

# EVIDENCE-BASED MEDICINE

## Apport des études épidémiologiques

J.Y. REGINSTER (1), R. BETZ (2)

**RÉSUMÉ :** Les études épidémiologiques à visée explicative, analytique ou étiologique sont une composante essentielle de la médecine factuelle. Elles viennent en complément de l'épidémiologie interventionnelle dans bon nombre de situations où la nature de l'exposition, la taille de l'échantillon ou des considérations éthiques rendent la mise en place d'essais cliniques contrôlés aléatoires. Dans une échelle qualitative de recherche d'inférence causale, les conclusions obtenues par les études de cohorte, du fait de la collection directe d'informations sur l'exposition et ses conséquences, semblent supérieures à celles issues des études "cas-témoins", bien que ces dernières puissent également apporter des renseignements essentiels, pour autant qu'un effort particulier soit accordé à la recherche des circonstances de l'exposition. La méta-analyse permet d'accroître, en les regroupant selon un schéma précis et rigoureux, la puissance d'essais individuels de taille réduite et peut être également considérée comme une source d'évidence, utilisable en médecine factuelle.

EVIDENCE-BASED MEDICINE : INTEREST OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

**SUMMARY :** Epidemiological studies, more specifically those related to analytical epidemiology are a major determinant of evidence-based medicine. When classifying the value of the different epidemiological studies, based on their level of causality, cohort studies are ranked higher than case-control studies, mainly due to the fact that they allow direct collection of information on exposition to risk factors and health consequences. However, case-control studies can also provide an important information, if a specific effort is dedicated to the analyses of the circumstances of the exposition. Meta-analysis increases, by pooling them, the statistical power of individual studies of limited size. Meta-analysis can also be considered as an important source of evidence in the perspective of evidence-based medicine.

**KEYWORDS :** Evidence-based medicine - Epidemiology - Cohort studies - Case-control studies - Meta-analysis

### INTRODUCTION

L'épidémiologie se définit comme "l'étude de la distribution et des facteurs étiologiques des états ou phénomènes liés à la santé, dans une population déterminée, ainsi que l'application de cette étude à la maîtrise des problèmes de santé" (1). Dans l'optique de la médecine basée sur les preuves, encore appelée médecine factuelle, une des missions de l'épidémiologie sera d'aider à la découverte des causes de la maladie et des méthodes permettant d'agir sur ces causes. Pour établir cette causalité et l'efficacité des interventions, l'épidémiologiste a, à sa disposition, un arsenal méthodologique permettant d'adapter la démarche d'investigation à la nature du problème posé, au temps et aux moyens mis à la disposition du chercheur, ainsi qu'au niveau de certitude recherché lors de l'évaluation finale des critères de présomption causale. Les études épidémiologiques peuvent être divisées en quatre catégories. Les études descriptives, analytiques ou étiologiques, interventionnelles et évaluatives. Les études descriptives sont d'un intérêt relativement limité dans l'optique de la médecine factuelle, puisqu'elles se bornent à décrire une situation sanitaire observée, sans autre objectif que de générer, éventuellement, des hypothèses qui devront être ultérieurement vérifiées par une

démarche analytique ou interventionnelle. Les études d'intervention, dont la clé de voûte est l'essai clinique contrôlé, seront développées dans un autre article de cette revue (2). Nous focaliserons donc notre propos sur les moyens mis à la disposition de l'épidémiologiste dans le cadre de sa démarche explicative, les principes de l'épidémiologie analytique pouvant sans problème être transposés à l'épidémiologie évaluative, dont l'objectif est l'étude des effets consécutifs, par exemple, à la mise en place de nouvelles stratégies de santé publique, de campagnes de promotion de la santé ou encore d'actions de santé communautaire.

### EPIDÉMIOLOGIE EXPLICATIVE, ANALYTIQUE OU ÉTIOLOGIQUE

L'objectif de l'épidémiologie explicative est donc de sélectionner différents groupes d'individus dans le but précis et spécifique de déterminer, de manière systématique, si le risque de présenter une modification de leur état de santé, est ou non différent selon que les sujets sont, ou ont été, exposés à un facteur de risque particulier. Le prérequis à l'existence d'un pouvoir analytique de ces études repose sur l'identification d'un groupe contrôle approprié permettant de tester des hypothèses, parfois générées par l'épidémiologie descriptive, qui sont à l'origine de la mise en place de ces études explicatives. En général, les études permettant d'apporter une réponse scientifiquement satisfaisante à des questions de cet ordre font appel à deux grands concepts méthodologiques : les études cas-témoins ou "cas-

(1) Chargé de Cours, (2) Etudiant Chercheur, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie.

(1) Directeur, Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, y compris l'Ostéoporose.

contrôles” et les études de cohorte. Dans un souci de simplification, cette terminologie a souvent été intégrée à une notion chronologique, les études “cas-témoins” étant associées à une démarche rétrospective alors que les études de cohorte s’assimilent à un décours prospectif. Si, dans la pratique, cette notion se vérifie dans la plupart des cas et peut, sans trahir outrancièrement la vérité, s’intégrer dans une approche fondamentale de l’épidémiologie, nous rappellerons néanmoins que l’association entre méthodologie et chronologie n’est pas systématique et peut priver l’investigateur d’outils parfois bénéfiques.

La méta-analyse, technique épidémiologique permettant d’accroître la puissance statistique d’essais individuels, en les regroupant selon un schéma précis et rigoureux peut également être précieuse, particulièrement lors de l’étude de pathologies (ou d’événements) d’incidence faible ou pour des effets (dans le cas d’interventions pharmacologiques) de dimension modeste.

#### ETUDES CAS-TÉMOINS (CAS-CONTRÔLES)

Les études cas-témoins comportent un groupe de patients souffrant de la pathologie étudiée (groupe cas) et un groupe d’individus indemnes de cette pathologie (groupe témoins). Ces deux groupes sont alors comparés en terme de proportion de sujets exposés ou non au facteur de risque considéré. Ce type d’études se prête remarquablement à l’étude de maladies chroniques, particulièrement celles caractérisées par une longue latence avant l’apparition des manifestations cliniques. Dans ce cas, l’investigateur pourra sélectionner d’emblée les sujets malades et les sujets sains et tenter d’identifier, dans leur passé, l’exposition éventuelle aux facteurs de risque étudiés, plutôt que d’attendre, plusieurs années, l’apparition de la maladie chez des sujets qui en seraient initialement indemnes. D’autres applications de ce type d’études concernent les maladies d’incidence faible, dont le suivi prospectif nécessiterait un échantillon de taille démesurée, ou l’analyse des interactions entre différents facteurs étiologiques, à l’origine d’une seule et même maladie. Elles présentent l’avantage d’être relativement peu onéreuses et de permettre de colliger les informations en un laps de temps restreint. Elles sont malheureusement susceptibles d’être entachées de biais significatifs en ce qui concerne, par exemple, la représentativité des “cas” (qui doivent être représentatifs de tous les cas de la population étudiée) et celle des “témoins” (qui doivent être représentatifs de l’exposition dans cette même popula-

tion). D’autres biais peuvent être générés par des différences d’enregistrement ou de mémorisation (volontaires ou involontaires) de l’exposition chez les sujets sains ou malades. L’éventuelle possibilité d’indemnisation, chez les travailleurs malades du fait d’une exposition à une nuisance professionnelle, pouvant, par exemple, donner lieu à une majoration (consciente) de la durée ou de l’intensité de l’exposition. Un phénomène inverse (sous-estimation) pouvant être rencontré, de manière inconsciente chez des sujets sains qui auraient pu perdre de vue, du fait de son absence de conséquences dommageables, une exposition ponctuelle à ces mêmes nuisances.

Dans l’étude MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) (3), 2.086 femmes ayant présenté une fracture du col fémoral et 3.532 femmes appariées pour l’âge ont été comparées pour leur exposition antérieure à des traitements anti-ostéoporotiques et pour la durée de ceux-ci. Cette étude avait suggéré un rôle protecteur des oestrogènes, du calcium, de la vitamine D et de la calcitonine dans la prévention du risque de fracture de hanche chez la femme de plus de 50 ans. Si la plupart des études cas-témoins sont de nature rétrospective, l’investigateur commençant sa recherche à un moment où, à la fois, l’exposition et le déclenchement de la maladie ont eu lieu, il est toutefois possible de continuer à colliger des informations sur les cas incidents (apparition de nouveaux sujets malades) durant le décours de l’étude. Cette démarche se rencontre dans le cas des études cas-témoins “nichées” au sein d’une étude de cohorte. Il s’agira alors d’une variante, moins fréquente, d’études cas-témoins prospectives dont l’avantage est un recueil plus fiable de l’exposition et de la survenue des problèmes de santé concernés. Cette démarche a été utilisée pour étudier la relation entre hormonothérapie substitutive de la ménopause et risque de cancer colo-rectal (4). A partir d’une large étude de cohorte (Nurses’Health Study) de 121.700 infirmières suivies depuis 1976, et ayant rempli, au tout début de l’étude et tous les deux ans par la suite, un questionnaire détaillé concernant leur santé, les auteurs ont identifié 170 femmes ayant présenté, avant le 1er juin 1984, un cancer colo-rectal. Après avoir identifié au sein de la même cohorte un groupe de femmes qui, à la même date, étaient indemnes de cette affection, les auteurs, sur base de l’information médicale fournie par des questionnaires récurrents, ont suggéré que le risque de cancer recto-colique était diminué chez les femmes recevant une hormonothérapie substitutive, mais que cette réduction potentielle sem-

blait disparaître après 5 ans d'arrêt de la prise d'hormones.

## ETUDES DE COHORTE

Les études de cohorte, appelées parfois études de suivi (follow-up studies) dans la littérature anglo-saxonne ou études exposés/non exposés dans la littérature francophone, étudient l'évolution d'un groupe de sujets indemnes de l'affection considérée au début de l'étude, et qui sont divisés en deux groupes, selon qu'ils sont exposés ou non au facteur de risque étudié. Ces sujets sont alors suivis durant une période de temps prédéterminée. L'analyse est basée sur l'identification de cas incidents dans le groupe exposé et dans le groupe non exposé. L'absence de pathologie, dans l'ensemble de la population au début de l'étude, permet donc de préciser la séquence temporelle entre exposition et survenue de la maladie. Ces études permettent aussi de cerner les effets de certaines expositions ne touchant qu'une faible fraction de la population générale ou encore d'identifier les effets multiples d'une même exposition. Comme les études de cohorte impliquent souvent des échantillons de grande taille, suivis durant des périodes prolongées, les moyens logistiques et financiers requis sont plus importants que pour les autres types d'études épidémiologiques, limitant souvent la mise en place de ce type d'études à la confirmation d'hypothèses générées par des études descriptives et dont la véracité a déjà été sous-tendue par le résultat d'études cas-témoins. Ces dernières sont considérées par beaucoup d'auteurs comme une étape préliminaire à la mise en place d'études de cohorte. Plus encore que pour les études cas-témoins, l'assimilation pure et simple de l'étude de cohorte à une étude prospective paraît inappropriée si l'on se rappelle que le qualificatif "prospectif" porte sur le moment de la collecte des données et non sur le rapport entre exposition et effet (5). Dans le cas des études de cohorte rétrospectives, tous les événements considérés (exposition et survenue de la maladie) ont eu lieu avant le début de l'étude, alors que dans le cas des études de cohorte prospectives, l'exposition peut avoir eu lieu ou non mais le développement de la maladie doit être postérieur au début de l'étude. Les études de cohorte rétrospectives sont parfois appelées "études de cohorte historique" du fait que toutes les données sur l'exposition et les effets proviennent d'une époque antérieure au début de l'étude. Des études de ce type sont relativement fréquentes pour les cancers d'origine professionnelle (5).

Lors du choix de la population qui sera suivie dans le cadre d'une étude de cohorte prospective, l'investigateur sera tenté de choisir son échantillon non seulement en fonction du degré d'exposition aux facteurs de risque étudiés, mais également sur base de la possibilité d'obtenir une information rigoureuse de la situation sanitaire de cette population étudiée, avec une description précise du degré d'exposition aux facteurs de risque, au début de l'étude et ultérieurement en cas de modification et également de l'ensemble des événements médicaux survenant durant la période de suivi. C'est ce qui a amené au choix d'une population d'infirmières dans la Nurses'Health Study précédemment mentionnée (4) ou encore de la petite ville de Framingham dans le Massachusetts où plus de 5.000 habitants ont été suivis pendant plus de 30 ans (6), ces deux études étant réalisées dans l'optique d'une identification des facteurs de risque de mortalité cardio-vasculaire. Indépendamment de l'exposition des deux cohortes aux facteurs de risque étudiés, la propension à obtenir un recueil exhaustif des indicateurs de santé, dans un cas, du fait de la profession et dans l'autre, de caractéristiques géographiques et démographiques de la population suivie a certainement guidé les concepteurs de ces études dans le choix de leur cohorte. Il est important, évidemment, de veiller dans ces cas de choix "dirigés" des cohortes, à garantir la représentativité de celles-ci par rapport au reste de la population, pour permettre l'extrapolation des résultats obtenus au cours de l'étude de cohorte à la population générale. Outre les études déjà mentionnées, la méthodologie de la cohorte prospective a également été utilisée pour évaluer la relation entre morbidité ou mortalité cardio-vasculaire et la consommation de vitamine C chez 1.462 femmes suédoises, représentatives de la population générale, suivies prospectivement pendant 12 ans (7). Cette étude commentée par ailleurs (8) avait abouti à des résultats négatifs quant à cette relation potentielle.

## MÉTA-ANALYSE

La fiabilité des résultats obtenus dans une étude épidémiologique, qu'elle soit de nature explicative ou interventionnelle, est conditionnée par la rigueur de la méthodologie utilisée, mais également par la puissance de l'étude, c'est-à-dire le degré de certitude (probabilité d'erreur) avec lequel l'investigateur pourra, à l'issue de l'étude, accepter ou rejeter son hypothèse de travail initiale. Cette puissance statistique dépendra, en grande partie, de la taille de

l'échantillon étudié. Si l'échantillon est insuffisant, les conclusions de l'étude, réfutant par exemple un lien de causalité entre l'exposition à un facteur de risque et le développement d'une maladie, ne pourront être prises en considération reflétant peut-être uniquement une impossibilité statistique à mettre cette relation en évidence du fait du manque de puissance de l'essai. Les chercheurs soumis à des contraintes matérielles ont parfois de grandes difficultés à mettre en place des études d'une dimension suffisante pour tester de manière fiable leurs hypothèses. La littérature comporte donc un grand nombre de publications décrivant des tendances similaires, sans que les essais pris individuellement, ne puissent être considérés comme statistiquement significatifs en raison de la taille insuffisante des échantillons étudiés. C'est pour faire face à ce problème qu'a été popularisée la méthode de méta-analyse encore appelée revue systématique quantitative, dont l'objectif est d'établir une estimation, statistiquement robuste, de l'aspect quantitatif de l'effet étudié (exposition à un facteur de risque au traitement pharmacologique).

Cette estimation est obtenue en intégrant tous les patients issus des études individuelles et en réanalysant les résultats observés comme s'ils faisaient partie d'une seule et même étude. L'accroissement de la puissance statistique des essais individuels, par la réalisation d'une méta-analyse, est particulièrement évidente pour les pathologies ou "événements" d'incidence faible ou pour des effets, dans le cas d'interventions pharmacologiques, peu démonstratifs. Alternativement, cette technique épidémiologique peut permettre d'identifier et d'expliquer une hétérogénéité des résultats des études individuelles, en comparant et critiquant la méthodologie utilisée dans chacune de ces études.

La méta-analyse, au-delà de la démarche statistique, repose toutefois sur une méthodologie spécifique dont la rigueur est la base de la crédibilité des résultats engendrés (9). Tout comme les autres types d'études épidémiologiques, la méta-analyse fera appel à un protocole détaillé (tableau I) dont chacune des étapes devra être considérée avec le même intérêt que celui apporté à une étude cas-témoins, à une étude de cohorte ou à un essai clinique randomisé (10).

TABLEAU I. ETAPES DE LA DÉMARCHE DE LA MÉTA-ANALYSE

Décider de combiner des études et définir ce qui peut être combiné.
Evaluer l'homogénéité statistique des résultats.
Estimer la présence d'un effet commun.
Explorer et interpréter la présence de divergences.
Evaluer la possibilité de présence d'un biais.
Présenter les résultats.

Une attention toute particulière doit être apportée à la sélection des études qui seront intégrées dans la méta-analyse. D'une part, il est essentiel d'identifier toutes les études qui ont été réalisées en rapport avec le problème considéré. Cette démarche peut être difficile, car les investigateurs, les commanditaires d'étude et les éditeurs de journaux scientifiques ont souvent tendance à promouvoir la publication d'études aboutissant à des conclusions positives. La limitation de la méta-analyse aux articles publiés, identifiés par les banques de données informatiques (EMbase, Medline ...) ou la recherche manuelle dans des articles de revue ou dans les périodiques spécialisés, risquent de biaiser (biais de publication) l'évaluation finale en faveur d'une relation significative entre l'exposition et son influence sur la santé. Le recours à des registres d'étude (comités d'éthique, organismes de financement, industries du médicament, bibliothèques d'institution, sociétés savantes ...) et des contacts personnels avec les investigateurs les plus actifs dans le domaine considéré permettent souvent d'identifier des études non publiées, souvent négatives, qui doivent être prises en compte au même titre que celles décrites dans la littérature. Un autre problème d'importance primordiale et souvent controversé, dans la sélection des données sources de la méta-analyse est l'évaluation de la qualité des études colligées. Pour permettre une méta-analyse, les études à combiner doivent être consistantes pour l'exposition ou l'intervention à évaluer et pour la modification de santé observée. De plus, la population étudiée devra rester suffisamment homogène pour que la combinaison de ces études garde un sens raisonnable. Même dans ce cas, la qualité des études, publiées ou non, est souvent d'une grande variabilité. L'auteur d'une méta-analyse doit donc définir un seuil de qualité minimale sous lequel il estime que les défauts méthodologiques inhérents à l'étude empêchent d'accorder une quelconque signification aux résultats observés. Parmi les études ayant satisfait à ces critères de qualité minimale, une pondération complémentaire qualitative est alors apportée, sur base d'échelles validées qui prennent en compte différents paramètres, comme la nature de l'étude (randomisée, contrôlée ...), la taille de l'échantillon, la durée du suivi, les procédés de collection des résultats, les contrôles de qualité ...

L'intérêt de la méta-analyse sur le plan statistique sera d'autant plus important que les faits observés dans les études individuelles sont consistants. En cas d'hétérogénéité substantielle dans les effets observés au cours de ces études, après élimination des biais méthodologiques, l'infor-



mation obtenue par une évaluation globale perd évidemment une grande partie de son intérêt.

Un sujet particulièrement controversé qui a beaucoup bénéficié de l'apport de la méta-analyse est l'évaluation de l'influence d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause sur le risque de présenter un cancer du sein. De nombreuses études épidémiologiques, prospectives et rétrospectives ont, au cours des 30 dernières années, tenté de cerner ce problème. La plupart d'entre elles ont conclu à un accroissement relatif du risque de cancer du sein chez les femmes recevant une hormonothérapie substitutive, par rapport aux femmes ménopausées non traitées, mais avec un intervalle de confiance recouvrant l'unité dans la quasi-totalité des cas, excluant de ce fait la possibilité de relever une association statistiquement significative, à partir d'une étude individuelle. Une méta-analyse a regroupé, vérifié et analysé les données issues de 51 études, relatives à 52.705 femmes ayant présenté un cancer du sein et 108.411 femmes indemnes de cette affection. A partir de cette revue systématique quantitative, les auteurs sont arrivés à la conclusion que le risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué est plus élevé chez les femmes recevant une hormonothérapie substitutive et que ce risque s'accroît en fonction de la durée du traitement. Ils ont également conclu que ce risque s'estompait largement à l'arrêt de l'hormonothérapie substitutive et avait quasiment totalement disparu 5 ans plus tard (11).

Lorsque la méthodologie des études individuelles est trop disparate, par exemple, en ce qui concerne le choix des sujets ou la technique de mesure du critère d'évaluation principale, il est possible de recourir à une variante non statistique de la méta-analyse, qui se rapproche, dans la démarche, d'une synthèse conventionnelle de la littérature mais s'en écarte toutefois, car basée sur les mêmes principes d'identification, de sélection et de pondération des études individuelles que la méta-analyse classique, sans toutefois utiliser les méthodes statistiques d'évaluation du résultat global (12).

## CONCLUSION

Les études épidémiologiques à visée explicative, analytique ou étiologique sont une composante essentielle de la médecine factuelle. Elles viennent en complément de l'épidémiologie interventionnelle dans bon nombre de situations où la nature de l'exposition, la taille de l'échantillon ou des considérations éthiques rendent la mise en place d'essais cliniques contrôlés aléatoires. Dans une échelle qualitative de recherche d'inférence causale, les conclusions obtenues par les études de

cohorte, du fait de la collection directe d'informations sur l'exposition et ses conséquences, semblent supérieures à celles issues des études "cas-témoins" bien que ces dernières puissent également apporter des renseignements essentiels, pour autant qu'un effort particulier soit accordé à la recherche des circonstances de l'exposition. La méta-analyse permet d'accroître, en les regroupant selon un schéma précis et rigoureux, la puissance d'essais individuels de taille réduite et peut être également considérée comme une source d'évidence, utilisable en médecine factuelle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Last JM.— A dictionary of epidemiology. Deuxième édition, Oxford University Press, Oxford, 1988.
2. Scheen AJ.— "Evidence-based medicine" : l'apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liege*, 2000, 55, 216-219.
3. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B et al.— Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ*, 1992, 305, 1124-1128.
4. Grodstein F, Martinez E, Platz E et al.— Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med*, 1998, 128, 705-712.
5. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T.— *Éléments d'épidémiologie*. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1994.
6. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP.— Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50 : the Framingham study. *N Engl J Med*, 1985, 313, 1044-1049.
7. Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C et al.— Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women : a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr*, 1986, 44, 444-448.
8. Scheen AJ.— Vitamines anti-oxydantes dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. 1<sup>ère</sup> partie : le point sur les études épidémiologiques. *Rev Med Liège*, 2000, 55, 11-18.
9. Chalmers I, Altman DG.— *Systematic reviews*. Cinquième Edition, BMJ Publishing Group, London, 1995.
10. Dickersin K, Berlin JA.— Meta-analysis : state of the science. *Epidemiol Rev*, 1992, 14, 154-176.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.— Breast cancer and hormone replacement therapy collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997, 350, 1047-1059.
12. Bland CJ, Meurer LN, Maldonado G.— A systematic approach to conducting a non-statistical meta-analysis of research literature. *Acad Med*, 1995, 70, 642-653.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J-Y. Reginster, Unité d'Exploration de l'Os et du Cartilage, Quai Godefroid Kurth 45 (9<sup>ème</sup> étage), 4020 Liège.