

Mesure du risque dans les études épidémiologiques

Thomas Bénet¹, Philippe Vanhems¹, Pascal Astagneau²

1- Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - UMR 5558 - Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon
2- C-CLIN Paris Nord - Département de santé publique - Université Paris VI, Paris

Correspondant : Pr Philippe Vanhems - Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - UMR 5558
Université Claude Bernard Lyon 1 - Domaine Rockefeller - 8 avenue Rockefeller 69008 LYON
Tél. (33)04 72 11 07 20 - Fax (33)04 72 11 07 26 - philipva@lyon-sud.univ-lyon1.fr

L'INVESTIGATION D'UNE ÉPIDÉMIE HOSPITALIÈRE, la surveillance des infections nosocomiales ou l'étude de pratiques des soins en hygiène nécessite souvent le recours à l'épidémiologie analytique. En effet, l'analyse descriptive des données ne permet pas de tester des hypothèses d'association entre une exposition et un événement comme une infection nosocomiale. Cette association peut-être déterminée par le calcul du risque. Le risque est défini comme la probabilité d'apparition d'un événement (ici nous parlerons de maladie) chez un individu. Selon l'approche utilisée il sera plus ou moins facile de tenir compte du temps dans le calcul du risque. Plusieurs types de risques peuvent être proposés selon le type d'enquête. L'association entre exposition et maladie quantifiée par un risque ne permet pas de déterminer la causalité de la relation mais objective une association statistique et éventuellement un effet dose-réponse.

L'objectif de cette fiche méthodologique est d'offrir une synthèse des outils de mesure du risque utiles en hygiène hospitalière.

Tableau de contingence

Facteurs d'exposition et maladies sont habituellement présentés sous forme de plusieurs variables quantitatives ou qualitatives. Par exemple l'exposition au cathéter veineux peut-être exprimée en terme de durée d'exposition ou de type de cathéter; les bactériémies peuvent être exprimées en terme de micro-organisme, de nombre d'épisodes ou de porte d'entrée. Ici, nous nous limiterons la présence ou l'absence d'une exposition et d'une maladie. Dans ce cas, les données peuvent être résumées dans un tableau de contingence à 4 cases (Tableau 1). Les effectifs sont alors répartis dans chacune des cases. Si les données sont plus complexes, on peut obtenir des tableaux plus complexes mais dont la forme générale reste la même. À partir de cette représentation il est possible de déterminer un lien entre facteur d'exposition et maladie.

Tableau 1 - Répartition des patients selon leur statut concernant l'exposition et la maladie.

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

Risque relatif

Le risque relatif (RR) est défini comme le rapport de la probabilité (P) de maladie (M) chez les exposés (E) à la probabilité de maladie chez les non exposés (NE). Dans les enquêtes de cohorte où des taux d'incidence peuvent être calculés, le risque relatif peut aussi se définir comme le rapport du taux d'incidence chez les exposés (TI_E) au taux d'incidence chez les non exposés (TI_{NE}).

$$RR = \frac{P(M/E)}{P(M/NE)} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \quad RR = \frac{TI_E}{TI_{NE}}$$

Le risque relatif peut être calculé dans les enquêtes de cohorte et est d'interprétation facile. Ainsi, un risque relatif égal à 3 indique que les personnes exposées ont 3 fois plus de risque d'être malades que les personnes non exposées. Un risque relatif égal à 1 définit l'absence d'effet de l'exposition sur la maladie. En cas de risque relatif inférieur à 1, le facteur d'exposition étudié est dit protecteur. Ainsi, si le risque relatif est égal à 0,5 les patients exposés ont un risque 2 fois inférieur de maladie que les patients non exposés (inverse de 0,5). Cette proposition est équivalente à une diminution de risque d'être malade de 50 % (1 - 0,5 = 0,5) chez les individus exposés comparés à ceux non exposés.

Exemple 1 - D'après les données de surveillance des infections nosocomiales (IN) auprès de 1000 patients en hématologie, on a pu reconstituer le tableau suivant.

	Au moins 1 IN	Pas d'IN	Total
Épisode d'aplasie	300	400	700
Pas d'épisode d'aplasie	50	250	300
Total	350	650	1000

Le risque relatif calculé est :

$$RR = \frac{300/700}{50/300} = 2,6$$

En cas d'aplasie durant le séjour, le risque d'IN est multiplié par 2,6. D'autre part, si le taux d'incidence des aspergillose invasives est de 5% patient-jours chez les patients en chambre non protégée et de 1% patient-jours chez les patients en chambre à ventilation contrôlée, le risque relatif d'aspergillose chez les patients en chambre à ventilation contrôlée par rapport à ceux en chambre non protégée est :

$$RR = \frac{TI_E}{TI_{NE}} = \frac{1}{5} = 0,2$$

Le risque relatif d'aspergillose associé à l'exposition en chambre stérile est inférieur à 1. Donc le séjour en chambre à ventilation contrôlée est associé à un risque d'aspergillose invasive divisé par 5 par rapport aux chambres protégées (ou diminution de 80 % des aspergillose). La mise en chambre protégée constitue alors un facteur de protection vis-à-vis de l'aspergillose.

Odds ratio

L'Odds est le rapport d'une probabilité d'événement à son complémentaire. Si la fréquence d'une exposition est de 10 % dans une population, 1 individu est exposé lorsque 9 individus sont non exposés. L'Odds de l'exposition est alors de 1/9. L'Odds ratio (OR) est le rapport des Odds de la maladie chez les exposés à l'Odds de la maladie chez les non exposés. On démontre qu'il est possible d'inverser cette relation; l'Odds ratio est alors égal au rapport des Odds d'exposition chez les malades et les non malades. L'Odds ratio permet donc d'estimer l'association entre maladie et exposition à partir des probabilités d'être exposé lorsqu'on est malade ou non.

$$OR = \frac{\frac{P(M/E)}{1-P(M/E)}}{\frac{P(M/NE)}{1-P(M/NE)}} = \frac{\frac{P(E/M)}{1-P(E/M)}}{\frac{P(E/NM)}{1-P(E/NM)}} \quad OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

L'Odds ratio peut être utilisé dans tous les types d'enquêtes. Dans les études cas-témoins, l'odds ratio est la seule mesure de risque valide et accessible. L'Odds ratio y remplace alors le risque relatif qu'on ne peut déterminer puisqu'on ne connaît pas la probabilité de la maladie (approchée par l'incidence dans les enquêtes de cohorte). Les Odds ratio aussi utilisés lors des analyses multivariées qui prennent en compte en même temps plusieurs facteurs influant sur le risque de maladie. Si la maladie est rare, l'Odds ratio constitue une bonne approximation du risque relatif et peut donc être interprété comme ce dernier. Au-delà de 10% de malades dans la population (voire moins si l'Odds ratio est élevé), le risque relatif sera sous-évalué. Ainsi pour une population dont la prévalence de la maladie est de 10 % et l'Odds ratio lié à une exposition de 6; la valeur réelle du risque relatif sera de 4.

Exemple 2 - Une étude cas-témoins a été menée pour déterminer les facteurs associés aux infections urinaires nosocomiales dans un service de réanimation. Concernant le sondage urinaire, les résultats suivants sont obtenus.

	Infection urinaire nosocomiale	Pas d'infection urinaire	Total
Sondage présent	95	65	160
Sondage absent	5	35	40
Total	100	100	200

On peut calculer l'Odds ratio :

$$OR = \frac{95 \times 35}{65 \times 5} = 10,2$$

D'après les données de surveillance, le taux d'attaque des infections urinaires est de 7 %. La maladie est donc rare dans la population, le risque relatif est donc bien approximé par l'Odds ratio. On conclut que le risque d'infection urinaire nosocomiale est environ 10 fois supérieur en cas de sondage urinaire.

Risque attribuable

Le risque attribuable (RA) est une mesure d'association qui informe sur l'effet absolu d'une exposition chez les exposés comparés aux non exposés. Il est défini comme la différence des taux d'incidence chez les exposés et non exposés : $RA = TIE - TINE$. Il peut-être calculé par différentes méthodes selon le type d'étude. Une hypothèse forte du calcul de cet indice est l'existence d'un lien causal entre exposition et maladie.

Exemple 3. Une enquête de cohorte étudiant la relation entre cathéter veineux central et bactériémie nosocomiale en réanimation a permis d'obtenir les résultats suivants.

	Bactériémie nosocomiale	Pas de bactériémie nosocomiale	Total
Cathéter veineux central	120	2000	2120
Pas de cathéter veineux central	5	1000	1005
Total	125	3000	3125

En faisant l'hypothèse de causalité entre exposition au cathéter veineux central et bactériémie, le calcul du risque attribuable est :

$$RA = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} = \frac{120}{2120} - \frac{5}{1005} = 0,052$$

Le risque de bactériémie attribuable au cathéter veineux central est alors de 5,5 pour 100 séjours.

Intervalle de confiance d'un risque

L'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) d'un risque permet de déterminer la stabilité de l'association entre exposition et maladie. Les bornes supérieures et inférieures définissent un intervalle de valeurs du risque dans lequel la probabilité d'obtenir sa vraie valeur est de 95 %. Ainsi, si l'on effectuait 100 études semblables, la valeur du risque obtenu se situerait dans cet intervalle lors de 95 études. Si l'intervalle de confiance d'un risque relatif ou d'un Odds ratio englobe la valeur 1, on conclut à une absence d'effet.

Exemple 4 - La surveillance des pneumopathies nosocomiales dans un service de réanimation pendant un an a permis d'obtenir les résultats suivants.

	Pneumopathie nosocomiale	Pas de pneumopathie nosocomiale	Total
Intubation	12	130	142
Pas d'intubation	2	66	68
Total	14	196	210

Le risque relatif de pneumopathie nosocomiale chez les patients intubés par rapport aux non intubés est de 2,87. L'IC95 % est [0,66 - 12,48]. L'IC95 % comprend la valeur 1 qui définit l'absence d'association entre exposition et maladie. Le risque relatif n'est donc pas significativement différent de 1; l'étude n'a pas pu mettre en évidence d'association entre intubation et pneumopathie nosocomiale.

En multipliant par un facteur 10 les effectifs et en gardant les mêmes proportions dans chaque case, le tableau suivant est obtenu.

	Pneumopathie nosocomiale	Pas de pneumopathie nosocomiale	Total
Intubation	120	1300	1420
Pas d'intubation	20	660	680
Total	140	1960	2100

Le risque relatif est inchangé puisque la proportion de malades parmi les exposés et les non exposés n'a pas été modifiée. Son intervalle de confiance à 95 % est : [1,81 - 4,57]. L'étendue de l'intervalle de confiance est réduite par l'augmentation de l'effectif. La valeur 1 n'est plus comprise dans l'intervalle; on peut donc conclure de cette étude que l'intubation constitue un facteur de risque de pneumopathie nosocomiale.

L'intervalle de confiance d'un risque est complété par le degré de signification (p). Le p est obtenu à partir d'un test du χ^2 qui compare la distribution observée des malades dans un tableau de contingence et des expositions à une distribution théorique. Le p permet d'évaluer le degré de « confiance » qu'on peut donner à l'association statistique. Il est caractéristique de l'échantillon étudié. Il définit le pourcentage de cas où l'on conclura au rejet de l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie. Le p est peu informatif sur la force d'une association entre exposition et maladie car il dépend étroitement de l'effectif de l'étude. En effet, en cas d'effectif important, le p pourra être très significatif.

Exemple 5 - D'après les données issues du tableau 5, le p est égal 0,13. Il est supérieur à 0,05 donc l'hypothèse nulle d'absence d'association entre intubation et pneumopathie nosocomiale n'est pas rejetée au seuil de 0,05. Après avoir multiplié par un facteur 10 les effectifs (Tableau 6), le p est inférieur à 0,0001. Il est très significatif; on a alors moins d'une chance sur 10000 de se tromper en affirmant qu'intubation et pneumopathie nosocomiale sont associées. Ainsi le premier échantillon n'a pas permis de détecter cette association, le deuxième échantillon objective cette association mais n'informe pas sur le caractère quantitatif de l'association.

Facteurs de confusion, ajustement

Un facteur est facteur de confusion lorsqu'il est lié à la fois à l'exposition et à la maladie. Plusieurs expositions sont souvent associées à une même maladie. Par exemple, dans le cas des infections du site opératoire, le caractère urgent de la chirurgie, mais également la durée de séjour, la durée et le type de chirurgie, l'âge ou le sexe peuvent constituer des facteurs de risque. Les méthodes d'ajustement per-

mettent de définir l'effet propre d'une exposition sur la maladie toutes choses égales par ailleurs. Ainsi, il est possible de déterminer le risque d'infection du site opératoire lié au caractère urgent de la chirurgie en contrôlant certains facteurs de confusion potentiels comme l'âge ou le sexe grâce à une analyse multivariée telle la régression logistique. D'autres méthodes d'ajustement plus simples comme la stratification par la méthode Mantel-Haenszel permettent d'ajuster le risque entre une exposition et une maladie sur un ou plusieurs facteurs de confusion. Le principe consiste à scinder le facteur de confusion en classes, à calculer le risque entre exposition et maladie pour chaque classe puis à calculer le risque ajusté de Mantel-Haenszel.

Exemple 6 - La surveillance des infections urinaires nosocomiales dans plusieurs services de réanimation a permis d'obtenir les résultats suivants. Les résultats ont été stratifiés par sexe.

	Hommes		Femmes	
	Infection urinaire	Pas d'infection urinaire	Infection urinaire	Pas d'infection urinaire
Episode de sondage	99	1482	79	812
Jamais de sondage	3	433	2	225

En regroupant hommes et femmes, on obtient un risque relatif d'infection urinaire en fonction de l'exposition au sondage de 9,6 (IC95 % [3,9 – 23,1]). En stratifiant par sexe, on obtient chez les hommes un risque relatif de 9,1 (IC95 % [2,5 – 28,6]) et de 10,1 (IC95 % [2,5 – 40,6]) chez les femmes. Le risque relatif ajusté sur le sexe est de 9,5 (IC95 % [4,7 – 19,2]).

Ouvrages de référence

- LAST JM. A dictionary of epidemiology. New-York: Oxford University Press; 2001
- ROTHMAN KJ AND GREENLAND S. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippicott-Raven Publisher, second Edition; 1998.
- BENNETT JV AND BRACHMAN PS. Hospital Infections, Philadelphia: Lippicott-Raven Publisher, fourth Edition; 1998.
- BOUYER J, HÉMON D, CORDIER S, *et al.* Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives. Editions INSERM; 1995.
- HENNEKENS C, BURING E. Epidemiology in medicine. Boston, Toronto: Little Brown and compagny, first edition; 1987.
- BERNARD PM, LAPOINTE C. Mesures statistiques en épidémiologie. Québec: Presses de l'université du Québec; 1991.

Bulletin d'inscription 2007 à la Société Française d'Hygiène Hospitalière



Je soussigné(e) : Mme, Mlle, M., Pr, Dr

Nom*

Prénom*

Qualité/Fonction*

Adresse* (personnelle , professionnelle)

Téléphone..... Fax

E. mail.....

*Renseignements obligatoires

**Pour joindre
la SFHH
02 98 43 54 25
de 9 heures
à 19 heures
du lundi
au vendredi**

désire adhérer à la **Société Française d'Hygiène Hospitalière** pour l'année 2007
Cotisation 2007 (HT 16,72 €, TVA 19,6 %) **20 € TTC**

Merci de libeller votre chèque à l'ordre de la **Société Française d'Hygiène Hospitalière**
et de l'adresser *avec la présente fiche* au : **Docteur R. Baron - Trésorier de la SFHH**
13, rue Kerjean Vras - 29200 Brest

Les membres de la SFHH bénéficient*

- d'un tarif préférentiel pour l'inscription au congrès annuel qui aura lieu à **Strasbourg les 7 & 8 juin 2007**
- d'une réduction sur le tarif individuel d'abonnement aux revues **Hygiènes & Risques et Qualité**

**sur présentation d'un justificatif*

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 (art. 27), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant. Par notre intermédiaire, votre adresse peut être communiquée à des tiers. Si vous ne le souhaitez pas, cochez cette case :