Statistiques inférentielles & épidémiologie analytique : mesure des risques et puissance

Objectifs

- Savoir définir les termes : épidémiologie analytique, hypothèse, inférence statistique, risque relatif, facteurs de risque, intervalle de confiance du risque relatif
- Savoir décrire les différents types d'enquêtes analytiques, citer les principes, avantages et inconvénient des cohortes et cas-témoins
- Expliquer les inconvénients des enquêtes d'observation (citer les trois grands types de biais)
- Savoir calculer un risque relatif
- Savoir calculer un Odds-Ratio et citer ses conditions d'utilisation
- Expliquer le principe de puissance en épidémiologie
- Citer les critères de jugement de causalité en épidémiologie

I) Epidémiologie

Définition de l'épidémiologie : C'est l'étude de la fréquence des pathologies *(Qui et combien ?)*. Plus généralement, on va étudier la distribution des états de santé et de leurs déterminants (facteurs pronostics).
Les différents profs ont des définitions qui ne sont pas parfaitement identiques mais elle ne se contredisent pas et vous n'avez pas à les apprendre mot pour mot, vous devez juste comprendre ce que c'est

Epidémiologie descriptive / analytique :

	Epidémiologie descriptive	Epidémiologie analytique = étiologique = explicative
Définition	Description de la **distribution spatiale et temporelle** des états de santé dans les populations humaines ➔ **Mesure prévalence et incidence**	But : rechercher les **causes** Identification, quantification, interprétation du **lien de cause à effet** entre une **exposition** (facteur de risque) et un **état de santé** (maladie) ➔ **Mesure association** (difficile à interpréter)
Répond aux questions…	Qui ? *(Hommes ? Femmes ?)* Quand ? *(Depuis longtemps ? Récemment ?)* Où ? *(Uniformément réparti ? Concentré ?)*	Comment ? Pourquoi ?
But	**GENERER des hypothèses**	**TESTER des hypothèses**

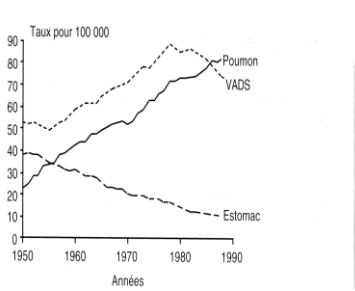
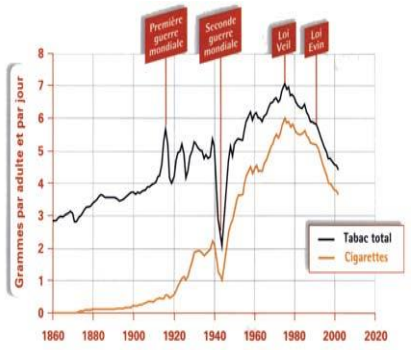


Figure 1-3 Variations de la mortalité masculine par cancer de l'estomac, du poumon et des voies aérodigestives supérieures (VADS) en France de 1950 à 1989. (Hill et al. 1992)

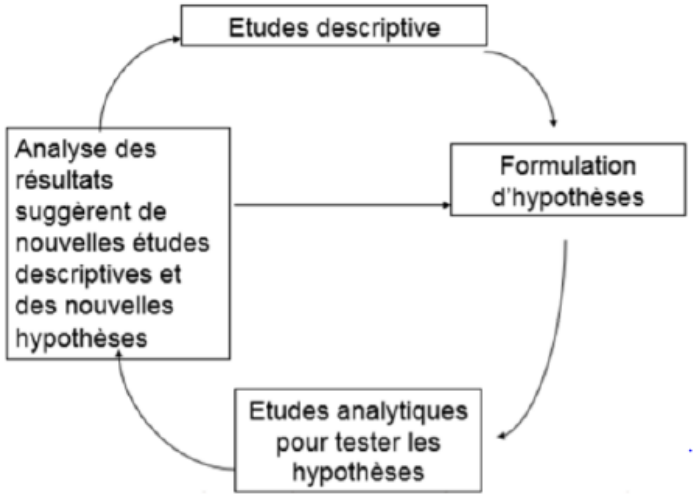


On décrit : au cours du temps…
- *Le nombre de cancers de l'estomac diminue*
- *Le nombre de cancers des poumons et des VADS augmente*

Qui ? Les hommes
Quand ? entre 1950 et 1989
Où ? En France

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

On voit que la consommation de cigarettes augmente aussi.
Hypothèse : il y a une relation entre l'augmentation de la consommation de cigarettes et l'augmentation du nombre de cancers des poumons



Indicateurs de fréquence utilisés :

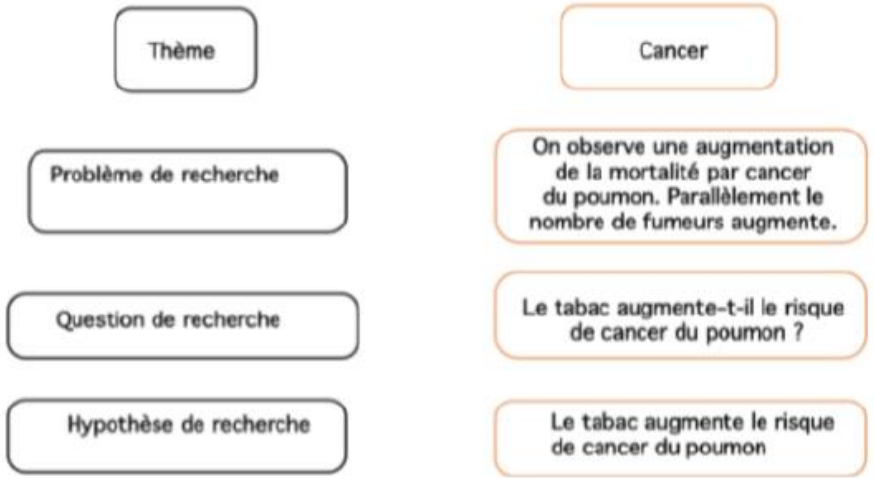
Prévalence : nombre de malades à un instant t dans une population
Incidence : nombre de nouveaux cas dans un laps de temps, observé sur une durée (dynamique)

II) Principes importants en statistiques

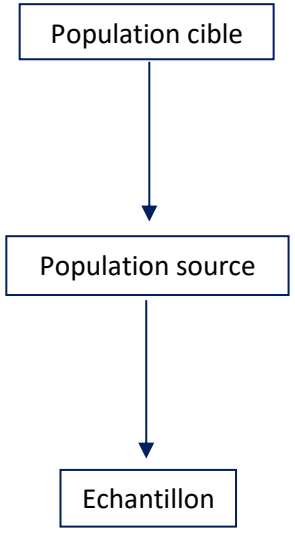
L'hypothèse :

C'est l'élément de base de toute recherche. Elle doit être claire, précise et courte. Elle prédit une relation entre deux variables et prolonge une problématique de recherche
L'hypothèse est toujours rédigée avant d'exécuter l'expérience. En effet, l'expérience sert à vérifier l'hypothèse. Il est indispensable de poser l'hypothèse pour faire l'analyse analytique.
Ce n'est pas une question, c'est une prédiction.

Exemple :



L'inférence statistique :



Population générale

Idéalement on devrait faire l'étude sur la population cible mais c'est impossible

Liste des médecins inscrits au Conseil de l'Ordre

On choisit une population source sur laquelle on fera le TAS pour rendre l'échantillon représentatif

TAS d'un échantillon de médecin

Groupe représentatif de la population sur lequel on fera l'analyse

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

L'inférence statistique est le fait de tirer des conclusions sur une population à partir des données d'un échantillon.

➔ On fait l'hypothèse que le résultat obtenu à partir d'un échantillon représentatif d'une population source soit généralisable à cette population source

Ainsi, on estime la vraie valeur inconnue d'un paramètre dans une population.

Echantillon : partie de la population **constituée de manière encadrée** (cette constitution doit toujours pouvoir être décrite) qui permettra de réaliser des **tests d'hypothèse** (puis de tirer des conclusions sur une population).
Le **nombre d'individus** et certaines de leurs **caractéristiques** sont à préciser pour justifier de la **représentativité** de l'échantillon.

Le risque relatif :

Risque : **probabilité** d'être atteint d'une maladie
Facteur de risque : facteur **influant** de façon **péjorative** ou **favorable** sur la survenue ou l'évolution d'un problème de santé. Il y en a des protecteurs mais en général ils augmentent la probabilité d'avoir une maladie.
Risque relatif (RR) : risque **d'être malade quand on est exposé au facteur étudié, par rapport au risque d'être malade quand on n'y est pas exposé.**
C'est le rapport de l'incidence de la maladie chez les sujets exposés sur l'incidence chez les non-exposés.

$$\mathbf{RR} = \frac{\textit{incidence de la maladie chez les exposés}}{\textit{incidence de la maladies chez les non-exposés}}$$

La valeur du risque relatif permet d'évaluer la **force d'association**.

- ♣ Si le facteur étudié ne joue pas un rôle causal, il ne doit pas exister de différence d'incidence entre les sujets exposés et les non-exposés. On doit alors avoir un rapport qui donne RR = 1
- ♣ Si **RR > 1**, le facteur entraîne une **augmentation** de la probabilité d'apparition de la maladie
- ♣ Si **RR < 1**, le facteur entraîne une **diminution** de la probabilité d'apparition de la maladie

Ex : RR = 5 signifie que les sujets exposés au facteur ont 5 fois plus de risque de développer la maladie

Intervalle de confiance du risque relatif : **intervalle à x% dans lequel la vraie valeur du risque relatif à x% de chance de se trouver**
L'intervalle de confiance à 95% est le plus couramment utilisé.
La largeur de l'IC détermine la précision de l'estimation du risque relatif.

Ex : On a RR = 5,2 et IC-95% = [2,5 ; 8,3]. Cela signifie que le risque relatif a 95% de chances de se trouver entre 2,5 et 8,3.
Or, dans tous les cas, ce risque est supérieur à 1 : la borne inférieure (ici 2,5, mais selon les situations on peut s'intéresser à la borne supérieure) est éloignée de la valeur 1, qui n'est pas comprise dans l'intervalle.
L'association entre l'exposition et la maladie est dite « significative », avec le degré de signification p<0,05.

Si maintenant on a RR = 1,5 et IC-95% = [0,5 ; 5,3], l'intervalle de confiance contient la valeur 1.
L'association entre l'exposition et la maladie est dite « non significative » et p>0,05.

Dans la mesure où les enquêtes analytiques sont réalisées à partir d'échantillons théoriquement représentatifs, on compare non pas l'incidence véritable dans les groupes mais une **estimation de cette incidence**. Aussi, il est logique de compléter l'analyse par une **estimation des limites de confiance.**
La notion de l'IC repose sur l'idée suivante : si la même étude était réalisée à partir d'un échantillon différent, les résultats ne seraient pas identiques, mais également proches du résultat véritable, qui reste inconnu. L'IC fournit la fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle nous sommes certains à 95% de trouver la valeur étudiée pour la population considérée.

III) Les études statistiques

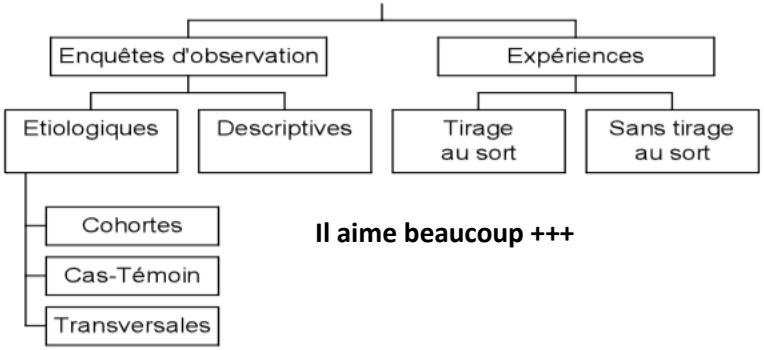
Qu'est-ce qu'une étude statistique ?

Les études analytiques permettent de **tester des hypothèses** *(ex : le tabac augmente le risque de développer un cancer du poumon)*. Elles cherchent à mettre en évidence la **relation de cause à effet entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue de la maladie.**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

- ♣ On compare un groupe exposé au facteur étudié (ex : fumeurs) et un groupe non-exposé à ce facteur (ex : non-fumeurs)
- ♣ On estime le risque relatif

On distingue 2 grands types d'études analytiques : les études **expérimentales** et les études **observationnelles** ++



Il aime beaucoup +++

Idéalement on fera des études expérimentales car les groupes sont comparables (TAS). Pour les études observationnelles, les groupes ne sont pas comparables donc il y aura des problèmes de jugement de causalité. ++++

Les 3 grands types de biais :

Biais (ou erreur systématique) : **distorsion de l'estimation** de la mesure d'une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie.
Il faut **les prévenir** car ils peuvent entraîner une **sur/sous-estimation** de l'effet ou même un **effet inverse**.

Biais de sélection : lors du choix de la population :

Quand ? Lors de la constitution de l'échantillon ou des groupes (sélection préférentielle liée au statut exposé ou malade) ou pendant la réalisation (non-répondants…)
Quelle conséquence ? L'échantillon devient non-représentatif de la population source ; on ne pourra plus extrapoler. Si on extrapole, il y aura des erreurs.
Comment l'éviter ? TAS de l'échantillon + bien choisir la population source

Biais de mesure (= d'information = de classement) : lors de la mesure :

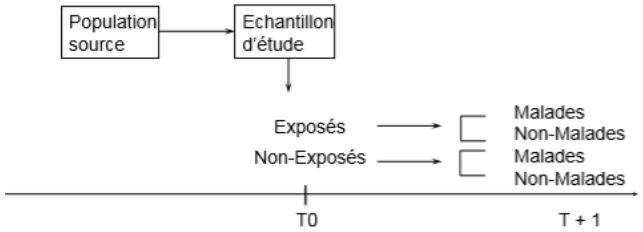
Quand ? Lors de la mesure de l'exposition et/ou de la maladie
Quelle conséquence ? Sur/sous-estimation du risque relatif
Comment l'éviter ? Bien distinguer malades et non-malades : qualité de la mesure de la maladie et de l'exposition

Biais de confusion : lors de l'analyse statistique des données :

Quand ? Lors de l'analyse statistique, alors que les groupes ne sont pas comparables pour différents facteurs autres que le facteur étudié : les facteurs de « confusion »
Quelle conséquence ? Une « fausse association » : association statistique même si le facteur étudié initialement et la maladie sont indépendants
Comment l'éviter ? Avant l'enquête par un appariement + au moment de l'analyse : standardisation, ajustement (utilisation d'analyses multivariées)

Enquête de cohorte :

Elle mesure **l'exposition à un facteur de risque** chez les individus sains au cours du temps.
Elle s'intéresse à la **survenue ou non de la maladie → prospective** : elle compare l'incidence chez les sujets exposés et chez les sujets non exposés pris comme témoins.



Avantages : +++

- ♣ Estimation directe du **risque relatif** (puisqu'on compare les incidences)
- ♣ Meilleure adaptation de la planification de l'étude au cours du temps
- ♣ **Bon contrôle des biais**
- ♣ Evaluation de l'influence du facteur sur plusieurs pathologies

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Inconvénients : +++

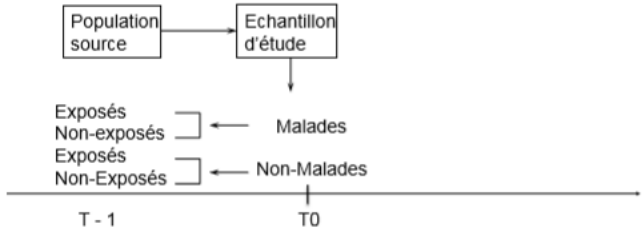
- ♣ **Longue**
- ♣ **Couteuse**
- ♣ Possibilité de perte de vue
- ♣ Nécessite un **effectif important** au départ
- ♣ Nécessite une **population stable**
- ♣ Nécessite une **maladie à incubation courte**
- ♣ **Non reproductibles**

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

$$RR = \frac{\text{Incidence maladie chez les exposés}}{\text{Incidence maladie chez non exposés}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Enquête cas-témoins :

Elle **compare** des **sujets atteints de la maladie étudiée à des indemnes**
Elle s'intéresse à la **fréquence de leur exposition passée → rétrospective**



Cependant, comme on ne mesure pas l'incidence, **on ne peut pas calculer le risque relatif**. On calcule donc **l'Odds Ratio**, qui est une bonne approximation **si la maladie est rare** ++

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

$$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc} = OR$$

$$\text{Odds-Ratio} = OR = \frac{ad}{bc}$$

Avantages : +++

- ♣ **Courte durée**
- ♣ **Coût modéré**
- ♣ Possibilité **d'itération** (=reproduction)
- ♣ Indiquée pour l'étude des **maladies rares**
- ♣ Possibilité d'évaluer plusieurs facteurs de risque pour une maladie

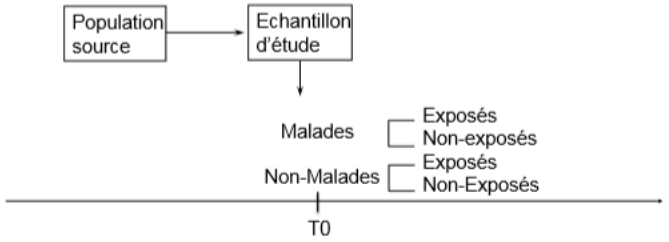
Inconvénients : +++

- ♣ Evaluation **indirecte** du risque relatif
- ♣ **Biais plus difficiles à contrôler**
- ♣ Sélection délicate des témoins
- ♣ Nécessité d'une bonne information diagnostique au départ

La comparaison entre les avantages/inconvénients entre études de cohorte et cas-témoins tombent très souvent

Enquête transversale :

Elle s'effectue **uniquement à un instant t.**
L'information recueillie concerne **l'existence ou non de l'exposition au facteur étudié**, au moment même de l'enquête.



Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Inconvénients :

- ♣ Pas de mesure de l'incidence ++ : ce n'est **pas une étude dynamique**
- ♣ **Mal adaptée à des études analytiques** (ou explicatives)

IV) Paramètres d'une étude

Ne pas mettre en évidence un effet ne veut pas dire qu'il n'y a pas d'effets ++

Risques α et β, puissance :

Risque α, dit risque de première espèce :
Risque de **rejeter H0 alors qu'elle est vraie**
Risque de conclure à une **relation entre l'exposition** (à un facteur donné) et la **maladie**, alors que cette **relation n'existe pas**
En général, ***α = 5%*** : c'est le seuil au-delà duquel on convient de rejeter H0

Risque β, dit risque de deuxième espèce :
Risque de **rejeter H1 alors qu'elle est vraie**
Risque de conclure à **l'absence de relation entre l'exposition** (à un facteur donné) et la **maladie**, alors que cette **relation existe**
En général, ***β = 20%***

Puissance du test, 1 – β :
Elle se définit comme la **probabilité de détecter une différence qui existe entre deux groupes**
On peut le traduire aussi : en supposant que le RR réel dans la population cible soit différent de 1, la puissance est la probabilité de trouver un estimateur de ce risque significativement différent de 1
En effet, elle est l'inverse de β, qui correspond à une absence de différence entre les 2 groupes, ou encore à trouver une différence non significative avec 1 compris dans l'IC du RR
En général, ***1 – β = 80%***

Toute étude doit faire état du calcul préalable du nombre de patients nécessaires et de la puissance de l'essai.

Taille de l'échantillon :

Il faut spécifier les points suivants :

- ♣ Le niveau de **signification** exigé : α
- ♣ La **puissance** du test : 1 – β
- ♣ La **fréquence** relative d'exposition parmi les non-exposés, dans la population cible
- ♣ Le **risque relatif attendu**

Critères de jugement d'une relation de cause à effet : ++

Evaluation de la séquence dans le temps : l'exposition à un agent causal précède la maladie.
Ex : on admet la séquence dans le temps

Force de l'association : précision avec laquelle une variable peut permettre de prédire l'autre
Ex : tous les sujets exposés tombent forcément malades

Spécificité de la cause et de l'effet : présence de la cause étudiée chez tous les malades
Ex : le risque de cancer du poumon est spécifique : dans 9 cas sur 10, le malade fume

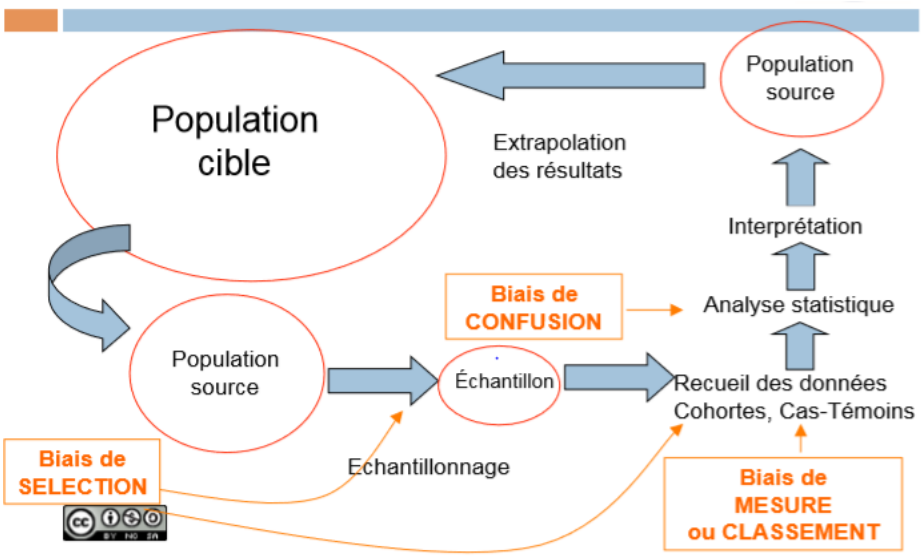
La relation du types « dose-effet » : plus l'exposition au facteur est importante, plus le risque de maladie augmente
Ex : le risque de cancer du poumon augmente avec la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées

L'évaluation de la constance de l'association et delà reproductibilité : les diverses méthodes et approches (rétrospectives et prospectives) conduisent aux mêmes conclusions
Ex : plusieurs études différentes ont confirmé la relation tabagisme-cancer du poumon

Plausibilité biologique : cohérence du mécanisme d'action du facteur par rapport aux connaissances
Ex : la relation entre tabac et cancer du poumon est plausible, explicable

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

V) Synthèse



Ce cours n'est pas très compliqué. J'ai mis des ++ sur les choses sur lesquelles il a insisté en cours.
Les avantages et inconvénients des études de cohorte et cas-témoins sont à connaitre par cœur +++ ça tombe très très souvent

Je vous souhaite beaucoup de courage pour la fin du semestre. Il reste moins d'un mois. Vous êtes arrivés jusque là il n'y a aucune raison pour que vous n'arriviez pas au bout !! Croyez en vous, vous êtes les meilleurs !! Ne lâchez rien et tout ira bien
Dédicace à mes co tuts d'amour qui sont vraiment les meilleurs co tuts au monde
Dédicace à mes fillots qui vont tout casser + Lila et Iness je crois en vous les filles ne lâchez rien
Dédicace à Elisa, Blandine et Guillaume : je vous looove vous êtes les meilleurs des meilleurs

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite