentrations élevées de gaz irritants au travail (oui/non)
- réactivité à la tuberculine (oui/non)
- asthme (oui/non).

Exemple. Pour répondre à la question de recherche : existe-t-il une relation entre l'asthme (oui/non) et l'exposition professionnelle à des gaz irritants (oui/non) ?

Approches possibles

(i) calculer les 2 taux et les intervalles de confiance à 95 % pour chacun (et effectuer une comparaison visuelle)

Exemple :

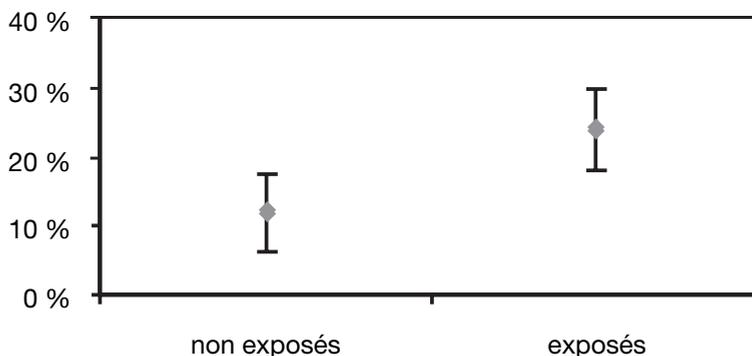
Prévalence des symptômes d'asthme parmi les travailleurs exposés à des pics élevés de gaz irritants :

48 / 199 = 24,1 %, IC 95 % : 17,1 - 30,6

prévalence des symptômes d'asthme parmi les travailleurs non-exposés :

16 / 130 = 12,3 %, IC 95 % : 6,9 - 19,3

Prévalence des symptômes d'asthme



L'approche visuelle fournit une bonne indication de l'ampleur de la différence en matière de prévalence des symptômes entre les deux groupes (effet de taille), en même temps que la probabilité pour que ces taux soient véritablement différents. Si les IC 95 % coïncident largement, vous ne pouvez pas conclure qu'il y a une différence entre les groupes en matière de taux de prévalence.

Pour calculer la probabilité statistique réelle, utilisez le test du chi carré: χ^2

(ii) Test du χ^2

Pour tester la probabilité statistique que les deux sous-groupes (travailleurs exposés et non-exposés à des gaz irritants) ont bien un même taux de symptômes d'asthme, il faut utiliser le test du χ^2 . Ce test examine la probabilité que deux taux différents appartiennent en fait à la même « famille » ou distribution des taux (qui apparaissent différents par hasard).

test du χ^2 (comparant 48/199 et 16/130) : p = 0,008

Que signifie la valeur p ?

Interprétation de ce résultat: la probabilité pour que les deux sous-groupes aient actuellement un même taux de symptômes d'asthme (= appartiennent à la même « famille » de taux) est d'environ 8 pour 1 000.

Note EPI-INFO :

- Pour obtenir le résultat du test du χ^2 pour la comparaison de deux taux, les commandes sont :

SET PERCENTS = ON

TABLES variable nom 1 variable nom 2

où la variable 1 est le déterminant et la variable 2 le résultat ou la maladie

Les mêmes données peuvent être présentées d'une autre manière (tableau 2 x 2) :

	Symptômes d'asthme	Pas de symptômes d'asthme	Total
Exposés	48	151	199
Non exposés	16	114	130

On peut également utiliser le logiciel EPI-INFO appelé STATCALC (dans lequel les données sont saisies comme indiqué ci-dessus) pour calculer directement le χ^2 .

Dans les études comportant peu de sujets, si une des cellules du tableau compte moins de 5 unités, il faut utiliser une différente version du test du χ^2 (par exemple le test exact de Fisher, ou le test du χ^2 « rectifié de Yates »). EPI-INFO fournit les résultats de ces tests comme celui du test du χ^2 ordinaire. Les valeurs obtenues à l'aide des premiers sont très proches de celles obtenues à l'aide du dernier.

(iii) calculer les deux taux, leur rapport (risque relatif), puis calculer l'intervalle de confiance à 95 % pour ce rapport

A partir du même exemple comparant la prévalence des symptômes d'asthme parmi les travailleurs exposés à des pics élevés de gaz irritants et parmi ceux qui ne le sont pas, on compare les deux taux de prévalence en calculant leur rapport :

$$\text{Rapport des taux de prévalence} = \frac{24,1\%}{12,3\%} = 1,96$$

Un intervalle de confiance est calculé pour ce rapport, IC 95 % = 1,2 - 3,3

Note EPI-INFO :

- pour obtenir le rapport des taux et son intervalle de confiance à 95 %, il faut utiliser les mêmes commandes que pour obtenir le χ^2 :

SET PERCENTS = ON

TABLES variable nom 1 variable nom 2

où la variable 1 est le déterminant et la variable 2 le résultat ou la maladie

Comment interpréter un rapport de taux et son intervalle de confiance à 95 % ?

Il faut avoir en mémoire que si les taux de prévalence étaient à peu près les mêmes, le rapport entre eux serait égal à (ou proche de) 1,0. C'est pourquoi, si on veut savoir si les taux de prévalence des symptômes ne sont pas égaux, cela signifie que l'on cherche à savoir si oui ou non le rapport des taux *est différent de 1,0* (donc supérieur ou inférieur à 1).

Dans l'exemple donné, le rapport des taux est environ de 2 (en fait de 1,96), ce qui indique que le taux de symptômes est à peu près le double au sein du groupe exposé comparé au groupe non-exposé (nous appelons cette valeur, ici 1,96, « estimation ponctuelle »).

L'intervalle de confiance à 95 % indique que sur 100 échantillonnages différents réalisés à partir de la même population cible, on trouverait 95 fois un rapport des taux supérieur à 1,2 et inférieur à 3,3. Inversement, cela indique que la probabilité d'obtenir un rapport des taux égal à 1,0 est considérablement inférieur à 5 % ($p < 0,05$).

Le test du χ^2 et l'intervalle de confiance pour le rapport des taux fournissent la même information en matière de « signification statistique ». L'avantage de l'approche par l'intervalle

de confiance est qu'elle fournit également une indication de l'ampleur de la différence entre les groupes, ce qui n'est pas le cas pour la statistique effectuée à l'aide du test du χ^2 .

RÉCAPITULATIF :

Pour interpréter les rapports de taux, il faut :

- connaître la valeur du rapport lui-même,
- savoir si oui ou non la valeur 1,0 est comprise dans (ou exclue de) l'IC 95 %.

b) comparer plus de 2 groupes ou sous-groupes, tous discontinus, ou comparer des groupes de plus de 2 classes

Exemples de variables à 3 classes ou plus :

- tabagisme : jamais, avant, maintenant,
- gravité de l'asthme : légère, modérée, sévère,
- résidence : grande ville, ville moyenne, petite, milieu rural,
- groupe ethnique.

(i) Calculer les taux pour chaque groupe et l'IC 95 % pour chaque taux (puis comparez)

C'est exactement la même opération que celle décrite pour 2 taux.

(ii) Test du χ^2

Ce test est également le même que pour 2 taux, mais on compare tous les taux. Il indique si ces taux proviennent (ensemble) de la même « famille » ou si un ou plusieurs d'entre eux proviennent de « familles » différentes.

Exemple :

	Non-fumeurs	Anciens fumeurs	Fumeurs actuels	Valeur de p (χ^2)
Nombre total étudié	259	267	196	
Nombre (%) avec obstruction des voies aériennes	20 (7,4 %)	34 (13,2 %)	26 (13,3 %)	0,05

(iii) Rapports des taux

On ne peut pas calculer un simple rapport de taux quand il y a plus de 2 groupes, et il faut se fier au seul test du χ^2 pour comparer plus de 2 groupes.

Dans certaines situations, on peut calculer le rapport de n'importe quel couple de taux parmi tous les taux (3 ou davantage). Cela ne peut être fait que si le test par χ^2 indique que les groupes ne sont pas identiques, et s'il était prévu dans le plan d'étude de comparer deux groupes spécifiques.

Par exemple, si l'hypothèse d'étude nécessite de comparer les sujets n'ayant jamais fumé (non-fumeurs absolus) aux fumeurs actuels, on peut exclure les non-fumeurs ayant fumé dans le passé, et calculer le risque d'obstruction des voies aériennes relatif au tabagisme comme suit :

Prévalence d'obstruction parmi les fumeurs : 13,3 %
 Prévalence d'obstruction parmi les non-fumeurs absolus : 7,4 %
 Risque relatif = 1,78 ; IC 95 % : 1,03 - 3,10

Pourquoi cette restriction ?

Avec 3 groupes ou plus, l'un d'entre eux aura toujours le taux le plus élevé et un autre le taux le plus bas. Quand on teste simplement si ces deux groupes sont différents, le test statistique pourra SEMBLER confirmer la conclusion qu'ils le sont. Cette approche est mauvaise. Vous devez D'ABORD tester en vue de déterminer si tous les groupes proviennent de la même « famille ». Ce n'est qu'après que l'on est autorisé à comparer des couples de 2 groupes (ce qu'on appelle des comparaisons à deux sens). *N'effectuez des comparaisons à deux sens que si cela correspond aux questions de recherche.*

8.2.5 Tests statistiques pertinents pour les mesures continues : comparaison de 2 groupes ou plus

Tests pour les mesures distribuées « normalement » (ou presque).

a) 2 groupes ou sous-groupes

(i) Calculer les valeurs moyennes et leurs intervalles de confiance à 95 % (puis comparez / regardez d'éventuels chevauchements)

Exemple :

Dans un essai clinique thérapeutique d'une nouvelle thérapie combinée, comparer l'âge des patients traités par le traitement expérimental à celui des patients traités conventionnellement.

	Groupe traitement expérimental	Groupe traitement conventionnel
Âge moyen en années (écart-type)	33,5 (17,4)	36,8 (16,2)
IC 95 % : si n = 120 dans chaque groupe	33,2 – 33,8	36,5 – 37,1
IC 95 % : si n = 15 dans chaque groupe	31,1 – 35,9	34,5 – 39,1

Note EPI-INFO :

- pour obtenir les valeurs moyennes, utilisez la commande

MEANS variable 1 nom variable 2 nom /N

où la variable 1 est la variable continue et la variable 2 la variable de groupement.

La partie « /N » de la commande évite l'impression d'une longue liste de toutes les données.

Cette commande NE FOURNIT PAS l'IC 95 %. On le calcule à l'aide de la formule suivante :

$$IC\ 95\ \% = \text{moyenne} + \{1,96 \times (\text{écart-type} / n-1)\}$$

L'IC 95% peut être obtenu en utilisant le sous-programme CSample.

(ii) Analyse de la variance (ANOVA)

test par z-score (pour les grands groupes)

test t (pour les groupes où $n < 30$)

Ces tests statistiques sont essentiellement les mêmes que ceux à l'aide desquels on a comparé les intervalles de confiance pour tester l'hypothèse que les 2 groupes proviennent d'une même population. Les résultats sont donnés sous forme de « valeurs de p ». La valeur p est la probabilité que les deux groupes proviennent BIEN de la même population (qu'ils NE sont PAS différents).

Selon l'exemple ci-dessus :

	Groupe traitement expérimental	Groupe traitement conventionnel	Valeur p*
Âge moyen en années (écart-type)	33,5 (17,4)	36,8 (16,2)	
IC 95 % : si n = 120 dans chaque groupe	33,2 – 33,8	36,5 – 37,1	< 0,01
IC 95 % : si n = 15 dans chaque groupe	31,1 – 35,9	34,5 – 39,1	> 0,10

* test t ou ANOVA: probabilité que les groupes proviennent d'une même population.

b) 3 groupes ou sous-groupes ou davantage

ANOVA (analyse de variance)

Ce test statistique est un test par z-score destiné à tester l'hypothèse que 3 groupes ou davantage proviennent de la même population. La remarque ci-dessus pour les taux

s'applique ici également, c'est-à-dire qu'il faut D'ABORD effectuer un test pour déterminer si tous les groupes proviennent de la même « famille ». C'est seulement une fois que cela est fait que l'on peut comparer des couples de groupes. *N'effectuer des comparaisons à deux sens que si cette opération est nécessaire pour votre question de recherche.*

Tests pour les mesures qui NE sont PAS « normalement » distribuées

- là où normalement on utilise un test t, il faut utiliser le test de Mann-Whitney U (données non appariées);
- là où on utiliserait normalement l'analyse de variance, il faut utiliser l'analyse de variance de Kruskal-Wallis (par rang).

Note EPI-INFO :

- pour obtenir les résultats d'ANOVA ou des tests de Mann-Whitney et de Kruskal Walli, utilisez la même commande MEANS :

MEANS variable 1 nom variable 2 nom /N

où la variable 1 est la variable continue et la variable 2 la variable de groupement.

8.2.6 Tests statistiques pertinents pour les mesures continues : associations entre 2 mesures

Tests pour les mesures « normalement » distribuées (ou presque).

a) recherche d'association entre 2 valeurs mesurées différentes (dans un groupe) ;

(i) Faire un graphique avec les 2 mesures – examiner leur relation

Note EPI-INFO :

- pour tracer le graphique de 2 variables continues :

SCATTER variable 1 nom variable 2 nom

(la variable 1 sera portée en abscisse et la variable 2 en ordonnée)

- si on met un « /R » après le nom des variables, Epi-Info fournira le « meilleur » tracé RECTILIGNE du graphique

(ii) Coefficient de corrélation de Pearson (« r »)

- le coefficient de corrélation « r » fournit des indications sur l'association RECTILIGNE entre deux variables continues ;

- « r » peut avoir une valeur positive comprise entre 0 (absence d'association) et 1 (les 2 variables sont exactement identiques), ou négative (entre 0 et -1) ;
- « r^2 » indique la proportion de la variance totale que se partagent ces 2 mesures (ou grossièrement, quelle proportion de la variance de l'une est mise au compte de la seconde, et vice versa) ; à noter que r^2 varie toujours entre 0 et 1.

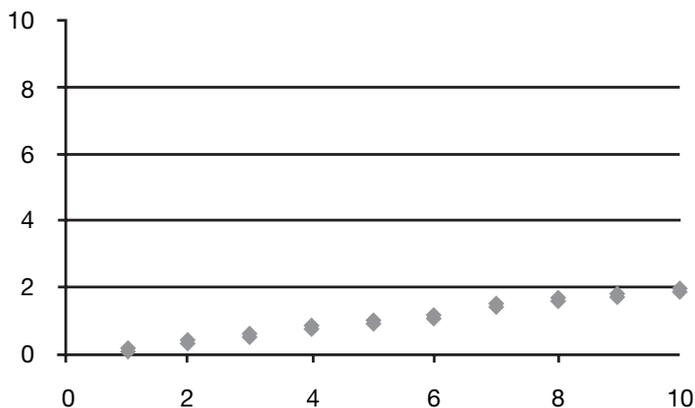
b) Examiner si une mesure explique ou permet de prévoir l'autre :

- si le coefficient de corrélation indique l'**étroitesse** de l'association entre deux variables, le coefficient de régression linéaire indique **combien** la variable en ordonnée change pour une modification donnée de la variable en abscisse ;
- mathématiquement parlant : c'est la PENTE de la meilleure ligne d'association entre les variables ;
- les coefficients de régression peuvent prendre n'importe quelle valeur (positive ou négative) ;
- la valeur dépend des unités des deux mesures comparées – c'est simplement la modification de l'ordonnée pour chaque modification d'une unité de l'abscisse ;
- le coefficient de régression linéaire (classé « bêta ») indique seulement à quel point une mesure explique la variance de l'autre (**et pas vice-versa**).

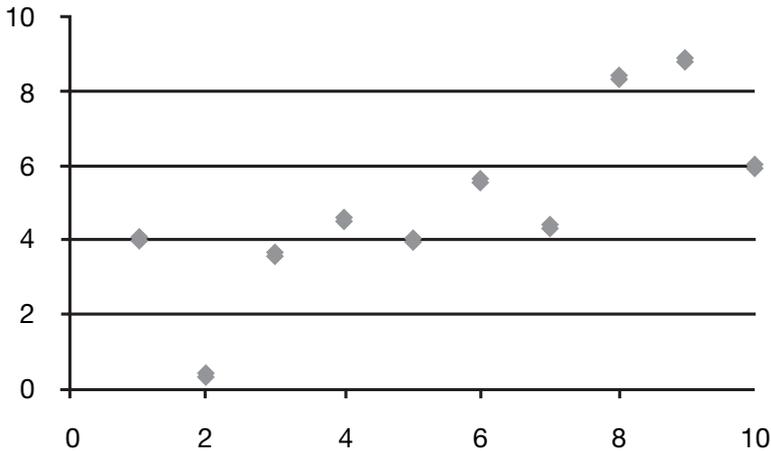
« Valeur p » des coefficients de corrélation et de régression

La valeur p d'un coefficient de corrélation ou de régression donne des indications **UNIQUEMENT** sur la probabilité que ce coefficient soit égal à zéro, mais ne dit rien de l'écart que le coefficient présente par rapport à zéro.

Exemple :



La relation a un coefficient de régression (pente) de 0,2 et $p < 0,001$



La relation a un coefficient de régression (pente) de 1,0 et $p > 0,05$

Note EPI-INFO :

- pour obtenir le coefficient de corrélation et le coefficient de régression pour l'association entre 2 variables continues :

REGRESS variable 1 nom = variable 2 nom

où la variable 1 est la variable de « résultat », ou la variable que l'on souhaite expliquer, et la variable 2 est le « déterminant » ou la variable dont on attend qu'elle permette de prévoir ou d'expliquer les changements de la variable 1

- le résultat montre « r », « r² », le coefficient bêta et l'IC 95 % pour r² et bêta

8.2.7 Tests statistiques sur des comparaisons tout en « contrôlant » les autres variables

Un type d'étude non biaisé requiert que les deux groupes (ou davantage) étudiés soient similaires pour tous les aspects *excepté pour ce qui est dû au(x) facteur(s) étudié(s)*. Votre étude doit donc être conçue de façon à garantir que c'est bien le cas. Cependant, en épidémiologie, c'est en pratique rarement le cas.

C'est pourquoi il faut tenir compte de la manière dont vos groupes sont comparables (à la base) puis « contrôler » pour les différences entre ces groupes.

Exemple :

Nous avons étudié les taux d'obstruction des voies aériennes dans 2 groupes de travailleurs, un groupe de sujets exposés à la poussière de bois (n = 174) et un groupe de sujets non-exposés à cette poussière de bois (n = 126). Les deux groupes présentaient des distributions différentes en matière d'âge des sujets.

Question : l'âge est-il un facteur de confusion potentiel de notre étude (en matière de relation entre l'obstruction des voies aériennes et l'exposition à la poussière de bois) ?

Réponse : un facteur de confusion est une variable liée au phénomène étudié (ici l'obstruction des voies aériennes) ET (par hasard) liée à l'exposition.

Note : par définition, nous ne qualifions pas de confusion un facteur qui est lié à l'exposition du fait qu'il contribue au passage de l'exposition à la maladie.

Données de l'étude

	Age 40	Age > 40	Risque relatif (IC 95 %)
Nombre étudié	137	163	
% obstructions voies aériennes *	2,9 %	16,6 %	5,7 (2,4 - 13,7)
% exposés à poussière bois	70,1 %	47,9 %	1,7 (1,3 - 2,3)

* VEMS < 80 % théorique

Comme on l'a montré ci-dessus, l'âge étant dans cette étude lié au phénomène étudié ainsi qu'à l'exposition, il constitue un facteur de confusion potentiel.

Approches statistiques pour détecter les facteurs de confusion

a) Stratifier

Si on examine simplement la relation entre l'obstruction des voies aériennes et l'exposition à la poussière de bois dans cette étude, on obtient les résultats suivants.

	Exposés à la poussière de bois	Non-exposés à la poussière de bois	Risque relatif (IC 95 %)
Nombre étudié	174	126	
% obstructions voies aériennes *	12,1 %	7,9 %	1,5 (0,7 - 3,1)

* VEMS < 80% théorique

Les résultats suggèrent une augmentation légère mais statistiquement non significative des obstructions des voies aériennes parmi les sujets exposés à la poussière de bois.

Cependant, si les deux groupes (exposés et non-exposés) sont répartis par tranches d'âge (40 ans et > 40 ans, par exemple) et que l'on compare les taux d'obstruction des voies aériennes associés à l'exposition au sein des strates ainsi obtenues, on a le tableau suivant :

	Exposés à la poussière de bois	Non-exposés à la poussière de bois	Risque relatif (IC 95 %)
Nombre étudié	174 %	126 %	
Âge 40 ans			
% avec obstruction	4,1 %	0	**** 3,9
Âge > 40 ans			
% avec obstruction	21,8 %	11,8 %	1,9 (0,9 - 3,8)
Risque relatif résumé de Mantel-Haenszel			2,1 (1,1 - 4,2)

*** approximation du logit

Le risque relatif résumé de Mantel-Haenszel (et celui des odds ratio, pour les études cas-témoins), est un risque relatif pondéré qui permet de tester l'association *commune* entre le facteur de risque (exposition à la poussière de bois) et la maladie (obstruction des voies aériennes), après avoir contrôlé les tranches d'âge.

Dans cet exemple, on constate qu'en prenant en compte l'âge pour les groupes d'exposition, les travailleurs exposés à la poussière de bois s'avèrent deux fois plus susceptibles d'être touchés par une obstruction des voies aériennes que les sujets non-exposés, et que cette différence est statistiquement significative.

Note EPI-INFO :

- pour obtenir des analyses stratifiées

SET PERCENTS = ON

TABLES variable 1 nom variable 2 nom variable 3 nom

où la variable 1 est le déterminant ou la variable de prévision, la variable 2 le phénomène étudié ou la maladie, et la variable 3 le facteur de confusion potentiel ou la variable dont vous souhaitez contrôler l'impact éventuel.

Détection des interactions par stratification

La plupart des logiciels statistiques qui calculent les risques relatifs résumés de MH exécutent aussi des tests d'interaction significative (par exemple, dans Epi-Info, ce test est appelé « test d'homogénéité des odds ratio ou rapport de risque »).

Cela teste l'hypothèse selon laquelle l'association (rapport des taux ou odds ratio) est différente dans les différentes strates (c'est-à-dire que la relation entre l'obstruction des voies aériennes et l'exposition à la poussière de bois n'est pas la même parmi les travailleurs jeunes et les travailleurs âgés). Un autre terme pour « interaction » est « modification d'effet ».

Dans l'exemple ci-dessus, les risques relatifs (RR) n'étaient pas exactement identiques (1,9 parmi les jeunes travailleurs et 3,9 chez les travailleurs plus âgés), mais le test d'« homogénéité » des odds ratio ne donnait pas de résultats statistiquement significatifs.

Il y avait pour cela un **facteur de confusion** (puisque, par malchance, les groupes différaient en matière d'âge), mais aucune **interaction** significative (puisque'il s'est avéré, une fois vérifié l'impact des différences d'âge, que le taux d'obstruction des voies aériennes était plus élevé parmi les travailleurs exposés des deux tranches d'âge que parmi les non-exposés).

Exemple :

L'exemple suivant, tiré d'une étude cas-témoins sur l'asthme parmi les adultes dans la population générale, montre la relation entre l'asthme et l'exposition sur le lieu de travail à des substances soupçonnées de déclencher l'asthme, après contrôle pour la consommation de tabac.

	Asthmatiques	Non-asthmatiques	OR (IC 95 %)
Nombre étudié	173	285	
% fumeurs	19,6 %	27,7 %	
% avec risque élevé d'exposition au travail :			
Fumeurs et non-fumeurs combinés	24,7 %	16,4 %	1,7 (1,1 - 2,6)
% avec risque élevé d'exposition au travail :			
Non-fumeurs seuls	25,9 %	13,6 %	2,1 (1,1 - 4,2)
Fumeurs seuls	17,7 %	24,0 %	0,7 (0,2 - 1,8)
MH résumé des OR			1,7 (1,0 - 2,7)

Test de Breslow-Day d'homogénéité des Odds Ratio (OR) (test de l'interaction) p = 0,04

Dans cet exemple, le rapport « brut » des OR pour la relation entre asthme et exposition au travail (c'est-à-dire les OR sans stratification) était le même que le rapport résumé de MH pour les OR, en prenant le tabagisme en compte. Cela est dû au fait que, bien que la consommation de tabac soit liée à l'asthme (c'est-à-dire qu'il y ait davantage de fumeurs non asthmatiques), le tabac n'était pas liée à l'exposition (la proportion de fumeurs était à peu près la même parmi les exposés (27 %) et les non-exposés (26 %)).

C'est pourquoi la consommation de tabac ne constitue pas ici un *facteur de confusion* pour la relation générale entre asthme et exposition au travail.

CEPENDANT, la stratification a révélé qu'il existait une importante différence en matière de relation exposition / asthme entre les fumeurs et les non-fumeurs: la consommation de tabac modifie ladite relation. Cette INTERACTION (ou modification d'effet) ne serait pas apparue sans la stratification des données.

b) Standardisation – cela a été discuté plus haut, dans la section sur les facteurs de confusion.

c) Modélisation – emploi de la régression multiple

Une des limites de la stratification destinée à vérifier l'impact de certaines variables est qu'elle nécessite la classification des variables. De plus, si la stratification d'une seule variable fonctionne en général bien, si l'on souhaite vérifier l'impact de plus d'une variable, on se retrouve rapidement en présence de strates contenant un nombre réduit d'éléments.

Les modèles à régression multiple permettent d'examiner l'effet (sur le phénomène étudié) de plus d'un facteur de risque. Ces modèles testent essentiellement l'effet d'un facteur de risque tout en contrôlant les autres facteurs.

Que fait une analyse par régression multiple ?

A la base, l'analyse par régression multiple fait la même chose qu'une analyse par régression simple (décrite plus haut), c'est-à-dire qu'elle indique *combien* la variable en ordonnée (mesure du phénomène étudié) change lorsqu'on modifie une des variables portées en abscisse (les variables potentiellement prévisionnelles du modèle à régression), *tout en contrôlant l'impact des autres variables du modèle*.

Un modèle à régressions multiples est tout simplement une équation de la forme suivante :

Variable du phénomène (« y ») =

$$\begin{aligned} & \text{croisement (a) + (coefficient 1, } \beta_1 \text{ X variable prévisionnelle } x_1) \\ & \quad + \text{(coefficient 2, } \beta_2 \text{ X variable prévisionnelle } x_2) \\ & \quad + \text{(coefficient 3, } \beta_3 \text{ X variable prévisionnelle } x_3), \text{ etc.} \end{aligned}$$

Bien que la modélisation par régression multiple soit relativement aisée à opérer grâce aux nombreux logiciels d'analyse statistique modernes, les stratégies pour décider ce qui sera dans le modèle et pour interpréter les résultats sont plus difficiles. *Les chercheurs qui ne sont pas familiers de la modélisation doivent demander l'assistance de leurs collègues formés à ces méthodes et qui en ont l'expérience.*

La régression multiple permet de résoudre certains des problèmes de la stratification, mais introduit de nouveaux problèmes liés à la tentative de vérifier l'impact de nombreuses variables en même temps. Etant toujours limité par la taille de la population étudiée, il faut faire attention à ne pas intégrer des variables en trop grand nombre, ni à intégrer des variables trop hautement corrélées entre elles.

Par exemple, si pour étudier le risque d'infection tuberculeuse, on peut souhaiter prendre en compte le statut socio-économique, la région géographique, la promiscuité au sein des foyers, la présence d'un contact contagieux, et le niveau de revenu. Cependant, le fait que ces variables potentiellement prévisionnelles soient toutes corrélées entre elles rendra les résultats de la modélisation par régression multiple difficiles à interpréter.

- Pour un phénomène continu (par exemple VEMS) – on utilise une régression linéaire.

Exactement comme pour une régression linéaire simple, le coefficient de régression linéaire est, mathématiquement, la PENTE de la meilleure **relation rectiligne** entre le phénomène étudié et la variable prévisionnelle, après contrôle des autres variables.

- Pour un phénomène binaire (par exemple maladie : oui/non) – on utilise une régression logistique.

Mathématiquement, le coefficient de régression (β) d'un modèle à régression logistique peut être employé pour calculer l'ODDS RATIO d'une association entre le phénomène et l'augmentation de la variable prévisionnelle d' « 1 unité », à l'aide de la formule :

$$OR = e (\beta)$$

Certains logiciels statistiques effectuent ces calcul et fournissent l'IC 95 % pour l'OR.

Note EPI-INFO :

- pour effectuer une régression LINÉAIRE multiple

REGRESS variable 1 nom = variable 2 nom variable 3 nom... etc.

où la variable 1 est le phénomène étudié, ou la variable que l'on souhaite explorer, et où les variables 2, 3, etc. sont les « déterminants » ou la variable dont on attend qu'elle prévoit ou explique les modifications de la variable 1

en sortie vous aurez le r^2 (pour la totalité du modèle), le coefficient β et son IC 95 % pour chaque variable prévisionnelle.

Petit conseil : si vous souhaitez intégrer des variables prévisionnelles discrètes à un modèle à régression, codez-les de manière à ce que la valeur « 1 » représente « oui » et la valeur « 0 » représente « non ». Le coefficient de régression est (mathématiquement) la croissance numérique de la variable de phénomène pour une augmentation de la variable prévisionnelle d' « 1 unité ». Ceci permet d'interpréter le coefficient de régression comme la modification de la variable en ordonnée ou variable de phénomène quand on compare les catégories « oui » et « non » de la variable prévisionnelle.

Exemple :

Dans l'exemple ci-dessus sur les travailleurs exposés à la poussière de bois, les résultats suivants ont été obtenus à l'aide d'un modèle à régression multiple en vue d'examiner

l'association entre VEMS (en % théorique), âge (en années), consommation actuelle de tabac (enregistrée comme 0 = non, 1 = oui), asthme (0 = non, 1 = oui), et exposition à la poussière de bois (0 = non, 1 = oui).

REGRESS

VEMS (% prédit) = âge tabac asthme poussière

	Coefficient	IC 95 %	p
Croisement	111,6	107,1 - 116,1	0,0001
Age (ans)	- 0,31	-0,41 ; -0,22	0,0001
Tabac (0 = non, 1 = oui)	- 2,12	-4,27 ; 0,03	0,05
Asthme (0 = non, 1 = oui)	- 5,84	-9,09 ; -2,58	0,005
Exposition poussière (0 = non, 1 = oui)	- 2,98	-5,0 ; -0,88	0,005

Ces résultats indiquent que :

- pour chaque augmentation d'un an de l'âge, le taux de VEMS (% de la valeur théorique) a diminué de 0,3 % ;
- le taux de VEMS (% théorique) chez les fumeurs actuels était inférieur de 2,1 % à celui des non-fumeurs ;
- le taux de VEMS (% théorique) chez les asthmatiques était inférieur de 5,8 % à celui des sujets non asthmatiques ;
- le taux de VEMS (% théorique) chez les travailleurs exposés à la poussière de bois était inférieur de 2,9 % à celui de ceux qui ne l'étaient pas.

Que signifient ici l'intervalle de confiance de 95 % et la valeur p ?

S'il n'y a AUCUNE relation entre le phénomène étudié et une variable prévisionnelle quelle qu'elle soit, le coefficient devrait être de 0 (ou proche de 0), ce qui indique qu'aucune modification du phénomène n'est associée au facteur en question. Il s'ensuit que si l'IC 95 % *ne comprend pas la valeur 0*, il y a une association significative entre le phénomène et le déterminant.

C'est pourquoi, dans le cadre d'une régression, la valeur p indique la probabilité que le coefficient est de 0.

8.2.8 Autres problèmes dans l'analyse statistique

a) appariement ou non ?

Des analyses appariées doivent être effectuées si vous avez mesuré quelque chose 2 fois chez la même personne (ou groupe), ou quand les sujets étudiés sont individuellement appariés aux sujets de comparaison.

Exemples :

- test t apparié (au lieu d'un test t non apparié ordinaire) ;
- analyse par paires de Wilcoxon (au lieu d'un test de Mann-Whitney U pour des distributions asymétriques).

b) aberrations

Durant l'étape d'analyse descriptive de votre étude, on peut trouver des valeurs extrêmes ou particulières dans les données. De deux choses l'une : ou bien ce sont des erreurs ou bien ce sont des valeurs réellement correctes mais inhabituelles.

Il faut en premier lieu envisager la possibilité que ces données représentent un sujet provenant d'une autre population que celle étudiée.

Exemple :

Au cours d'une étude sur la relation entre les fonctions respiratoires et l'exposition sur le lieu de travail, on a trouvé un non-fumeur non-asthmatique présentant des valeurs très faibles de la fonction respiratoire. Or, il s'avéra par la suite que le sujet n'avait qu'un seul poumon.

Si les valeurs découvertes sont des erreurs, ou si elles sont représentatives d'un groupe d'étude réellement différent, vous pouvez choisir d'exclure de l'étude les sujets concernés. Cependant, si vous n'êtes pas en mesure de justifier une exclusion de ces sujets, il faut savoir que des valeurs extrêmes peuvent exercer une forte influence sur certaines comparaisons.

c) comparaisons multiples

Si un test statistique indique un valeur $p = 0,05$, cela signifie que ce résultat aurait pu être obtenu seulement 5 fois sur 100 (ou 1 fois sur 20) par le seul fait du hasard.

Donc... si vous faites 20 comparaisons dans le cadre d'une étude, il y a de fortes chances pour qu'au moins 1 de ces comparaisons ait une valeur p de 0,05 *par le seul fait du hasard*. C'est le « problème des comparaisons multiples ».

d) interprétation des résultats « négatifs »

Lorsque les résultats d'une étude ne sont pas « statistiquement significatifs », on peut envisager que cela est dû à un effectif trop réduit pour tester les hypothèses de départ. On n'est jamais en mesure d'apporter une réponse définitive à cette question, mais il faut regarder l'intervalle de confiance supérieur (par exemple pour le risque relatif) et se demander si cette limite supérieure de confiance entre dans une fourchette cliniquement pertinente.

e) tests paramétriques versus non paramétriques

L'adjectif « paramétrique » renvoie aux tests statistiques qui supposent que la distribution est grossièrement « normale » et que le degré de variabilité des données est à peu près le même à tous les niveaux. L'étape de l'analyse descriptive des données est nécessaire afin de déterminer quels types de tests sont nécessaires.

f) résultats basés sur de très grands échantillons

Il n'est pas rare, dans les études sur de très grands échantillons, que des comparaisons ou associations soient « statistiquement significatives », même si elles ne sont intéressantes ni d'un point de vue biologique ni d'un point de vue santé publique.

g) corrélation / causalité

La présence d'une association statistiquement significative entre un facteur de risque et une maladie, dans le cadre d'une recherche, indique simplement que les éléments en questions sont liés entre eux. Il faut découvrir d'autres preuves de causalité avant de conclure à une relation de cause à effet. On a discuté de ces facteurs ailleurs plus haut dans ce guide.

8.3 Rapport sur les résultats

Votre recherche n'est pas achevée tant que ses résultats ne sont pas présentés aux partenaires de l'étude, rendus accessibles à une évaluation indépendante par des experts externes et soumis pour publication dans une revue scientifique reconnue.

8.3.1 Préparation du rapport sur la recherche

La recherche doit être décrite sous forme de rapport formel aux partenaires (ce qui sera discuté plus bas). Ce rapport épouse normalement la structure du protocole de recherche et exploite une grande partie du matériel préparé pour l'élaboration de ce dernier, ce qui comprend l'historique des connaissances scientifiques sur le sujet de recherche abordé, la description de la population étudiée, les méthodes employées, une présentation des résultats assortie d'une discussion sur leur signification, ainsi qu'une liste de recommandations découlant de ces résultats.

8.3.2 Rédaction d'un article scientifique

S'il n'existe pas une méthode particulière pour rédiger un article scientifique, certaines règles générales sont cependant à respecter. Un article scientifique contient un titre et les sections suivantes : résumé, introduction, matériel (sujets) et méthodes, résultats, discussion et références.

Avant de se lancer dans la rédaction de l'article, il faut identifier le journal le plus approprié pour la publication des résultats de l'étude. Il faut ensuite passer en revue les instructions

fournies aux auteurs publiées par ce journal. Ces instructions doivent être suivies, tout écart menant probablement à un rejet de l'article. Il est intéressant de lire avec attention certains articles déjà publiés dans ce journal sur le même sujet, afin d'avoir une idée du style employé dans ce journal.

Titre

Le titre doit être concis et éveiller l'intérêt du lecteur pour l'article. Formuler le titre sous forme de question peut parfois s'avérer payant. S'il s'agit, par exemple, de l'association entre statut socio-économique et erreurs dans le traitement de la tuberculose, le titre de l'article pourrait être :

« La relation entre statut socio-économique et échec de traitements parmi les patients tuberculeux », mais il pourrait aussi être exprimé comme suit : « Le statut socio-économique est-il lié aux échecs de traitement de la tuberculose ? ».

Résumé

La plupart des journaux indiquent dans leurs instructions aux auteurs la manière dont le résumé doit être rédigé et le nombre de mots qu'il doit compter, instructions qu'il faut suivre à la lettre. Le résumé est souvent écrit après avoir terminé l'article. Il est important que le contenu du résumé et le texte de l'article concordent.

Introduction

On peut commencer l'introduction par une identification du thème général de l'article et de son importance. Il faut ensuite se concentrer de manière plus détaillée sur le sujet identifié. Afin de bien informer le lecteur, on passe brièvement en revue la documentation qui a déjà été publiée sur ce thème et on identifie les questions qui demeurent après ces publications.

Si, par exemple, on veut examiner dans quelle mesure les praticiens privés au Pakistan suivent les directives établies en matière de gestion de la tuberculose, on peut débiter l'introduction comme suit :

« Chaque année environ 8 millions de nouveaux cas de tuberculose sont dépistés dans le monde. Afin d'assurer un traitement et un suivi corrects de ces patients, des directives en matière de gestion de la tuberculose ont été publiées. Savoir dans quelle mesure ces directives sont suivies dans la pratique est une condition préalable à la mise en place de tout programme d'intervention visant à assurer leur respect. Dans trois pays, A, B et C, entre X et Y % des médecins connaissent ces directives. Or, aucune donnée de ce genre n'est disponible pour le Pakistan. »

Dans la suite de votre introduction, il faut exposer l'hypothèse et enfin les objectifs de l'étude. Il ne faut pas formuler plus de 2 ou 3 objectifs.

L'introduction occupe normalement de 1/2 de page à une page entière, avec double espace entre les lignes et une police de caractères de 12.

Matériaux et méthodes

Commencer par décrire le type d'étude et le mode de sélection de la population étudiée. S'il s'agit d'une étude cas-témoins, décrire d'où est extrait l'échantillon de cas et de témoins. Les taux de réponse et le taux éventuel de perdus de vue doivent être décrits aussi bien pour les cas que pour les témoins. Dans le cas d'une étude d'intervention, des données similaires seront présentées pour chaque groupe faisant l'objet de l'intervention. Il peut parfois s'avérer utile de présenter la conception de l'étude sous forme de figure.

Il faut définir le phénomène étudié, la variable dépendante et les déterminants, ou les variables indépendantes. Le mode de mesure de ces variables sera décrit. Cette description doit être suffisamment détaillée pour permettre à d'autres chercheurs d'évaluer ou de reproduire les tests ou expériences de cette étude. Si la méthode utilisée est déjà connue pour avoir été publiée, un bref descriptif suffit en faisant état des références bibliographiques qui permettent de retrouver la description. Si des médicaments sont administrés lors de l'étude, fournir le nom générique, le dosage et la voie d'administration.

Si un questionnaire a été utilisé, en fournir une brève description où figurera le nombre de questions et les thèmes abordés. Présenter ensuite la formulation employée pour les questions spécifiques à votre étude. S'il s'agit d'un questionnaire standard, il suffit de fournir la référence bibliographique permettant de retrouver sa formulation.

Le traitement statistique des données sera décrit. Fournir une description des méthodes statistiques employées pour chaque analyse. Si les tests ne sont pas très connus, il faut donner les références. Le mode d'estimation de la taille de l'échantillon sera précisé, cela est souvent formulé de manière standardisée. S'il s'agit, par exemple, d'examiner l'effet d'une intervention sur le taux d'échec dans le traitement de la tuberculose, on peut présenter le calcul de la puissance statistique de la manière suivante :

« Une réduction du taux d'échec au traitement de 10 à 5 % a été considéré comme cliniquement important. Sur la base d'une puissance statistique de 80 % et d'un seuil de signification de 5 %, 431 sujets sont nécessaires dans le groupe d'intervention comme dans le groupe témoin. Avec un taux de réponse escompté de 70 %, un total de 616 sujets a été retenu pour chacun des groupes. »

Tout travail impliquant des êtres humains doit bénéficier de l'approbation d'un comité d'évaluation éthique, en vertu de la Déclaration d'Helsinki. La confirmation qu'une telle approbation a bien été obtenue figurera dans la section : matériel et méthodes.

Résultats

Ne présenter que les résultats importants de l'étude, c'est à dire les résultats contribuant

à répondre aux questions de la recherche. En général, la plupart des résultats seront fournis sous forme de tableaux ou figures. Le texte doit servir à souligner les observations majeures ou les éléments les plus importants des figures et tableaux.

La section présentant les résultats doit débiter par une brève description de l'échantillon étudié. Décrire d'abord les relations entre la variable du phénomène étudié et les déterminants sur la base d'une analyse univariée. On peut ensuite décrire les relations en terme d'analyses multivariées. Ces dernières impliquent que les associations indépendantes pour chacun des déterminants du phénomène sont examinées.

Le texte présentant les résultats doit être concis, ne pas excéder 2 pages avec double interligne et une police de caractères de 12. Ne pas introduire plus de 6 à 8 figures et / ou tableaux. Le message principal est souvent plus aisé à présenter sous forme de figure que de tableau, le désavantage de la figure par rapport au tableau étant qu'elle comporte en général moins de détails.

Discussion

La discussion commence par un bref aperçu des principaux résultats de votre étude. Il faut ensuite discuter les méthodes employées, c'est-à-dire leurs forces et leurs limites par rapport à d'autres méthodes auxquelles vous auriez pu faire appel. Il faut aussi commenter les implications possibles du choix des méthodes retenues sur les résultats obtenus. Par exemple, si des patients tuberculeux ont été examinés, on peut discuter de la méthode de diagnostic de la tuberculose et la comparer à d'autres méthodes qu'il eût été possible d'utiliser.

Il faut discuter de la validité, externe comme interne, de l'étude. Discuter ensuite des principales conclusions de l'étude, expliquer les résultats contradictoires ou inattendus, comparer les conclusions à celles des études antérieures publiées sur le même sujet.

Pour éveiller l'intérêt de l'éditeur, il faut souligner les aspects nouveaux et importants de l'étude. Il peut s'avérer sage de discuter des implications des conclusions et établir une liste des thèmes possibles de futures recherches qui pourraient en découler. Cela est particulièrement important si vous avez déjà initié des recherches sur un des thèmes indiqués.

A la fin de la discussion, il faut exposer les conclusions de l'étude. Ces conclusions doivent répondre aux objectifs présentés à la fin de l'introduction.

Il n'est en général pas possible d'inclure dans la présentation des auteurs d'une recherche tous ceux qui ont participé. Il est d'usage de remercier ceux qui ne figurent dans la liste des auteurs, dans une section spéciale de « remerciements » venant après la section de discussion.

Références bibliographiques

Les références bibliographiques doivent être présentées selon les « instructions aux auteurs » fournies par le journal auquel sera soumis l'article. Faire bien attention à présenter les références exactement comme l'indiquent les instructions. Les références sont en général présentées et numérotées dans l'ordre de leur apparition dans le texte, la plupart des journaux préfèrent que la liste des références n'excède pas 30 à 40 documents.

Quand la rédaction de l'article est terminée, il est souvent utile de le faire lire à une personne étrangère à votre équipe de recherche afin d'en obtenir critiques et commentaires. Quand l'article est retourné par l'éditeur, il faut examiner avec soin les commentaires du comité de lecture et répondre de manière spécifique et précise à ces commentaires. Si l'article est refusé pour publication, il faut ré-écrire l'article, en tenant compte des critiques adressées par le comité de lecture, et le soumettre à un autre journal.

AUTRES QUESTIONS DANS LA RECHERCHE

Si les aspects techniques du type d'étude et de la conduite d'une recherche nous préoccupent souvent, il existe d'autres questions importantes à prendre en compte.

9.1 A qui appartiennent les résultats de la recherche ?

La recherche est une activité menée par un certain nombre d'acteurs travaillant ensemble : les chercheurs et leur équipe, les institutions qu'ils représentent, les bailleurs de fonds, les participants et leur communauté, ainsi que les organismes au sein desquels la recherche est menée.

9.1.1 Structurer les responsabilités

La recherche s'effectuant dans le cadre d'une collaboration, cela devrait idéalement se traduire par la création d'un « comité de pilotage » réunissant des représentants de toutes les parties impliquées. En pratique cependant, ce comité de pilotage est constitué des chercheurs et des bailleurs de fonds qui se rencontrent (ou communiquent) régulièrement afin d'élaborer les termes de référence, les conditions et le calendrier de la recherche. D'autres partenaires importants, tels les représentants de la communauté au sein de laquelle la recherche doit être menée et les organismes administratifs ou de tutelle responsables de la santé des populations, sont parfois impliqués, mais plus rarement.

Le comité de pilotage doit commencer à opérer dès le stade de la conception de la recherche et prendre une part active au processus de planification. Il doit également apporter son appui à la conduite de la recherche. Cela est vital pour s'assurer que les résultats de la recherche seront communiqués et que les recommandations de politique sanitaire générées par la recherche seront mises en œuvre.

9.1.2 Satisfaire les besoins identifiés

Dans le processus de conduite de la recherche, on doit prendre en considération la perception qu'ont les sujets étudiés (la communauté) des états de santé et déterminants sur lesquels porte l'enquête. On peut y parvenir en partie en intégrant des représentants de la communauté au sein du comité de pilotage. Cette exigence peut également requérir des rencontres publiques réunissant les membres de la communauté en vue d'aborder les questions qui préoccupent cette dernière, d'obtenir sa coopération et d'expliquer les buts et procédures de la recherche. La communauté peut en effet avoir à poser certaines questions qui n'ont pas été intégrées au protocole de recherche original mais qu'il est aisé d'aborder dans le contexte de l'étude. Les chercheurs pensent parfois que la communauté n'a rien à apporter à une entreprise essentiellement intellectuelle comme la recherche. Le grand nombre de chercheurs qui ont beaucoup appris de leur collaboration avec les communautés qu'ils étudiaient attestent que cette présomption est erronée.

9.1.3 S'assurer du suivi des résultats

Une planification soignée de la recherche, la mise sur pied d'un comité de pilotage et l'implication de la communauté facilitent grandement le suivi de la recherche.

Les chercheurs doivent garder en mémoire que si le but de la recherche est la création d'un savoir, l'objet de ce savoir est l'action en faveur de la santé. Pour mettre en place cette action, les résultats de la recherche assortis de recommandations claires doivent être communiqués à la communauté et aux responsables en son sein des services de santé en empruntant les filières appropriées (voir plus bas).

Parfois les enquêtes menées pour une étude font apparaître une maladie ou une information médicale jusque là inconnue et de grande importance pour la santé des participants. Dans ce cas, il faut mettre en place un plan de suivi bien défini pour gérer la situation sans jamais violer la confidentialité à laquelle chaque participant a droit.

9.2 Obtenir un soutien pour la recherche

Mme Brundtland, ancienne Présidente de la Commission Mondiale pour l'Environnement et le Développement, à l'heure actuelle Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé, a affirmé que « les pays en développement doivent mettre en place leurs propres bases de recherche. Ils sont les seuls à pouvoir établir le diagnostic et gérer le traitement. La communauté internationale doit les assister dans ce processus ».

9.2.1 Sources locales

Si l'on considère toutes les ressources (humaines comme matérielles) mises à contribution pour la recherche dans les pays à faibles revenus, la contribution des Etats eux-mêmes constitue incontestablement la part du lion.

Une recherche pertinente qui est également économiquement efficace voit presque toujours le jour au chevet du « patient » (ou du programme, dans le cas des activités de santé publique). Recherche et pratique doivent en effet toujours avancer main dans la main. C'est la raison pour laquelle la Commission sur la Recherche Sanitaire pour le Développement a proposé qu'une certaine portion (2 à 5 %) du budget de tout programme de santé publique soit réservé à la recherche (proposition acceptée par de nombreux bailleurs de fonds). Cela représente la source la plus importante de soutien à la recherche, car c'est la source la plus susceptible d'orienter les activités de recherche vers des domaines d'utilité pratique pour la communauté.

L'Etat constitue une seconde source de soutien financier au niveau local. Ce soutien est en général canalisé par les structures officielles telles les universités et les organismes gouvernementaux de recherche. Pour accéder à ce type de soutien, les chercheurs doivent en général collaborer avec de telles institutions ou organismes. Une telle collaboration représente, pour les cliniciens et les administrateurs de programmes, un moyen fructueux de mener une recherche. Au cas où un soutien financier est disponible aussi bien du côté du programme lui-même que du côté des fonds de recherche spéciaux, ces deux sources peuvent être conciliées pour déboucher sur une recherche hautement productive qui, pour être menée à bien, tire son hypothèse du terrain tout en exploitant une expertise de recherche comme l'épidémiologie ou les statistiques.

L'industrie pharmaceutique constitue une troisième source de soutien financier au niveau local. Si le thème de la recherche présente un intérêt particulier pour une entreprise, il est fort possible d'obtenir un soutien financier de cette dernière. Une part non négligeable de la recherche récente sur la distribution et les déterminants de l'asthme a été financée de cette manière dans les pays à faibles revenus.

Les agences gouvernementales pour le développement (par l'intermédiaire des ambassades) et non-gouvernementales, constituent une autre source de financement local. Les services développement des ambassades locales disposent fréquemment de fonds limités (mais souvent suffisants) pour soutenir l'action humanitaire et communautaire. Certaines organisations de service, tels le Lions Club ou le Rotary Club, peuvent également apporter leur appui à la recherche au niveau local. Si on peut développer de bonnes relations avec les responsables de tels organismes, et s'il s'avère que la recherche présente une certaine pertinence pour la situation dans le pays concerné, il est possible d'obtenir des fonds.

9.2.2 Sources internationales

Si les agences internationales apportant leur soutien à la recherche dans les pays à faibles revenus sont peu nombreuses, elles financent en revanche une quantité substantielle de cette recherche. Ces agences peuvent être multilatérales (au sein des systèmes des Nations Unies et de l'Union Européenne) ou bilatérales (accords de coopération entre pays industrialisés et pays à faibles revenus).

Agences multilatérales

Le système de Nations Unies est le plus actif en la matière. La plupart de l'aide à la recherche dans le domaine de la santé provenant des Nations Unies est fournie par l'intermédiaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dont le budget a fortement augmenté durant les années 1980 pour atteindre annuellement plus de 50 millions de dollars. La plus grande partie de ce budget (plus des deux tiers) est dépensée au titre de la prévention et de la maîtrise des maladies. Il est principalement administré par deux des agences de l'OMS, le Programme de Reproduction Humaine et Le Programme de Recherche sur les Maladies Tropicales. Ce dernier a investi des sommes très importantes dans la recherche sur le paludisme, la schistosomiase, la filariose, la trypanosomiase, la leishmaniose et la lèpre. Il est intéressant de constater que bien que les maladies respiratoires représentent la cause la plus fréquente de décès parmi les jeunes enfants et les jeunes adultes, une somme relativement modeste a été réservée à la recherche dans ce domaine. Par ailleurs, les priorités de l'OMS comprennent aujourd'hui la prévention et la maîtrise du tabagisme, ce qui peut s'avérer fructueux pour l'obtention de fonds pour la recherche dans ce domaine dans un avenir proche.

L'Union Européenne dispose d'un très gros budget pour la recherche sur la santé et abrite des structures spécifiques destinées à promouvoir la collaboration avec les pays à faibles revenus en matière de recherche. Cette recherche doit cependant presque invariablement prendre la forme d'une collaboration internationale et requiert en général la collaboration de plusieurs centres de recherche européens pour être susceptible d'être financée.

Agences bilatérales

Dans le passé, il n'existait que deux agences spécifiquement mandatées pour fournir un soutien financier à la recherche dans les pays à faibles revenus. Il s'agissait de la SAREC, une agence gouvernementale suédoise (qui travaille maintenant conjointement avec l'Union Européenne) et de l'IDRC, agence gouvernementale canadienne dont le mandat spécifique est la recherche sur le développement. Cette dernière a dans le passé apporté son appui à un grand nombre de projets de recherche sur la santé, mais la recherche spécifiquement dirigée vers la santé n'est plus depuis quelques temps le seul domaine d'exercice de ce soutien. L'accent est plutôt mis sur les services de santé et la recherche sur les systèmes.

D'autres agences bilatérales de coopération financent elles aussi la recherche (France), sans que ce soit leur mandat spécifique; la Japan International Co-operation Agency finance un certain nombre de projets en collaboration avec les citoyens japonais dans divers pays à faibles revenus; d'autres agences (Etats-Unis, Royaume-Uni) canalisent souvent leur appui par l'intermédiaire des institutions nationales de recherche de leurs pays respectifs.

Fondations

Un certain nombre de fondations internationales appuient la recherche, principalement en maladies infectieuses et tropicales (un tiers), épidémiologie, gestion et politiques de la santé (un tiers). Les principaux bailleurs de fonds pour la recherche dans le domaine de la santé dans les pays à faibles revenus sont:

- La Fondation Aga Khan, Suisse (gestion des soins de santé primaire),
- Carnegie Corporation, Etats-Unis (développement des ressources humaines),
- Edna McConnell Clark Foundation, Etats-Unis (recherche sur la maladies tropicales),
- Ford Foundation, Etats-Unis (santé reproductive),
- MacArthur Foundation, Etats-Unis (maladies tropicales, santé des femmes),
- Pew Charitable Trusts, Etats-Unis (gestion et politiques de la santé),
- Rockefeller Foundation, Etats-Unis (population, maladies négligées),
- Sasakawa Memorial Health Foundation, Japon (lèpre),
- Wellcome Trust, Royaume-Uni (recherche médicale et vétérinaire).

9.3 L'éthique dans la recherche

L'éthique dans la recherche médicale, et particulièrement celle menée dans les pays à faibles revenus, a fait l'objet de débats passionnés ces dernières années. Les questions soulevées ont été reprises dans la « Déclaration d'Helsinki »⁽⁸⁾. Le Conseil des Organisations Internationales de Sciences Médicales s'est attaché à répondre aux questions touchant spécifiquement la recherche dans les pays à faibles revenus, dans une publication de 1982⁽⁹⁾.

9.3.1 Principes de base

Recherche biomédicale impliquant des sujets humains

Les principes de base régissant la recherche biomédicale impliquant des sujets humains sont les suivants :

(8) Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki Finland in 1964 and revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo Japan in 1975.

(9) Council for International Organizations of Medical Sciences. *Human experimentation and medical ethics*. Geneva: Bankowski Z, Howard-Jones N, ed. 1982, pp. 505.

Aspects techniques

- la recherche doit se conformer aux principes scientifiques établis et se baser sur l'expérimentation en laboratoire et sur des animaux ainsi que sur les connaissances approfondies figurant dans la littérature scientifique;
- les procédures de recherche doivent être exhaustivement décrites dans un protocole et évaluées par un comité d'éthique de la recherche indépendant;
- les personnes menant la recherche doivent être scientifiquement qualifiées et supervisées par un agent médical compétent.

Responsabilité

- la responsabilité du bien-être des participants doit toujours être assumée par l'agent médicalement qualifié;
- l'importance des objectifs de la recherche doit être proportionnelle à tout risque inhérent associé aux procédures de la recherche;
- une section du projet de recherche doit clairement préciser les risques prévisibles en relation avec les effets bénéfiques prévus de la recherche sur les sujets comme sur la société;
- les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science et de la société;
- l'intégrité du sujet (y compris sa vie privée) doit être assurée;
- la recherche ne peut être menée que si ses risques sont prévisibles et que ses effets bénéfiques ont des chances d'être supérieurs aux risques potentiels.

Crédibilité

- l'exactitude et l'absence de biais dans le compte-rendu des résultats doivent être garanties;
- les chercheurs doivent toujours faire exhaustivement état de tout conflit potentiel d'intérêts;
- les recherches ne respectant pas les principes de base devraient être interdites de publication.

Communication et consentement

- les sujets doivent être informés correctement et pleinement des objectifs, méthodes, effets bénéfiques et risques de la recherche;
- les sujets doivent être informés de leur liberté de refuser de participer à – et de se retirer de – la recherche à tout moment et sans préjudice;
- le sujet doit donner son consentement à sa participation avant le début de la recherche, et sur la base d'une information complète sur elle;
- le consentement du sujet doit être accordé librement et à une personne dont il n'est aucunement dépendant;

- le consentement du sujet doit être donné par l'intermédiaire d'un tuteur légal là où une incapacité légale empêche le sujet de l'accorder lui-même.

Procédures du protocole

- le protocole de recherche doit toujours contenir une discussion des considérations éthiques et faire état de son respect des principes de la Déclaration d'Helsinki.

Recherche clinique (recherche combinée avec des soins médicaux)

Principes additionnels appliqués à la recherche clinique.

- les nouveaux outils de diagnostic ou de traitement doivent être maniés par un médecin s'ils offrent un espoir de sauver la vie, ré-établir la santé ou alléger la souffrance;
- les effets bénéfiques, les risques et les désagréments des nouveaux outils doivent être comparés à ceux des méthodes courantes;
- tous les participants doivent recevoir l'assurance d'un accès aux meilleures méthodes de diagnostic et de traitement;
- le refus de participer ne doit pas faire obstacle à la fourniture de soins de qualité;
- dans le cas où le consentement du sujet n'est pas requis, les raisons doivent en être explicitement donnés et un justificatif en être présenté;
- la recherche doit être porteuse d'un mieux pour le patient / la communauté en matière de diagnostic ou de traitement.

Recherche biomédicale non clinique (n'impliquant pas de soins)

- le médecin responsable doit rester un protecteur de la vie et de la santé des participants à la recherche;
- la recherche doit être immédiatement interrompue si elle a causé un préjudice ou est perçue comme un risque de préjudice infligé à un participant.

9.3.2 Principes intéressant la recherche parrainée dans les pays à faibles revenus

Toute recherche biomédicale, où qu'elle soit menée et quels que soient ses commanditaires, doit respecter les principes exposés ci-dessus. Cependant, certaines recherches menées dans des pays à faibles revenus et parrainées de l'extérieur, souvent par des bailleurs de fonds des pays industrialisés, impliquent des considérations éthiques supplémentaires qui touchent aux problèmes particuliers suivants :

- l'étude peut servir des intérêts extérieurs plutôt que les intérêts locaux;
- les connaissances des collaborateurs externes peuvent souffrir de lacunes en matière de mœurs, coutumes et systèmes légaux locaux;

- une absence d'implication à long terme envers les sujets et leur communauté peut engendrer des désillusions localement;
- le versement de compensations pour préjudice peut être compromis par manque de responsabilités financières.

Ces questions entraînent des obligations explicites envers le pays hôte et sa communauté scientifique à travers la recherche, qui doit être fondée sur les priorités locales, obligations qui peuvent prendre la forme de services fournis à la communauté ou de formation offerte aux scientifiques et praticiens locaux. Certains mécanismes doivent être mis en place pour permettre de respecter les mœurs, coutumes et systèmes légaux locaux, et garantir des compensations pour les préjudices infligés par la recherche. Les difficultés prévisibles et les mesures prévues pour y remédier doivent être clairement formulées dans le protocole de recherche.

Les divers intérêts impliqués dans une recherche en collaboration, et en particulier dans une recherche parrainée dans les pays à faibles revenus, doivent être explicitement reconnus et discutés. Les chercheurs et les autorités des pays à faibles revenus ne doivent pas accepter les projets de recherche qui ne présentent pas d'effets bénéfiques clairs et bien définis pour les sujets, les chercheurs locaux et / ou la communauté locale. Le protocole de telles recherches doit spécifier clairement les intérêts de chacun des partenaires du projet de collaboration et évaluer les « risques » et « bénéfiques » de la collaboration elle-même.

Procédures d'évaluation éthique

- toute recherche doit être approuvée par une évaluation scientifique (technique) aussi bien qu'éthique;
- les principes éthiques à respecter dans une telle recherche doivent être conformes à ceux de la « Déclaration d'Helsinki Révisée » (exposée plus haut);
- une évaluation éthique indépendante doit être effectuée au sein de la communauté où est menée la recherche;
- les normes régissant cette évaluation éthique doivent être au moins aussi rigoureuses que celles des évaluations effectuées dans les communautés d'où vient chacun des chercheurs.

Consentement en connaissance de cause

- il faut prêter attention à toute indication portant à croire que les participants ne sont pas en mesure de comprendre les informations concernant les objectifs, les risques et les effets bénéfiques de la recherche, ni de donner leur consentement. Dans de tels cas, des mécanismes explicites acceptables par le comité local d'éthique doivent être proposés pour remédier au problème;

- le consentement des chefs des communautés doit être obtenu pour la recherche proposée, surtout si les membres de la communauté concernée par la recherche souffre d'une grande pauvreté ou d'un important taux d'illettrisme ;
- même là où les chefs de communauté ont accordé leur consentement à un protocole de recherche, les sujets doivent avoir le droit de se retirer de l'enquête sans préjudice.

Responsabilité légale

- les participants à une recherche souffrant d'un préjudice en raison de leur participation à cette recherche doivent avoir droit à des compensations ;
- ni le participant ni un tuteur ne peuvent renoncer au droit à des compensations pour préjudice dû à une recherche ;
- la mise en place d'un mécanisme de compensation est de la responsabilité du bailleur de fonds, qu'il s'agisse d'une institution, d'un organisme ou d'une personne ;
- on peut garantir un mécanisme de compensation par un système d'assurance.

9.3.3 Structures appropriées pour l'évaluation éthique

La première exigence à laquelle doivent se plier les chercheurs avant de soumettre un protocole de recherche à l'approbation d'une équipe d'évaluation éthique est de s'assurer que le contenu technique (scientifique) du protocole est d'un niveau acceptable (en général par des évaluateurs indépendants reconnus).

Une évaluation éthique est essentielle pour toute recherche biomédicale menée sur des sujets humains. C'est en général un Comité d'Evaluation Ethique qui s'en charge. Le rôle de ce comité est de se convaincre que les interventions proposées présentent un niveau de sécurité acceptable pour des sujets humains, et de s'assurer que toutes les autres considérations éthiques (exposées plus haut) ont été prises en compte de manière satisfaisante. Un Comité d'Evaluation Ethique doit compter, parmi ses membres, divers professionnels jouissant des compétences pertinentes ainsi que des personnes de la communauté représentant les valeurs culturelles et morales de la communauté. Les membres d'une équipe d'évaluation doivent, avant que ne soit menée l'évaluation éthique, déclarer sur l'honneur qu'en ce qui les concerne il n'y a de conflits d'intérêts ni avec les individus soumettant le protocole de recherche, ni avec le thème de la recherche.

Lorsque les dispositions d'évaluation éthique existent, il faut s'y plier. S'il n'y a aucune procédure locale établie, il appartient aux chercheurs de s'assurer que les mécanismes appropriés sont mis en place et que les exigences d'une évaluation éthique sont respectées. Aucune recherche ne doit être démarrée avant une évaluation et une approbation en matière d'éthique.

Une évaluation éthique doit se baser sur les matériaux soumis par les chercheurs, ce qui comprend le protocole de recherche lui-même et, en général, un formulaire spécialement conçu pour aborder les questions d'éthique. Les chercheurs doivent fournir :

Globalement

- un exposé clair des objectifs ;
- un résumé de l'état actuel des connaissances ;
- une justification de la conduite de la recherche.

Aspects techniques

- une présentation claire des qualifications des chercheurs ;
- une description de toutes les interventions prévues, y compris dosages des médicaments, durée de l'intervention et risques potentiels connus pour les participants ;
- un plan statistique comprenant le nombre de sujets à recruter.

Participation du sujet

- les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ;
- les moyens employés pour obtenir le consentement des sujets en connaissance de cause.

Les résultats d'une recherche qui ne respecte pas explicitement les critères d'évaluation éthique doivent être interdits de publication dans les journaux scientifiques.

Conception et réalisation :
Les Editions de l'Aulne
Paris