

Etudes prospectives, risque, incidence



Prof. Christophe COMBESCURE

Unité d'Appui Méthodologique du CRC

Hôpitaux Universitaires de Genève & Faculté de Médecine

Diapositives de la Prof. Angèle GAYET-AGERON, adaptées de celles du Prof. Thomas PERNEGER

Révision test diagnostique

- Un test diagnostique permet-il d'identifier ou d'exclure une maladie envisagée?
- Tableau croisé 2×2: **Test** (positif ou négatif) × **Gold standard** (maladie présente ou absente)
- Sensibilité: proportion de tests positifs parmi les malades
- Spécificité: proportion de tests négatifs parmi les non-malades
- Valeur prédictive positive: proportion de malades parmi les personnes ayant un test positif
- Valeur prédictive négative: proportion de non-malades parmi les personnes ayant un test négatif
- Le clinicien a besoin de connaître la VPP et la VPN dans son contexte
- Si la prévalence de la maladie est très faible, la VPP peut être faible même si la Sn et Sp sont excellentes!

Révision test diagnostique

- Rapport de vraisemblance positif (RV+): ratio de la probabilité du résultat obtenu (positif) chez les malades sur la probabilité du résultat obtenu (positif) chez les non-malades
- Rapport de vraisemblance négatif (RV-): ratio de la probabilité du résultat obtenu (négatif) chez les malades sur la probabilité du résultat obtenu (négatif) chez les non-malades
- Théorème de **Bayes**: $\text{Odds post-test} = \text{RV}(\text{test}) \times \text{Odds pré-test}$
- $\text{Odds} = \text{Pr}/(1 - \text{Pr})$ et $\text{Pr} = \text{Odds}/(\text{Odds} + 1)$
- Test continu: Courbe ROC (sensibilité en fonction de $1 - \text{spécificité}$ pour toutes les valeurs-seuil)
- Interprétation d'une aire sous la courbe ROC:
 - Probabilité qu'un malade ait un test plus anormal qu'un non-malade
 - 1: test parfait
 - 0.5: test non-contributif

Objectifs du cours



- Comprendre les notions de:
 - Etude prospective
 - Risque, risque relatif, différence de risque
 - Prévalence
 - Taux d'incidence

Chapitres Petrie/Sabin
15 et 31 (début)

Types d'études cliniques

- **Expérimentales** (avec intervention des chercheurs dans le déroulement des soins):
 - Essais cliniques randomisés ✓
- **Observationnelles** (intervention des chercheurs se limite à la mesure)
 - Etudes transversales (ou enquête, ou *cross-sectional*)
 - Etudes cas-témoins, dites rétrospectives
 - Etudes de cohorte, dites prospectives
- Cas particuliers
 - Revues systématiques et méta-analyses (unité d'analyse: étude publiée)
 - Evaluations de tests diagnostiques (souvent études transversales) ✓

Cf. cours 1

Etude prospective

- Les participant.es sont suivi.es ou observé.es **au cours du temps**
- Les essais cliniques randomisés sont des études prospectives interventionnelles (= expérimentales)
- Il existe des études prospectives observationnelles (sans intervention des chercheur.ses dans la vie des gens autre que la mesure)
- **Objectif:** établir s'il existe une **association** entre
 - Une/des caractéristiques mesurée(s) en début d'observation – **facteur** d'exposition/**de risque**
 - &
 - La survenue par la suite d'un **problème de santé** – *outcome*, issue

= étude de cohorte
= étude longitudinale

British Doctors Cohort Study



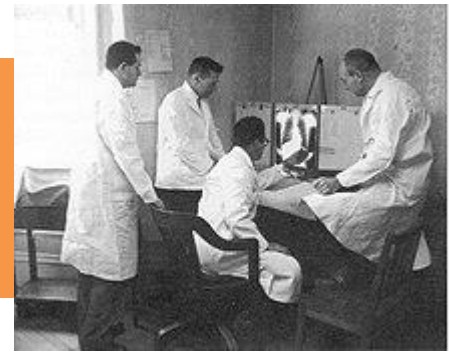
- 1920: **augmentation** des cas de cancer du poumon
- **Causes suspectées**: pollution de l'air, humidité, asphalte ...
- 1950: Sir Richard Doll, médecin britannique, monte une étude de cohorte pour trouver les causes du cancer du poumon. Il recrute 35 000 médecins britanniques (hommes) car:
 - Il était assez facile de suivre les médecins dans le temps (registre obligatoire)
 - Les médecins ont un bon accès aux soins, pouvaient fournir des informations médicales fiables



R. Doll: *"I personally thought it was tarring of the roads. We knew that there were carcinogens in tar. It wasn't long before it became clear that cigarette smoking may be to blame. I gave up smoking two-thirds of the way through that study."*



Framingham Heart Study



- Etude portant sur les causes des maladies cardiovasculaires initiée en 1948 à Framingham, Massachusetts
- Recrutement de 5209 personnes de 28 à 62 ans entre 1948 et 1952
- Première utilisation du terme « **risk factor** »
- Premier usage d'un modèle statistique pour quantifier le risque de maladie cardiovasculaire
- 1965: publications de résultats démontrant le lien entre hypertension artérielle et accident vasculaire cérébral
- Suite: multiples publications, cohortes secondaires, etc.
- 2006: génotypage de tous.tes les participant.es de la cohorte...



Risque d'AVC ou d'infarctus du myocarde (IDM) (plutôt qu'incidence)

Table 3—Incidence of Thrombotic and Myocardial Infarction in 12 Years, Men and Women 30-59 at Entry

Men	Pop. at Risk	Brain Infarction		Pop. at Risk	Myocardial Infarction	
		New Cases	Incidence per 1,000		New Cases	Incidence per 1,000
30-39	824	2	2.4	825	23	27.9
40-49	769	9	11.7	770	44	57.1
50-59	609	15	24.6	617	61	98.9
Women						
30-39	1,036	1	1.0	1,036	2	1.9
40-49	952	7	7.4	955	7	7.3
50-59	786	21	26.7	791	20	25.3

Echantillon aléatoire de la population de Framingham âgée de 30 à 62 ans indemne de maladie cardiovasculaire (n=4976) suivie de manière standardisée deux fois par an sur 12 ans.



Table 6—Occurrence of Thrombotic Brain and Myocardial Infarction in 12 Years According to Hypertensive Status, Men and Women 30-59 at Entry

Initial Hypertensive Status†	New Cases Developing in 12 Years					
	Brain Infarction			Myocardial Infarction		
	Obs.	Exp.	M. R.*	Obs.	Exp.	M. R.*
Normotensive	9	20.6	44	37	63.5	58
Borderline	15	21.0	71	72	59.1	122
Hypertensive	31	13.4	232	48	34.4	140

* The rising trend (slope) is significantly different from zero at the 0.05 level.

† Normotensive—All blood pressures <140/90
Hypertensive—All blood pressures >160 and/or/95
Borderline—All not normotensive or hypertensive

Ratio de morbidité comparé entre hypertendus/borderline et normotendus:

- HTA associée avec un sursisque d'AVC (5 fois supérieur pour les hypertendus, 1.6 fois supérieur pour borderline)
- HTA associée à un sursisque d'IDM (2.4 fois supérieur pour hypertendus, 2.1 fois supérieur pour borderline)

Morbidity ratio = $100 \times \text{Obs}/\text{Exp}$
(ajusté sur l'âge et le sexe)



Critères de diagnostic dès 2017

Table 6. Categories of BP in Adults*

BP Category	TA systolique		TA diastolique
Normal	<120 mm Hg	and	<80 mm Hg
Elevated	120–129 mm Hg	and	<80 mm Hg
Hypertension			
Stage 1	130–139 mm Hg	or	80–89 mm Hg
Stage 2	≥140 mm Hg	or	≥90 mm Hg

*Individuals with SBP and DBP in 2 categories should be designated to the higher BP category.

BP indicates blood pressure (based on an average of ≥2 careful readings obtained on ≥2 occasions, as detailed in Section 4); DBP, diastolic blood pressure; and SBP, systolic blood pressure.

Hypertension: maladie
asymptomatique (sauf si ↗↗↗)
qui traduit l'augmentation du **risque**
cardiovasculaire

Circulation. 2018;138:e484–e594. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000596



Principe d'une étude prospective

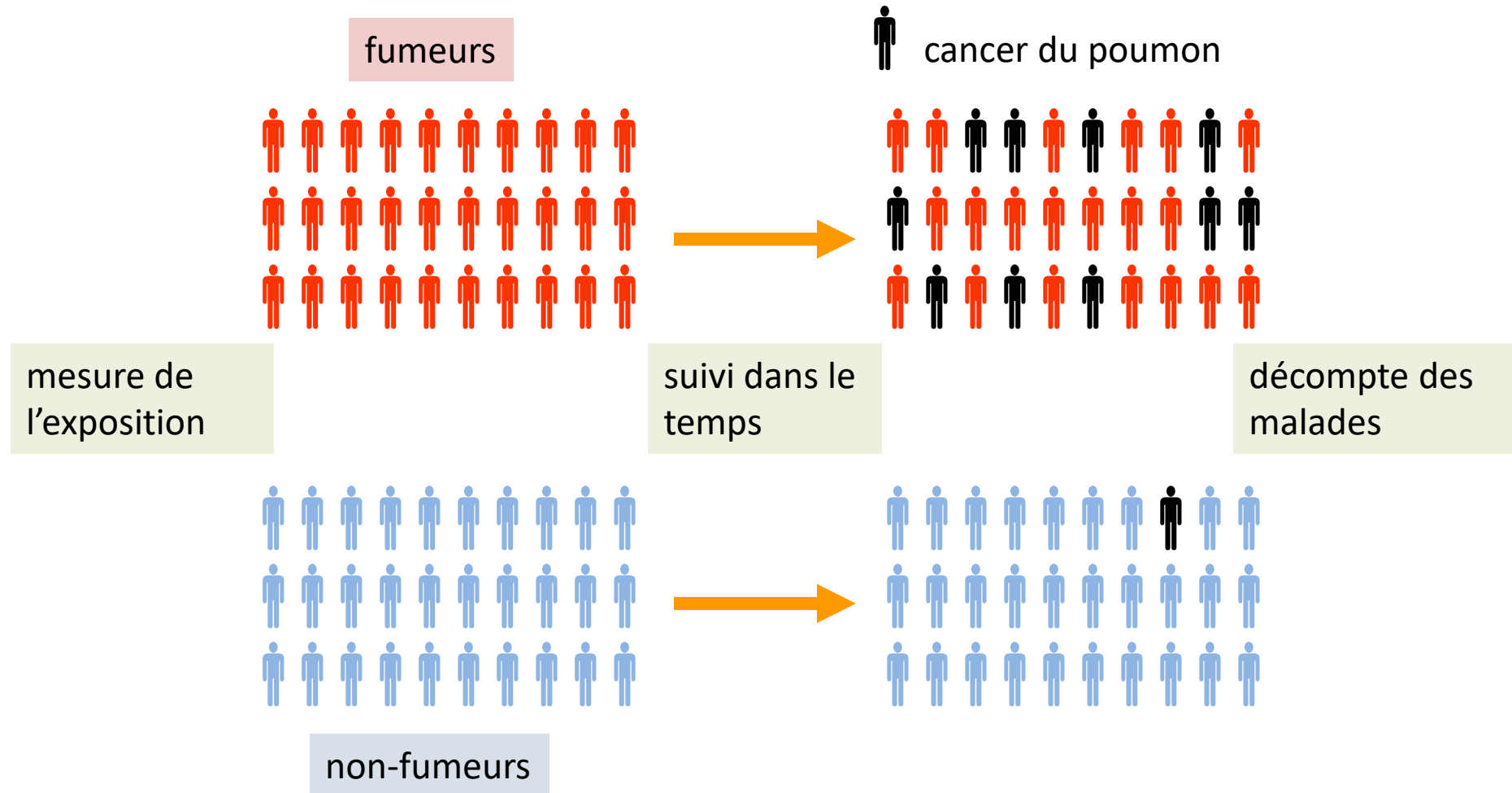


Tableau 2x2



Cancer
poumon Pas de
cancer

Fumeur.ses
(exposé.es)

10

20

30 exposé.es

$$\frac{10}{30} = 0.33$$

Non-fumeur.ses
(non-exposé.es)

1

29

30 non exposé.es

$$\frac{1}{30} = 0.03$$

Risque de cancer

Tableau 2x2

	Malades	Sujets sains		
Exposé.es	a	b	a+b	$R_e = \frac{a}{a+b}$
Non-exposé.es	c	d	c+d	$R_{ne} = \frac{c}{c+d}$

Risque (absolu) (R)

- Probabilité de contracter la maladie **pendant une période donnée**
- Estimé par la **proportion** d'individus préalablement sains qui ont contracté la maladie pendant cette période
- Il faut que la durée d'observation soit la **même** pour tous.tes
- Exprimé comme une proportion (0-1), ou un pourcentage (0-100%)
- Estimation du risque

– Parmi les exposé.es

$$R_e = \frac{a}{a + b}$$

– Parmi les non-exposé.es

$$R_{ne} = \frac{c}{c + d}$$

Comment décrire une association ?

- Association entre l'exposition à un facteur et une maladie
- Sens de l'association
 - Si $R_e > R_{ne}$: le facteur d'exposition est appelé «facteur de risque» (il \uparrow le risque de maladie)
 - Si $R_e < R_{ne}$: le facteur d'exposition est appelé «facteur protecteur» (il \downarrow le risque de maladie)
- Plus R_e et R_{ne} sont éloignés l'un de l'autre, plus l'association est forte
- 4 manières de quantifier l'association:
 - Différence de risque
 - Risque relatif
 - Réduction relative du risque
 - «*Number needed to treat*»

Différence absolue de risque (DR)

- Différence entre les risques des personnes exposées et non-exposées

$$DR = R_e - R_{ne}$$

- Exprimée comme une proportion ou un pourcentage
- Interprétation
 - DR>0: l'exposition augmente le risque (**facteur de risque**) = augmentation du risque
 - DR=0: l'exposition ne modifie pas le risque
 - DR<0: l'exposition diminue le risque (**facteur protecteur**) = réduction du risque
- Exemple Tabac - Cancer:

$$DR = 10/30 - 1/30 = 9/30 \text{ (0.30 ou 30.0\%)}$$

- Le risque passe de 0.33 (fumeur.ses) à 0.03 (non-fumeur.ses): il augmente de +0.30

Risque relatif (RR)

- Rapport entre le risque chez les exposé.es et celui chez les non-exposé.es (sans unité)

$$RR = R_e / R_{ne}$$

- Interprétation

- RR>1: l'exposition augmente le risque
- RR=1: l'exposition ne modifie pas le risque
- RR<1: l'exposition diminue le risque

- Exemple Tabac – Cancer

$$RR = (10/30)/(1/30)=10$$

- Le risque de cancer est 10 fois plus grand chez les fumeur.ses que chez les non-fumeur.ses

Réduction relative du risque (RRR)

- Variante de RR parfois utilisée pour décrire l'efficacité d'un traitement (dans un essai clinique randomisé), lorsque $RR < 1$

$$RRR = 100 \times (1 - RR)\%$$

- Exprimée en pour-cent
- Référence: risque chez les personnes non-exposées, ou sous placebo
- Interprétation
 - $RRR > 0$: le traitement diminue le risque
 - $RRR = 0$: le traitement ne modifie pas le risque
 - ($RRR < 0$: le traitement augmenterait le risque; mais dans ce cas RRR n'est jamais utilisé)

« *Number needed to treat* » (NNT)

- Nombre de personnes qui doivent être traitées pour **éviter un cas** de mauvais *outcome* (décès, complication, ...)

$$\text{NNT} = 1 / \text{DR} = 1 / (R_e - R_{ne})$$

Exprimés en
proportion (pas en %)

- Dans les études observationnelles, nombre de personnes qui doivent éviter l'exposition au facteur de risque pour éviter un cas de maladie
- Plus NNT est **bas**, plus le traitement est **efficace**
- Exemple Tabac – Cancer du poumon:
 - Pour chaque 3.3 personnes qui ne fument pas, on évite 1 cancer
 - Habituellement arrondi à l'unité supérieure (ici, 4)

$$\text{NNT} = 1 / 0.30 = 3.3$$

Exemple tabac – cancer: résumé



- Risque de cancer chez les fumeur.ses

$$\frac{10}{30} = 0.33$$

- Risque de cancer chez les non-fumeur.ses

$$\frac{1}{30} = 0.033$$

- Différence de risque

$$\frac{10}{30} - \frac{1}{30} = 0.3$$

- Risque relatif (pour les fumeur.ses)

$$\frac{10/30}{1/30} = 10$$

- Réduction relative du risque pour les non-fumeur.ses (RR = 0.1)

$$100 \times (1 - 0.1) = 90\%$$

- « *Number needed to treat* »

$$\frac{1}{0.3} = 3.33$$

Test et estimation

- Les valeurs de RR, DR, RRR et NNT calculées à partir des données sont des **estimations**
 - Hypothèse nulle : **pas d'effet de l'exposition (ou du traitement)**
 - RR = 1
 - DR = 0
 - RRR=0
 - NNT = ∞
- } $H_0: R_e = R_{ne}$
Test du χ^2
- On peut aussi calculer une erreur-type pour chacune de ces statistiques, et obtenir un **intervalle de confiance à 95%**

Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease

Petter Quist-Paulsen, Frode Gallefoss

Objective To determine whether a nurse led smoking cessation intervention affects smoking cessation rates in patients admitted for coronary heart disease.

Design Randomised controlled trial.

Setting Cardiac ward of a general hospital, Norway.

Participants 240 smokers aged under 76 years admitted for myocardial infarction, unstable angina, or cardiac bypass surgery. 118 were randomly assigned to the intervention and 122 to usual care (control group).

Intervention The intervention was based on a booklet and focused on **fear arousal** and prevention of relapses. The intervention was delivered by cardiac nurses without special training. The intervention was initiated in hospital, and the participants were contacted regularly for at least five months.

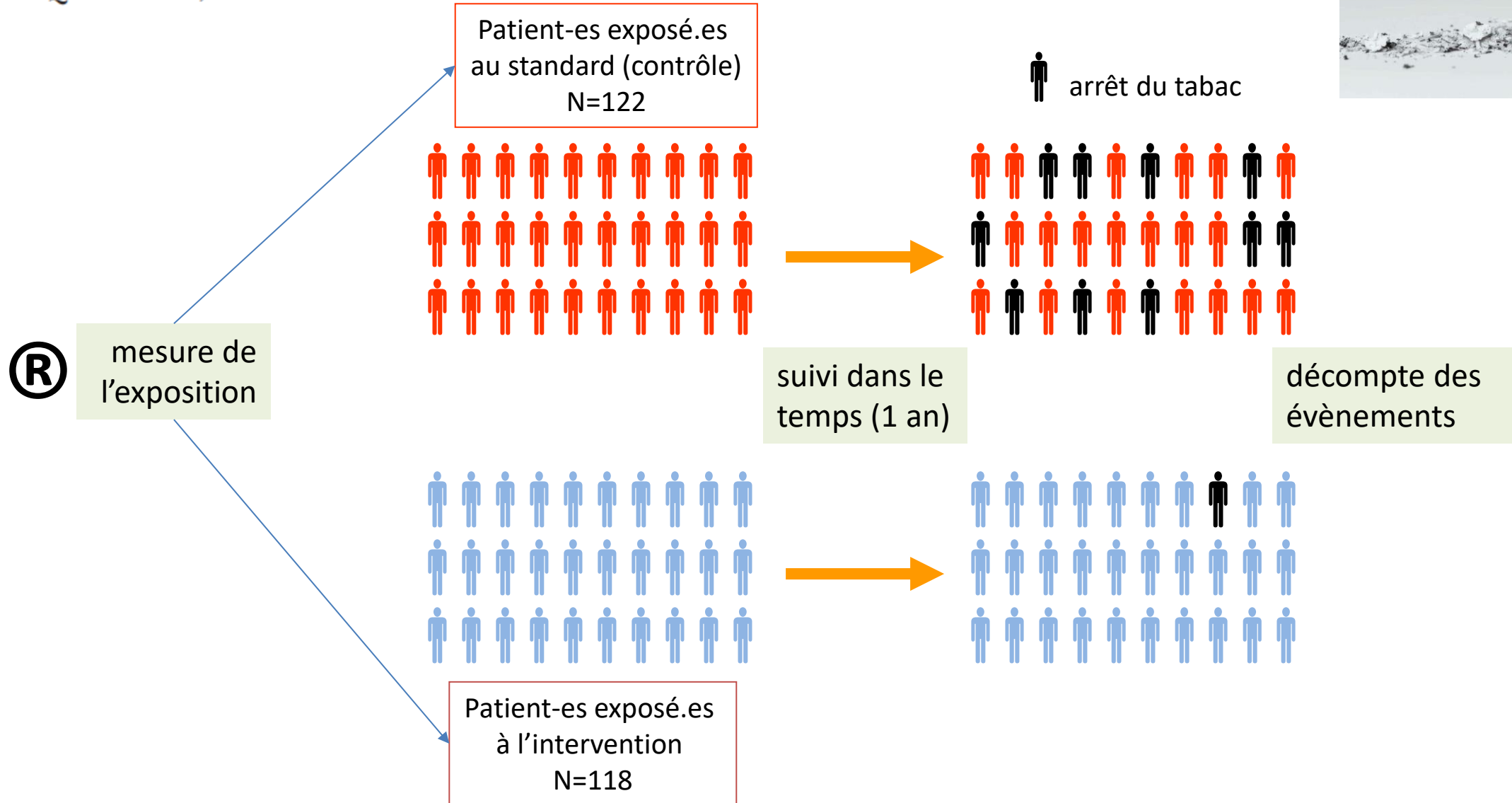
Main outcome measure **Smoking cessation rates at 12 months** determined by self report and biochemical verification.



BMJ 2003;327:1254-7

Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease

Petter Quist-Paulsen, Frode Gallefoss



Main outcome measure Smoking cessation rates at 12 months determined by self report and biochemical verification.

Results 12 months after admission to hospital, 57% (n = 57/100) of patients in the intervention group and 37% (n = 44/118) in the control group had quit smoking (absolute risk reduction 20%, 95% confidence interval 6% to 33%). The number needed to treat to get one additional person who would quit was 5 (3 to 16). Assuming all dropouts relapsed at 12 months, the smoking cessation rates were 50% in the intervention group and 37% in the control group (absolute risk reduction 13%, 0% to 26%).

Quelles sont les valeurs de:

- Risque relatif?
- Réduction du risque?
- Nombre de sujets à traiter pour avoir un arrêt supplémentaire de tabac?

	Arrêt tabac	Pas d'arrêt	
Exposé.es au programme	57	43	100
Non-exposé.es au programme	44	74	118

Main outcome measure Smoking cessation rates at 12 months determined by self report and biochemical verification.

Results 12 months after admission to hospital, 57% (n = 57/100) of patients in the intervention group and 37% (n = 44/118) in the control group had quit smoking (absolute risk reduction 20%, 95% confidence interval 6% to 33%). The number needed to treat to get one additional person who would quit was 5 (3 to 16). Assuming all dropouts relapsed at 12 months, the smoking cessation rates were 50% in the intervention group and 37% in the control group (absolute risk reduction 13%, 0% to 26%).

Conclusion A smoking cessation programme delivered by cardiac nurses without special training, significantly reduced smoking rates in patients 12 months after admission to hospital for coronary heart disease.

DR=20% (6 à 33%)

NNT=5 (3-16)

RR=1.53

Quelle mesure d'association choisir?

- Les mesures d'association **relatives** (RR ou RRR) sont les **plus « persuasives »**
- ...mais elles **masquent le niveau** réel du risque encouru
- On obtient **le même RR=3** dans les situations suivantes:
 - $R_e=60\%$ et $R_{ne}=20\%$
 - $R_e=18\%$ et $R_{ne}=6\%$
 - $R_e=3\%$ et $R_{ne}=1\%$
 - $R_e=0.06\%$ et $R_{ne}=0.02\%$
- Les **mesures absolues de risque** (R_e et R_{ne} , DR, NNT) traduisent mieux l'**importance du risque** et du **bénéfice** du traitement pour le patient.

Prévalence

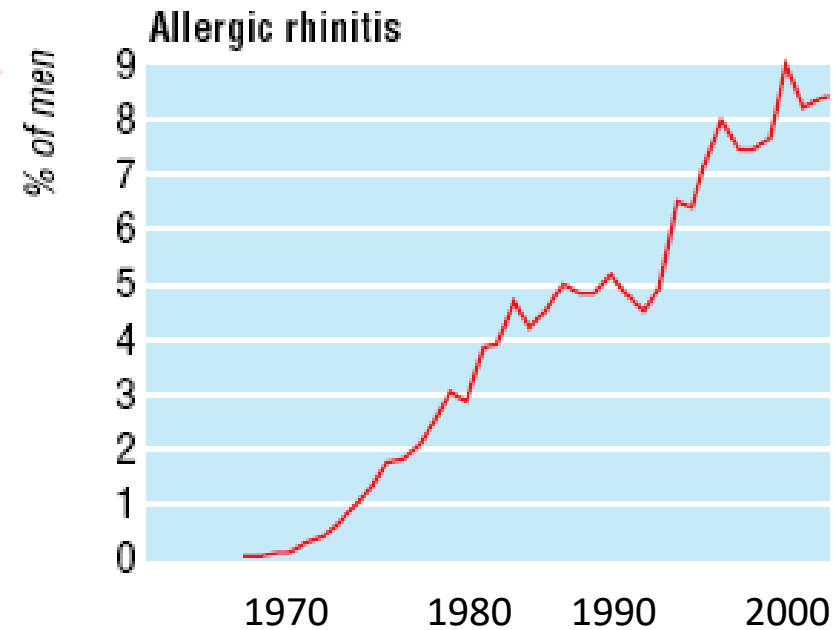
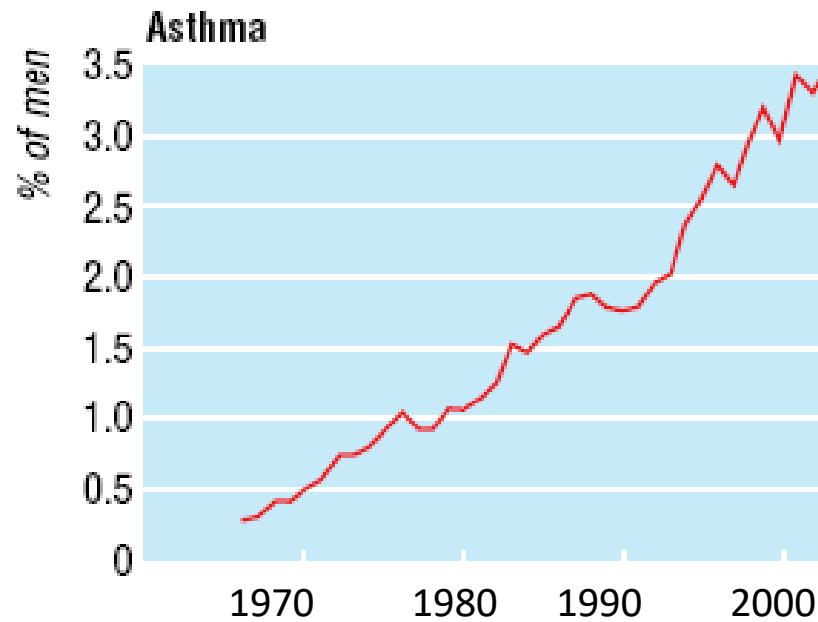


- **Proportion** de personnes atteintes d'une maladie (ou présentant une caractéristique) **à un moment donné**
- Moment défini par
 - Le calendrier (ex: le 25 novembre 2024)
 - Un événement (ex: à la naissance)
- Typiquement obtenue dans une étude transversale (*cross-sectional*)
- Quantifie l'importance d'une maladie dans une population, mesure les besoins
- Ex: prévalence de fumeur.ses parmi les étudiant.es en 1^{ère} année de médecine qui ont répondu au questionnaire (une volée précédente)
 - $42/441 = 9.5\%$

Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003

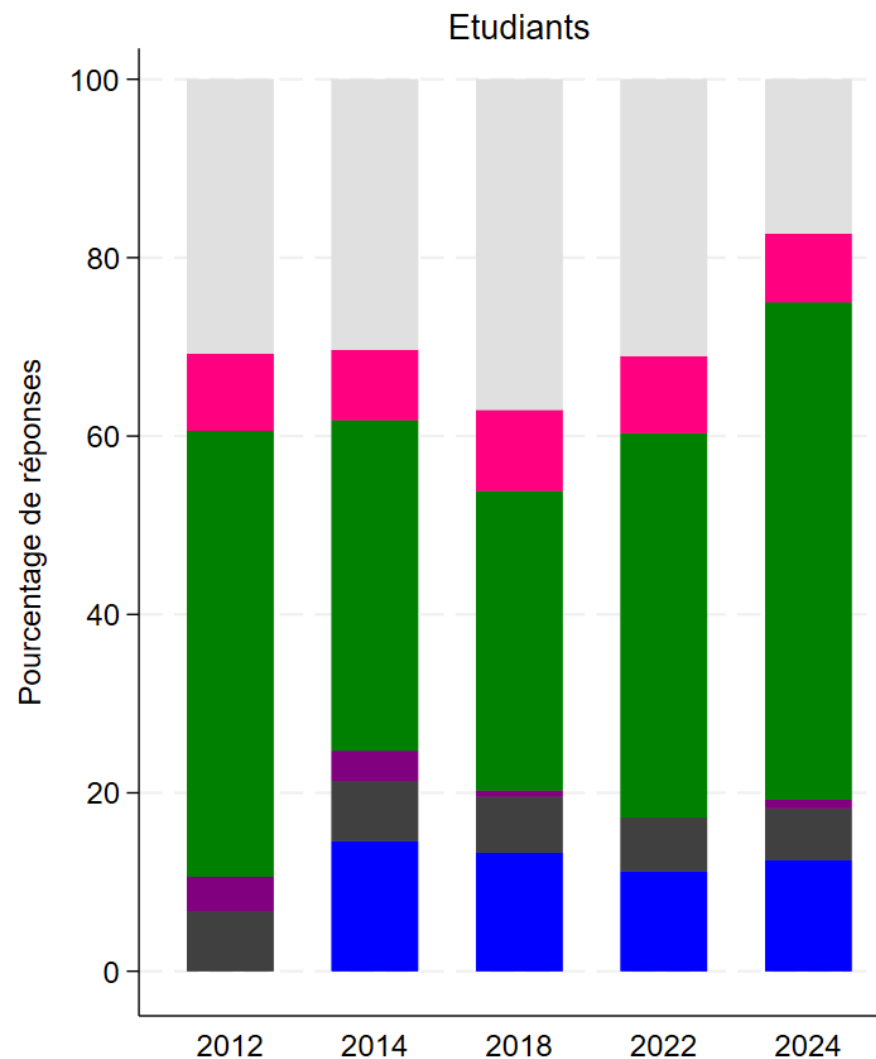
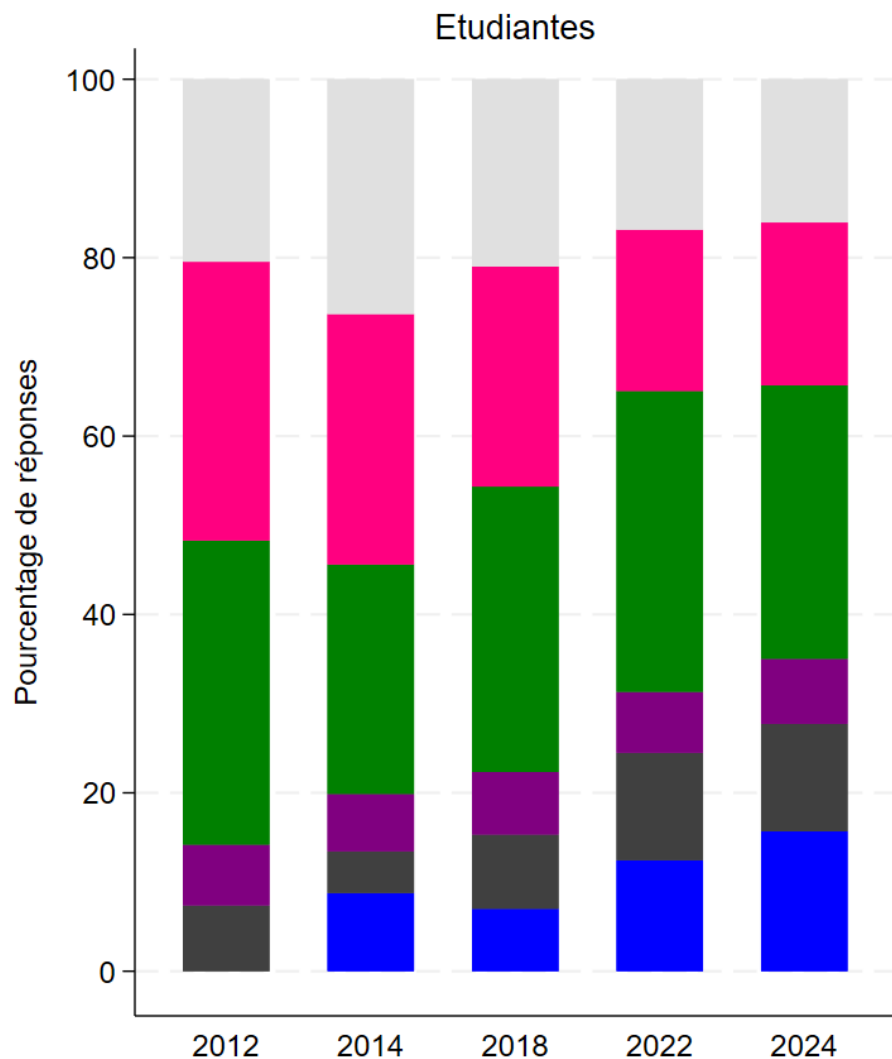


Prévalence lors du recrutement à l'armée



BMJ, 2005: 330:1186-7

Prévalences des choix de spécialités médicales – Enquête BA1 septembre 2012 à 2024 – Genève



«Photo des choix à un instant t»

- Médecine adulte
- Pédiatrie
- Chirurgie
- Gynéco-Obstétrique
- Psychiatrie
- Dentaire

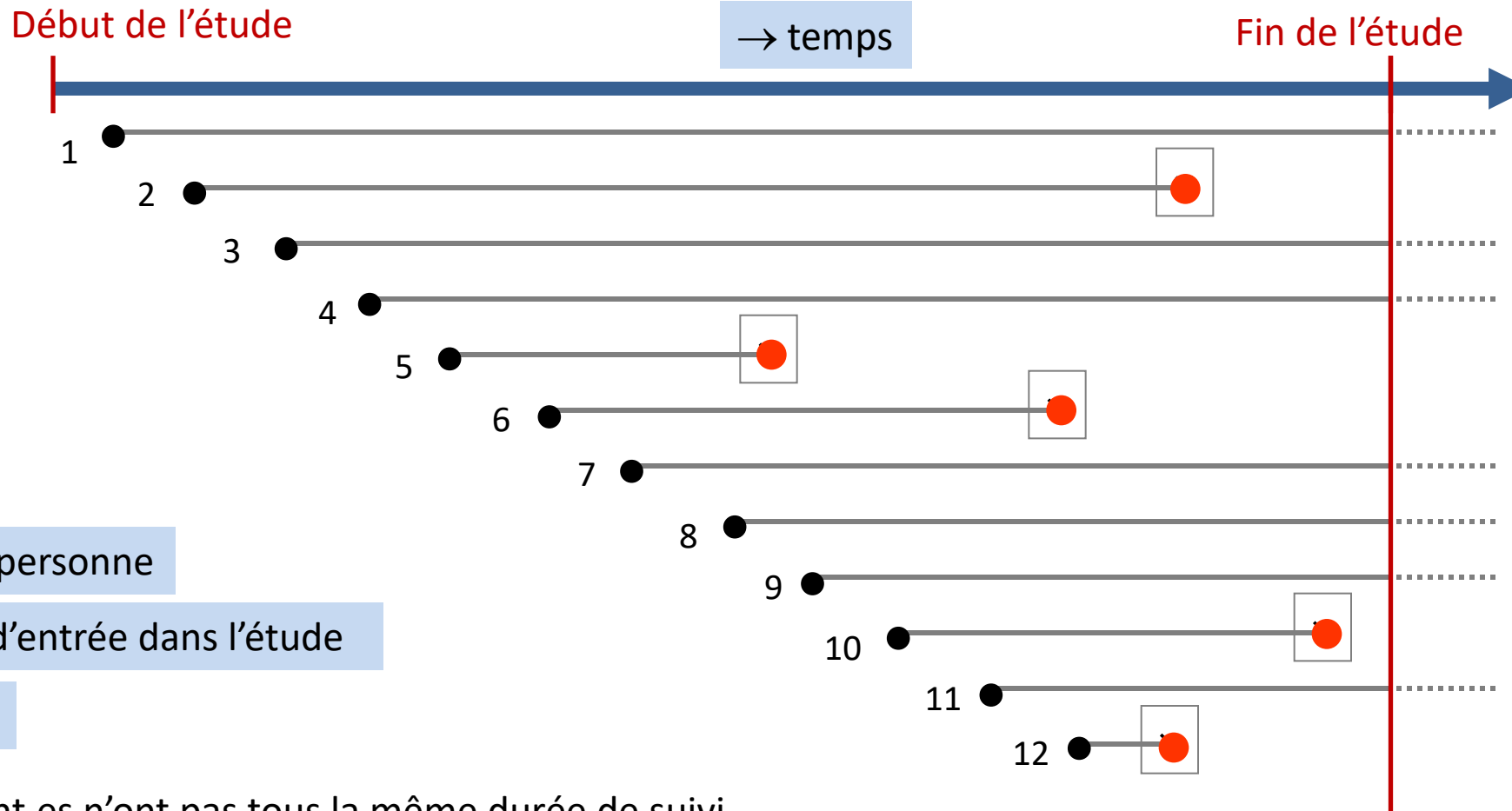
Taux d'incidence

- **Risque** de contracter la maladie (ou de décéder) par unité de temps
- (Informellement: force de morbidité/mortalité)
- Synonyme: risque instantané
- Numérateur: **nouveaux** cas
- Dénominateur: somme des unités **personne-temps à risque** observées
 - Personnes-années
 - Personnes-jours
 - ...
- Unité: cas par personne-temps (unité de temps à spécifier!)

$$I = \frac{\sum cas}{\sum personne - temps}$$



Patient.es suivis au cours du temps



1 ligne = 1 personne

● = date d'entrée dans l'étude

● = décès

Les 12 patient.es n'ont pas tous la même durée de suivi

5 patient.es sont décédé.es durant le suivi

Comment décrire la mortalité ?

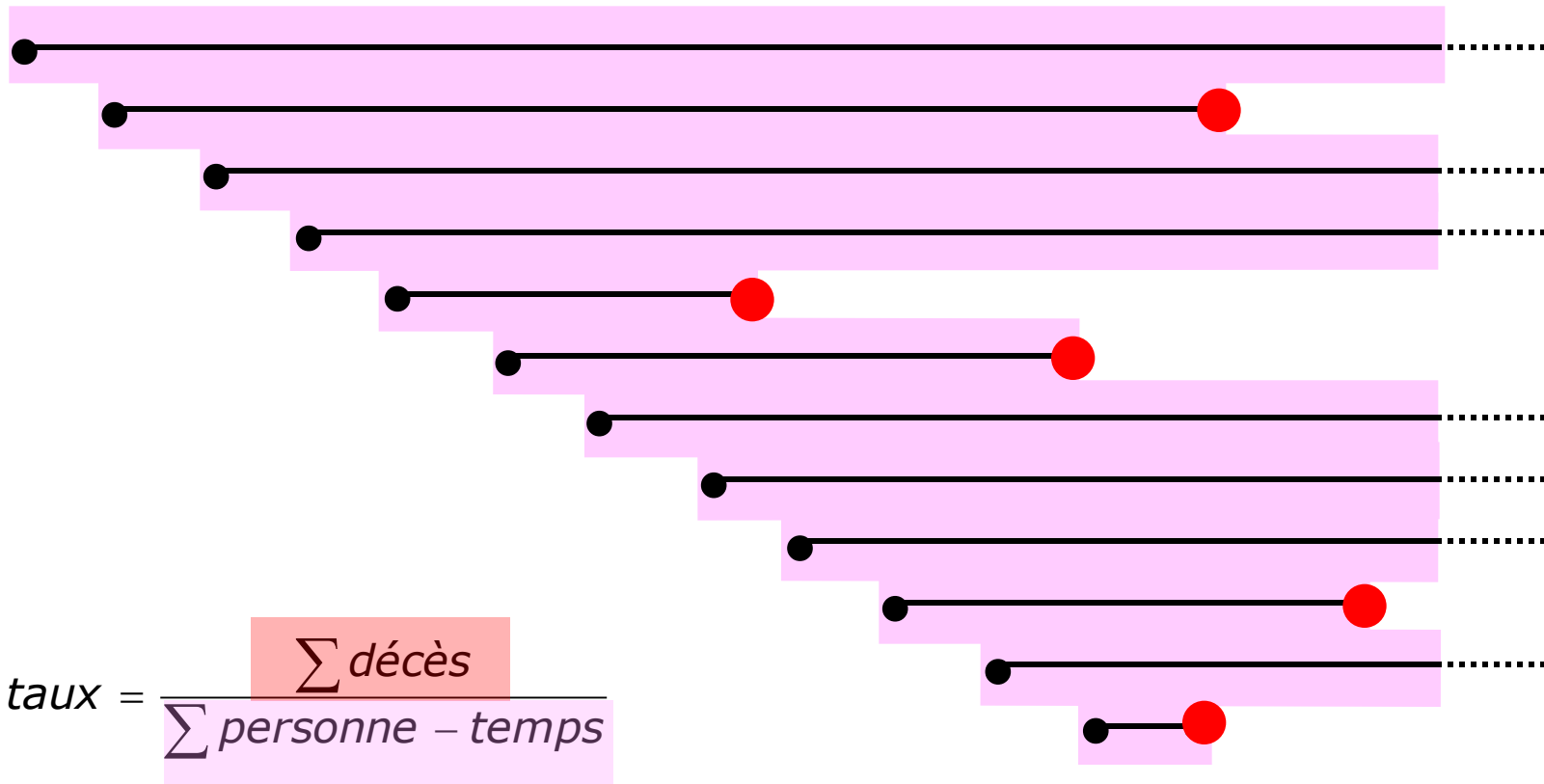
- 1. Proportion de personnes décédées: 5/12, soit 41.6%**
 - **Ininterprétable** car certaines personnes sont observées longtemps, d'autres peu de temps
 - Serait utile si les durées d'observation étaient identiques (=risque)
- 2. Proportion de personnes décédées sur une période fixe**
 - Exclut les décès survenus au-delà de cette période
 - Exclut les observations plus courtes que la durée considérée, puisqu'on ne sait pas si ces personnes vont décéder avant la fin de la période ou plus tard
- 3. Taux d'incidence (pour le décès, taux de mortalité)**
 - Utilise **toute l'information disponible** (le temps de suivi de chaque personne)
 - Permet de **combiner des observations de durée inégale**

Taux d'incidence



Dénominateur (somme des durées d'observation)

Numérateur (somme des décès)

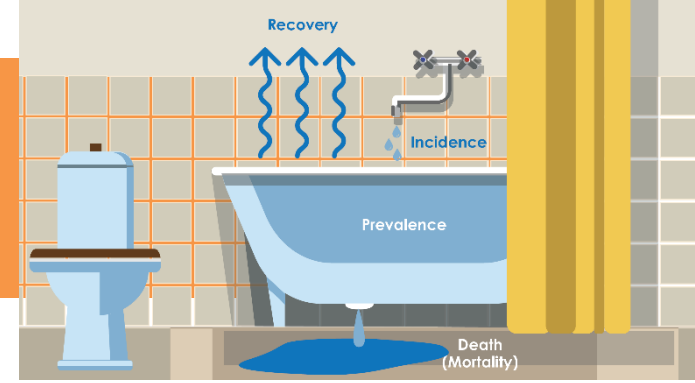


Taux d'incidence



- **Numérateur:** on ne compte que les **nouveaux** cas
- **Dénominateur:** on ne compte que le temps où la personne est « **à risque** »
 - on ne compte que la durée d'observation **qui précède la survenue de l'événement**
 - on **exclut les personnes qui ne sont pas à risque:** anciens cas, ou personnes chez qui la maladie ne peut pas survenir (hommes pour le cancer de l'utérus)
- On postule que **le risque est constant au cours de la durée d'observation**
- 10 personnes-années peuvent correspondre à:
 - 1 personne observée pendant 10 ans
 - 10 personnes observées pendant 1 année
 - 3 personnes pendant 2 ans chacune, et 1 personne pendant 4 ans
 - ...

Risque \neq incidence

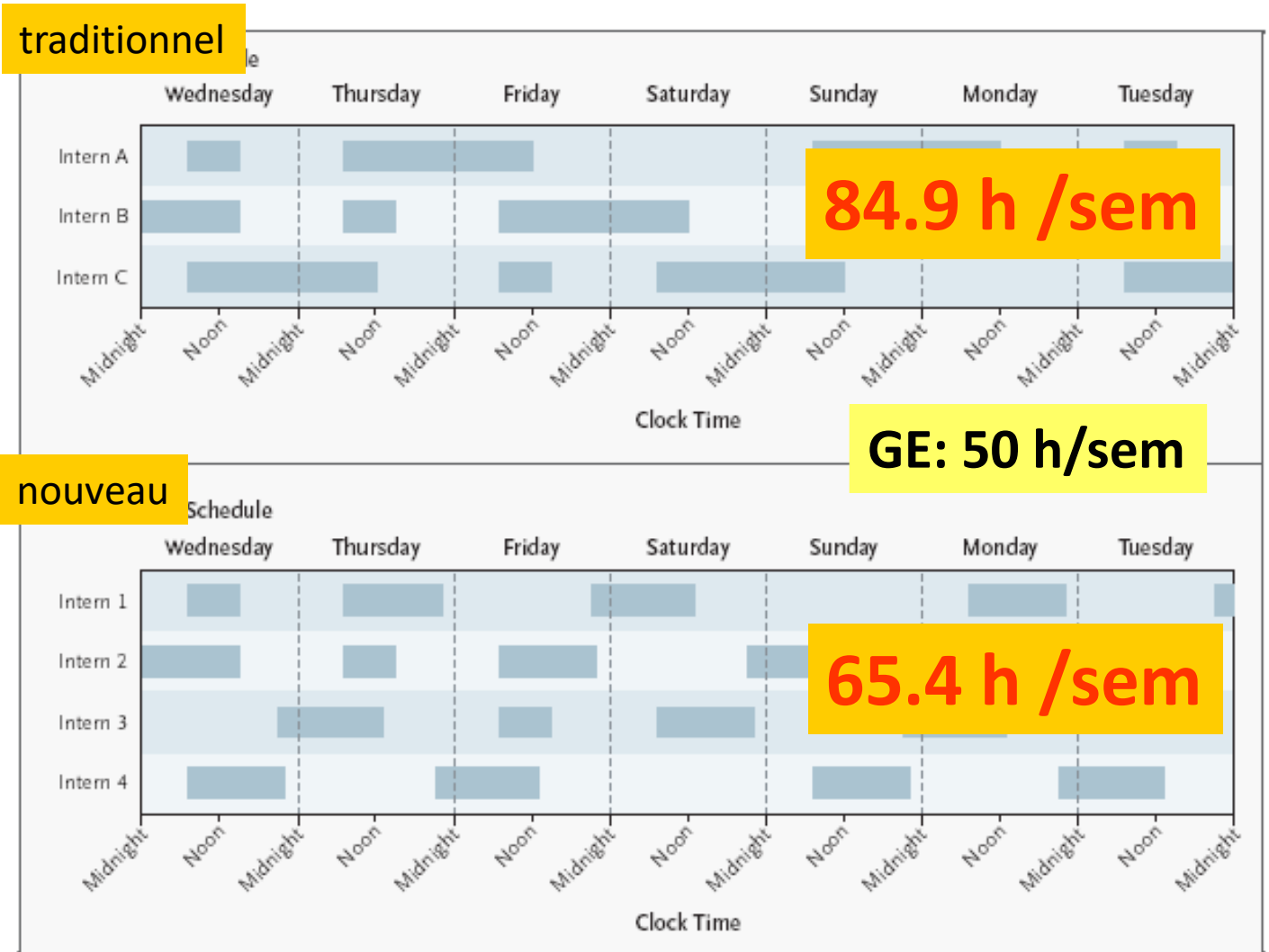


- **Risque**
 - Proportion d'individus préalablement non-malades qui ont contracté la maladie
 - Concerne une période d'observation fixe, qu'il faut spécifier
 - Exprimé comme une proportion, un pourcentage, etc.
- **Taux d'incidence**
 - Risque de contracter la maladie au cours d'une unité de temps
 - Risque constant sur cette période (pas de risque exponentiel)
 - Taux: nombre de cas pour X personnes-temps

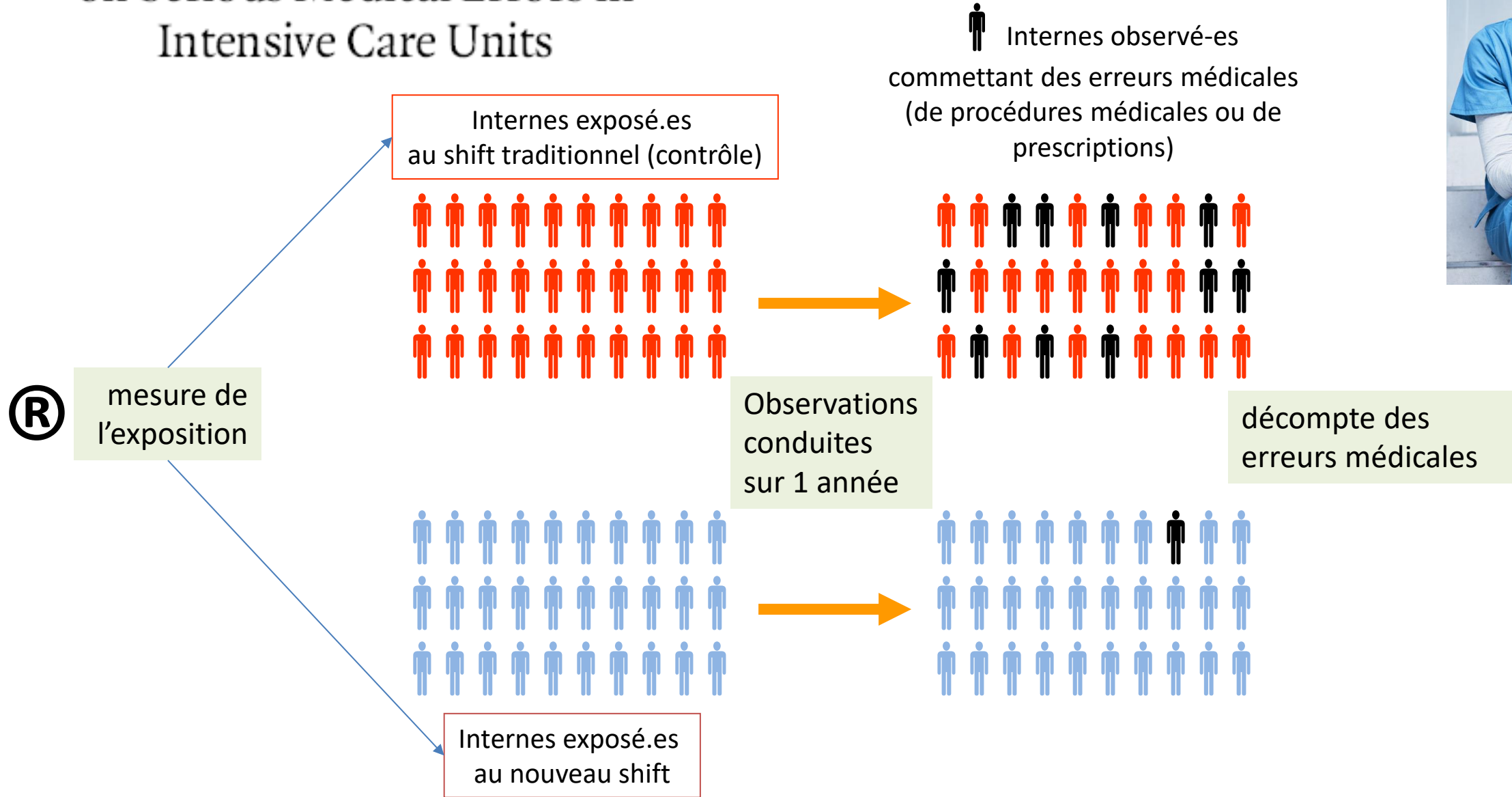


Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units

NEJM 2004;351:1338-48



Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units





Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units

NEJM 2004;351:1338-48

Table 2. Characteristics of the Patients and the System.*

Characteristic	Traditional Schedule	Intervention Schedule
Patients		
No. of patients	354	227
No. of unit admissions	385	249
No. of patient-days	1294	909
Mean age — yr	64.9±0.8	63.2±1.10
Male sex — no./total no. of unit admissions (%)	214/385 (55.6)	126/249 (50.6)

Erreurs interceptées

Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units

Table 4. Examples of Serious Medical Errors and Nonpreventable Adverse Events.

Category and Type	Description
Ponction pleurale du faux côté	As intern is preparing to perform a thoracentesis on the left side of the patient's chest, the senior resident enters the room and informs the intern that the pleural effusion is on right side of the patient's chest.
Diagnostic	Several days after a patient with a history of flash pulmonary edema is admitted for congestive heart failure, intern reports that patient is in clinically stable condition, having miscalculated that 24-hour input and output volumes are well matched (positive by 20 ml). The nurse is concerned that patient seemed overloaded with fluid and in mild respiratory distress and requests a reevaluation. A recalculation by the senior resident reveals an error by a factor of 100: the patient's input and output volume has, in fact, been positive by 2000 ml for the prior 24 hours. Furosemide is promptly administered and the patient's symptoms improve.
Patient sur-hydraté de 2000 ml en 24h	
Vasopressine prescrite à 0.2 U/min plutôt que 0.02 U/min	Intern orders an intravenous vasopressin drip at rate of 0.2 U/min (overdose by a factor of 10). Nurse intercepts the order, and the rate is changed to 0.02 U/min.

Erreurs non-interceptées

Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units

Nonintercepted serious error
Procedural

Cathéter iv dans une veine où passe un défibrillateur

Patient with defibrillator implanted on left side urgently needs central access for inotropic support. Intern inserts a central venous catheter in the left subclavian vein. Not recognizing that the vein contains the wire from the defibrillator, the intern is having repeated difficulty advancing the introducer. In the middle of the placement, the cardiology fellow enters and asks the intern to abort the procedure immediately. The catheter is removed before it can interfere with or dislodge the defibrillator wire.

Diagnostic

Dx retardé de maladie de Lyme

A middle-aged patient with a complete heart block is admitted to the CCU. The intern fails to examine the patient's back. The following day, the patient is noted to have a well-developed erythema migrans rash on the back, consistent with the presence of Lyme disease, which is later confirmed by serologic testing. Initiation of Lyme therapy is delayed.

Medication

On donne un médicament auquel le patient a une allergie connue

Intern orders an antibiotic for a patient with a listed allergy to the medication. One dose is given before the error is detected, but the patient does not have an allergic reaction.

Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units



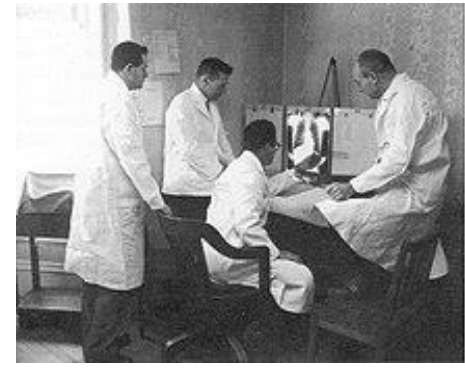
Table 3. Incidence of Serious Medical Errors.

Variable	Traditional Schedule	Intervention Schedule	P Value
	<i>no. of errors (rate/1000 patient-days)</i>		
Serious medical errors made by interns			
Serious medical errors	176 (136.0)	91 (100.1)	<0.001
Preventable adverse events	27 (20.9)	15 (16.5)	0.21
Intercepted serious errors	91 (70.3)	50 (55.0)	0.02
Nonintercepted serious errors	58 (44.8)	26 (28.6)	<0.001
Types of serious medical errors made by interns			
Medication	129 (99.7)	75 (82.5)	0.03
Procedural	11 (8.5)	6 (6.6)	0.34
Diagnostic	24 (18.6)	3 (3.3)	<0.001
Other	12 (9.3)	7 (7.7)	0.47
Patient-days	1294	909	



Table 3—Incidence of Thrombotic and Myocardial Infarction in 12 Years, Men and Women 30-59 at Entry

Men	Pop. at Risk	Brain Infarction		Pop. at Risk	Myocardial Infarction	
		New Cases	Incidence per 1,000		New Cases	Incidence per 1,000
30-39	824	2	2.4	825	23	27.9
40-49	769	9	11.7	770	44	57.1
50-59	609	15	24.6	617	61	98.9
Women						
30-39	1,036	1	1.0	1,036	2	1.9
40-49	952	7	7.4	955	7	7.3
50-59	786	21	26.7	791	20	25.3



- Ce n'est pas un taux d'incidence, il n'y a pas d'unité personne-temps
- C'est une proportion, ou risque d'accident vasculaire cérébral sur une période de 12 ans
- **Risque = taux d'incidence cumulé** sur une certaine période, ici 12 ans
- Le risque serait moindre sur une période plus courte, p ex. 3 ans, pour le même taux d'incidence



Lexique



	Cas	Dénominateur	Observation	Unité
Prévalence	Existants	Population	Moment unique	Aucune ou %
Risque	Nouveaux	Population sans la maladie au début de l'observation	Durée identique pour tous.tes (doit être spécifiée)	Aucune ou %
Taux d'incidence	Nouveaux	Somme des durées individuelles à risque	Durée individuelle à risque (peut varier)	Nouveaux cas par (1000) personnes-temps

- En langage courant, « incidence » peut signifier
 - « Taux d'incidence », ou
 - Incidence cumulée sur une certaine période = « risque », ex: étude de Framingham (dia précédente)
 - **Pour éviter toute ambiguïté, nous utilisons les termes définis dans la table**





A PROSPECTIVE STUDY OF WALKING AS COMPARED WITH VIGOROUS EXERCISE IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN

JOANN E. MANSON, M.D., DR.P.H., FRANK B. HU, M.D., PH.D., JANET W. RICH-EDWARDS, SC.D.,
GRAHAM A. COLDITZ, M.D., DR.P.H., MEIR J. STAMPFER, M.D., DR.P.H., WALTER C. WILLETT, M.D., DR.P.H.,
FRANK E. SPEIZER, M.D., AND CHARLES H. HENNEKENS, M.D., DR.P.H.

ABSTRACT

Background The role of walking, as compared with vigorous exercise, in the prevention of coronary heart disease remains controversial, and data for women on this topic are sparse.

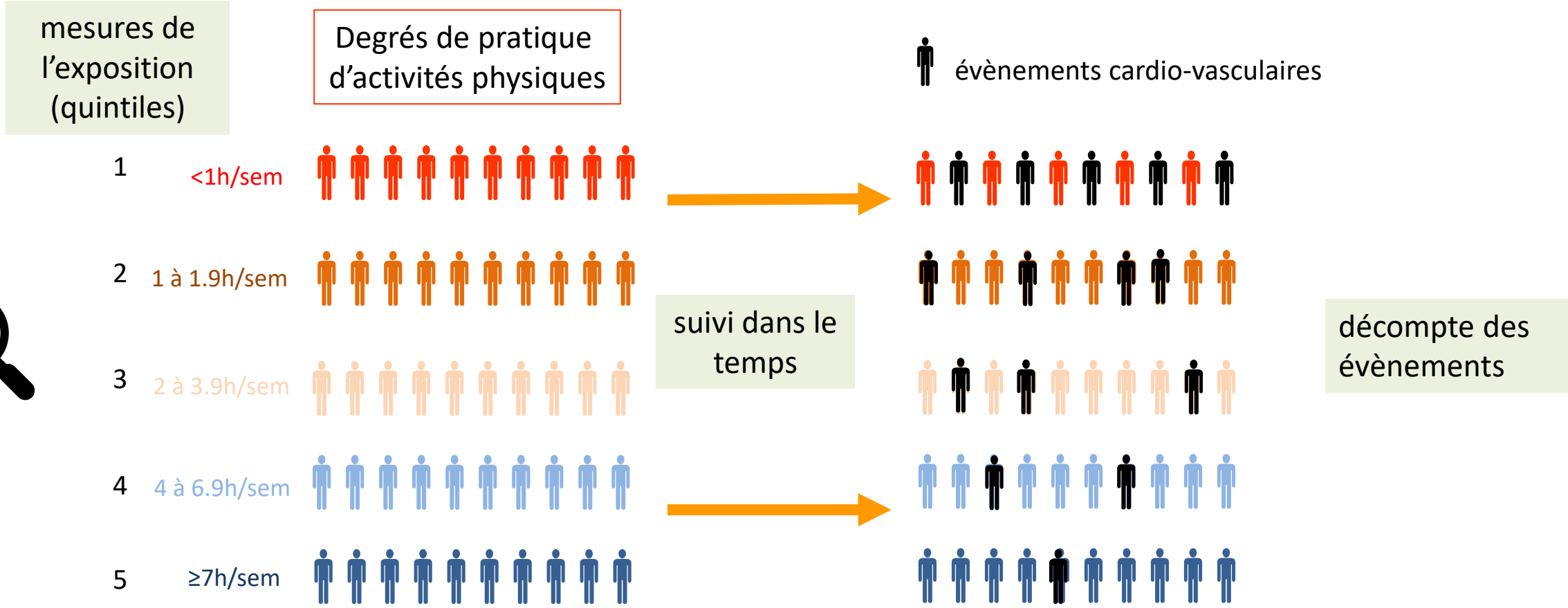
Methods We prospectively examined the associations between the score for total physical activity, walking, and vigorous exercise and the incidence of coronary events among 72,488 female nurses who were 40 to 65 years old in 1986. Participants were free of diagnosed cardiovascular disease or cancer at the time of entry and completed serial detailed questionnaires about physical activity. During eight years of follow-up, we documented 645 incident coronary events (nonfatal myocardial infarction or death from coronary disease).

Assessment of Physical Activity

Detailed information on physical activity was first collected in 1986 and was updated in 1988 and 1992. Participants were asked to report the average amount of time spent per week during the previous year in walking or hiking outdoors (including walking to work or while playing golf), jogging (at a speed slower than 10 minutes per mile [6 minutes per kilometer]), running (at 10 minutes per mile or faster), bicycling (including the use of a stationary bicycle), swimming laps, playing tennis or squash, or participating in calisthenics, aerobics, or aerobic dance; in addition, the women were asked to report the average number of flights of stairs they climbed each week. Women also reported their usual walking pace: easy or casual (<2.0 miles per hour [mph] [3.2 km per hour]), average (2.0 to 2.9 mph [3.2 to 4.6 km per hour]), brisk (3.0 to 3.9 mph [4.8 to 6.2 km per hour]), or very brisk (≥ 4.0 mph [6.4 km per hour]). Using a standardized classification of the energy costs of physical activities,⁸ we calculated a weekly metabolic-equivalent (MET) score for total physical activity, vigorous activity (≥ 6 MET per hour), nonvigorous activity (<6 MET per hour), and walking (2.5 to 4.5 MET per hour, depending on the pace). One MET is the caloric need per kilogram of body weight per hour of activity, divided by the caloric need per kilogram per hour at rest. Physical-activity scores were expressed as MET-hours per week.



La Cohorte US des infirmières



Metabolic Equivalent of Task



Activité physique	MET
Activités physiques d'intensité légère	
Dormir	0,9
Regarder la télévision	1,0
Écrire à la main ou à l'ordinateur	1,8
Marche à 2,7 km/h, sans pente	2,3
Marche à 4 km/h	2,9

Activités physiques d'intensité modérée	
3 à 6	
Vélo stationnaire, 50 W, effort très léger	3,0
Marche à 4,8 km/h	3,3
Exercices à la maison (général), effort léger ou modéré	3,5
Marche à 5,4 km/h	3,6
Vélo de plaisance, <16 km/h	4,0
Vélo stationnaire, 100 W, effort léger	5,5

Activités physiques intenses	
> 6	
Course à pied, général	7
Pompes, redressements assis, effort élevé	8
Course à pied, sur place	8
Saut à la corde	10
Course à pied, >17,5 km/h	18





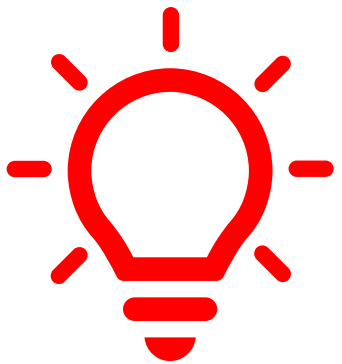
A PROSPECTIVE STUDY OF WALKING AS COMPARED WITH VIGOROUS EXERCISE IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN

TABLE 1. DISTRIBUTION OF INDICATORS OF CORONARY RISK ACCORDING TO QUINTILE GROUP FOR TOTAL PHYSICAL-ACTIVITY SCORE AT BASE LINE (1986).*

VARIABLE	QUINTILE GROUP FOR TOTAL PHYSICAL ACTIVITY†				
	1	2	3	4	5
No. of women	13,859	15,065	14,598	14,326	14,640
Total physical-activity score (MET-hr/wk)					
Median	0.8	3.2	7.7	15.4	35.4
Range	0–2.0	2.1–4.6	4.7–10.4	10.5–21.7	>21.7
	percentage of group				
Risk indicator					
Currently smoking	28.2	23.7	19.6	17.4	17.5
History of hypertension	26.1	25.1	24.0	22.4	21.0
History of diabetes	4.2	3.3	3.7	2.8	2.6
History of hypercholesterolemia	12.0	11.4	11.7	11.6	10.6
Parent with myocardial infarction before age of 60 yr	14.0	14.4	13.9	14.2	14.0
Current postmenopausal hormone-replacement therapy‡	19.5	21.5	23.1	23.8	24.1
Use of multivitamin supplement	36.9	39.9	43.0	45.0	47.2
Use of vitamin E supplement	12.8	13.9	15.8	17.5	19.4
	mean				
Age (yr)	52.1	52.3	52.2	52.2	52.3
Alcohol consumption (g/day)	5.9	5.8	6.0	6.4	7.0
Body-mass index	25.1	24.6	24.2	23.9	23.5
Waist-to-hip ratio	0.79	0.79	0.78	0.78	0.77
Saturated fat (% of caloric intake)	12.3	11.9	11.7	11.5	11.2
Polyunsaturated fat (% of caloric intake)	6.2	6.1	6.2	6.1	6.1
Trans fat (% of caloric intake)	1.8	1.7	1.7	1.6	1.5
Dietary cholesterol (mg/1000 cal)	154	152	151	149	148

Quintiles d'activité

Facteurs de confusion
Potentiels à considérer
(étude observationnelle)





Facteurs de confusion

- Consommation active de tabac
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Dyslipidémie
- Antécédents familiaux & personnels cardio-vasculaires
- Age
- Sexe...

Degrés de pratique d'activités physiques

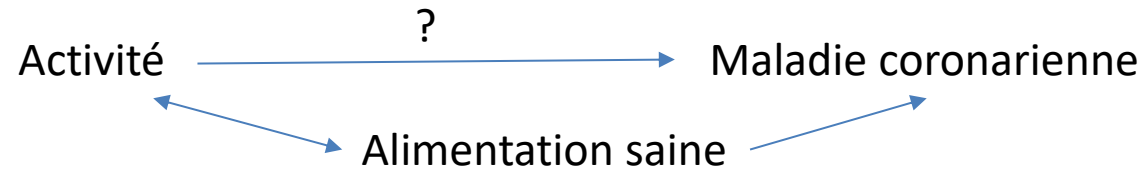


évènements cardio-vasculaires

Note: «facteur de confusion»



- On s'intéresse à l'association entre un facteur de risque principal (activité physique) et un outcome (maladie coronarienne)
- Mais les personnes qui font peu ou beaucoup d'activité physique pourraient **différer sur d'autres variables** qui elles-mêmes pourraient causer ou protéger de la maladie coronarienne
- On appelle ces variables «facteurs de confusion»



- Attention! Si ces **variables sont influencées ou causées par l'activité physique**, ce sont des «causes intermédiaires» ou des «médiateurs», pas des facteurs de confusion





A PROSPECTIVE STUDY OF WALKING AS COMPARED WITH VIGOROUS EXERCISE IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN

WALKING AS COMPARED WITH VIGOROUS EXERCISE IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN

TABLE 2. RELATIVE RISK OF CORONARY EVENTS ACCORDING TO QUINTILE GROUP FOR TOTAL PHYSICAL-ACTIVITY SCORE.*

VARIABLE	QUINTILE GROUP FOR TOTAL PHYSICAL ACTIVITY					P FOR TREND
	1	2	3	4	5	
MET-hr/wk						
Median	0.8	3.2	7.7	15.4	35.4	
Range	0-2.0	2.1-4.6	4.7-10.4	10.5-21.7	>21.7	
→ No. of coronary events	178	153	124	101	89	
→ Person-yr of follow-up	106,252	116,175	112,703	110,886	113,419	
Taux d'incidence /100'000 person-years	168	132	110	91	78	
Ratio de taux d'incidence (~taux d'incidence relatifs)	1.00	0.79	0.65	0.54	0.46	

➔ Plus l'activité physique augmente, plus les taux d'incidence des évènements cardiovasculaires diminuent



WALKING AS COMPARED WITH VIGOROUS EXERCISE IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN

TABLE 2. RELATIVE RISK OF CORONARY EVENTS ACCORDING TO QUINTILE GROUP FOR TOTAL PHYSICAL-ACTIVITY SCORE.*

VARIABLE	QUINTILE GROUP FOR TOTAL PHYSICAL ACTIVITY					P FOR TREND
	1	2	3	4	5	
MET-hr/wk						
Median	0.8	3.2	7.7	15.4	35.4	
Range	0–2.0	2.1–4.6	4.7–10.4	10.5–21.7	>21.7	
No. of coronary events	178	153	124	101	89	
Person-yr of follow-up	106,252	116,175	112,703	110,886	113,419	
	relative risk (95% CI)					
Type of analysis						
Age-adjusted	1.0	0.77 (0.62–0.96)	0.65 (0.52–0.82)	0.54 (0.42–0.69)	0.46 (0.36–0.60)	<0.001
Multivariate†	1.0	0.88 (0.71–1.10)	0.81 (0.64–1.02)	0.74 (0.58–0.95)	0.66 (0.51–0.86)	0.002
Multivariate, excluding first 2 yr‡	1.0	0.91 (0.71–1.16)	0.79 (0.61–1.03)	0.69 (0.52–0.92)	0.66 (0.49–0.88)	0.004
Multivariate, excluding biologic intermediates†§	1.0	0.85 (0.69–1.06)	0.78 (0.62–0.99)	0.69 (0.54–0.88)	0.60 (0.46–0.77)	<0.001



Méthode pour neutraliser l'influence des facteurs de confusion dans les études observationnelles
= Ajustement statistique

*The total physical-activity score was computed as the cumulative updated average number of MET-hours per week for 1986, 1988, and 1992. The primary end point, events due to coronary heart disease, included nonfatal myocardial infarction and death due to coronary causes. In each type of analysis, the women in the lowest quintile group served as the reference group. CI denotes confidence interval.

†The model included variables for age (in five-year categories), period during the study (four two-year periods), smoking status (never smoked, previously smoked, or currently smokes 1 to 14, 15 to 24, or ≥25 cigarettes per day), body-mass index (in five categories), menopausal status (premenopausal, postmenopausal without hormone-replacement therapy, postmenopausal with previous hormone-replacement therapy, or postmenopausal with current hormone-replacement therapy), parental history with respect to myocardial infarction before the age of 60 years, multivitamin-supplement use, vitamin E supplement use, alcohol consumption (0, 1 to 4, 5 to 14, or ≥15 g per day), history of hypertension, history of diabetes, history of hypercholesterolemia, and aspirin use (none, one to six doses per week, or seven or more doses per week).

‡In this analysis, data from the first two years of follow-up after the completion of the physical-activity questionnaire were excluded in order to minimize potential bias due to subclinical disease.

§In this analysis, biologic intermediary covariates that may have had a role in mediating the effect of exercise (body-mass index, hypertension, high cholesterol level, and diabetes) were excluded from the model.

Conclusions de l'étude

The New England Journal of Medicine

A PROSPECTIVE STUDY OF WALKING AS COMPARED WITH VIGOROUS EXERCISE IN THE PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN

- L'exercice physique est associé avec une réduction des événements coronariens chez les femmes d'âge moyen
- L'association est graduelle («dose-dépendante»)
- Un bénéfice est observé même à de faibles niveaux d'activité
- L'association est en partie attribuable à des variables tierces (tabagisme, comorbidités, masse corporelle, etc)
 - Q5 versus Q1: ajusté pour l'âge: **-54%**, ajusté pour tout: **-34%** (ou -40%)

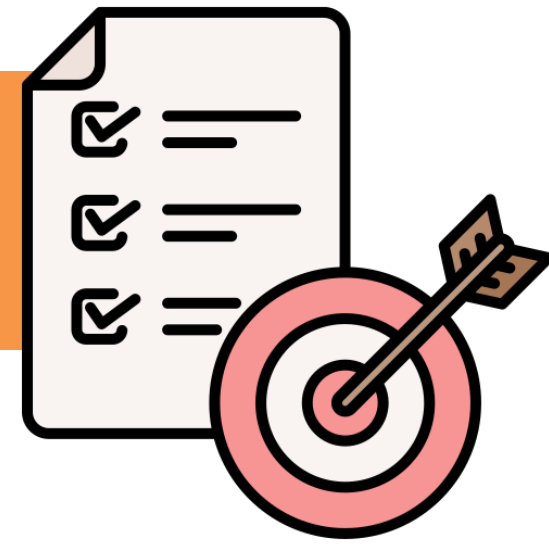


Messages généraux

- Notion d'étude prospective
- Des définitions et des mesures d'association
 - risque, RR, RRR, DR, NNT
 - prévalence
 - taux d'incidence, personne-temps

Objectifs du prochain cours

Tests diagnostiques



- Analyse de survie
- Comprendre les notions suivantes:
 - observation incomplète
 - analyse de survie
 - courbe de survie de Kaplan-Meier
 - ratio de risques instantanés

Chapitre Petrie/Sabin

44