

La démarche méthodologique et l'exploitation des données en recherche biomédicale

Eric Rozet
22 octobre 2009

Définitions

- **Méthodologie:** « l'étude des méthodes de recherche et d'analyse propres à une science, à une discipline »
- **Méthode:** « manière de conduire sa pensée, d'établir ou de **démontrer une vérité** suivant certains principes et avec un certain ordre»

Définitions

- **Henri Poincaré:**
 - La méthode:
« l'art de choisir ce qu'il faut observer ou expérimenter »

Questions

- l'objet d'étude en sciences biomédicales est complexe
 - Quel sens donner à «démonstration» ?
 - Comment « choisir ce qui va être observer ou expérimenter » ?



Questions

- Quel statut de la connaissance biomédical:
 - Connaissances opératoires:
 - les bains chauds calment (un peu) les crises de colique néphrétique
 - Connaissances théoriques & théories
 - Complexité ?

Exemple

- La fluoxétine, chez des patients déprimés, entraîne une réponse thérapeutique chez 65% des sujets, le placebo un taux de réponse de seulement 50%
 - Fluoxétine: inhibiteur de la recapture de la serotonine
- Théorie:

les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se situent essentiellement dans le tronc cérébral (noyau du raphé), avec des projections axonales au niveau du cortex frontal (régulation de l'humeur), des ganglions de la base (agitation), des aires limbiques (anxiété), de l'hypothalamus (modification de l'appétit) et des centres du sommeil du tronc cérébral (insomnie).
- Quel superbe modèle explicatif du syndrome dépressif !

Exemple

- Quid du taux de réponse de 50% du placebo ?
 - A quoi est-il dû ?
 - Trouver des techniques de prise en charge permettant de renforcer cet effet et de le stabiliser dans le temps ?
- Mais pas de théorie pour «expliquer» l'effet du placebo !
 - Nuisance expérimentale ?
- Statut de la connaissance peu influencer
 - le choix des variables étudiées
 - influencer la méthodologie

Questions

Notion de causalité :

- Faut-il déterminer la cause d'un effet ?

« La connaissance « causale » est avant tout une connaissance de nature métaphysique »

Auguste Comte

Démonstration et niveau de preuve

- **Théorie à mettre à l'épreuve**
 - ➔ construire une expérience pour en apporter la preuve.
- **Qu'est ce qu'une preuve ?**
 - Démonstration
 - Raisonnement
 - Syllogisme
 - Dédution
 - Induction
 - Abduction
 - Analogie...

Démonstration et niveau de preuve

- **Simpliste? :**
 - « *Une proposition est dite prouvée si, ayant été établie par une méthode reconnue, elle fait l'objet d'une croyance* »

Fernando Gil.

Qu'est-ce qu'une « méthode reconnue » ?

Démonstration et niveau de preuve

Approche poppérienne:

- La méthode scientifique repose sur la formulation d'hypothèses réfutables par des expériences reproductibles.
- Preuve:
 - une méthode expérimentale de qualité,
 - une adhésion aux conclusions des investigateurs.

Est subjective !

Démonstration et niveau de preuve

- Les expériences réalisées dans le domaine biomédical sont **aléatoires**

- **Solutions**
 - un tirage au sort : l'aléa revêt alors un caractère probabiliste.
 - modélisation mathématique
 - tests statistiques
 - intervalles de confiance
 - p-valeur
 - ...
- **Interprétation des résultats est ainsi facilitée ?!**

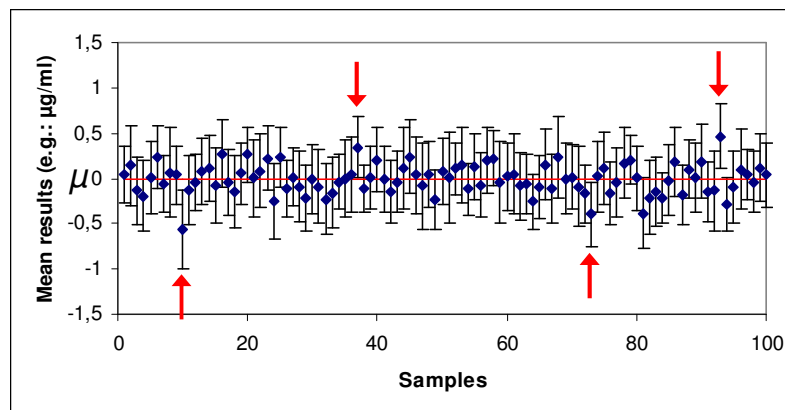
- Définition de p-valeur:**
- 1: la probabilité, en supposant H_0 vraie, d'observer un résultat plus défavorable à cette hypothèse que celui obtenu
 - 2: La probabilité que la différence observée est due au **hasard**
- **Quel seuil max pour la p-valeur (le niveau α)?**
 - 1%, 5%, 10%, 20%, ...
 - Justification \gg habitude

Facile ?

Définition de l'intervalle de confiance:

- Intervalle dans lequel on a de bonnes raisons de croire que la vraie valeur s'y trouve avec un niveau de confiance défini
- Attention la vraie valeur (ex. de la moyenne) est soit dans l'intervalle calculé soit en dehors:

Intervalle de confiance de la moyenne



Confidence intervals of the mean of 100 samples of 30 results build with a significance level =0.05, from a normal population of mean=0 and standard deviation=1.

Prise en compte de l'aléatoire

- **Problème: pas toujours tirage aléatoire**
 - Augmentation de la complexité
 - Modélisation plus complexe
 - Modèles multivariés
 - Modèles linéaire mixte
 - Modèles non linéaire mixte
 - Modèles avec variables latentes
 - ...
- **Discussion encore plus approfondie des limites de l'étude.**

Choisir ce qu'il faut observer

« l'art de choisir ce qu'il faut observer ».

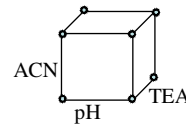
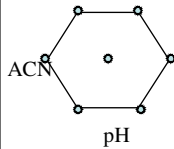
- **Questions centrales :**
 - quelles variables mesurer ?
 - chez qui ?
 - comment ?
 - dans quelles circonstances ?



Choisir ce qu'il faut observer

- Définir des critères d'inclusion et d'exclusion
- Variables qualitatives (ou catégorielles) et variables quantitatives (ou continues).
- Faire varier les variables une à la fois **OU** toutes en même temps

→ Planification expérimentale



Choisir ce qu'il faut observer

- Aveugle ou double aveugle
 - Biais des enquêtes:
 - interroger les patients sur leur consommation d'alcool est susceptible de leur faire prendre conscience d'un éventuel abus, et donc d'induire une modification de leur comportement.
 - Comment démêler alors l'effet de chacun des nombreux facteurs en jeu ?
 - Modélisation
 - Echantillonnage
 - Statistique
- estimation des risques pris par l'expérimentateur pour sa conclusion

Synthèse

- **Les théories sont utiles**
 - facilitent le choix des hypothèses à tester
 - celui des variables à mesurer,
 - améliorent l'interprétation des résultats de l'expérience.
- **Mais:**
 - Risque de ne plus pouvoir penser en dehors de leur cadre
- **La cause est inaccessible à la science :**
 - En pratique, se limiter à la recherche de variables d'amont sur lesquelles une action peut être entreprise
- **Pour établir et démontrer ces connaissances biomédicales,**
 - recourir à la méthode scientifique:
 - Formulant des hypothèses réfutables
 - par des expériences reproductibles,
 - +
 - Une **croissance** dans les résultats obtenus.

Constats

- **Pour un même schéma expérimental, le niveau de croissance et donc le niveau de preuve des résultats sont dépendants:**
 - du type de mesure réalisée (mesure triviale ou de haute technicité),
 - de la discipline biomédicale
 - du caractère médiatique ou non de la recherche
 - d'enjeux de pouvoir.
- Cf. les fraudes scientifiques
- **La reproductibilité des expériences médicales est problématique car aléatoires**
 - nombre considérable de variables en jeu
 - la plupart de ces variables sont inconnues ou impossibles à maîtriser.
- **Donner un caractère probabiliste à cet aléa**
 - Statistique
 - inférences avec une marge d'erreur connue.



Constats

- Il n'existe que des vérités **provisoires** (lieu et temps)

Les preuves que l'on obtient de l'expérience n'assurent pas la véracité de nos suppositions ou hypothèses: elles réfutent seulement provisoirement leur fausseté

Autres points de réflexion

- Surveiller la légitimité des interventions expérimentales
 - Exemples:
 - *Monitoring*
 - *Pharmacovigilance.*
- Principe d'analogie entre animaux:
 - Homo sapiens vs autres animaux
- Ethique
- Multidisciplinarité

Vous avez dit subjectivité ?

- Bayes & Laplace:

Mesure de la **plausibilité** d'évènements sur base des données et d'a priori plus ou moins informatifs (et donc subjectifs)

><

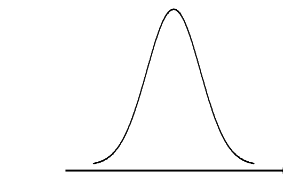
- Fréquentistes (statistique « habituelle »)

Vous avez dit subjectivité ?

- Bayes & Laplace:

I	CONC	I	CONC
1	19.9303
2	19.9387	991	19.6807
3	19.7437	992	19.8453
4	19.7269	993	19.9595
5	20.1299	994	19.8352
6	20.1273	995	20.1047
7	20.0870	996	19.9114
8	19.8654	997	20.2497
9	19.8509	998	20.1222
10	20.0752	999	20.1053
...	...	1000	19.9622

+ A priori



Toutes les moyennes plausibles

- Fréquentistes (statistique « habituelle »)

La moyenne théorique

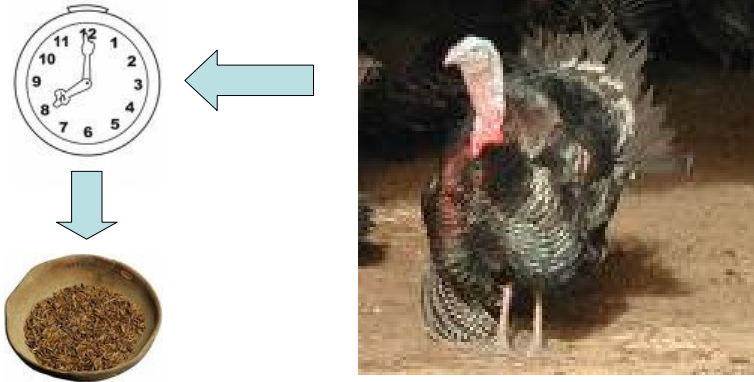
$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$



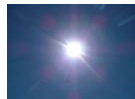
I	CONC	I	CONC
1	19.9303
2	19.9387	991	19.6807
3	19.7437	992	19.8453
4	19.7269	993	19.9595
5	20.1299	994	19.8352
6	20.1273	995	20.1047
7	20.0870	996	19.9114
8	19.8654	997	20.2497
9	19.8509	998	20.1222
10	20.0752	999	20.1053
...	...	1000	19.9622

La dinde de Russell

- Arrivée de la dinde de Russell le 18 janvier 2008 à la ferme:



La dinde de Russell



Lundi

...



Mercredi

...



Vendredi ...



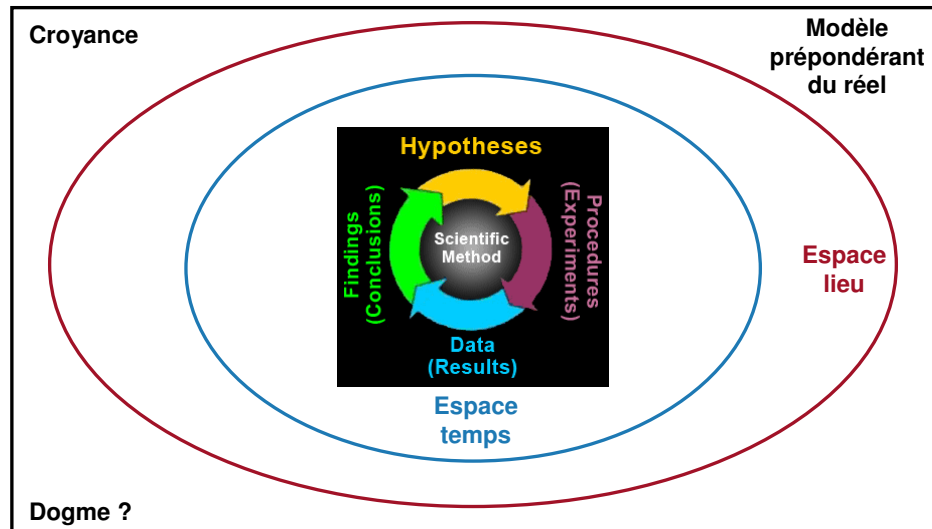
La dinde de Russell

- La dinde de Russell...
le jour de Noël:



- Ou la limite de l'induction

Merci pour votre attention



Norvège :

Après "l'affaire Hwang Woo-Suk", un nouveau cas de fraude vient d'être signalé. Jon Subdø, médecin et chercheur norvégien, a fabriqué de toutes pièces les données épidémiologiques (en inventant des centaines de patients) d'une étude sur le cancer de la bouche, dont les résultats avaient été publiés en octobre 2005 dans la revue médicale "The Lancet". Cette étude établissait un lien entre la prise de médicaments anti-inflammatoires et le cancer de la bouche.

Source : AFP, 24 janvier 2006