

PCEM2 - 2010

Etudes de cohorte

Dr Béatrice Larroque

Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique
Hôpital Beaujon

Plan

- Contexte
- Principes
- Indicateurs
- Exemples
- Méthodologie
- Mesures d'association
- Exemple d'application

Exercice médical...

1. Quelle est l'efficacité du traitement X, ...?
2. Quelle est la fréquence de la maladie...?
3. Quel est le pronostic après un cancer,...?
4. Quelles sont les causes de la maladie...?

Le risque

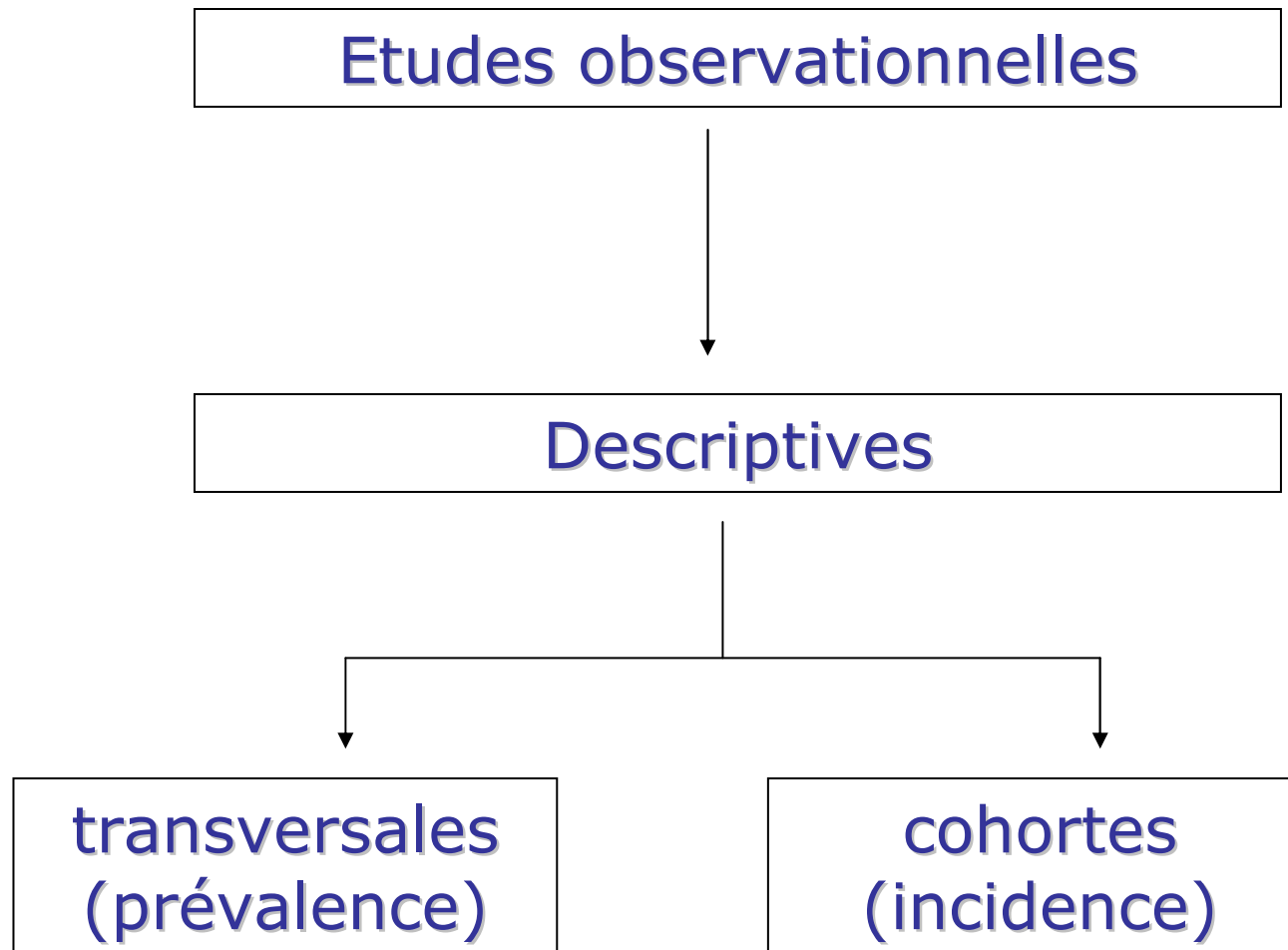
- Le risque: probabilité qu'un groupe de personnes exposé à certains facteurs (facteurs de risque) développe par la suite une maladie donnée
- Identification de facteurs de risque
- Estimation du risque

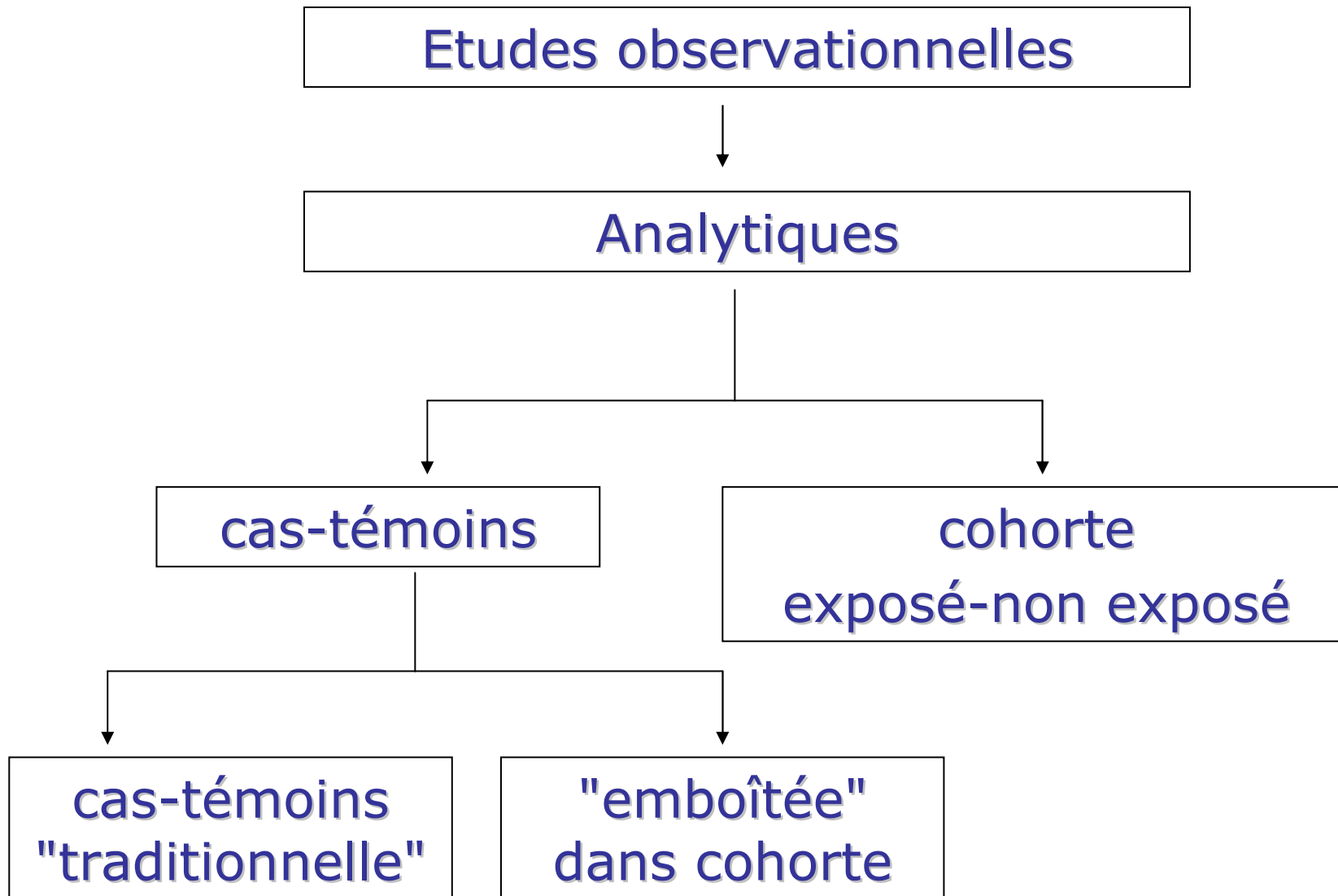
1. Études expérimentales

- Intervenir pour modifier
- Essais cliniques

2. Études observationnelles

- Observer sans intervenir, dans les conditions “naturelles”
- Etudes transversales
- Etudes de cohorte
- Etudes cas-témoins





Facteurs de risque

- Déterminants associés à une augmentation du risque de devenir malade
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs comportementaux (tabac, sédentarité)
 - Facteurs environnementaux (qualité de l'air, qualité de l'eau, exposition à l'amiante, agents infectieux, précarité)

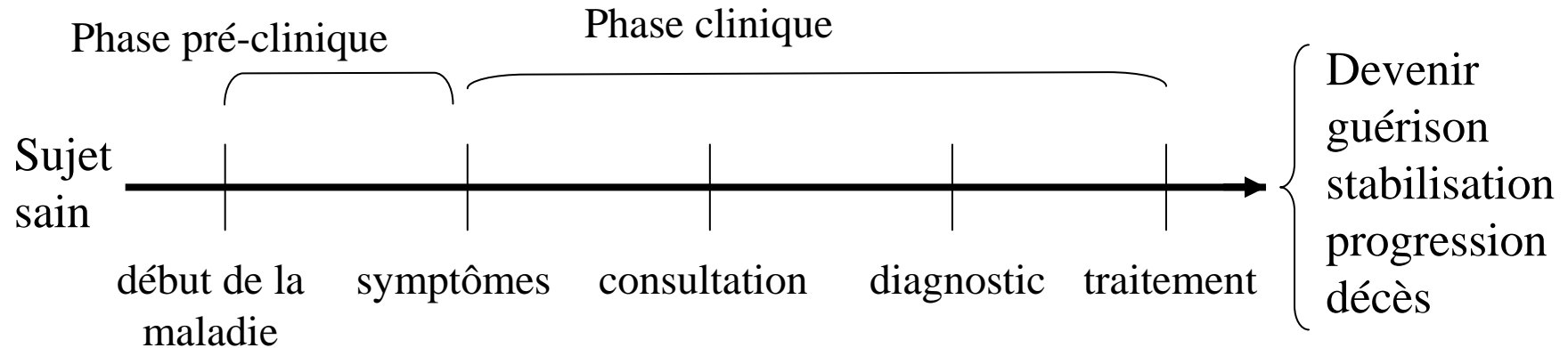
Identification des facteurs de risque

La reconnaissance du risque peut être difficile

- Période de latence longue
 - Délai entre l'exposition et la survenue de la maladie
 - Ex: cancer de la thyroïde après une radiothérapie pour une amygdalite dans l'enfance
- Exposition fréquente
 - Ex: Tabac
- Maladie rare
 - Cancer du poumon chez les patients tabagiques
 - Incidence du cancer du poumon = 2/1000
- Risque faible
 - Exemple cancer du sein et contraception orale

Facteurs pronostiques

Histoire naturelle de la maladie



Le pronostic est la prédiction de l'évolution future de la maladie après sa déclaration

Les intérêts de l'évaluation pronostique

- Prédire le devenir d'un malade
 - Pour informer le patient
 - Pour adapter les examens et les traitements à la gravité de la maladie
- Connaître l'histoire naturelle d'une maladie.
- La mise en œuvre des essais thérapeutiques (stratification).
- La limitation des examens complémentaires à visée pronostique à ceux qui sont nécessaires et suffisants.

Pronostic

- Devenir
 - Évènements cliniques
 - Décès / survie
 - Rechute, métastases
 - Mesures liées à la qualité de vie ou à l'état fonctionnel
 - Sédation des douleurs
- Mesure du devenir
 - Taux = P (événement) /100 /1000
 - Taux de survie à 5 ans, taux de mortalité par pathologie
 - Taux de réponse, de rémission, de rechute à 10 ans

Facteurs pronostiques

- Facteurs associés à un devenir
- Les facteurs pronostiques peuvent être :
 - démographiques (âge, sexe, ...)
 - spécifiques de la maladie (stade tumoral, ...)
 - liés aux comorbidités (immunodépression, alcoolotabagisme, ...)
- Ils n'ont pas nécessairement de lien de causalité avec le devenir des patients mais peuvent lui être fortement associé, suffisamment pour en prédire l'évolution.

Facteurs de risque / Facteurs pronostiques

Facteurs de risque : Caractéristiques de **sujets sains** associées au **développement de la maladie**.

Facteurs pronostiques : Caractéristiques de **sujets malades** associées à **l'évolution de la maladie**.

Facteurs de risques et facteurs pronostics

- Facteurs intrinsèques
 - Caractéristiques démographiques (âge, sexe..)
 - Caractéristiques génétiques
- Facteurs extrinsèques
 - Comportement individuel
 - Mode de vie (alimentation, activité physique, usage de drogues)
 - Environnement
 - Composante sociale (appartenance à un groupe en difficulté sociale)
 - Composante physique (radiation, température, bruit..)
 - Composante chimique (qualité de l'air, eau...)
 - Composante biologique (contamination de l'air, eau par des micro-organismes plus ou moins pathogènes)

Facteurs de risque / Facteurs pronostiques

Intérêt

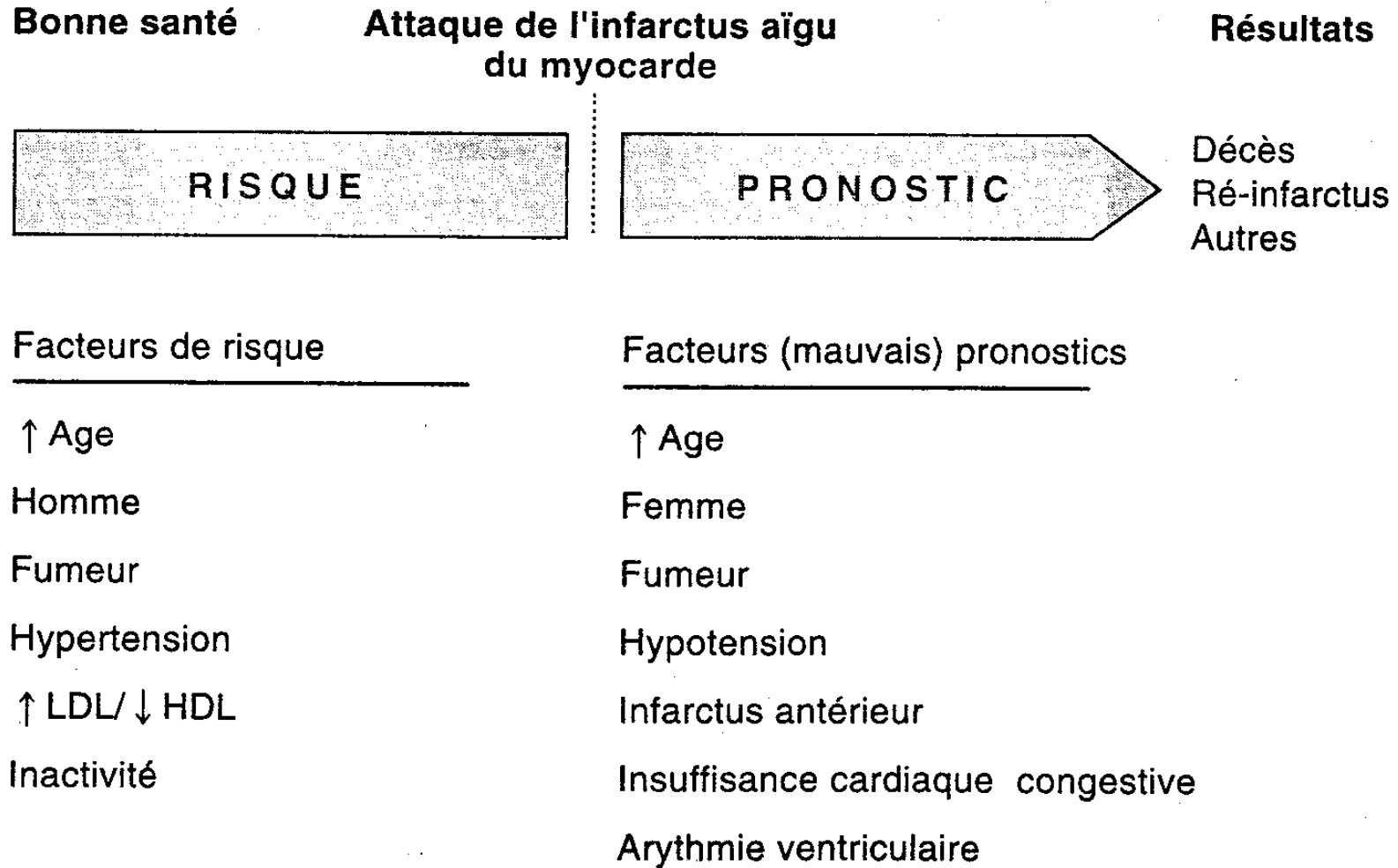
- Facteurs de risque
 - Prévention
- Facteurs pronostics
 - Prédire
 - Informer patient/famille/correspondant etc...
 - Adapter le traitement à la gravité de la maladie
 - Orienter les examens complémentaires
 - Planification d'essais thérapeutiques

Quelle est la question?

- Évaluation du risque ou du pronostic lié à une exposition
- Exemple
 - Le tabagisme est-il un facteur de risque de cancer du poumon? FDR
 - La consommation de cannabis est-elle un facteur de risque de troubles psychiatriques? FDR
 - La migraine est-elle un facteur de risque d'événement cardiovasculaire? FDR
 - Quels sont les facteurs associés à une évolution vers la chronicité d'une lombalgie aiguë? F pronostique

Différences entre facteurs de risque et facteurs pronostiques

Exemple de l'infarctus du myocarde



Études pronostiques

- Il est généralement non éthique ou impossible de randomiser les facteurs de risque ou les facteurs pronostiques.
 - Non éthique tabac, impossible infarctus antérieur
- Le plan expérimental le mieux adapté pour identifier des facteurs pronostiques est

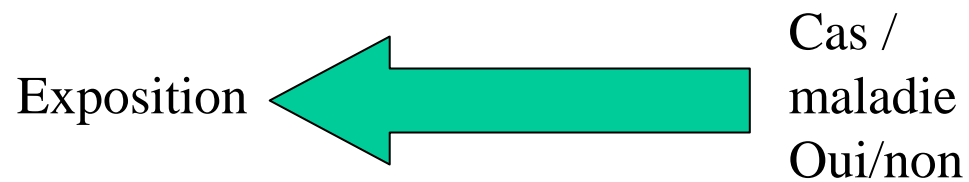
L'ETUDE DE COHORTE

Principes

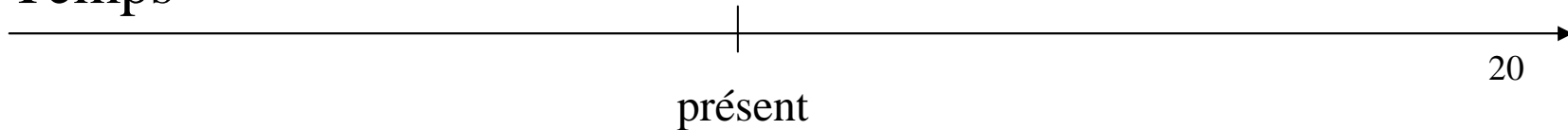
Étude de cohorte



Enquête cas / témoins

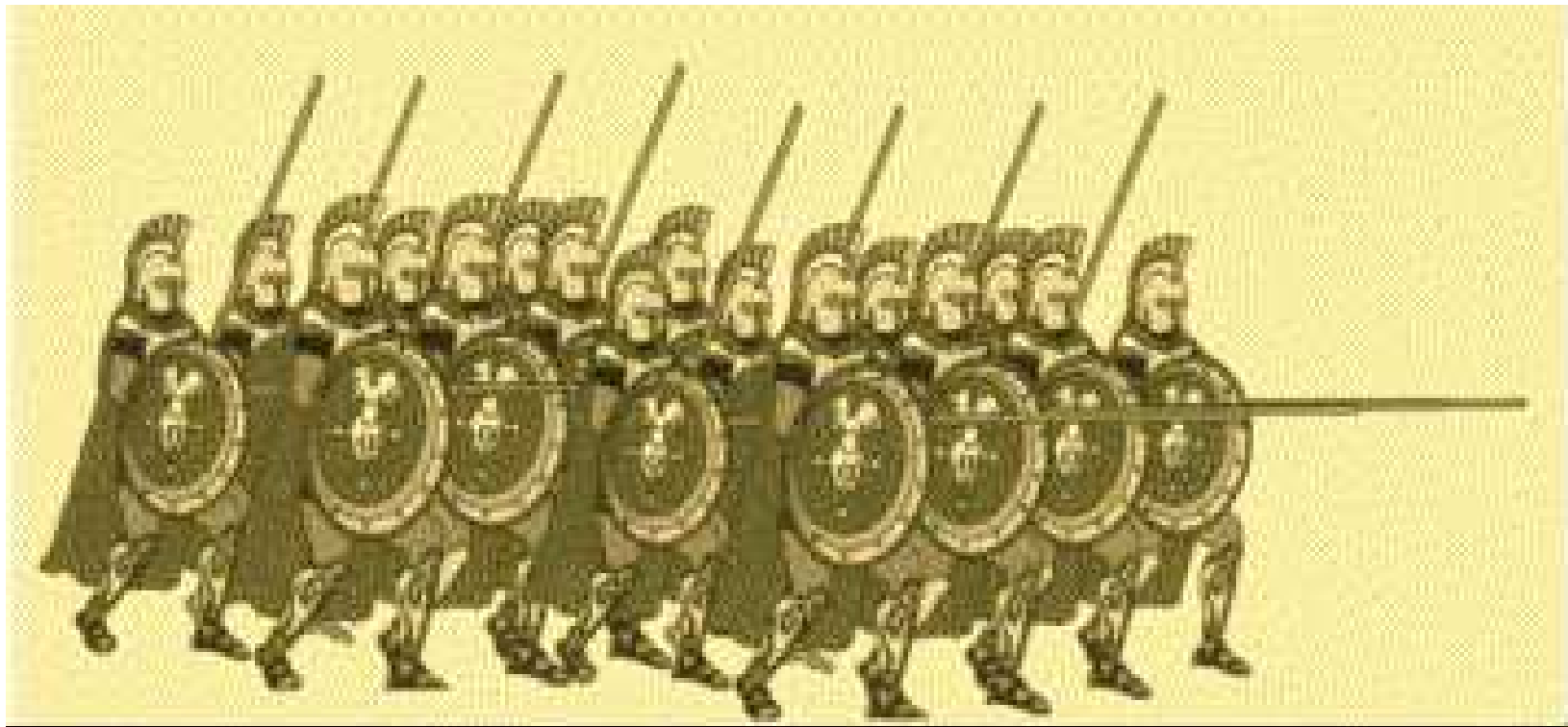


Temps



Cohortes

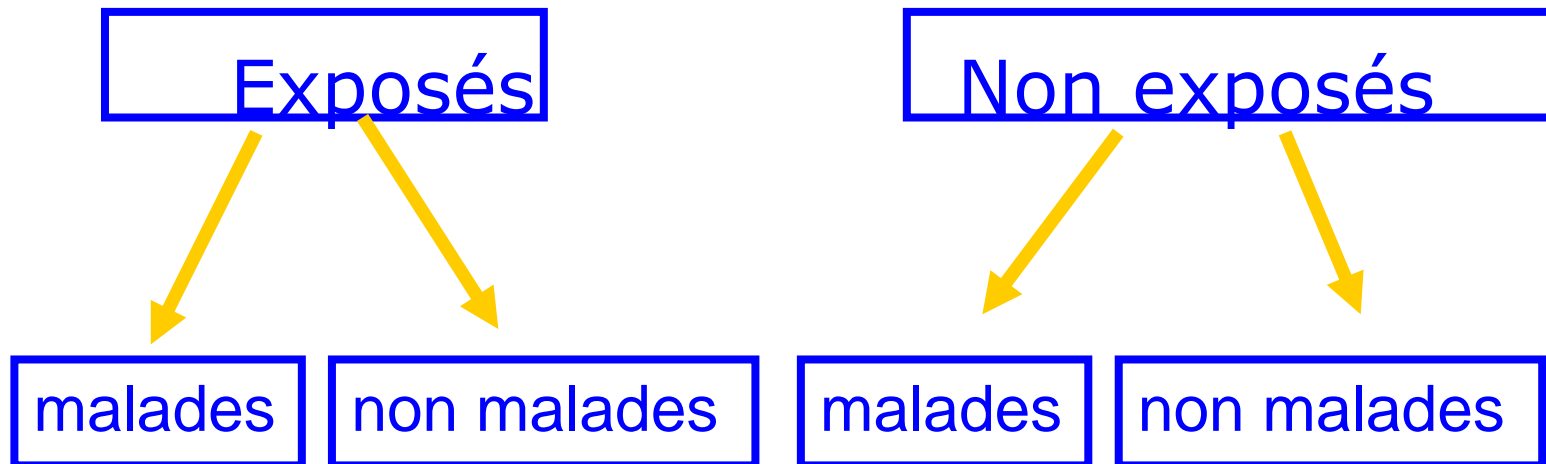
Une cohorte = groupe de sujets suivi dans le temps



Origine du terme : cohorte légion romaine - unité tactique composée d'un seul type de soldats commandé par un centurion

- Cohorte : population de sujets qui répondent à une définition donnée et qui sont suivis dans le temps
- Cohorte analytique (exposé-non exposé): consiste à comparer la fréquence de la maladie dans des groupes définis en fonction de leur exposition à un facteur présumé causal pour cette pathologie

population non malade



Pourquoi ??

1. Décrire la fréquence d'une maladie

→ Incidence = tous les nouveaux cas de la maladie dans une population donnée

2. Etablir un pronostic

→ Suivi d'un groupe de patients afin d'observer ceux qui vont développer certaines complications

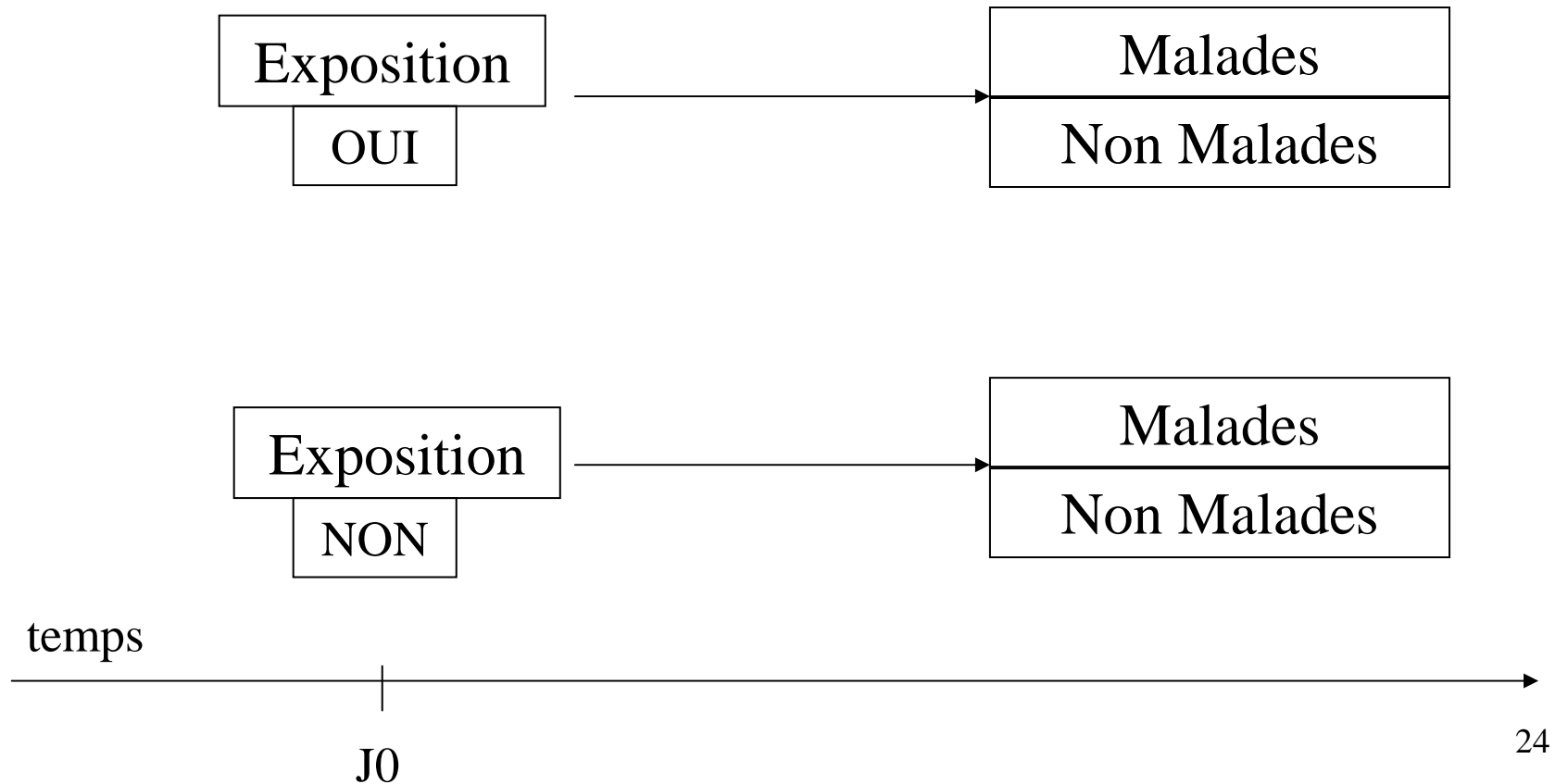
3. Rechercher les causes des maladies

Principes cohorte prospective

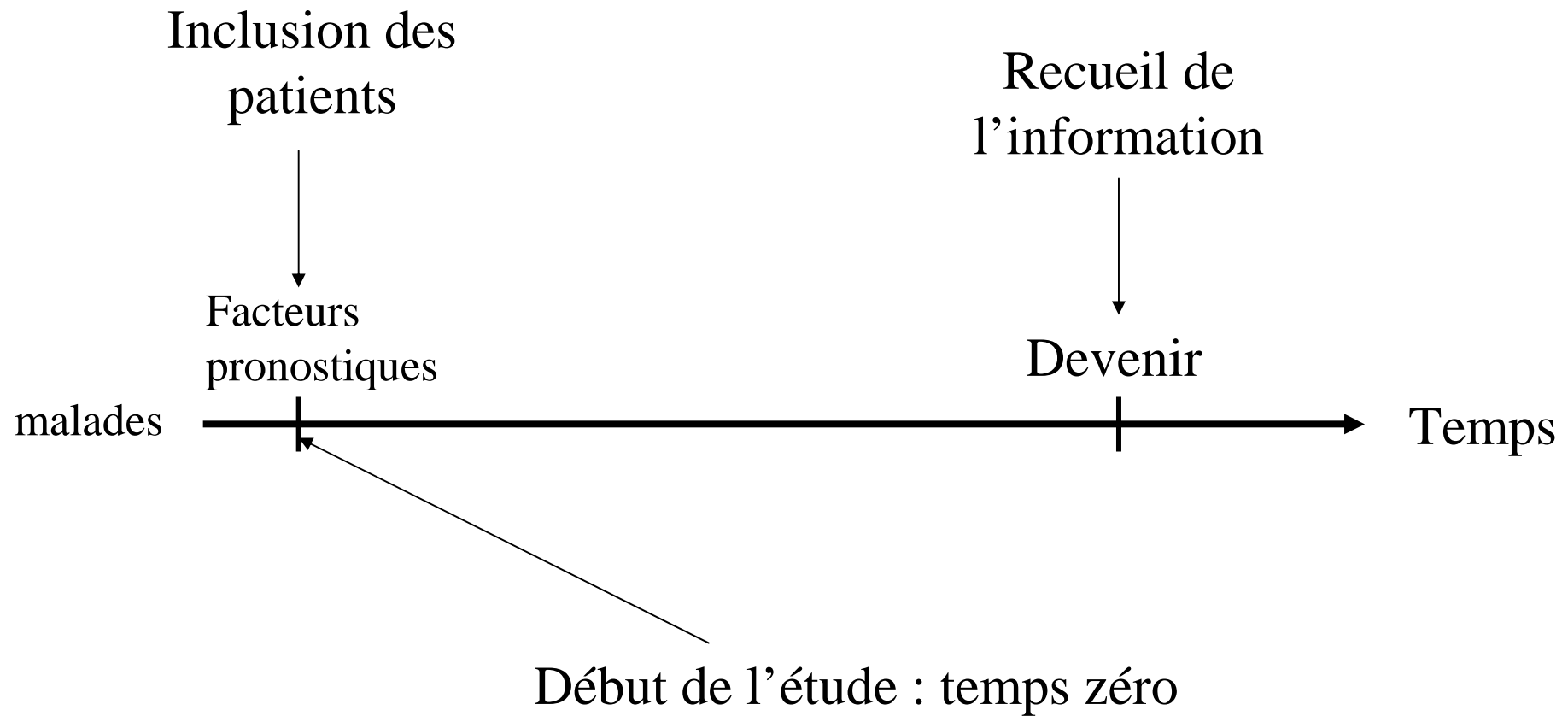
Cohorte prospective car

Debut d'enquete = période d'exposition

L'enquete débute alors qu'on ne sait pas encore qui sera malade



Étude de cohorte – facteurs pronostiques



Étude de cohorte

Le temps zéro, doit être bien défini

- L'installation des symptômes
- Le moment du diagnostic
- Le début du traitement
- La découverte d'une métastase
- ...

- Si le suivi des patients de la cohorte débute à des points différents du cours de la maladie, l'étude du pronostic risque d'être imprécise.

La description du pronostic

- **Un taux** : proportion de personnes rencontrant l'événement
 - Avantage : simplicité de l'expression
 - Inconvénient : perte d'information
 - de grandes disparités de pronostic peuvent s'exprimer par un même taux global

Les taux communément utilisés pour décrire le pronostic.

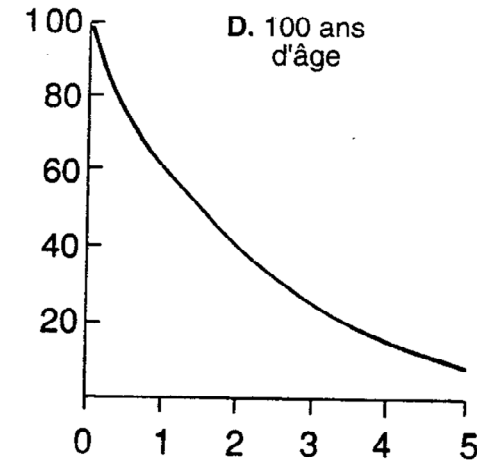
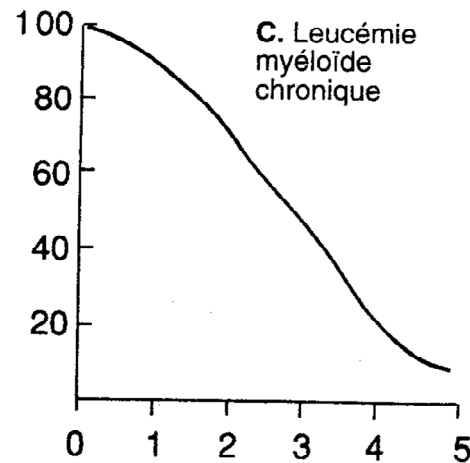
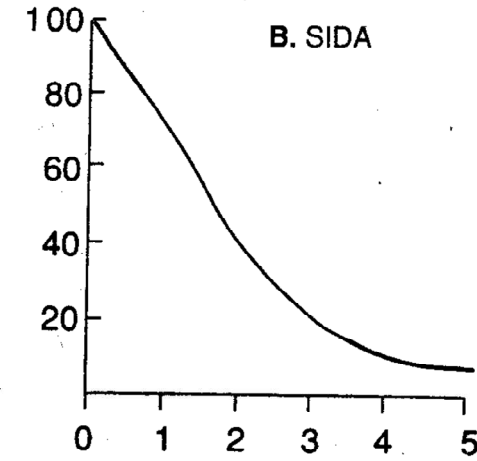
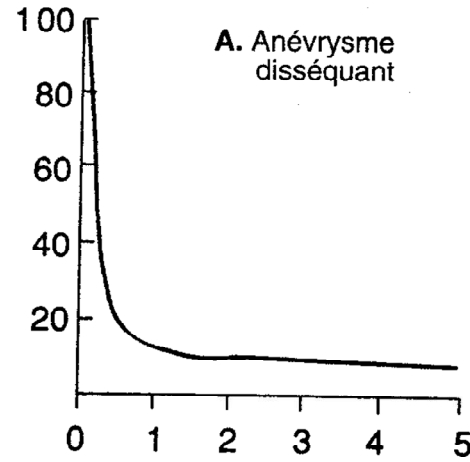
Le taux	La définition ^a
La survie à 5 ans	Le pourcentage de patients survivant 5 ans à partir d'un certain point du cours de leur maladie
La léthalité	Le pourcentage de patients décédants d'une maladie dont ils sont atteints
La mortalité spécifique de la maladie	Le nombre de personnes d'une population de 10 000 (ou 100 000) décédées d'une maladie spécifique
La réponse	Le pourcentage de patients montrant une évidence d'amélioration suite à une intervention
La rémission	Le pourcentage de patients entrant dans une phase dans laquelle la maladie n'est plus détectable
La récurrence	Le pourcentage de patients qui sont à nouveau malades après un intervalle libre de maladie

^a Le temps sous observation est soit établi soit considéré comme suffisamment long de façon à ce que tous les événements qui surviendront aient été observés.

Tous les composants du taux doivent être spécifiés

- Caractéristiques cliniques spécifiques des malades
- Durée de suivi
- Définition des événements
- Temps zéro

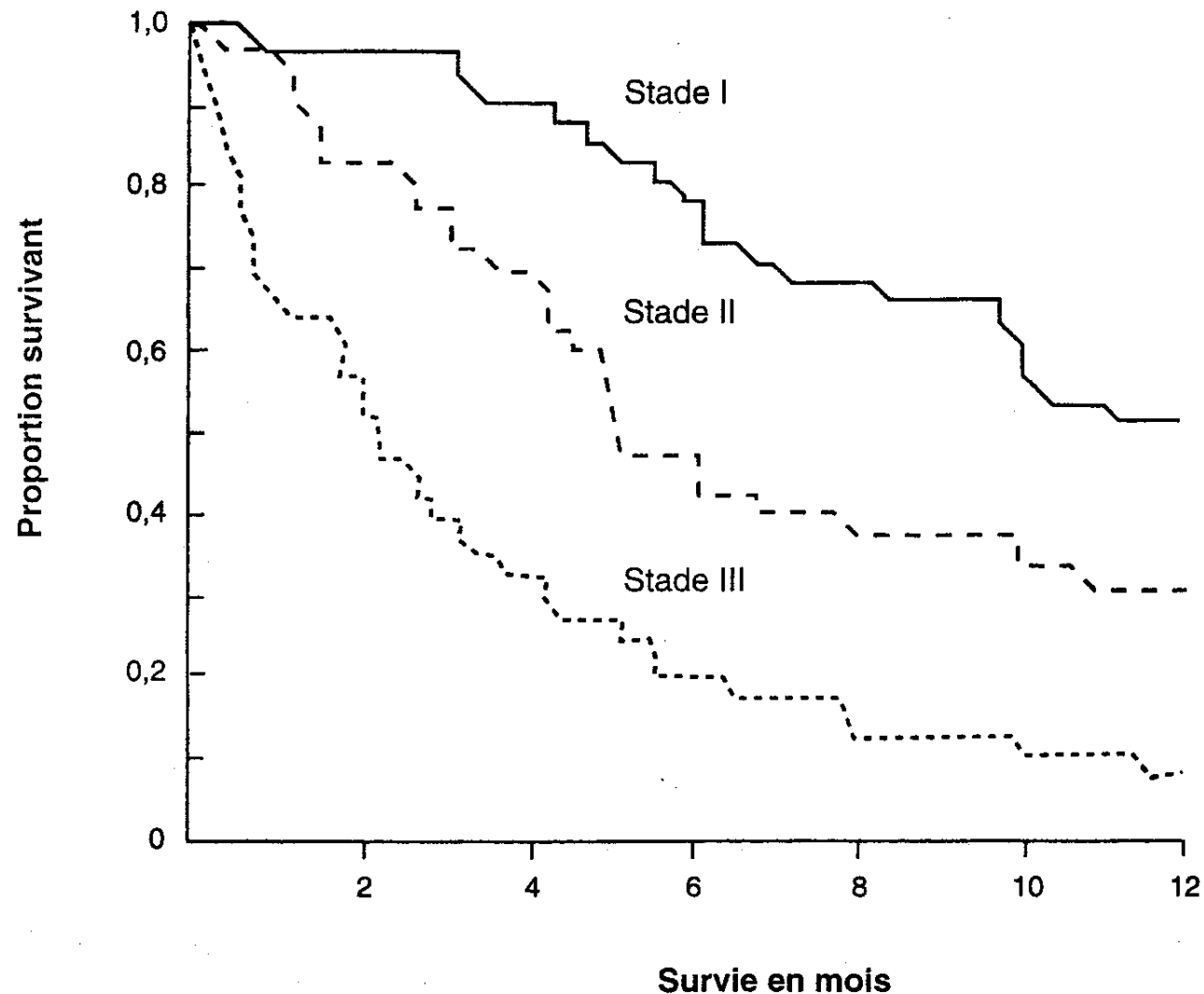
Taux de survie a 5 ans = 10%



Années

La limitation à 5 ans des taux de survie : quatre conditions avec le même taux de survie à 5 ans de 10 %. (D'après : Anagnostopoulos CD et al. Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiology* 1972 ; 30 : 263-273 ; Saah JA, Hoover DR et al. Factors influencing survival after AIDS : report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994 ; 7 : 287-295 ; Kardinal CG et al. Chronic granulocytic leukemia. Review of 536 cases. *Arch Intern Med* 1976 ; 136 : 305-313 ; American college of life insurance. 1979 *life insurance fact book*. Washington, DC : ACLI 1979)

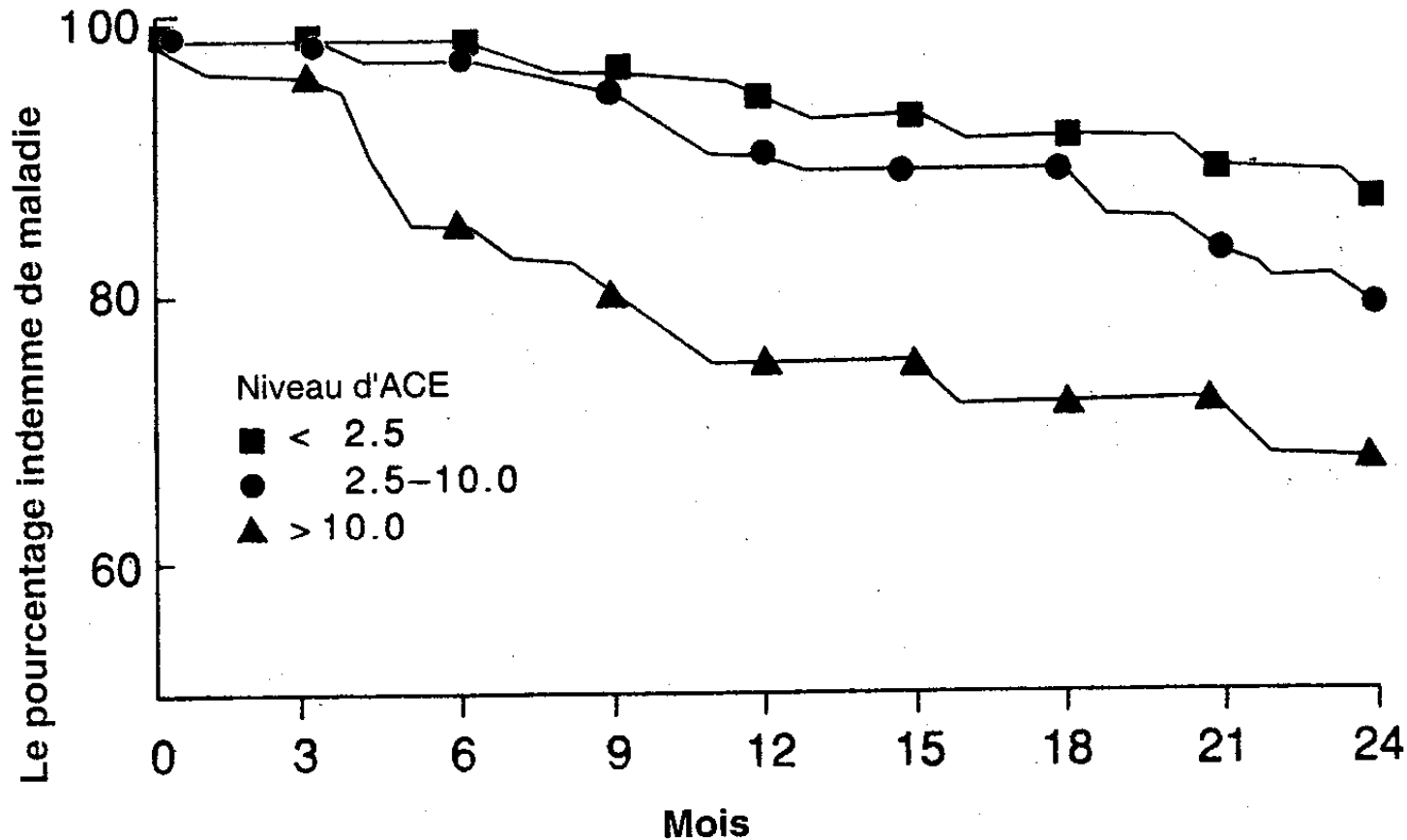
Courbe de survie



La survie des patients au stade SIDA selon le stade pronostic. Le temps de survie moyenne (en mois) : stade I, 11.6 ; stade II, 5.1 ; stade III, 2.1. (D'après Justice AC, Feinstein AR, Wells CK. A new prognostic staging system for the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1989 ; 320 : 1388-1393)

L'ACE (antigène carcinoembryonnaire -marqueur sérique tumoral) et le stade de Dukes sont liés. Le stade de Dukes et l'ACE sont liés à la rechute.

Les taux pré-opératoires d'ACE prédisent-ils la rechute après chirurgie à visée curative dans le stade B de Dukes?



La survie libre de maladie selon les niveaux de l'ACE chez des patients atteints de cancer colo-rectal avec un stade pathologique identique (Dukes B). (D'après Wolmark N et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Result from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984 ; 199 : 375-382)

Exemple historique

Cohortes de Framingham

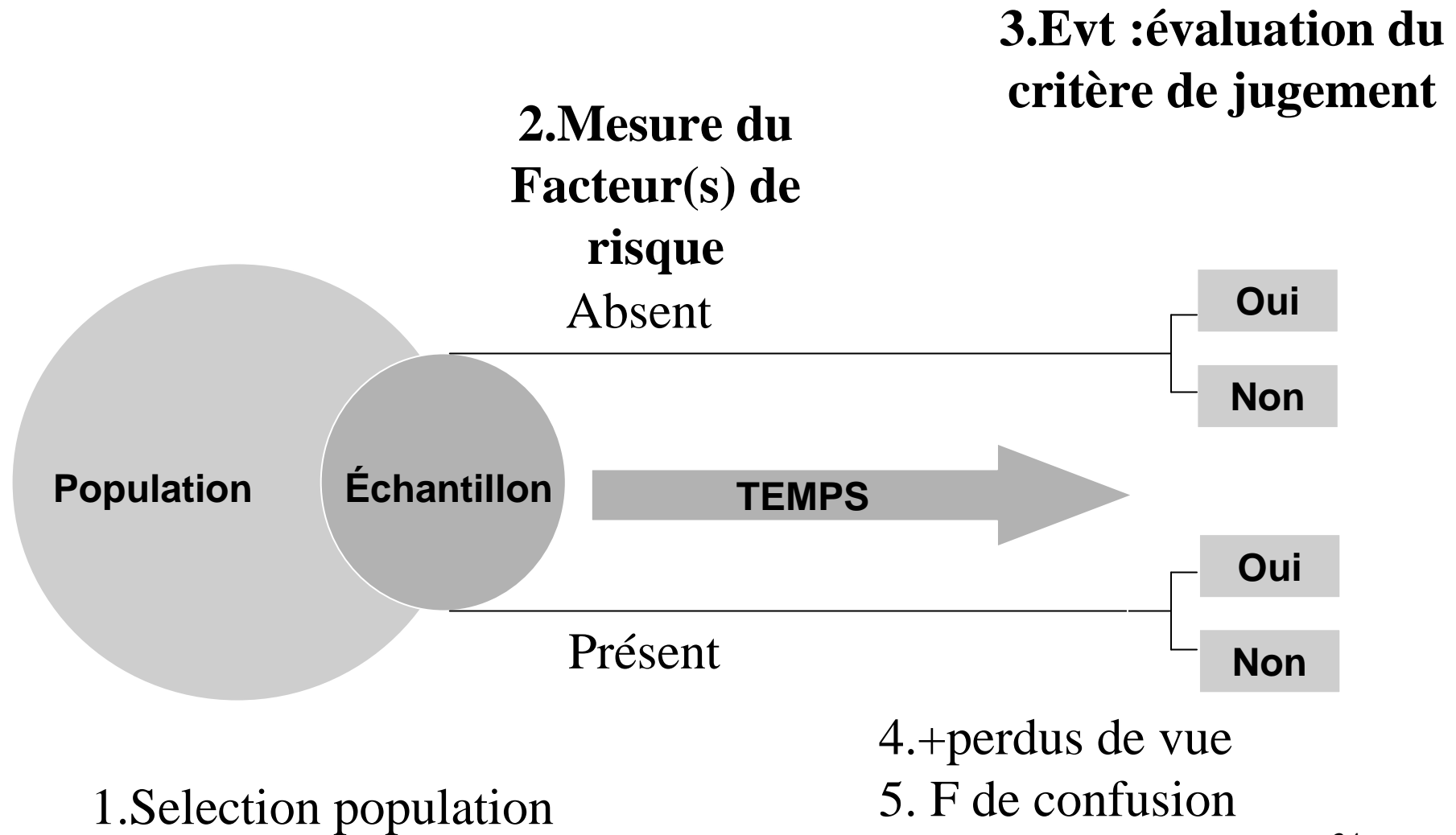
- Étude de cohorte la plus importante: Framingham Heart Study
- Objectifs
 - Descriptif: étude de la prévalence (nombre de cas) et de l'incidence (nombre de nouveaux cas) de maladies cardiovasculaires
 - Analytique: rechercher des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire
- Méthodologie
 - Échantillon de sujet vivant dans la ville de Framingham (Massachusetts)
 - Inclusion 1948 – 1952
 - 5 209 patients de 28-62 ans
 - Évaluation tous les 2 ans
 - Pathologies: pathologies coronaires, AVC, HTA, atteinte vasculaire périphérique, insuffisance cardiaque congestive

Exemple

Cohortes de Framingham

- Choix de la ville non pas en raison d'expositions particulières mais parce qu'on pouvait suivre les malades durant plusieurs années
 - Population stable
 - Hôpital unique utilisé par la majorité de la population
 - Liste de population mise à jour
- 2^{ème} cohorte Framingham Heart Study Offspring
 - Inclusion 1971
 - Nouvelle génération
 - 5124 personnes de 5-70 ans
 - Évaluation tous les 4-6 ans

Méthodologie



Méthodologie

- 1) Sélection de la population
- 2) Évaluation de l'exposition (facteur de risque ou facteur pronostic)
- 3) Évaluation du critère de jugement
- 4) Qualité du suivi
- 5) Prise en compte des facteurs de confusion

Selection de la population d'étude

- Population cible : population à laquelle on souhaite généraliser les résultats
 - Population source : population d'où l'échantillon est extrait
 - Echantillon
- Evaluer décalage population incluse – population cible

1) Sélection de la population

a) Représentativité

- L'échantillon sélectionné doit être représentatif de la population d'intérêt
- Méthodes de sélection de l'échantillon
 - Recrutement,
 - Méthode de recrutement, et méthode d'échantillonnage
 - Méthode utilisée pour identifier les sujets exposés et les sujets non exposés
 - Période de recrutement
 - Lieu du recrutement (centres, localisation géographique)
 - Critères d'éligibilité (critères d'inclusion et de non inclusion)
 - Critères d'inclusion (lieu de naissance, date de naissance, âge, sexe, situation de famille, gravité, traitement, types,...)
 - Critères de non inclusion (refus, difficultés à s'exprimer ou comprendre...)
 - Description de la population au début de l'étude
 - Taux de participation

1) Sélection de la population

a) Représentativité

- Sélection de 2 populations distinctes : exposée et non exposée
 - Ouvriers exposés à l'amiante et travailleurs dans le coton non exposés à l'amiante
- Une population
 - une ville
 - enfants nés grands prématurés
- Choix fréquent de groupes d'après la facilité qu'ils offrent au recueil de l'information
 - Médecins, infirmières, enseignants / Travailleurs de toutes professions / Étudiants / Résidents de certaines communautés
 - Avantage logistique pour le chercheur
 - Ex: disponibilité d'adresses (mises à jour)

1) Sélection de la population

b) Biais de sélection

- BIAIS
- Le biais désigne une erreur systématique dans l'estimation d'un paramètre (prévalence, odds ratio, risque relatif...). Il doit être distingué des fluctuations aléatoires d'échantillonnage qui représentent seulement un défaut de précision de l'estimation
- Un biais est une erreur systématique lors de la planification ou de la mise en œuvre de l'enquête dont la conséquence est une estimation erronée du RR
 - Sur estimation du RR, peut faire apparaître des associations qui en fait n'existent pas
 - Sous estimation du RR, peut masquer des associations qui existent réellement
- Un biais est un processus qui tend à produire des résultats s'écartant systématiquement des vrais valeurs dans la population

Biais de sélection

Il intervient lors de la sélection des sujets dans l'enquête

- Les biais de sélection affectent la constitution de l'échantillon d'enquête, c'est à dire le processus par lequel les sujets sont choisis au sein de la population.
- Biais de sélection : biais dû au mode de sélection des sujets ou à leur attrition (exclusion secondaire)
- Les patients de la cohorte diffèrent par d'autres facteurs que ceux à l'étude. Les groupes comparés n'ont pas la même susceptibilité d'événement.
- la sélection des exposés et non exposés dépend de la probabilité de survenue de la maladie.
 - La fréquence de la maladie chez les non exposés est différente de la fréquence de la maladie dans la population cible
 - Etude sur le risque d'infarctus du myocarde
 - exposition = tabac
 - Exposés et non exposés ne sont pas recrutés dans la même tranche d'âge
 - Comorbidités, susceptibilité génétique, traitement premier...
 - Health worker effect

1) Sélection de la population

b) Biais de sélection

Les populations

- doivent être représentatives de la population d'intérêt
- doivent être homogènes au regard du pronostic
 - Stade d'évolution de la maladie
 - Facteurs de comorbidité

 Stratification

 Ajustement

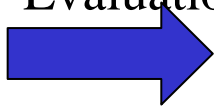
 **LIMITER LES BIAIS DE SELECTION**

2) Mesure des expositions

- Le biais de classement (ou d'information) désigne une erreur systématique de mesure de l'exposition ou de la maladie. Ils conduisent à mal classer les sujets en « malades / non malades » ou en « exposés / non exposés ».
 - Utilisation d'une information erronée (pb de mémorisation, tensiomètre mal étalonné)
 - Sources d'informations (ou mode de recueil)
 - Entretien (tabac,..)
 - observation clinique (tension artérielle, poids,...)
 - mesures biologiques (cholestérolémie,...)
 - mesures collectives (pollution,...)
- Evaluer la précision de la mesure +++

2) Mesure de l'exposition

- Définition du facteur pronostique ou du facteur de risque
 - Exposition clairement définie
 - Dose
 - Durée d'exposition
 - simple
 - la plus objective possible
- Méthode d'évaluation
 - Méthode d'évaluation valide reproductible
 - Évaluer la qualité des sources de données utilisées pour juger de l'exposition ou non des participants
 - Standardisation de l'évaluation du facteur pronostique ou FDR
 - Évaluation similaire pour tous les sujets



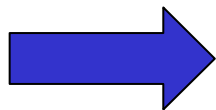
LIMITER LES BIAIS DE CLASSEMENT

3) Évaluation du critère de jugement (événement / maladie)

- Choix du critère de jugement
 - Pertinence clinique
 - Fiable et reproductible
 - Objectivité (décès)
 - Mesure identique chez les exposés et non exposés +++
- Évaluation du critère de jugement
 - Prospective
 - Standardisée
 - Si possible en insu de l'exposition ou non (au facteur de risque ou facteur pronostic)
 - Importance dépend du niveau de subjectivité du critère

3) Évaluation du critère de jugement

- Sources de données multiples
 - Interrogatoire
 - Examens cliniques et para cliniques
 - Registres de décès
 - Dossier médical
- Évaluer la qualité des sources de données



LIMITER LES BIAIS DE CLASSEMENT

Evaluation du critère de jugement

Biais d'information (ou classement)

- Cohorte
 - Informations concernant la maladie sont recueillies ou mesurées de façon différente entre les exposés et les non exposés
 - Peut survenir si les patients d'un groupe ont plus de chances d'avoir une détection de l'événement d'intérêt que les autres.
 - Suivi plus attentif des patients exposés

Biais d'information (ou classement)

- Ce type de biais peut être minimisé de trois façons :
 - Recueil des données en aveugle du groupe du patient (exposé ou non exposé) +++
 - Mode de recueil des événements systématique dans tous les groupes (un examen médical a un temps donné)
 - Critères très bien définis pour la détection de l'évènement

4) La qualité du suivi – perdus de vue

- Nombre de patients perdus de vue (pdv)
 - Risque de biais si le nombre de pdv est important +++
 - Si important 30 à 40 % → doutes sur la validité des résultats
- Estimation biaisée, si le nombre de « perdus de vue » dépend de l'exposition ou de la maladie
- Ou si la cause de perte de vue est différente entre les groupes
 - Pdv ont généralement un pronostic différent (moins bon ou meilleur)
 - Ex suivi de prématurés/à terme perdus de vue, plus d'enfants handicapés
 - Taux de pdv responsable d'un biais
 - Variable
 - Dépend du taux d'événement
 - Dépend du taux d'événement chez les perdus de vue

Biais Perdus de vue

- Principale source de biais des études de cohortes
 - Perdus de vue quasiment inévitables si suivi long
- Avant : Prévoir les modalités de suivi et la stratégie pour limiter le nombre de pdv
- Après : Description de la fréquence, des raisons et des caractéristiques des perdus de vue
- Éventuellement on peut calculer l'association exposition-maladie en prenant les situations les plus extrêmes d'exposition et de maladie
- Hypothèse 1 : tous les perdus de vue ont développé la maladie
 - Hypothèse 2 : aucun des perdus de vue n'a développé la maladie

Long-term outcomes of morbidly obese patients treated with gastrogastrostomy.
Thompson KS et al. *J Gen InternMed* 1986;1:85-99.

Cohorte de 123 patients obèses suivis 19 à 47 mois après la chirurgie

Succès : perte de plus de 30% de l'excès de poids

103 patients (84%) évalués donc 20 **perdus de vue**

Taux de succès $60/103 = 58\%$

→ Analyse pire cas / meilleur cas

	Meilleur cas	Pire cas
Nombre de succès	$60 + 20 = 80$	60
Taux de succès	$80 / 123 = 65 \%$	$60 / 123 = 49 \%$

Biais de migration

- Peut survenir quand les premiers patients d'un groupe quittent leur groupe initial, en sortant de l'étude (**perdus de vue**) ou en migrant vers un autre groupe (**contaminations**).

En pratique il y a toujours des perdus de vue mais si les perdus de vue d'un groupe ont les mêmes caractéristiques que les perdus de vue des autres groupes, il n'y a pas de biais. Ceci est valable que le nombre d'exclusions soit grand ou pas, et équilibré entre les groupes ou pas.

Les raisons (décès, guérison, effets secondaires du traitement...) sont souvent liées au pronostic. Les groupes d'une cohorte qui étaient comparables au début de l'étude le seront moins au fur et à mesure que le temps passe.

La contamination

Migration d'un groupe à l'autre

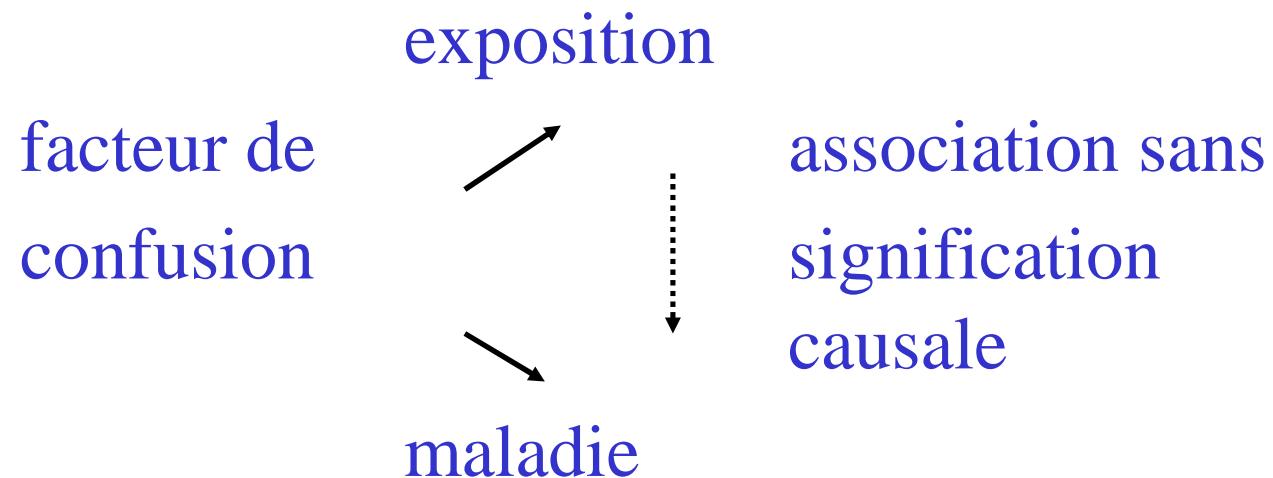
Ex : si l'on étudie comme facteurs pronostiques les habitudes tabagiques et l'activité physique

- Certains vont conserver un mode de vie à haut risque
- Certains vont conserver un mode de vie à bas risque
- Certains vont évoluer d'un mode de vie à haut risque vers un mode de vie à bas risque
- Certains vont évoluer d'un mode de vie à bas risque vers un mode de vie à haut risque

5) Prise en compte des facteurs de confusion

Un facteur de confusion est une variable est :

- associée à l'exposition mais n'en est pas la conséquence
- associée à la maladie indépendamment de l'exposition

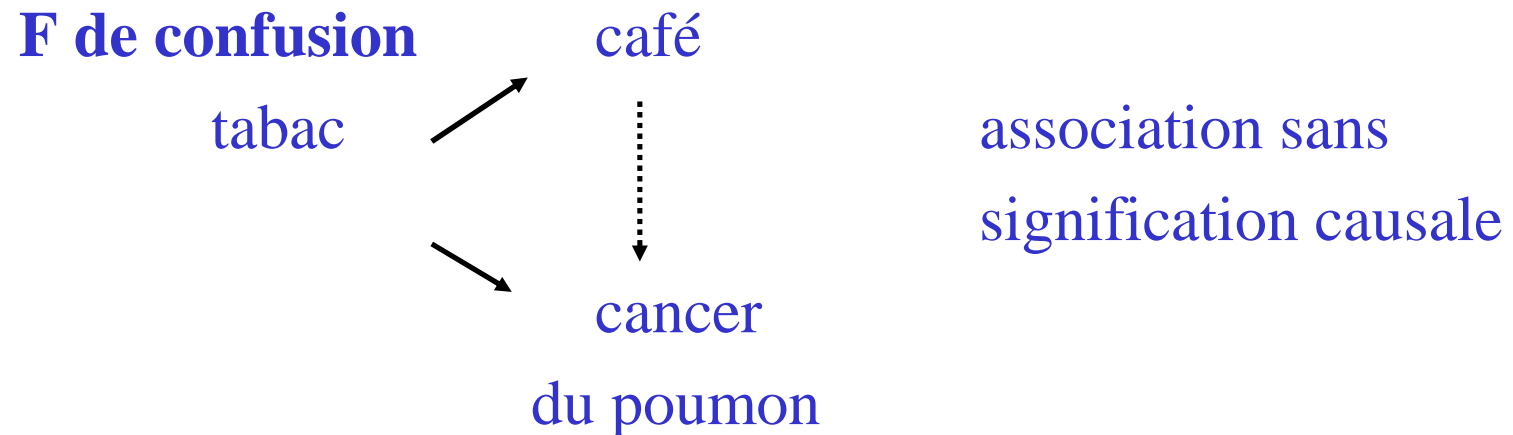


Biais de confusion

Facteurs de confusion

Un facteur de confusion est une variable est :

- associée à l'exposition mais n'en est pas la conséquence
- associée à la maladie indépendamment de l'exposition



5) Prise en compte des facteurs de confusion

- Identification des facteurs de confusion
- Définition des facteurs de confusion
- Méthode de mesure des facteurs de confusion
 - Valide
 - Reproductible
 - Identique chez tous les patients

5) Prise en compte des facteurs de confusion

- Avant le début de l'étude
 - Restriction lors de la sélection des patients
- Après de début de l'étude
 - Stratification ou analyse en sous groupes
 - Association café x cancer du poumon chez ceux qui fument et chez ceux qui ne fument pas
 - Ajustement
 - dans une analyse multivariée, ajusté sur tabac et autres facteurs de risque

Prise en compte des facteurs de confusion

Exemple

Complications chirurgicales parmi 1600 patients opérés

Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	200	600	200/800 25%	2	1.6-2.5
Autres chirurgiens	100	700	100/800 12.5%		

Chirurgien A plus de complications 25% vs 12,5%

Facteur de confusion possible = utilisation de la technique X

Prise en compte des facteurs de confusion

Technique X Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	170	230	170/400 42.5%	1.02	0.8 -1.3
Autres chirurgiens	50	70	50/120 41.7%		

Autres techniques Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	30	370	30/400 7.5%	1.02	0.7 -1.6
Autres chirurgiens	50	630	50/680 7.4%		

Analyse stratifiée = analyse en sous groupe
Chez ceux avec technique X et ceux avec autres techniques

Prise en compte des facteurs de confusion

- Ajustement
- Analyse multivariée (plusieurs facteurs)
 - Régression logistique, modèle de Cox
 - Les résultats de la régression logistique fournissent pour chaque facteur étudié une estimation du risque (sous la forme d'un OR et d'un intervalle de confiance).
 - Lorsque ce risque est significativement différent de 1, on peut affirmer que le facteur étudié est un facteur de risque **indépendamment** des autres facteurs

Bases de l'analyse étiologique : Mesures d'association


Cohorte exposés – non exposés

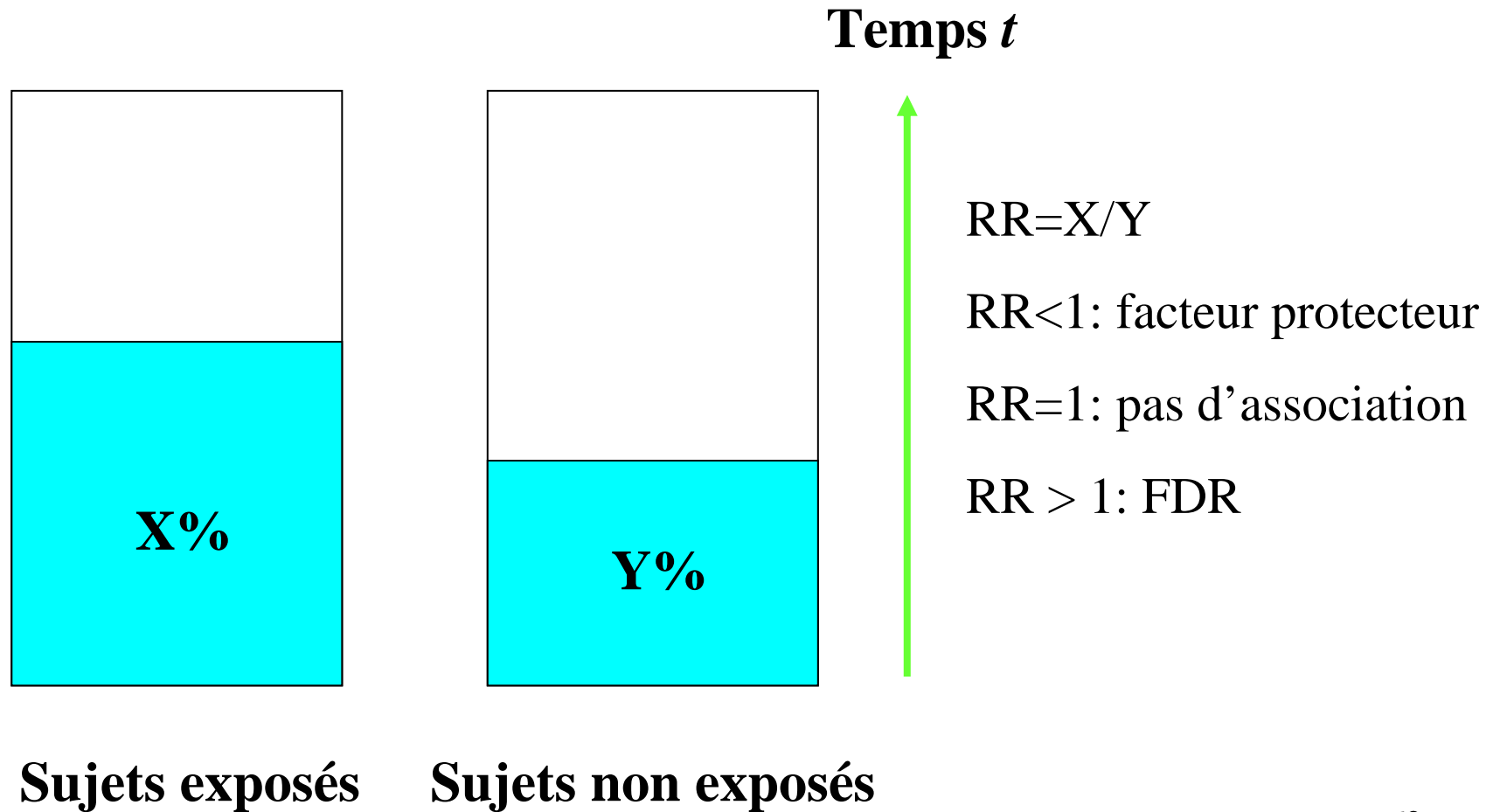
Formulation des hypothèses

- Hypothèse nulle
 - $H_0 : F_0 = F_1$: La fréquence de la maladie est la même chez les exposés et non exposés
- Hypothèse alternative
 - $H_1 : F_0 \neq F_1$: La fréquence de la maladie est différente chez les exposés et non exposés

Mesures d'association

 Pas d'evt

 evt



Interprétation si différence de fréquence

⇒ La fréquence des lésions est plus élevée en cas d'exposition, mais...

- Estimations soumises aux fluctuations d'échantillonnage
- Deux interprétations possibles
 - La différence est expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatible avec H_0)
 - La différence observée n'est pas expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatibles avec H_1)

⇒ Tests statistiques : permettent de conclure en tenant compte des fluctuations d'échantillonnage

- Résultat du test
- p degré de signification du test
 - **p < 0,05** :
 - Différence significative
 - On rejette H_0
 - Conclusion : l'infection est associée à une augmentation du risque de lésion
 - **p ≥ 0,05** :
 - Différence non significative
 - Pas de rejet de H_0
 - 2 possibilités
 - Manque de puissance
 - H_0 vraie
 - Donc : On ne peut pas conclure

Mesures d'association

- Risque de maladie
 - R = probabilité d'être malade
- Risque relatif : Mesurer la force du lien entre l'exposition et la maladie
 - Par combien le risque de maladie est multiplié en présence de l'exposition ?
 - Risque Relatif (RR) ou Odds Ratio (OR)
 - $RR = R_e/R_0$
 - R_e = risque chez les exposés
 - R_0 = risque chez les non exposés
 - Facilement interprétable
 - Pas estimable dans tous les types d'enquêtes (enquêtes cas-témoins)
- Mesure d'association
 - Mesure d'un lien entre la maladie et l'exposition
 - Attention une association forte et positive ne signifie pas une causalité

Lien de causalité

- Association forte (RR et OR élevés)
- Stabilité de l'association
 - Résultats d'autres études concordants
- Spécificité de l'association
 - Un seul facteur parmi de nombreux facteurs testés
- Relation temporelle logique
- Existence d'un gradient effet-dose
- Association causale plausible car cohérente avec les données de la littérature et l'expérience clinique
- Réduction de l'incidence de la maladie si diminution du FDR

Mesures d'association

- Présentation de taux: proportion de patient présentant l'évènement.

	Malades	Non malades	Total
Exposés	a	b	a+b
Non exposés	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	

- Calcul direct du taux d'incidence
 - exposés $R_e = a/a+b$
 - non exposés $R_0 = c/c+d$
- Excès de risque $ER = R_e - R_0$ (risque attribuable)
- Risque relatif : $RR = R_e / R_0$

Si $RR = 4$, les sujets exposés ont 4 fois plus de risque de développer la maladie étudiée que les sujets non exposés

Mesures d'association

- Exemple: une infection à l'admission en USI est –elle un facteur de décès?

	Décès = oui	Décès = non	Total
Infection = oui	37	71	108
Infection = non	31	117	148
Total	68	188	256

- Calcul direct du taux d'incidence

-infectés $R_e = 34\%$

- non infectés $R_0 = 21\%$

- Excès de risques $ER = 34\% - 21\% = 13\%$ (risque attribuable)

- Risque relatif : $RR = 34\% / 21\% = 1.6$

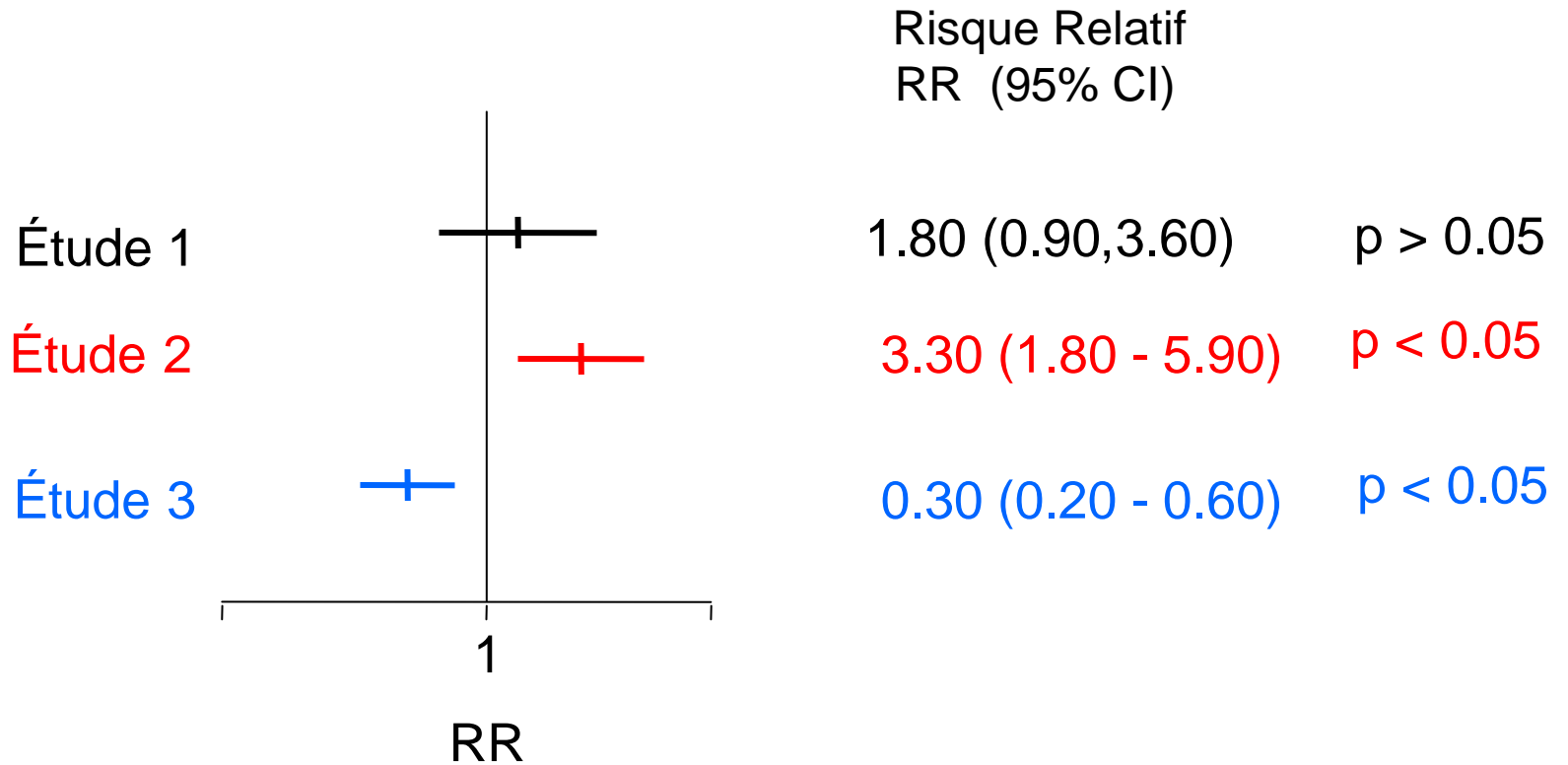
les sujets exposés ont 1.6 fois plus de risque de développer la maladie étudiée
que les sujets non exposés

Mesures d'association

- Intervalle de confiance du risque relatif
 - Une enquête de cohorte est rarement réalisée sur l'ensemble de la population, mais calculé sur un échantillon représentatif de cette population.
 - $RR=2,4$ dans un échantillon mais la valeur pourrait être différente dans un autre échantillon (2,6 ou 2,1...) = fluctuation d'échantillon
 - Le RR est donc une variable aléatoire qui subit une fluctuation d'échantillonnage
 - On calcule donc un intervalle de confiance à 95% du RR (IC 95%)
 - Estimation par intervalle : quel est l'ensemble des valeurs les plus probables pour le paramètre dans la population ?

- Intervalle de Confiance 95% : intervalle dans lequel il y a 95% de chance de trouver le vrai RR (OR)
 - RR=2,42 et IC95% = [1,21 – 4,85]
 - l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1, donc le RR (OR) est significativement différent de 1

Interprétation du RR



- **Étude 1: absence de risque**
- **Étude 2: facteur de risque**
- **Étude 3: facteur protecteur**

Estimation et précision du risque

- $RR=3$ $IC_{95\%}$ [1,8 – 5,9] $\Leftrightarrow p < 0.05$

FDR

- $RR=0,3$ $IC_{95\%}$ [0,2 – 0,6] $\Leftrightarrow p < 0.05$

Facteur protecteur

- $RR=1,8$ $IC_{95\%}$ [0,9 – 3,6] $\Leftrightarrow p \geq 0.05$

Pas de lien avec la maladie

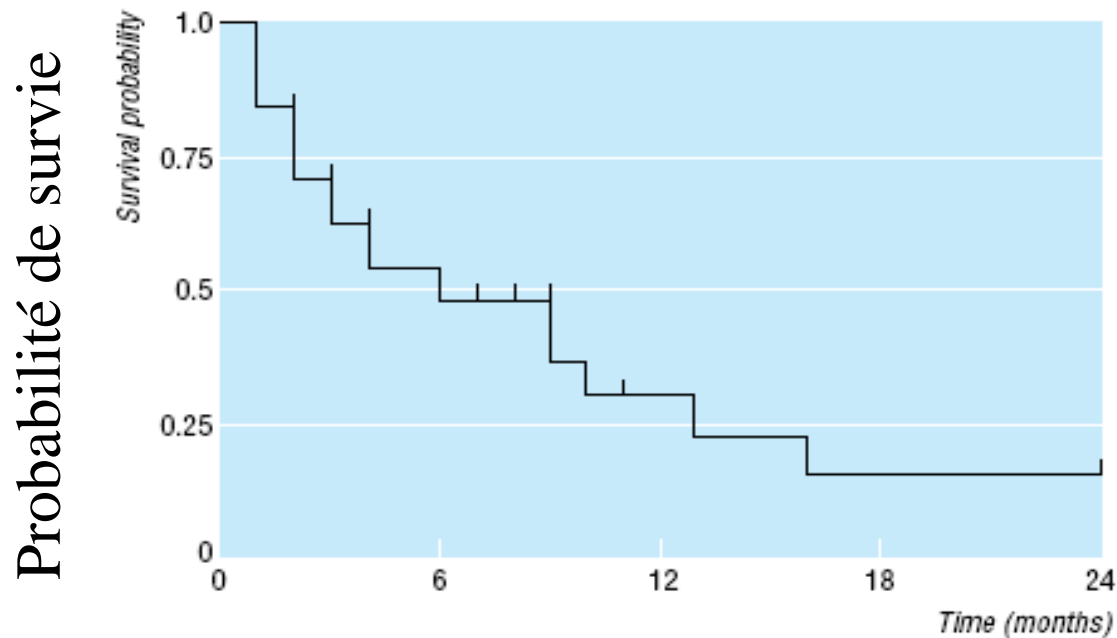
Plus le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand, plus la précision de l'estimation est grande.

- $RR=0,3$ $IC_{95\%}$ [0,2 – 0,6] $\Leftrightarrow p < 0.05$

Analyse de Survie

- Objectifs de l'analyse de survie
- • Étudier l'incidence de l'événement dans l'échantillon (survie générale)
- Evénement : décès, maladie, rechute etc..
- • Étudier le risque de survenue de l'événement en fonction des caractéristiques des sujets (étude des facteurs de risque de survenue de l'événement)
- La question à laquelle l'analyse de survie répond est la suivante :
- « À délai égal depuis la date d'entrée dans l'étude, les sujets exposés ont-ils un risque accru de présenter l'événement par rapport aux sujets non exposés ? »
- Les analyses de survie peuvent se réaliser :
- • sur des données d'une enquête de cohorte
- • sur des données d'un essai clinique

Analyse de survie



Survival curve showing probability of not conceiving among 38 subfertile women after laparoscopy and hydrotubation²

Temps

- À $t = M$ mois après l'entrée dans l'étude, quelle est la proportion **estimée** de sujets qui n'ont pas encore présenté l'événement ?
- À 6 mois après l'entrée dans l'étude, 50% des sujets n'ont pas encore présenté l'événement, alors qu'à 12 mois après l'entrée dans l'étude, ils ne sont plus que 27% à ne pas avoir encore présenté l'événement \Leftrightarrow information sur la **survie générale**
- La proportion de sujets n'ayant pas encore présenté l'événement ne peut que diminuer au cours du temps

Mesures d'association Analyse de survie

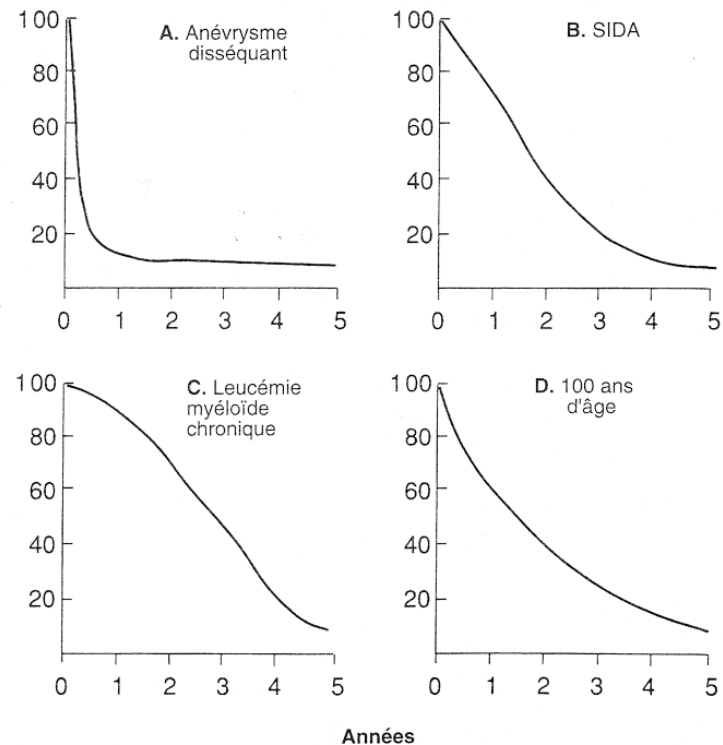
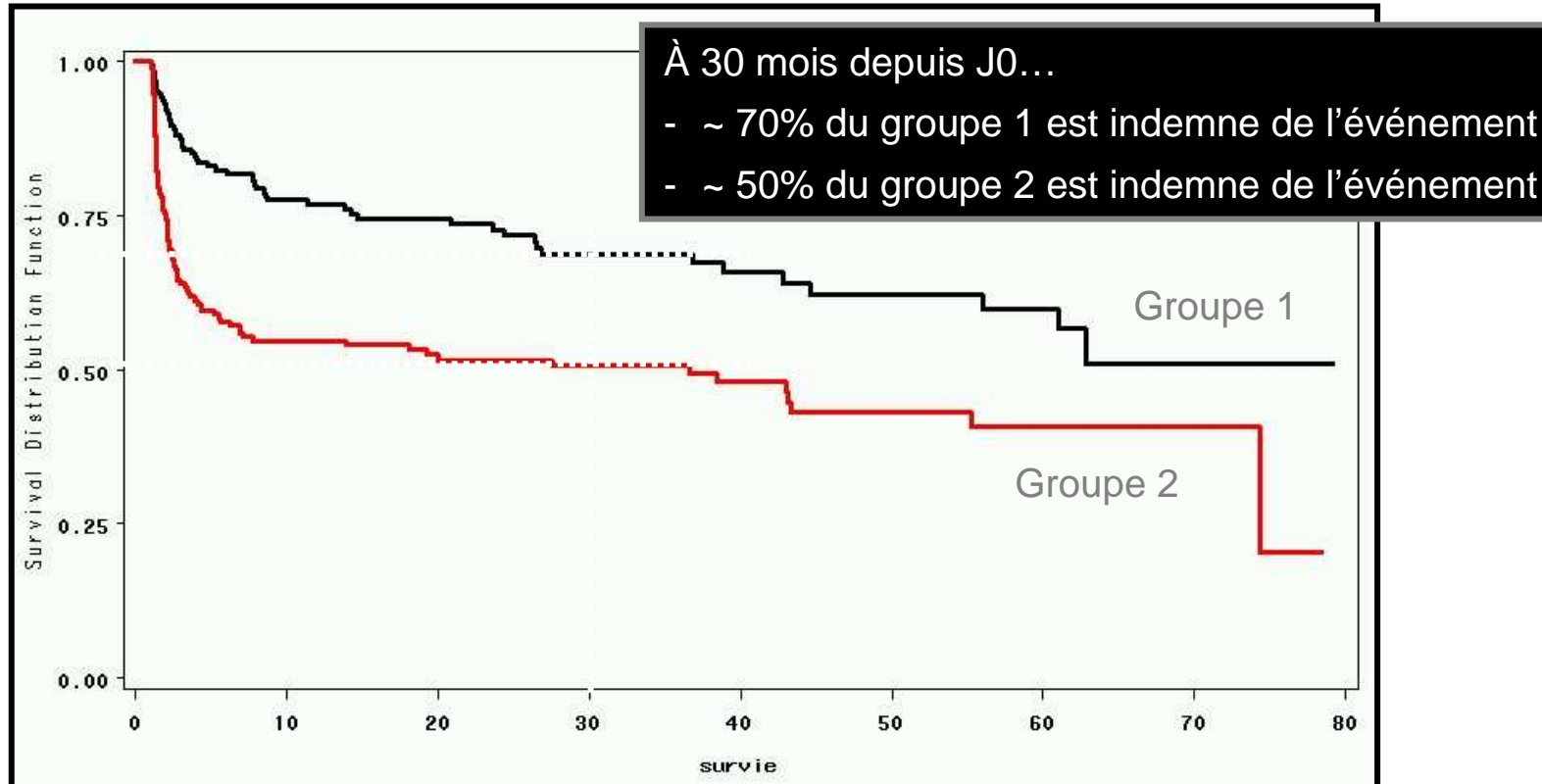


Fig. 6-3. La limitation à 5 ans des taux de survie : quatre conditions avec le même taux de survie à 5 ans de 10 %. (D'après : Anagnostopoulos CD et al. Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiology* 1972 ; 30 : 263-273 ; Saah JA, Hoover DR et al. Factors influencing survival after AIDS : report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994 ; 7 : 287-295 ; Kardinal CG et al. Chronic granulocytic leukemia. Review of 536 cases. *Arch Intern Med* 1976 ; 136 : 305-313 ; American college of life insurance. 1979 *life insurance fact book*. Washington, DC : ACLI 1979)

Analyse de survie



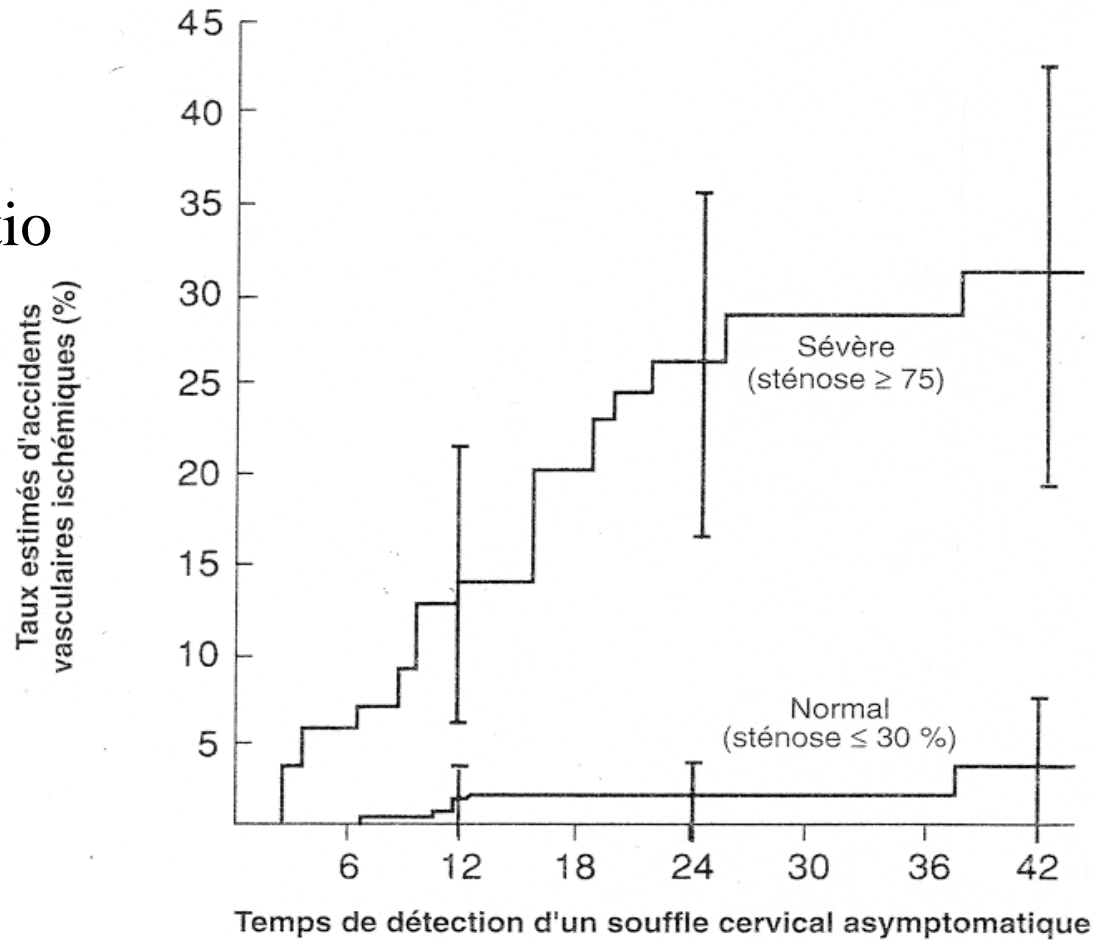
Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	20.0204	1	< .0001
Wilcoxon	26.8841	1	< .0001
-2Log(LR)	22.8859	1	< .0001

Test du logrank et de Wilcoxon

Mesures d'association Analyse de survie

Kaplan Meier
Cox hazard ratio



N	Sévère	94	80	68	52	42	28	21	7
	Normal	242	236	211	169	158	69	56	1

Fig. 6-6. Une courbe de survie montrant la comparaison de deux cohortes, le nombre de personnes à risque, et les intervalles de confiance de 95 % des taux observés. Ces courbes montrent la probabilité cumulée d'un accident vasculaire cérébral ischémique au moment du diagnostic, selon le degré initial de sténose carotidienne. (D'après Chambers BR, Norris JW. Out-come in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 860-865).

Enquêtes de cohortes

Avantages

- Étude du risque de plusieurs maladies
 - Ex: tabac, AVC, emphysème, cancer pulmonaire, cancer oropharyngé, pathologie cardiovasculaire etc.
→
- Expositions rares
- Mesure de l'exposition plus précise et limite biais de mémorisation
- Séquence chronologique exposition / maladie plus facile à établir
- Biais de sélection moindre que dans enquêtes cas témoin
- Permet d'avoir des données d'incidence : estimer la fréquence de la maladie (pas possible ds cas témoin) et donc une meilleur estimation du risque (RR, RA)

Enquêtes de cohortes

Inconvénients

- Souvent coûteuses et longues
- Echantillon souvent de grande taille
- Résultats tardifs
- Risque de biais
 - Perdus de vue +++
 - Erreurs sur le diagnostic de la maladie
- Peu performant pour les maladies rares, ou à temps de latence long

Comparaison cohorte cas témoin

	Cohorte	Cas Témoins
• Cout	++++	+
• Rapidité des résultats	---	+
• Biais	+/- PDV	+++ mesure expo
• Maladie	multiple/fréquent	unique/rare
• Indicateur	RR	OR