

## LCA: Etudes épidémiologiques

Plan		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes de cohorte</li> <li>- Etudes cas-témoins</li> <li>- Biais</li> <li>- Interprétation</li> <li>- Niveau de preuve</li> </ul>		
Objectifs CNCI		
- cf liste des <a href="#">objectifs en LCA</a> du CNCI		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / PMZ
- Grades <a href="#">ANAES 00</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte: prospectif / sélection sur F</li> <li>- Calcul du RR = <math>i(F+) / i(F-) / IC95</math></li> <li>- Cas-T: rétrospectif / sélection sur M</li> <li>- Calcul de l'OR = <math>(a/c) / (b/d) / IC95</math></li> <li>- Sélection / classement / confusion</li> <li>- Appariement / stratification: a priori</li> <li>- Analyse multivariée / ajustement</li> <li>- Fluctuation d'échantillonnage</li> <li>- Biais des comparaisons multiples</li> <li>- Critères de causalité de Bradford-Hill</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérifier: IC ne comprend pas 1</li> <li>- Association mais pas causalité</li> </ul>

### - Généralités

#### Classification des études épidémiologiques

- **Epidémiologie interventionnelle (expérimentale)**
  - = toute enquête où l'attribution de l'exposition est contrôlée par l'investigateur
  - **Essais semi-expérimentaux**: évaluation d'un programme de prévention (PP°)
    - Etudes « avant / après » = comparaison du même groupe avant et après le PP°
    - Etudes « ici / ailleurs » = comparaison de 2 groupes ayant suivi ou pas le PP°
- **Epidémiologie observationnelle (+++)**
  - = toute enquête où l'exposition au facteur étudié ne dépend pas de l'investigateur
  - !! Remarque: permettent d'établir un lien statistique **mais** pas causal (**PMZ**)
  - **Enquêtes descriptives**
    - Objectif = description de l'état de santé d'une population donnée
    - **Etudes transversales descriptives**: calcul de la **prévalence** (hors exposition)
    - **Etudes de cohorte descriptives**: calcul de l'**incidence** et mortalité
  - **Enquêtes analytiques**
    - Objectif = étudier le lien entre une maladie et une exposition à un facteur



Avertissement : L'usage de cette fiche est strictement personnel. Toute diffusion est donc interdite, sur support papier ou électronique. En cas de manquement, prepECN se réserve le droit d'annuler votre abonnement sans contrepartie et d'engager des poursuites conformément aux articles L-429-4 et 315-5 du Code de la Propriété Intellectuelle.

- **Etudes de cohorte**: calcul d'un risque relatif (**RR**)
- **Etudes cas-témoin**: calcul d'un odds ratio (**OR**)

Choix du type d'étude +++

		Etudes de cohorte	Etudes cas-témoins
Critères de choix	contexte	facteur unique maladies multiples	maladie unique facteurs multiples
	maladie	<b>fréquente</b>	<b>rare</b>
	exposition	<b>rare</b>	<b>fréquente</b>
	biais	perdus de vue	mémorisation et sélection
	durée / coût	long / coût élevé	courte / coût moindre
	niveau de preuve	Niveau 2 (grade B)	Niveau 3 (grade C)
Protocole	groupes	exposés vs. non-exposés	cas vs. témoins
	critère de sélection	<b>exposition</b>	<b>maladie</b>
	chronologie	<b>prospectif</b>	<b>rétrospectif</b>
	comparaison	incidence de la maladie	côtes d'exposition au facteur
	résultat	risque relatif	odds ratio

- En pratique, avantages/inconvénients
  - **Etudes cas-témoins**
    - **avantages**: maladie rare / plusieurs facteurs étudiés / durée courte / coût faible
    - **inconvénients**: biais de sélection et mémorisation / niveau de preuve faible (3-C)
  - **Etudes de cohorte**
    - **avantages**: exposition rare / plusieurs maladies étudiées / niveau de preuve élevé / estime l'incidence
    - **inconvénient**: biais d'attrition (perdus de vue) / durée longue / coût élevé

- Etudes de cohorte

Principes généraux (cf item 72)

- Objectif: !! distinguer au sein des études de cohorte
  - **cohorte descriptive**: déterminer l'incidence d'une maladie sans étude de causalité
  - **cohorte analytique**: rechercher un lien entre la survenue d'une maladie (M) et l'exposition à un facteur (F) = étude exposés-non exposés
- Réalisation
  - Sélection des groupes en fonction de l'exposition / tous sont sains au début +++

- Suivi et comparaison de l'**incidence** de la maladie (ou évènement) entre les groupes
- Remarque: l'inclusion des sujets dans les groupes peut:
  - se faire au début du suivi = cohorte concurrente (« prospective »)
  - être reconstitué a posteriori = cohorte historique (« rétrospective »)
- Mais dans tous les cas: l'analyse est faite dans un sens **prospectif** +++

• Résultat

- Dresser le tableau de contingence

	M+	M-
exposés	a	b
non-exposés	c	d

- Déterminer le risque relatif (RR) = rapport des incidences

- $RR = i(F+) / i(F-) = p (M+/F+) / p (M+/F-)$
- **RR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]**

• Interprétation

- Si RR = 1: Pas de relation démontrée (mais ne l'élimine pas !)
- Si RR > 1: F = F. de risque (un RR de 1.2 = risque x 1.2 = augmentation de 20%)
- Si RR < 1: F = F protecteur: (un RR de 0.6 = risque x 0.6 = réduction de 40%)

• Remarque: en pratique: cohorte = échantillon et non population entière

- → faire intervalle de confiance (IC) de RR à 95% (RR incluant 95% de la pop)
- le RR ne sera significatif que si  $|RR| > [IC]$  et que l'IC ne comprend pas 1 (PMZ)

Principes de lecture critique

- Toujours formuler le critère de jugement principal
  - !! Souvent peu explicite dans les études épidémiologiques (cf multiples analyses..)
  - En gros, regarder les tables de résultat uni/multivariée: prendre le critère commun
- Vérifier la présence de la table 1
  - Toujours contrôler la comparabilité des inclus et non inclus de la cohorte

Remarque sur les études pronostiques

- Ce sont des études de cohorte ou les « exposés » sont ceux ayant reçu l'intervention
- Et où l'évènement est la survenue de la maladie / du décès / des complications..

- Etudes cas-témoins

Principes généraux (cf item 72)

- Objectif
  - Rechercher un lien entre le fait d'avoir une maladie (M) et l'exposition à un facteur (F)
- Réalisation
  - Sélection des groupes en fonction de la maladie: cas (M+) et témoins (M-)
  - Pas de suivi: recherche rétrospective de l'exposition au facteur pour chacun
  - Comparaison de la **fréquence d'exposition** entre les deux groupes

• Résultat

- Dresser le tableau de contingence

	cas	témoins
--	-----	---------

F+	a	b
F-	c	d

- Déterminer l'odds ratio (OR) = rapport des côtes d'exposition
  - OR = côte (cas) / côte (témoins)
  - **OR = [a/c] / [b/d]** (= ad/bc: rapport des diagonales)
- Interprétation
  - Si OR = 1: Les sujets M (cas) n'ont pas été plus exposés au facteur que les témoins
  - Si OR > 1: Les sujets M (cas) ont été plus exposés au facteur: F = facteur de risque
  - Si OR < 1: Les sujets sains (témoins) ont été plus exposés: F = facteur protecteur
- Remarques
  - Toujours analyser l'OR par rapport à l'IC à 95% pour la significativité (PMZ)
  - On peut interpréter l'OR comme un RR si la prévalence de la maladie est **faible**
  - !! Attention aux études de survie: un OR < 1 signifie que c'est un facteur de mortalité
  - Etude cas-témoin dite « nichée » dans une cohorte si on a tiré les cas de la cohorte
  - Intérêt d'un appariement déséquilibré « 1 cas pour ntémoins »
    - Augmente la puissance de l'étude +++ (!! toujours dès que # sujets ↑)
    - Diminue les fluctuations d'échantillonnage (représentativité)

### Principes de lecture critique

- Les principales sources de biais dans les études cas-témoins sont:
  - La définition des cas
    - Critères diagnostiques doivent être **détaillés** et validés (référence) +++
    - On préférera des critères **objectifs** (tests biologiques) à un jugement clinique
  - Le choix des témoins
    - Idéalement cas et témoins ne diffèrent que par la maladie
    - En pratique il faut minimiser les facteurs de confusion +++
    - → **appariement** au départ / ajustement sur l'analyse
  - Le mode de recueil des données
    - Doit être décrit précisément dans le texte +++
    - !! Si données déclaratives: biais de mémorisation / d'auto-sélection

### - Biais

#### De façon générale,

- Un biais est une erreur **systematique** dans la façon de sélectionner, classer ou analyser
- Il s'oppose aux erreurs aléatoires = fluctuations d'échantillonnage (qui ↓ si la population ↑)
- Pour chaque biais, NPO de préciser s'il est **différentiel** ou non = que dans un seul groupe

#### Biais de sélection

- Définition
  - Biais liés à la façon de choisir et/ou de suivre l'échantillon
  - Conséquence = **non-représentativité** de l'échantillon // population générale
  - → extrapolation impossible et donc validité externe diminuée
- Exemples
  - biais de recrutement
    - si probabilité d'inclusion dans l'étude est liée au facteur étudié

- Ex: sujets témoins travailleurs (car forcément en meilleure santé que les cas)
- **biais d'auto-sélection**
  - si décision d'inclusion due à la décision du patient
  - Ex: recrutement par volontariat (non représentatifs de la population générale)
- **biais de survie sélective (= biais des cas prévalents)**
  - si inclusion des cas déjà connus (et donc en vie) avec les patients incidents
  - les cas prévalents sont forcément moins graves et donc biaisent la population
  - Ex: sélection de cancers du poumon parmi des patients suivis depuis déjà 1an..
- **biais de Berkson**
  - lié au fait que les témoins soient aussi des patients hospitalisés
  - Ex: témoin hospitalisé pour BPCO avec cas de cancer de vessie: tabac = biais
- **biais des « perdus de vue »**
  - sujets inclus dans cohorte puis non retrouvés à la fin
  - Toujours vérifier nombre de sujets inclus // sujets analysés (ITT)
- **Moyens de contrôle**
  - **Randomisation** pour la constitution des groupes
  - Choix des témoins par **appariement** (cas-témoins +++)
  - Définition stricte des critères d'inclusion et d'exclusion

### Biais de classement (= biais de mesure)

- **Définition**
  - Biais liés à la façon de mesurer le facteur étudié ou la maladie
  - Surviennent au moment de recueillir les données
  - Remarque: Biais de classement = de mesure = d'évaluation
- **Exemples**
  - **Biais de subjectivité de l'enquêteur** = réponses suggérées ou interprétées
    - Ex: connaissance du statut du malade par l'enquêteur (!! ≠ clinicien)
  - **Biais de mémorisation**
    - Systématique lorsque le mode de recueil est **déclaratif** (interrogatoire)
    - Ex: un cas se souvient toujours mieux du facteur de risque que le témoin
  - **Biais de jugement**
    - Ex: classer un cas dans groupe exposé parce qu'on sait qu'il est malade
  - **Biais liés au mode d'évaluation**
    - Ex: dossiers médicaux incomplets dans une cohorte historique
- **Moyens de contrôle**
  - Recueil par questionnaires **standardisés** et validés
  - Enquêteurs en **aveugle** / formation des enquêteurs
  - Etude de variabilité inter-enquêteurs

### Biais de confusion

- **Définition**
  - Dû à une variable liée à la fois au facteur et à la maladie (= facteur de confusion)
- **Exemple: lien entre la caféine et le cancer du poumon ?**
  - Sachant qu'on prend le café en même temps qu'on fume une cigarette...
  - → association statistique retrouvée bien que absurde = facteur de confusion

- Moyens de contrôle

- **Appariement**: faire correspondre à chaque cas un témoin avec les mêmes facteurs
- **Stratification**: subdiviser la population de chaque groupe selon les facteurs
- **Restriction de la population d'étude**: ne pas inclure ceux qui présentent le facteur
- **Randomisation**: seulement si étude interventionnelle (rare en épidémiologie)
- **Ajustement**: pondérer les facteurs de confusion lors de l'analyse multivariée

- Interprétation

**Principe général**

- Une étude épidémiologique (observationnelle) ne peut montrer qu'une **association**
- En aucun cas, elle ne démontre un lien de causalité entre le facteur et la maladie (**PMZ**)
- **Ne pas confondre signification statistique et signification clinique**
  - Un OR ou RR élevé prouve en association forte entre le facteur et la maladie
  - Il ne prouve pas l'intérêt clinique et encore moins un rapport de causalité !

**Quel que soit le type d'étude, toujours 3 étapes dans l'analyse +++**

- Analyse descriptive

- **Paramètres de position**: moyenne / médiane (si valeurs extrêmes)
- **Paramètres de dispersion**: écart-type (= DS !) / Q1-Q3 (ou min-max)
- **Représentations graphiques**
  - **Survie**: courbe de Kaplan-Meier (en escalier)
  - **Boxplot**: min / 10% / Q1 / médiane (Q2) / Q3 / 90% / max

- Analyse univariée

- Comparaison de deux critères entre eux:
- **Si pourcentages** = test du Chi-2 (Fischer si cas particulier)
- **Si moyennes** = t-test de Student (Wilcoxon si cas particulier)
- **Si courbes de survie** = test du log-rank
- **!! Remarque**
  - Une analyse en sous-groupe est une analyse univariée
  - Pour chacun des sous-groupes analysés par rapport à l'évènement étudié

- Analyse multivariée +++

- **Objectif**
  - Déterminer les facteurs **indépendamment** associés à la survenue de la maladie
  - **!! Analyse la plus importante** dans les études épidémiologiques (≠ ETR)
- **Principe**
  - **Variable dépendante** = la survenue de l'évènement étudié (ex: maladie)
  - **Variables indépendantes** = les facteurs étudiés (FdR ou protecteurs)
- **Réalisation**
  - **En analyse univariée**: repérer les facteurs indépendants (= de confusion)
  - **!! Nombre maximum** de facteurs indépendants = **1 pour 10 évènements**
  - **Régression logistique**:
    - donne l'association entre la variable indépendante et l'évènement étudié
    - en tenant compte des autres variables indépendantes = analyse **ajustée**
- **Limite**
  - La fiabilité d'une analyse multivariée dépend des variables indépendantes

- → Il faudrait toutes les intégrer: mais impossible de toutes les connaître !
- !! Remarque
  - La régression logistique ne prend pas en compte le délai de survenue
  - Si on fait une analyse de survie: analyse multivariée = modèle de Cox
- Interaction
  - Etudie si l'effet de l'association des 2 facteurs sur la survenue de l'évènement
  - Si interaction positive = effet plus que multiplicatif (= potentialisation ou synergie)
  - →  $OR (F1+F2) > OR (F1) \times OR (F2)$

### Interprétation du résultat

- !! Toujours privilégier l'analyse multivariée dans une étude épidémiologique
- car prise en compte des facteurs de confusion (toujours nombreux !)
- Si un résultat est significatif: 3 possibilités
  - Soit le facteur est vraiment un facteur de risque / de protection
  - Soit il y a un biais méthodologique ou de confusion +++
  - Soit il y a un biais statistique: biais des **comparaisons multiples**

### Comparaisons multiples

- Biais dû au fait que plus on multiplie le nombre de tests statistiques, plus la possibilité de trouver une association par hasard (= 5%) augmente
- → donc bien définir les objectifs est aussi important en épidémiologie qu'en thérapeutique ++

### Fluctuation d'échantillonnage

- = variabilité due au hasard entre les différents échantillons étudiés
- Entraîne une différence entre valeurs observées dans échantillon et population cible
- Inhérente au principe même d'échantillonnage donc à toute étude épidémiologique +++
- Mesure de la fluctuation = variance ou écart-type (Tj préciser le paramètre de **dispersion**)
- Pour diminuer la fluctuation = augmenter la taille de l'échantillon
- Remarque
  - Si les IC sont trop larges c'est que la fluctuation d'échantillonnage est trop importante

### Causalité

- !! OR et RR ne sont qu'une **association statistique**: ne prouve **pas la causalité** (PMZ)
- Pour conclure à la causalité, il faut faire une étude expérimentale (difficile pour un FdR)...
- → causalité estimée par association de critères (Bradford-Hill) (9)
  - Force de l'association (RR ou OR élevés)
  - Reproductibilité (plusieurs études concordantes)
  - Spécificité (1 cause = 1 effet)
  - Chronologie (exposition avant la maladie)
  - Relation dose-réponse (risque ↑ si dose d'exposition ↑)
  - Plausibilité biologique (support théorique concordant)
  - Cohérence externe (concorde avec état des connaissances)
  - Evidence expérimentale (si on retire le facteur: on retire la M: étude d'impact)
  - Analogie (avec d'autres facteurs ou maladies similaires)

### - Niveau de preuve (ANAES oo)

Niveau de preuve	Type d'étude	Grade de recommandation
------------------	--------------	-------------------------

Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>▪ Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>▪ Analyse de décision basée sur les études bien menées</li> </ul>	A Preuve scientifique établie
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>▪ Études comparatives non randomisées bien menées</li> <li>▪ Études de cohorte</li> </ul>	B Présomption scientifique
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etudes cas-témoins</li> </ul>	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Études comparatives comportant des biais importants</li> <li>▪ Études rétrospectives</li> <li>▪ Études épidémiologiques descriptives</li> <li>▪ Série de cas</li> </ul>	
non défini	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opinions d'experts</li> <li>▪ Accords professionnels</li> </ul>	non défini