TD bistatistique n°1

28 / 02 / 2013

Ronéotypeuse : Camille JALLU

Ronéolectrice : Solveig FAURE

TD n°1 biostatistique

I / Exercice 1

Vous êtes sollicités pour donner votre avis sur un nouveau test diagnostic de la cirrhose hépatique, testé chez 150 patients pour lesquels la présence de cirrhose é été confirmée ou infirmée par une ponction biopsie hépatique. L'examen anatomopathologique de la biopsie retrouvait une cirrhose chez 50 patients Parmi ces 50 patients 40 avaient un test positif et 85 patients sans cirrhose avaient un test négatif.

1) **Quelles sont la sensibilité et la Spécificité de ce test ?**
   Quelles sont ses valeurs prédictives positives et négatives ?

	atteint d'une cirrhose = 50	non atteint d'une cirrhose	totale: = 150
Test +	VP = 40	FP 150 - 10 - 85 - 40 = 15	40 + 15 = 55
Test -	FN 50 - 40 = 10	VN = 85	10 + 85 = 95
totale:	= 50	15 + 85 = 100	

Se = VP/(VP+FN) = 40/50 = 80%
Sp = VN/(VN+FP) = 85/100 = 85%
VPP = VP/(VP+FP) = 40/55 = 73%
VPN = VN/(VN+FN) = 85/95 = 89%

RAPPEL:
- la sensibilité est la capacité du test à identifier correctement les individus malades, sachant qu'on est malade, ou la probabilité que le test soit positif.
- la spécificité est la capacité du test à identifier correctement les individus sains, sachant qu'on est sain, ou la probabilité que le test soit négatif.

Elles ne dépendent pas de la prévalence, mais seulement des caractéristiques intrinsèques du test. Elles sont utilisées pour évaluer la qualité d'un test.

- la valeur prédictive positive est la probabilité qu'un individu diagnostiqué malade le soit réellement.
- la valeur prédictive négative est la probabilité qu'un individu diagnostiqué sain le soit réellement.

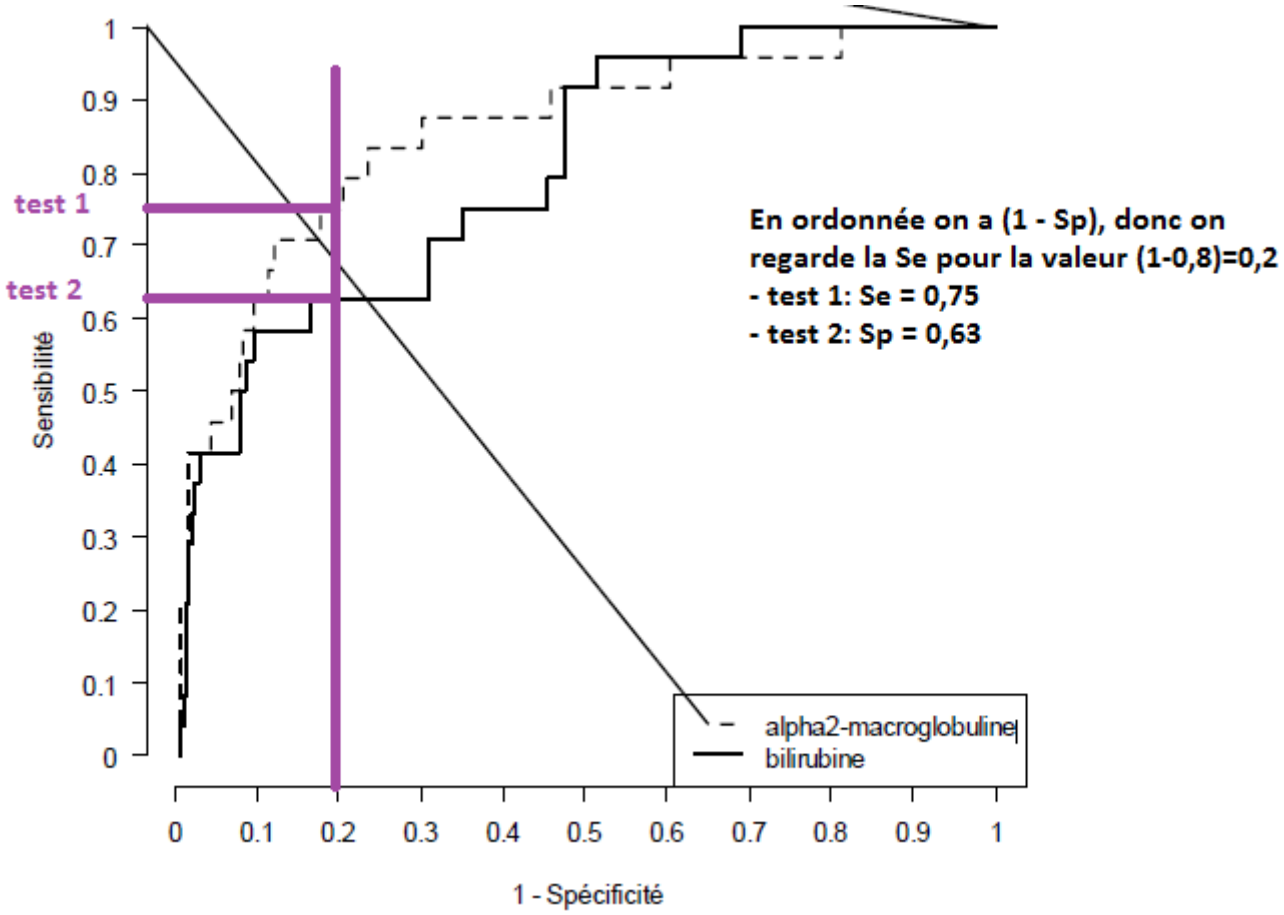
Elles dépendent de la prévalence, et varie en fonction de l'expérience (ne sont pas intrinsèques au test).

2) **Cette étude a été réalisée dans le service d'hépato-gastro-entérologie de l'hôpital. Si on envisage de le généraliser au diagnostic des cirrhoses en population générale, commente vont évoluer ses performances : sensibilité, spécificité, VPP et VPN ?**

Dans la population générale la prévalence de la fibrose diminue. Or la Sensibilité et la Spécificité ne dépendent pas de la prévalence contrairement aux valeurs prédictive négative et positive. Ainsi la Se et Sp sont identiques, alors que la VPP diminue et la VPN augmente.

Ce test binaire est en fait construit à partir du dosage d'une protéine, l'alpha-2-macroglobuline, dont la sécrétion augmente avec la fibrose hépatique. La figure ci-dessous représente, pour différents seuils, les capacités de discrimination du test, ainsi que celles d'un autre test basé sur la mesure de la bilirubine.

4) Quelles sont les sensibilités de chacun des tests quand la spécificité est de 80% ?



5) Quel est d'après vous le meilleur test diagnostique. Comment peut-on le prouver ?

Rappel : La courbe ROC représente la sensibilité et la spécificité sur une seule courbe. En abscisse 1-Sp, et en ordonnées la Se. Plus la courbe est convexe, meilleur est le test. Cette courbe à deux intérêts :
- permet d'avoir une mesure globale de la performance diagnostique
- permet de faire un choix de seuil
La surface sous la courbe ROC est l'AUC :
- L'aire maximale sous la courbe vaut 1, ce qui signifie que les malades ont tous des valeurs plus élevées que les non malades.
- L'aire minimale sous la courbe vaut 0,5, ce qui signifie que le malade à une chance sur deux d'avoir une valeur plus élevée que les non malades.
- Si l'aire sous la courbe est inférieure à 0,5, il suffit d'inverser le test.
Les courbes ROC permettent aussi de comparer deux test. C'est le test qui a l'AUC la plus élevée qui est le meilleur.

La courbe ROC de l'Alpha2-microglobuline à une AUC plus élevé. C'est donc le meilleur test pour diagnostiquer la maladie cirrhotique.

6) Si l'on veut utiliser le test basé sur la mesure de l'alpha-2-macroglobuline dans un contexte de dépistage de la maladie cirrhotique, dans quel sens faut-il faire évoluer le seuil de détermination et pourquoi ?

Rappel : Méthodes de choix de la valeur seuil du test
- prendre le point le plus convexe de la courbe
- pour un dépistage on veut Se > Sp
- pour une confirmation de diagnostic on veut Sp > Se

Dans un contexte de dépistage, on veut que le test soit très Sensible. Donc on augmente la sensibilité ou on diminue la spécificité. Dans un contexte de diagnostic, on veut que le test soit très Spécifique. Donc on diminue la sensibilité et on augmente la spécificité.

Pour faire le diagnostic de cirrhose, on décide de se baser sur l'association deux examens dont le résultat est binaire. Un premier test, basé sur la mesure de plusieurs protéines avec un seuil permettant une sensibilité de 90% et une spécificité de 85%, et un second test, basé sur la mesure de l'élastométrie du tissu hépatique, avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 95%. Plusieurs stratégies sont possibles :

Stratégie 1 : réaliser les deux examens en même temps, et considérer comme cirrhotique uniquement les patients ayant les deux examens positifs

Stratégie 2 : réaliser d'abord le test basé sur le dosage de metalloprotéine puis, uniquement chez les patients avec un résultat positif, le test par élastométrie, et considérer comme cirrhotique les patients avec une élastométrie positive

Stratégie 3 : réaliser les deux examens en même temps, et considérer comme cirrhotique les patients ayant au moins l'un des deux examens positif

6) Entre les stratégies 1 et 2, laquelle recommandez-vous et pourquoi ?

stratégie 1

T1	T2	G
+	+	+
+	-	-
-	+	-
-	-	-

stratégie 2

T1	T2	G
+	+	+
+	-	-
-	non fait	-
-	non fait	-

Les deux stratégies sont identiques du point de vue de la conclusion. Mais la stratégie 2 permet de réaliser moins de test. Il y a le même nombre de test positif. La stratégie 2 est mieux, cependant elle est plus chère.

7) Comparez les performances des stratégies 2 et 3.

stratégie 2

T1	T2	G
+	+	+
+	-	-
-	non fait	-
-	non fait	-

stratégie 3

T1	T2	G
+	+	+
+	-	+
-	+	+
-	-	-

La stratégie 3 présente plus de test positif, donc la sensibilité est plus élevée que pour la stratégie 2. Donc la stratégie 3 est plus performante.

II / Exercice 2

Facteurs associés au *burnout* en anesthésie–réanimation. Enquête 2009de la Société française d'anesthésie et de réanimation

Cet exercice est librement adapté d'un article publié par G. Mion, N. Libertet D. Journoisparu en février 2013 dans les Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.

Identifié dès 1959en France par Claude Veil, le «burnout syndrome» (BOS) ou syndrome d'épuisement professionnel des soignants a été décrit en Amérique du Nord dans les années 1970. Ce syndrome de souffrance psychologique résulte des interactions entre l'individu et le milieu professionnel, par lesquelles, de structurant, le travail devient destructeur. Le *burnout*, qui renvoie à l'image de la combustion totale d'une réserve de carburant, n'a rien à voir avec le stress aigu: il résulte de contraintes chroniques qui dépassent les capacités d'adaptation des individus et s'installe en deux à cinq ans. La spécificité du contexte de travail, la réification du patient, attitude indifférente qui peut aller jusqu'au cynisme et le sentiment d'échec focalisé sur le métier le démarquent de la dépression. Il résulterait d'un déséquilibre entre l'investissement du soignant, ses aspirations excessives (c'est le syndrome d'Icare) et l'insuffisance de reconnaissance perçue.

Le Maslach Burnout Inventory (MBI) est l'instrument de référence pour mesurer les trois dimensions du BOS: épuisement émotionnel, déshumanisation de la relation au patient et perte du sentiment d'accomplissement personnel.

C'est dans ce contexte qu'un questionnaire destiné à évaluer les éléments en lien avec le *burnout* dans une large cohorte des milieux de l'anesthésie–réanimation et de l'urgence a été mis en ligne sur le site de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) entre le 3 juin 2009 et le 27 août 2009. Il visait à préciser les facteurs sociologiques, l'importance de la fatigue et de ses conséquences, l'impact de la prise du repos de sécurité, ainsi que le lien entre BOS, santé mentale et addictions.

Ce questionnaire était composé de la manière suivante:

La première partie portait sur des données démographiques: âge, sexe, statut marital et nombre d'enfants, mode d'exercice (anesthésiste, réanimateur, urgentiste, IADE, cadre), statut professionnel (interne, chef de clinique adjoint [CCA], praticien hospitalier [PH], professeur, autre) et lieu d'exercice (CHU, CHG/CHR, structure privée, établissement privé à but non lucratif [PSPH], hôpital d'instruction des armées [HIA]).

La seconde partie recueillait des données sur la charge de travail (présence à l'hôpital, activité clinique et non clinique, nombre mensuel de gardes et d'astreintes) et sur l'application effective ou non du repos de sécurité, ainsi que sur son ressenti. Elle interrogeait également le répondant sur son moyen de transport et sur la survenue éventuelle d'un endormissement au volant dans l'année précédente ou d'un accident de la circulation en sortant de garde.

La troisième recueillait des données sur le *burnout*, la santé mentale (dépression, anxiété, idées ou tentatives de suicide, prise de traitement psychotrope), la détérioration du sommeil (échelle de fréquence allant de 0 à 3), la santé physique et les addictions (drogue, tabac, alcool, café). Trois scores ont été utilisés: celui de Maslach (MBI).

La quatrième partie contenait des items relatifs au vécu professionnel: tensions ressenties dans les rapports sociaux au travail (supérieurs hiérarchiques, collègues, patients), perception de la charge de travail, crainte de faire une erreur médicale et de ses conséquences.

La dernière partie était consacrée à des items plus personnels: existence d'activités extraprofessionnelles, remise en cause du choix de la spécialité, désir de quitter prématurément la profession. Cette dernière partie évaluait par quatre échelles subjectives de type Échelle visuelle analogique (EVA) (cotées de 0 à 10) la satisfaction dans la vie personnelle, la satisfaction globale au travail et la sensation globale de fatigue dans la période où avait lieu l'évaluation et en moyenne sur l'année précédant la réponse au questionnaire.

Maslach et Jackson ont élaboré le MBI qui est actuellement l'instrument de mesure de référence du BOS, dont il permet d'évaluer les trois dimensions. Le MBI quantifie le BOS par l'analyse de 22 items, cotés chacun selon une échelle qui propose sept degrés d'accord avec l'item présenté (jamais: 0, quelques fois par an au moins: 1, une fois par mois au moins: 2, quelques fois par mois: 3, une fois par semaine: 4, quelques fois par semaine: 5 et chaque jour: 6):

- l'épuisement émotionnel est coté de 0 à 54;

- la déshumanisation de la relation au patient est cotée de 0 à 30;

- la perte du sentiment d'accomplissement personnel est cotée de 0 à 48.

Tableau 1. Valeurs de cotation de chaque dimension du MBI définies par initialement Maslach. Un burnout est défini par l'existence d'au moins une valeur élevée (colonne de droite) dans l'une des trois dimensions du MBI.

Niveau dans la dimension	Bas	Modéré	Élevé
Épuisement émotionnel	≤ 17	18–29	≥ 30
Déshumanisation	≤ 5	6–11	≥ 12
Accomplissement personnel	≥ 40	34–39	≤ 33

L'ensemble des réponses au questionnaire a été résumé selon une méthode statistique descriptive: moyenne et écart-type en cas de distribution normale ou médiane et interquartile en son absence.
Pour comparer les individus atteints de BOS et les autres, une variable dichotomique a été définie. Le «groupe BOS» était constitué des individus dont l'une au moins des trois composantes du MBI était dans la zone définie comme *burnout* élevé par Maslach (soit l'ensemble des groupes3, 4 et 5). Si aucune des composantes du MBI n'était dans la zone de BOS élevé, les patients appartenaient au «groupe témoin» (soit l'ensemble du groupe 1 et du groupe 2). Dans un premier temps, une analyse univariée a été entreprise. Les variables quantitatives des groupes BOS et témoin ont été comparées par un test de Student en cas de distribution normale ou un test des rangs de Mann-Whitney dans le cas contraire. Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi2. Le lien entre deux variables quantitatives a été testé par le calcul du coefficient de corrélation et du test statistique associé. Dans un second temps, les variables pour lesquelles la comparaison univariée fournissait une valeur de $p \leq 0{,}10$ étaient intégrées dans une analyse multivariée par régression logistique.

Résultats

Après élimination des doublons et des questionnaires vides, 1603 réponses ont été obtenues. L'échantillon était constitué de 972 hommes (60,3%) et de 622 femmes (38,6%), d'âge moyen 46,0±10,6ans (extrêmes 24–74). Parmi eux, 76,1% étaient mariés, 14,1% célibataires, 8,1% divorcés ou séparés, 0,9% veufs. Le nombre moyen d'enfants était de 1,9±1,4 (extrêmes 0–8).

Tableau 1. Comparaison des différents items entre le groupe burnout syndrome *(BOS) (au moins une des composantes du Maslach Burnout Inventory [MBI] dans la zone* burnout *élevé définie par Maslach) et le groupe témoin (aucune composante dans la zone de* burnout *élevé).*

	Réponses (*n*)		Non BOS	BOS	*p*
Âge (années)	1549		44,2 ± 10,2	44,9 ± 10,8	0,021
Sexe féminin	1542		40,2 %	38,6 %	0,53
Vie en couple	1549		80,5 %	74,3 %	0,0049
Ancienneté (années)			14,2 ± 10,3	13,6 ± 10,3	0,32
Heures de présence hebdomadaire	1481		52,0 ± 13,7	53,3 ± 14,5	0,27
Dont travail non clinique (heures)	1395		6,1 ± 9,0	5,2 ± 8,2	0,024
Nombre de gardes mensuel	1390		4,2 ± 3,8	4,3 ± 3,3	0,88
Nombre d'astreintes mensuel	1401		4,2 ± 6,3	3,9 ± 5,4	0,49
Conflits au travail	1528	Avec les supérieurs	32,5 %	49,8 %	0,00001
	1548	Avec les collègues	50,3 %	65,4 %	0,00001
	1545	Avec les patients	19,7 %	31,1 %	0,00001
Repos de sécurité	1494	Prévu	71,2 %	73,9 %	0,26
	1469	Appliqué	65,2 %	70,9 %	0,021
	1261	Consacré au repos	59,0 %	59,2 %	0,94
	1250	Activités non cliniques	52,8 %	47,8 %	0,09
	1296	Source de reproches	11,7 %	18,8 %	0,0009
	1285	Source de culpabilité	9,3 %	13,9 %	0,015
Loisirs hebdomadaires (h)	1170		5,8 ± 5,8	4,5 ± 4,0	0,00001
EVA travail (sur 10)	1548		6,7 ± 1,9	5,1 ± 2,4	0,00001
EVA vie privée (sur 10)	1548		7,0 ± 1,9	6,3 ± 2,4	0,00001
EVA fatigue actuelle (sur 10)	1546		4,9 ± 2,7	6,2 ± 2,5	0,00001
EVA fatigue sur l'année (sur 10)	1543		4,7 ± 2,6	6,0 ± 2,4	0,00001
Regret du choix de la spécialité	1538		15.8 %	38.9 %	0,00001
Désir d'arrêt de la profession	1538		31,0 %	46,2 %	0,00001

Tableau 2. Présentation des résultats de l'analyse multivariée (modèle de régression logistique).

n = 1229	Estimateur	*p*	OR	IC (95 %) de l'OR
EVA qualité du travail	−0,135	0,0002	0,87	[0,813–0,939]
EVA qualité de la vie privée	−0,104	0,004	0,90	[0,840–0,967]
EVA fatigue ressentie (sur l'année)	0,062	0,03	1,06	[1,005–1,128]
Échelle de dépression	0,084	0,000003	1,09	[1,050–1,127]
Conflits avec les collègues	0,363	0,008	1,44	[1,099–1,881]
Conflits avec les patients	0,582	0,0002	1,79	[1,312–2,439]
Regret du choix de la spécialité	0,621	0,0003	1,86	[1,331–2,603]

OR : Odds Ratio.

1) **Proposez une méthode permettant d'étudier le lien entre le score d'épuisement émotionnel et l'âge et plus généralement tous les facteurs étudiés.**

Dans cette étude, on cherche à regarder quels facteurs sont associés au fait d'avoir un burnout ou pas. On est considéré en « burnout », si on a au moins un des trois scores élevés. Quand on veut chercher des facteurs associés à une variable on va la croiser avec d'autres variables potentiellement explicatives (âge, taille, sexe…). Ainsi nous avons une variable à expliquer : le burnout, et des variables explicatives.

- Tableau 1 : L'analyse univarié permet de croiser deux variables. On fait un test statistique, soit de comparaison/proportion, soit de comparaison de moyenne. Le résultat du test, avec le degré de signification, la p-value. C'est une comparaison entre des variables une à une. Il peut y avoir plusieurs variables associées au burnout.

- Tableau 2 : L'analyse multivariée détermine les variables indépendamment associées à la variable à expliquer ; c'est-à-dire qu'on met ensemble les variables significatives liées (par exemple le poids est souvent lié à la taille). Il ne reste que les variables qui ne sont pas liées entre elles.
L'épuisement émotionnel et l'âge sont deux variables quantitatives. Afin de d'étudier l'association entre deux valeurs quantitatives, on utilise le coefficient de corrélation de Pearson dans le cas paramétrique, c'est-à-dire quand l'échantillon est grand (la distribution est alors normale). L'équivalent non paramétrique d'un test de corrélation c'est Spearman. Le coefficient de corrélation p vaut entre -1 et 1.

Rappel : p = 1 ou – 1 indique une relation linéaire parfaite

P = 0 indique l'absence d'association

ATTENTION : Un coefficient de corrélation nul ne signifie pas qu'il n'y a pas de lien entre les deux variables, mais elle est non linéaire.

Par exemple, on peut avoir un coefficient de corrélation de 0,1 (= faible) avec une p-value significative si on a un échantillon de un million. Plus l'échantillon est grand, plus on a de chance d'avoir quelque chose de significatif. Si on veut mettre en évidence une toute petite différence, il faut un échantillon énorme.

Remarque : à ne pas confondre avec le degré de signification du test !! Il y a une différence entre deux choses (= corrélation non nulle), et il y a une différence plus ou moins importante.

COMPARER DEUX VARIABLE :

	paramétrique	non paramétrique
2 variables qualitatives	Chi2	Fisher (si pop <5 dans un case)
1 qualitative et 1 quantitative	Student (au moins 30 pers)	Wilcoxon (au mois 30 pers)
2 variables quantitatives	Pearson	Spearman

Quel est l'intérêt de cette approche par rapport à celle retenue?

Ici, c'est un modèle linéaire de régression entre la variable score d'épuisement et l'âge. On obtient un coefficient qui donne une force d'association. Dans l'article, ils ont comparé : burnout (oui/non) et l'âge moyen, ce qui donne juste une p-value.

L'intérêt de l'approche par corrélation, c'est que le modèle linéaire donne la force d'association précise entre les deux, en plus de la p-value.

2) A propos du tableau 1. Que représentent les p-values données?

p-values est le degré de signification.

- Si il est ≤ 5% on considère que l'hypothèse nulle H0 est fausse, on la rejette, et on accepte H1. En effet on a peu de chance d'observer cette différence du simple fait du hasard. Plus p-value est proche de 0, plus on a confiance (moins on se trompe).

- Si p > 0,05, c'est non significatif. On ne rejette pas H0 et on ne conclut surtout pas ! On ne dit pas qu'il n'y a pas de différence. En effet soit il n'y a effectivement pas de différence, soit la différence n'a pas été mise en évidence, souvent parce que l'effectif utilisé était trop petit au départ (manque de puissance).

Que signifie en termes de force du lien entre l'age et la vie en couple le fait d'avoir de p-value respectivement à 0,021 et 0,0049. Donnez le principe des tests utilisés?

La p-value de 0,0049 pour la vie en couple indique une association avec la burnout : plus on vie en couple, moins on a de chance de faire un burnout (= test du Chi2).

La p-value de 0,021 pour l'âge indique une association avec le burnout : plus on est âgé, plus on a un risque de burnout (= test de Wilcoxon ou Studden pour la comparaison de deux moyenne).

3) Quel modèle de régression auriez-vous pu proposer pour étudier le lien entre les facteurs du tableau 1 et l'existence d'un burnout?

C'est une régression logistique, parce qu'il y a une variable à expliquer qualitative (burnout oui/non). La régression linéaire est utilisée quand la variable à expliquer est quantitative.

Rappel :

Le principe de la méthode des moindres carrés, est de trouver la droite de régression Y = alpha + betaX qui résume le mieux le nuage de point de n couple d'observations indépendantes. On cherche alors la droite dont les points sont les plus proches en distance. Pour chaque couple de point, on calcul la distance à la droite potentielle y = a + bx. La distance d'un point à la droite est la distance verticale entre l'ordonnée du point observé et l'ordonnée du point correspondant sur la droite. Plutôt que de prendre la valeur absolue, on va mettre la valeur au carré pour n'avoir que des mesures positives.

Pour faire une régression d'un nuage de point, le principe est de faire passer une droite au milieu des points afin de voir si la pente est différente de 0 ou pas. Si la pente est différente de 0, alors les deux variables sont liées entre elles. Pour tracer cette droite on utilise donc la méthode des moindres carrées. On calcul la somme du carré des écarts minimum par rapport à la courbe pour chaque point.

Quels en étaient les implications? Quels en sont les avantages?

La régression logistique : la variable est binaire (burnout oui/non), alors qu'à l'origine on avait une échelle quantitative. On a donc perdu de l'information. En effet on a « dichotomisé » ; c'est-à-dire transformé une variable continue en classe. L'avantage est de pouvoir faire ensuite de la régression logistique et d'obtenir l'Odd Ratio qui s'interprète quasiment comme un Risque Relatif.

Ainsi dans la Tableau 2 : On a pris toutes les variables avec un p<0,10 pour une analyse multivariée et le logiciel a conservé uniquement les variables indépendamment associées au burnout. Les autres éliminées étaient déjà liées entre elles.

La première colonne est l'estimateur qui correspond aux Beta (= coefficient associé à chaque variable dans l'analyse multivarié). B = beta0 + beta1 EVA (qualité du travail) + beta2 EVA (vie privée) + beta3 EVA (fatigue) + …

- Beta1 est la force de l'association entre EVA (qualité du travail) et le burnout.

La deuxième colonne c'est la p-value qui dit si l'EVA (qualité du travail) est significativement associé au fait de faire un burnout ou pas. (On remarque que tout est significatif).

La troisième colonne est l'Odd Ratio. C'est l'exponentielle du Beta.

Donc pour la première variable qualité du travail : OR = $e^{(-0,135)}$ = 0,87. Plus on a une bonne qualité de travail, moins on a de chance de faire un burnout.

Rappel :
OR > 1 : facteur de risque
OR < 1 : facteur protecteur
OR = 1 : comme corrélation à 0

On doit maintenant donner l'intervalle de confiance. P = 0,0002, donc l'intervalle de confiance ne comprendra pas 1, ainsi c'est significatif.

Rappel :

Quand p est significatif, l'intervalle de confiance ne comprendra pas 1

Quand p est non significatif l'intervalle de confiance comprendra 1

Dans le tableau 2 l'intervalle de confiance ne comprendra jamais 1, car toutes les p-values sont significatives.

Enfin, l'avantage du modèle de régression logistique est la force de l'association qui se mesure avec l'OR. Car il n'y a pas d'OR dans la régression linéaire.

4) Quel est le lien entre l'estimateur et l'OR?

Le lien entre l'estimateur et l'OR, c'est l'exponentiel. OR = $e^{(-\beta)}$

Que signifie un OR à 0.87 pour l'impact de l'EVA qualité de travail sur l'existence d'un burnout?

OR = 0,87
Un OR, pour une variable continue, est la variation du risque par unité. Cela signifie qu'on multiplie par 0,87 le risque d'avoir un burnout à chaque fois qu'on augmente d'une unité de l'échelle EVA.

Si ma probabilité d'avoir un burnout est de 10% sans regretter ma spécialité, que devient cette probabilité si je regrette ma spécialité toute chose étant égale par ailleurs?

Si p = 1 on regrette
OR = 1,86 (environs = 2)

$$\log(OR) = \log\left(\frac{\frac{P1}{1-P1}}{\frac{P2}{1-P2}}\right)$$

$$= Beta(x1-x2)$$

$$OR = \exp(Beta\ (x1-x2))$$

OR = P1(1-P0) / P0(1-P1) = 2x0,1/0,9 = P1(1-P1)
0,9 P1 = 0,2 - 0,2 P1
1,1 P1 = 0,2
P1 = 0,18

Quelles sont les conditions pour lesquelles OR et RR sont proches?

L'OR s'interprète comme un RR :
- Quand la probabilité de la maladie (= prévalence) est petite
- Quand l'OR est proche de 1

Quelle concordance doit-il y avoir entre l'intervalle de confiance et la p-value?

Si l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1, alors la p-value est significative.

III / Exercice 3

Rôle de la modélisation mathématique dans l'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques P.Y. Boëlle. La Lettre de l'Infectiologue - Tome XV - n° 7 - septembre 2000.

Les questions portent sur la partie « dissémination de la résistance : le modèle interhôte »

Dissémination de la résistance : le modèle interhôte

Lorsque l'on s'intéresse à la dissémination d'organismes déjà résistants plutôt qu'à l'émergence de nouvelles souches résistantes, la description dans le modèle fait un saut macroscopique en décrivant les individus porteurs de bactéries plutôt que les bactéries elles-mêmes. La population des hôtes est alors divisée en trois compartiments selon les caractéristiques des individus : susceptible (noté *NP*), c'est-à-dire non porteur des bactéries étudiées, porteur de bactéries sensibles *(S)*, et finalement porteur de bactéries résistantes *(R)*. Selon la définition adoptée, le portage peut correspondre à une colonisation simple ou à une infection, et un individu qui porte à la fois des bactéries sensibles et résistantes sera classé dans le groupe *R*.

Les équations décrivant la dynamique interne de ces trois sous-populations rendent d'abord compte de l'arrivée et du départ de nouveaux individus, chez les non-porteurs comme chez les autres. Si l'on modélise par exemple un service hospitalier, on prendra en compte le départ de patients après un temps de séjour donné. Ces départs seront compensés par des admissions, qui, comme dans la réalité, comporteront des individus susceptibles, c'est-à-dire non porteurs, et des individus porteurs de bactéries sensibles ou de bactéries résistantes.

D'autres termes viennent compléter ces équations pour représenter les nouvelles infections, les guérisons, le traitement. Par exemple, la contamination d'un individu par des bactéries sensibles fait intervenir un flux de *NP* vers *S* dont le terme est proportionnel au produit *NP*S*. De même, on aura des termes de flux de *NP* et *S* vers *R*. Les décolonisations spontanées feront intervenir des flux dans le sens opposé (de *S* et *R* vers *NP*). Finalement, on représentera l'action des antibiotiques par des flux correspondants, transformant les individus porteurs de bactéries sensibles en non-porteurs (décolonisation) ou en porteurs de bactéries résistantes (émergence). Le paramètre essentiel dans l'analyse de ces modèles est le temps de portage en l'absence de traitement, lequel n'est généralement connu qu'avec une large incertitude.

Deux types de questions ont été abordés avec ces modèles : biotique au prix d'une courte "durée de vie" ou plus parcimonieusement pour garantir son efficacité pendant des années, on aboutit finalement au même nombre total d'infections évitées, ou au même nombre de patients guéris, durant la période d'utilisation de l'antibiotique. Si l'on peut utiliser plusieurs antibiotiques, le même modèle montre que l'emploi de combinaisons d'antibiotiques retarde toujours la dissémination des organismes résistants, lorsque l'on compare ce protocole à une utilisation en alternance.

● **Dissémination à l'hôpital.** L'hôpital est un milieu dans lequel il faut prendre en compte deux populations très différentes : d'un côté les patients, de l'autre le personnel soignant. Les contacts entre ces deux populations sont potentiellement contaminants, d'autant plus qu'ils ont lieu au cours des soins. De plus, il y a une grande asymétrie dans ces contacts : un patient voit généralement un nombre restreint de soignants, alors qu'un soignant peut avoir des contacts avec un grand nombre de patients, et donc agir comme un vecteur de dissémination. Il est donc essentiel d'examiner quelles conditions permettent d'éviter ou de maîtriser des épidémies.

– le premier visait à déterminer le protocole optimal d'utilisation d'un antibiotique pour éviter la persistance d'organismes résistants dans une population ;
– le second visait à maîtriser la survenue d'infections dans le cadre hospitalier où le personnel peut jouer un rôle dans la dissémination des bactéries.

● **Dissémination dans la communauté.** Dans une population donnée, les sous-populations décrites précédemment vont être à nouveau divisées pour représenter la partie de la population traitée par antibiotiques et la partie non traitée. On considérera que les individus traités par antibiotiques sont alors non porteurs, en cas de succès du traitement, ou porteurs de bactéries résistantes dans le cas d'un échec. Les individus non traités sont donc les seuls à pouvoir porter des bactéries sensibles. L'analyse mathématique des équations décrivant les flux précédents fait apparaître l'existence de seuils qui déterminent si l'on s'achemine vers la disparition totale des bactéries sensibles, ou au contraire vers la disparition des bactéries résistantes, ou si finalement un équilibre à long terme entre bactéries sensibles et résistantes est possible. Ces seuils ont été exprimés dans un exemple en fonction de la dose moyenne d'antibiotique reçue par un individu *(defined daily dose [DDD])* : en se basant sur des données de colonisation par *Moraxella catarrhalis* d'enfants finlandais, un modèle prévoit ainsi qu'à moins de 10 DDD/1 000 enfants, les souches productrices de bêtalactamases sont vouées à la disparition à plus ou moins long terme, mais qu'à plus de 70 DDD/1 000 enfants, on aura au contraire une généralisation des souches résistantes *(13)*.

Avec un modèle comparable, mais où seule la dissémination était envisagée, on a pu examiner quel serait le meilleur protocole d'utilisation d'un unique antibiotique avant que son emploi répété génère une résistance massive dans la population. La conclusion est inquiétante. Qu'on utilise massivement un anti-

Le lavage des mains après chaque contact avec un malade fait partie des mesures que l'on essaie de faire adopter dans les unités de soins à haut risque d'infection nosocomiale. Des résultats de modélisation ont montré que cette mesure pouvait mener à une disparition presque totale du portage chez les personnels soignants, mais que l'admission de patients porteurs rendait cet objectif impossible chez les patients *(14)*. Comme dans les modèles précédents, il existe un effet de seuil, au-dessus duquel la situation est potentiellement épidémique *(15)*. Exprimé en nombre de cas secondaires générés par une unique personne porteuse ou infectée, et noté R_0, il vaut :

$$R_0 = \tau_{p\text{-}s} \cdot P_p \cdot d_p \cdot \tau_{s\text{-}p} \cdot P_s \cdot d_s$$

où $\tau_{p\text{-}s}$ est le taux de contact des patients vers les soignants, $\tau_{s\text{-}p}$ celui des soignants vers les patients, P_p et P_s les pourcentages respectifs de colonisation chez les patients et les soignants, et enfin d_p la durée de séjour des patients et d_s la durée de colonisation des soignants. Pour éviter l'épidémie, il faut que R_0 reste inférieur à 1, et il y a donc six paramètres qui peuvent être modifiés à cet effet.

Une différence essentielle entre les études consacrées à un service hospitalier et celles dont l'objet est la communauté est que le petit nombre de patients et de personnel en interaction laisse une place importante aux effets du hasard. Cette particularité se traduit par la possibilité d'évolutions très dissemblables en partant de situations identiques. Ainsi, une épidémie pourrait disparaître rapidement dans un cas et s'avérer non maîtrisable dans un autre, sans que d'autres facteurs que le hasard puissent être mis en cause. Cependant, la fréquence des bouffées épidémiques diminuera avec le renforcement de l'efficacité des mesures de contrôle.

1) **Selon l'auteur quel est le protocole optimal de prescription d'antibiotiques pour éviter la dissémination de bactéries résistantes dans la communauté ?**

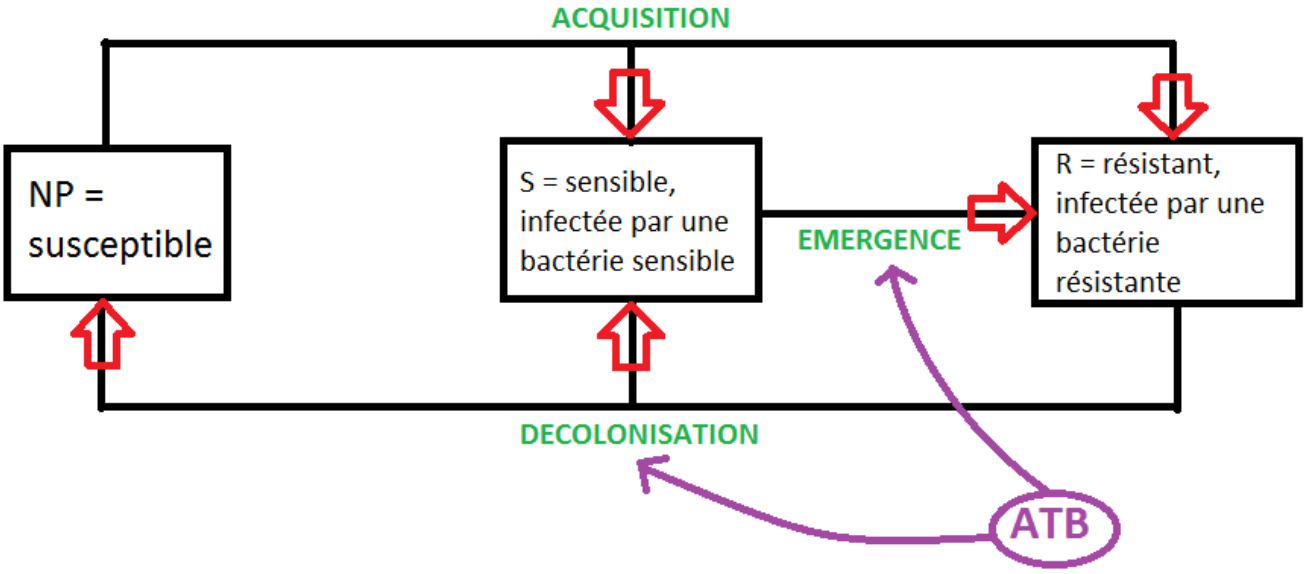
La modélisation permet d'anticiper plusieurs scénarios au niveau de la résistance des bactéries. Selon l'auteur, le protocole optimal de prescription d'antibiotiques pour éviter la dissémination de bactéries résistantes dans la communauté, est l'utilisation des antibiotiques en combinaison plutôt que séquentielle : « si l'on peut utiliser plusieurs antibiotiques, le même modèle montre que l'emploi de combinaisons d'antibiotiques retarde toujours la dissémination des organismes résistants, lorsque l'on compare ce protocole à une utilisation en alternance » (haut p303).

2) **Par analogie avec le modèle SIR et à partir du paragraphe « dissémination de la résistance » proposez un modèle compartimental (modèle interhôte) prenant en compte l'action des antibiotiques.**

Rappel : Le modèle SIR permet une description compartimentale de la maladie infectieuse. Une personne est considérée successivement « susceptible », puis « infectieuse » et enfin « retirée » de la chaîne de transmission de l'épidémie. Le SIR modélise ce passage de « susceptible » à « infectieux » à « retiré ».

On cherche à modéliser les mouvements de population entre chaque compartiment par des équations différentielles.

Donc : on a trois populations de bactéries dans des boîtes de culture.
- NP = non porteur, population susceptible
- S = sensible, population infectée par une bactérie sensible
- R = résistant, population infectée par une bactérie résistante



La population susceptible peut devenir sensible ou résistante ; c'est le phénomène d' « acquisition ». La population résistante peut devenir sensible ou susceptible ; c'est le phénomène de « décolonisation ». Enfin la population sensible peut par un phénomène d' « émergence » devenir résistante.

Les antibiotiques sont un facteur de risque d'émergence de résistance des bactéries. Ils permettent également la décolonisation.

3) Donnez la définition du R_0 et rappelez le seuil au-dessous duquel une épidémie est évitée.

Rappel : Le ratio de reproduction R0 permet de classer les maladies par potentiel épidémique et correspond au nombre de cas secondaires directement infectés par une unique personne infectieuse (=porteuse d'une bactérie sensible ou résistante), placée dans une population TOTALEMENT SUSCEPTIBLE (tout le monde est non porteur!) à la maladie.

Si R0 > 1 alors chaque individu infecté va être capable de « se reproduire » en infectant plus d'un autre individu, ce qui permettra à la maladie de se répandre dans la population, causant une épidémie.

$$R_0 = \tau_{p\text{-}s} \cdot P_p \cdot d_p \cdot \tau_{s\text{-}p} \cdot P_s \cdot d_s$$

où $\tau_{p\text{-}s}$ est le taux de contact des patients vers les soignants, $\tau_{s\text{-}p}$ celui des soignants vers les patients, P_p et P_s les pourcentages respectifs de colonisation chez les patients et les soignants, et enfin d_p la durée de séjour des patients et d_s la durée de colonisation des soignants. Pour éviter l'épidémie, il faut que R_0 reste inférieur à 1

Si R0 < 1 alors chaque individu infecté ne transmet pas à plus d'une personne l'infection. Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence. On évite donc l'épidémie (p303 « Pour éviter l'épidémie, il faut que R0 reste inférieur à 1… »

4) **Proposez une liste de mesures de contrôle d'une épidémie d'une bactérie résistante à l'hôpital et indiquer sur quel paramètre du R_0 (du paragraphe « dissémination à l'hôpital ») elles influent principalement.**

$$R_0 = \tau_{p\text{-}s} \cdot P_p \cdot d_p \cdot \tau_{s\text{-}p} \cdot P_s \cdot d_s$$

Il y a donc six paramètres qui peuvent être modifié pour éviter une épidémie. On peut agir sur :

- <u>Le taux de contact des patients vers les soignants et des soignants vers les patients. (les deux τ)</u>

Il faut agir sur le nombre de contact :

- mesure d'isolement (lits ou ailes dédiés)

- mesure de cohorting (partage des patients entre soignants)

- augmentation du ratio entre personnel soignant et patient (diminuer les contacts avec des soignants différents)

Et il faut agir sur l'efficacité du contact :

- mesure de protection individuelles (masque, blouse…)

- <u>Le pourcentage de colonisation des patients (P_p):</u>

- antibiothérapie

- décontamination

- screening

- <u>Le pourcentage de colonisation des soignants (P_s):</u>

- vaccin

- lavage des mains

- <u>La durée de colonisation du personnel soignant (d_s) :</u>

- lavage des mains

- <u>La durée de séjours du patient (d_p) :</u>

- pas de mesure de contrôle (un patient infecté reste forcément plus longtemps)