

Epidémiologie pour les nuls...

Journées Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité

Montpellier, le 5 Juin 2009

Présenté par A Burguet et al...

EPIDEMIOLOGIE

- **TROIS GRANDS AXES**

- **Descriptive** (qu'est-ce que c'est...,
qu'est-ce que je vois ...
comment je mesure ...)
- **Analytique** (comment ça se fait...,
« facteur de risque »...,
comment je prouve que c'est lié à ...)
- **Evaluative** (qu'est-ce qu'il faut faire...,
comment je prouve que je suis efficace...)

But de la présentation du 05 Juin

- -> Conseils pratiques
- Pour évaluer le travail de tous les jours...
- Des conseils simples pour écrire un mémoire,
- Pour la compréhension d'un article périnatalité...
- Pour conduire une EPP...

Exemple : Corticothérapie anténatale et Grande Prématuration

1^{ère} Etape - introduction généralités

- Décrire le problème
- Pourquoi on choisit de s'y intéresser
- Quel est le côté « sexy » du travail...

Ex :

C'est un problème fréquent...

C'est un problème grave...

C'est peu connu

C'est controversé et l'on essaie d'y voir clair

C'est connu ailleurs mais pas chez nous...

1^{ère} étape - introduction généralités

- Décrire le problème

- Grande prématurité : [22 - 32 SA + 6 j]

- Corticothérapie anténatale :

- > traitement prévention du Syndrome Détresse Respiratoire

- Hémorragie Intraventriculaire,

- Entérocolite,

- Décès, ...)

- > 2 x 12 mg à 24h d'intervalle Betamethasone ... IM.

1^{ère} étape - introduction généralités

- Pourquoi on en parle

- Grande prématurité :

- 1,5 % des naissances vivantes

- mais 60-80 % mortalité périnatale

- 25 % Handicap d'origine périnatale

- Corticothérapie anténatale : (C+) (C-)

- Recommandation forte,

- couplée avec transfert in utero type 3

1^{ère} étape - introduction généralités

- « Sexy »

C'est peu connu
C'est controversé et l'on essaie d'y voir clair
C'est connu ailleurs mais pas chez nous...
C'est un problème fréquent...
C'est un problème grave...

... Mais taux de (C+) ... 80 % maxi...

malgré sensibilisation forte, formations obstétriciens...

... 20 % (C-) - Médecins?

- Organisation ?

- Patients?

1^{ère} étape - introduction généralités

• Objectifs

– Principal : décrire les situations C(-)

- L'organisation du circuit de soins
(type d'établissement de suivi, de naissance, les TIU)

– Secondaires : décrire les situations C(-)

- Facteur de confusion de la relation entre Type maternité et C (-)
 - Les contextes de naissance (terme, causes de prématurité...)
 - Les femmes (environnement socio-économiques)



L'effet
réseau



réseau

1^{ère} étape - introduction généralités

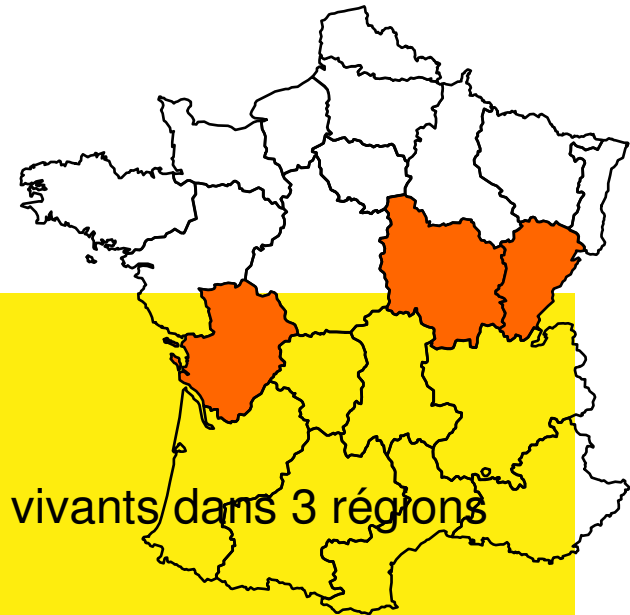
- HYPOTHESES de recherche
 - > H0 : le taux de C(-) est identique dans les établissements de type III et I-II (établissements de suivi, de naissance...)
 - > H1 : le taux de C(-) est différent entre établissements de type III et I-II (établissements de suivi, de naissance...)

2^{nde} étape - Population et méthodes

- Sur quelle population travaille-t-on ?
 - Cohortes ...
 - Enquête Cas Témoin conduite en région...
 - Base régionale PMSI...
 - Population sélectionnée en Type III

> Ici :

- Cohorte régionale
- Tous les grands prématurés nés vivants dans 3 régions
- 2004-2006
- n=808



2^{nde} étape - Population et méthodes

- Comment cette Population a-t-elle été constituée ?
 - Lieu (régional, hospitalier...)
 - Quand (période d'inclusion)
 - Information des parents

 - CNIL
 - Comités de protection des Personnes...

 - Qui a rempli les cahier d'inclusion
 - Qui a vérifié ces cahiers (données manquantes)
 - Qui décrit les informations manquantes, les refus



Bonnes
pratiques

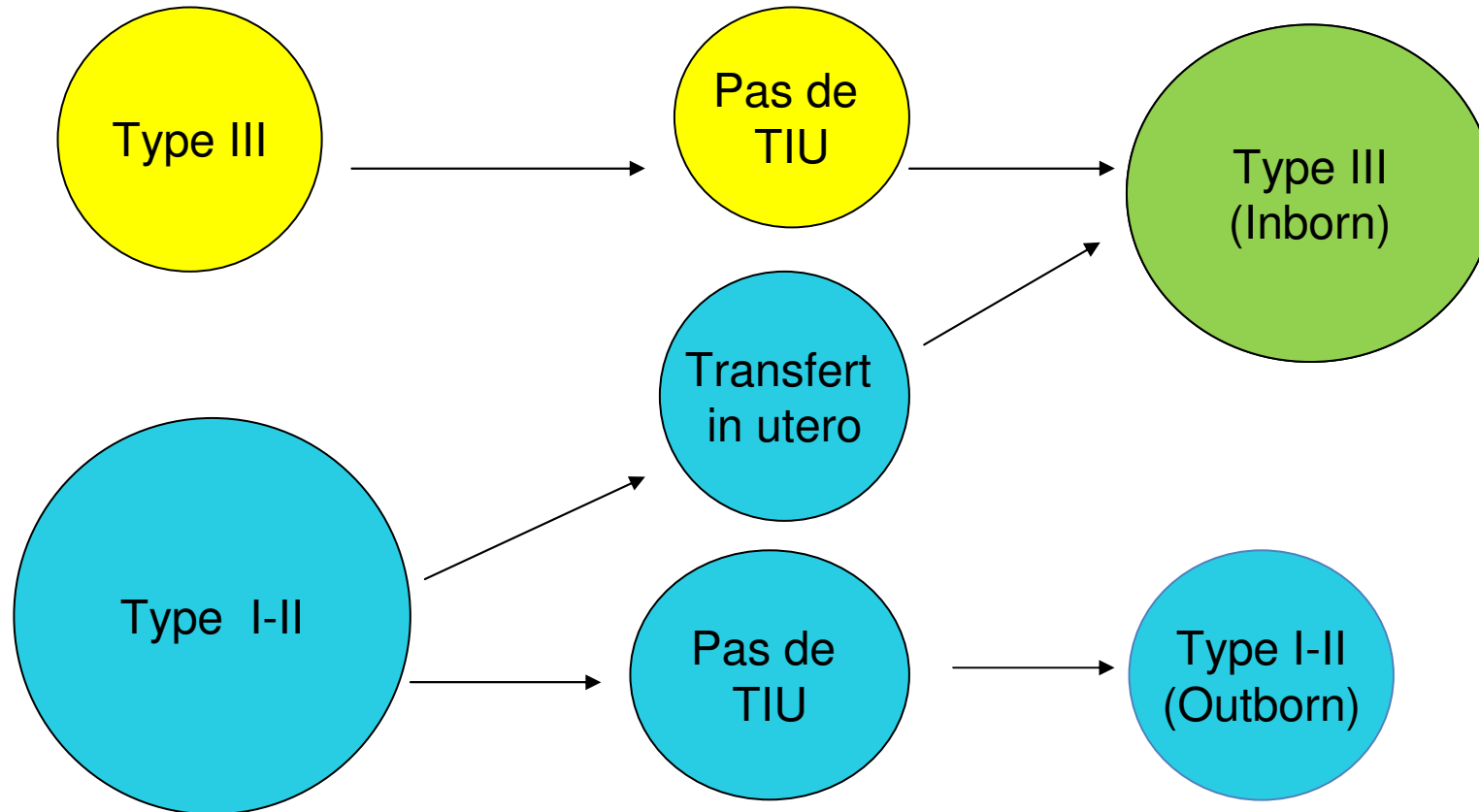
2^{nde} étape - Population et méthodes

- DEFINITION DE LA VARIABLE EXPLIQUEE (critère de jugement)
 - Définition (C+) : 12 mg (au moins une injection), 24 mg...
 - Définition (C-) : 0 mg
- DEFINITION DES VARIABLES EXPLICATIVES
 - a) Type de maternité de naissances : I, II et III
 - b) Type de maternité de suivi : I, II et III
 - Suivi en III, naissance en III (Inborn -
 - c) Suivi en I-II, naissance en III (Inborn -Transfert in utero)
 - Suivi en I-II, naissance en I-II (Outborn)

La maternité du 1^{er} contact
Suivi de la grossesse
(Maternité d'origine)

Transfert
In Utero

Naissance
(Maternité de naissance)



2^{nde} étape - Population et méthodes

- Comment je code ?

- Je reçois corticothérapie : 1
- Je n'ai pas reçu de corticothérapie : 0
- Je n'ai pas l'information : « . » ou « 9 »

- Données manquantes :

- Différencier le Zéro (une valeur nulle ex : je ne fume pas) d'une valeur non renseignée
 - -> Pb du codage PMSI : on ne code que les pathologies
 - dont on sait qu'elles sont présentes.
 - L'absence de code tabagisme pendant la grossesse signifie soit
« Pas de tabac », soit « information manquante »
 - > Impossibilité de travailler sur le tabac en Bourgogne...
(9% de mères fumeuses vs 25-30% en France)

2^{nde} étape - Population et méthodes

DEFINITION DES FACTEURS DE CONFUSION

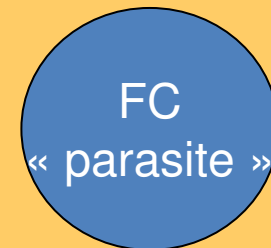
- -> Les autres variables qui peuvent expliquer C + ou C –

- Environnement socio Economique
 - Age maternel,
 - Profession de la mère,
 - Profession du couple
 - Tabac
 - IMC
 - Parité....
- Mécanisme de la prématurité
 - Hémorragie, MAP, RPM, HTA
- Multiple
- Terme gestationnel ...

3^{ème} étape - ANALYSE STATISTIQUE

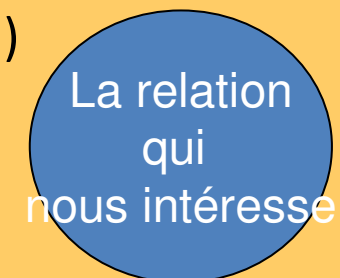
- ANNONCE LE PLAN DES TABLEAUX

- La 1^{ère} étape est : comparaison univariée entre C+ et C- des Facteurs de confusion (Ex : Environnement socio – économique, mécanismes de prématurité, multiples ...)



- La 2^{nde} étape est : comparaison univariée entre C + et C - de la variable explicative

(Ex : Lieu de suivi, lieu de naissance, ...)



3^{ème} étape - ANALYSE STATISTIQUE

- ANNONCE LE PLAN DES TABLEAUX

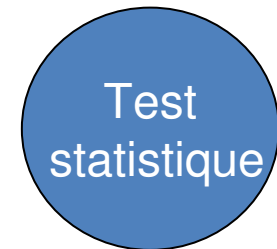
- La 3^{ème} étape est : comparaison multivariée entre C + et C – de la variable explicative (Type de maternité) compte tenu des Facteurs de confusion

(Ex : Comparaison entre C + et C –
du lieu de naissance
à degré de prématurité égal,
mécanisme de prématurité égal etc...)

Rappel : Uni et Multivariée

- Univarié (ou Bivariate) : comparaison deux à deux

	C+ %	C- %	p
Naissances Type III	80%	20%	
Naissances Type I-II	20%	80%	

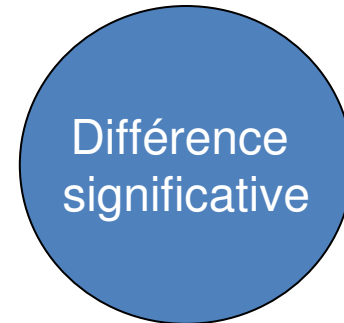


P = probabilité que cette différence soit liée au hasard

Rappel : Uni et Multivariée

- Univarié (ou Bivariate) : comparaison deux à deux

	C+	C-	p
	%	%	
Naissances Type III	80%	20%	0.01
Naissances Type I-II	20%	80%	



P = 1 % probabilité que cette différence soit liée au hasard

H1 validée : le taux de C+ dépend du niveau de maternité de naissance

Rappel : Uni et Multivariée

- Univarié (ou Bivariate) : comparaison deux à deux

	C+	C-	p
	%	%	
Naissances Type III	52%	48%	0.70
Naissances Type I-II	48%	52%	

Pas de différence significative

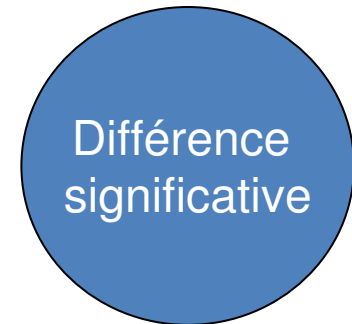
P = 70% probabilité que cette différence soit liée au hasard

H0 validée : le taux de C+ ne dépend pas du niveau de maternité de naissance

Rappel : Uni et Multivariée

- Univarié (ou Bivariate) : comparaison deux à deux

	C+	C-	OR
	%	%	
Naissances Type III	80%	20%	1.0
Naissances Type I-II	20%	80%	4.0 (2.0-5.0)



OR significatif : l'intervalle de confiance ne contient pas 1.0

H1 validée : le taux de C+ dépend du niveau de maternité de naissance

Rappel : Uni et Multivariée

- Univarié (ou Bivariate) : comparaison deux à deux

	C+	C-	OR
	%	%	
Naissances Type III	52%	48%	1.0
Naissances Type I-II	48%	52%	1.5 (0.7-2.0)

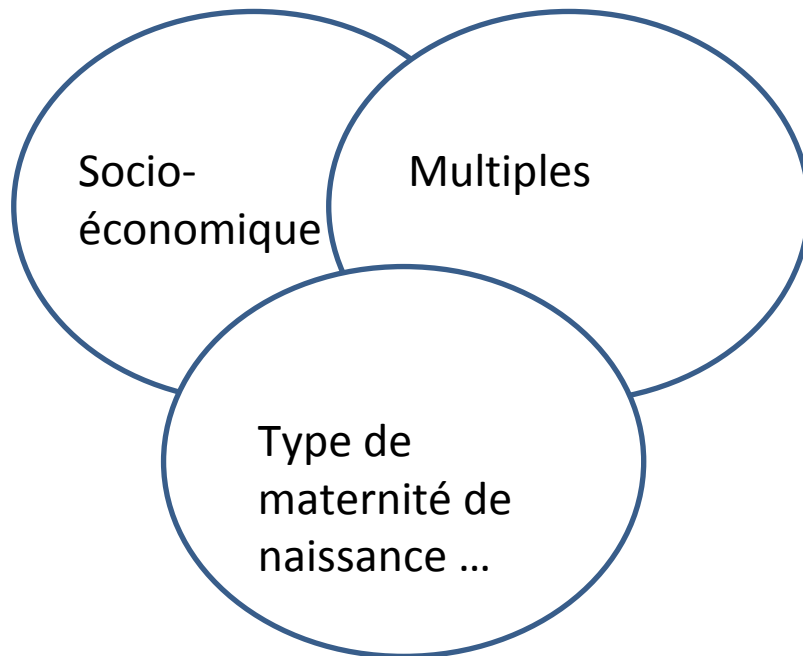
Pas de différence significative

OR non significatif : l'intervalle de confiance contient 1.0

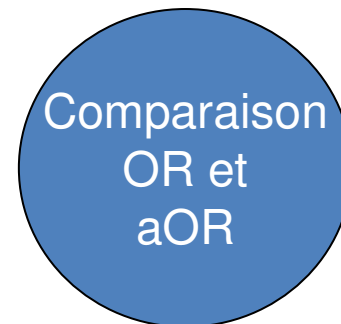
H0 validée : le taux de C+ ne dépend pas du niveau de maternité de naissance

Rappel : Uni et Multivariée

Multivarié : comparaison à FC de confusion égal, fait la part des choses / ex la « Quantité d'information liée à ... »



OR : 4.0, IC 95% (2.0-5.0)
aOR : 3.5, IC 95% (1.2-4.5)



Rappel : Significativité

- Risque alpha : significativité du « p » au seuil...
 - <0.05 : 5 fois sur 100, la différence ne sera pas liée à un vrai rôle de la maternité, mais au Hasard »
 - 0.01 : Une fois sur cent, ...

Rappel : Significativité

- Risque beta :
 - Risque de ne pas mettre en évidence « Ex : le rôle du tupe de maternités, alors qu'il est réel » -> Puissance de l'effectif
 - Quelle Différence je souhaite montrer ?
 - 80% chez les types III vs 60% chez les GP
 - Plus la différence attendue est faible, plus il me faut de patients à comparer

NB : la vraie bonne façon de raisonner aurait été

- Quelle différence de % de C+ C- souhaite-ton mettre en évidence?
- Quel risque alpha (5%)
- Calcul du nombre de sujet nécessaire (C + et C -)

Rappel : Tests statistiques...

- Oui Non, ABC, Pourcentage : (% C+, C-)
 - Comparaison de pourcentages,
p par test du chi2 (pearson), test de Fisher...
- Estimation du risque : Odds ratio
 - Univarié :
 - Multivarié : Régression logistique, Mantel-Haenzel

Rappel : Tests statistiques...

- Grandeur (Poids mère, IMC...)

a) Univarié :

par test paramétrique (comparaison Moyenne (t test)
(Analyse de variance...))

par test non paramétrique (Kruskall Wallis, Mann Whitney)

b) Multivarié :

Régression linéaire multiple...

4^{ème} Etape : RESULTATS

- de Beaux Tableaux ,
- un texte très court, si possible sans ou avec très peu de chiffres dans le texte

Beau Tableau :

- titre qui se suffit à lui-même
- colonne : la variable expliquée (la prématurité, la corticothérapie...)
- lignes : les variables explicatives, les facteurs de confusions (ESPE...)
- réflexion sur % horizontal ou vertical
- légende détaillée

4^{ème} Etape : RESULTATS

Table 1 : Probability of not receiving antenatal corticosteroids therapy according to mechanism of very preterm birth

	n (790)	Antenatal corticosteroids therapy		OR[CI 95%]
		No (n=153) %	Yes (n=637) %	
Mechanism of preterm birth				
Maternal bleeding	(100)	23.0	77.0	2.4 [1.3, 4.7]
Spontaneous labour with no rupture	(282)	31.2	68.8	3.5 [2.0, 6.0]
Rupture of membranes	(244)	11.5	88.5	1.1 [0.6, 2.0]
Gestational hypertension	(164)	8.5	91.5	1.0

4^{ème} Etape : RESULTATS

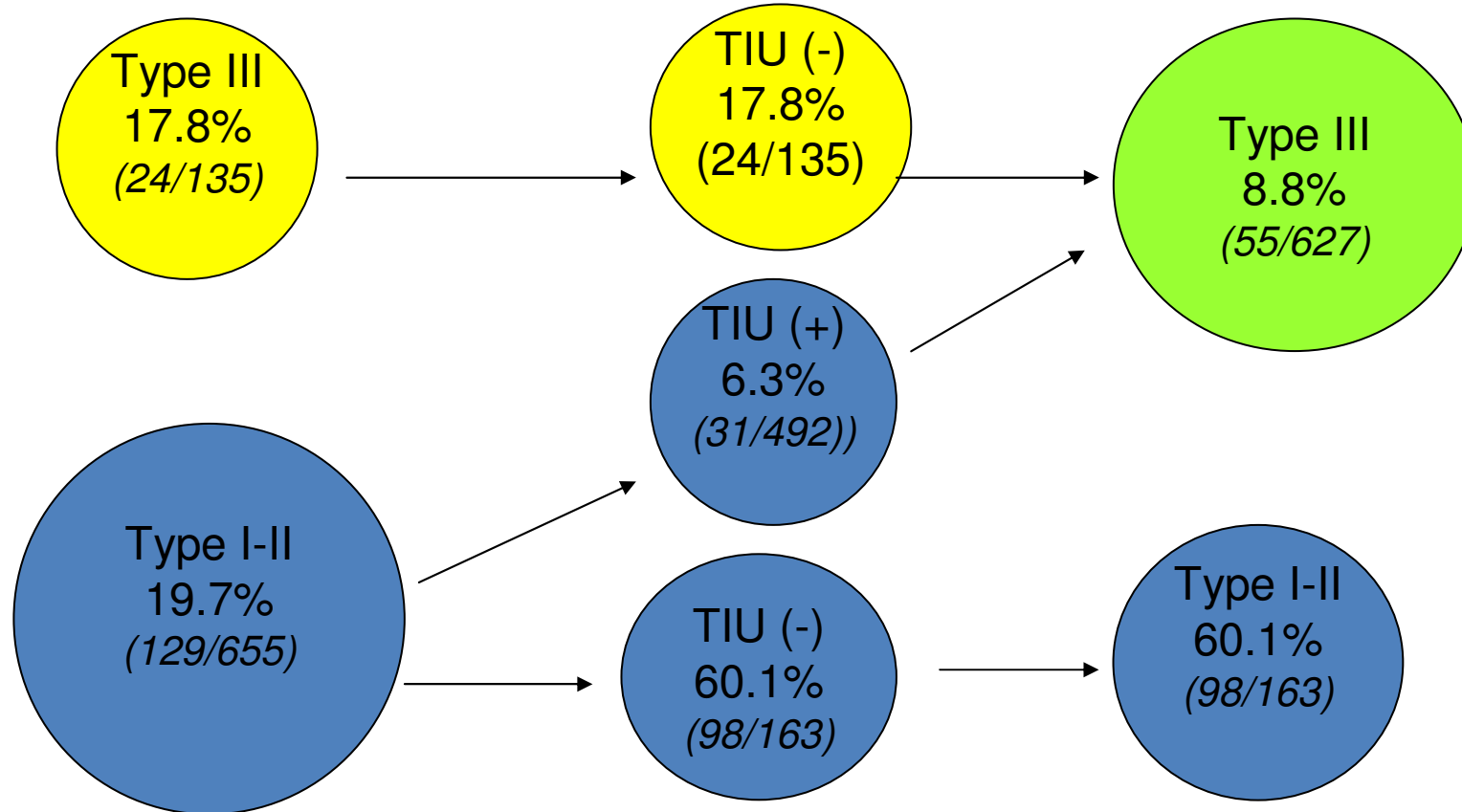
Table 1 : Probability of not receiving antenatal corticosteroids therapy according to neonatal characteristics and mechanism of very preterm birth

		Antenatal corticosteroids therapy			
		n (790)	No (n=153) %	Yes (n=637) %	OR[CI 95%]
Gestational age					
	24-25	(69)	33.3	66.7	2.3 [1.3, 4.0]
	26-27	(126)	14.3	86.7	0.8 [0.4, 1.3]
	28-29	(231)	19.9	80.1	1.1 [0.7, 1.7]
	30-31 weeks	(364)	18.1	81.9	1.0
Multiple pregnancy					
	Yes	(245)	21.0	89.0	1.0
	No	(545)	18.7	91.3	0.9 [0.6, 1.3]

Maternité d'origine

Transfert
In Utero

Maternité de naissance



4^{ème} Etape : RESULTATS

Table 2 : Delivery and pregnancy follow-up in a non level-III maternity ward, associated with the probability of not receiving antenatal corticosteroids therapy

Antenatal corticosteroids therapy				
	n (790)	No (n=153) %	Yes (n=637) %	OR [CI 95%]
Level of the maternity unit for pregnancy follow up				
III	(135)	17.8	82.2	1.0
I-II	(655)	19.7	80.3	1.1 [0.7,1.8]
Ante-partum transfer				
Follow up and delivery in level III	(135)	17.8	82.2	3.2 [1.8, 5.7]
Follow up in level I-II, delivery in level III	(492)	6.3	93.7	1.0
Follow-up and delivery in levels I-II	(163)	60.1	39.9	22.4 [13.9, 36.2]
Level of the maternity-ward of birth				
III	(627)	8.8	91.2	1.0
I-II	(163)	60.1	39.9	15.7 [9.6, 25.6]

4^{ème} Etape : RESULTATS

Table 3 : Delivery and pregnancy follow-up in a non level-III maternity ward, associated with the probability of not receiving antenatal corticosteroids therapy

		Antenatal corticosteroids therapy				
		n (790)	No (n=153) %	Yes (n=637) %	OR [CI 95%]	aOR ² [CI 95%]
Level of the maternity unit for pregnancy follow up						
	III	(135)	17.8	82.2	1.0	1.0
	I-II	(655)	19.7	80.3	1.1 [0.7,1.8]	1.0 [0.6, 1.6]
Ante-partum transfer						
	Follow up and delivery in level III	(135)	17.8	82.2	3.2 [1.8, 5.7]	3.3 [1.9, 5.9]
	Follow up in level I-II, delivery in level III	(492)	6.3	93.7	1.0	1.0
	Follow-up and delivery in levels I-II	(163)	60.1	39.9	22.4 [13.9, 36.2]	19.6 [11.9, 32.3]
Level of the maternity-ward of birth						
	III	(627)	8.8	91.2	1.0	1.0
	I-II	(163)	60.1	39.9	15.7 [9.6, 25.6]	13.7 [8.8, 21.3]

aOR² : adjustment for mechanism of very preterm birth

5^{ème} Etape : Discussion

Qu'est ce que j'ai fait dans cette étude

Ses points forts

Ses points faibles, peuvent-ils influencer les résultats

La littérature

Ce que j'apporte / la littérature

Ce que j'apporte comme nouveauté dans la connaissance du problème

Sur quoi ce là débouche comme action....

5^{ème} Etape : Discussion

Message habituel : Les CHU font mieux que les type I et II

Message sexy : En fait, mêmes difficultés que type I et II

et les difficultés sont en partie liées au mécanisme de
prématurité

qui sont eux-mêmes liés à l'environnement socio-familial

5^{ème} Etape : Discussion

Pour améliorer taux de C+

Travailler sur 2 mécanismes de GP :
hémorragie et W Spontané rapide -> Naissance imminente

-> FR : tabac et trouble de corpulence comme indicateurs
de situations à risque.

5^{ème} Etape : Discussion

Limite de la logique des recommandations.

Il existe des situations où l'application des recommandations est plus difficile que d'autres.

-> Notion à introduire dans les réflexions documents HAS

-> Soins de prévention primaire

5^{ème} Etape : D

Series

Preterm Birth 2

Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth

Joy D Iams, Roberto Romero, Jennifer F Culhane, Robert L Goldenberg

Lancet 2008; 371:164-75

This is the second in a Series of three papers about preterm birth

Department of Obstetrics and Gynecology, Ohio State University, Columbus, OH, USA (Prof J D Iams MD); Perinatology Research Branch, National

Institute of Child Health and Human Development, National

Institutes of Health,

Department of Health and Human Services, Bethesda, MD

and Detroit, MI, USA (Prof R Romero MD);

Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State

University, Detroit, MI, USA (J F Culhane PhD);

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA (J F Culhane PhD);

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA (Prof R L Goldenberg MD)

Correspondence to: Prof J D Iams, 1654 Upham Drive, Columbus, OH 43210-3228, USA. iams.1@osu.edu

Interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth can be primary (directed to all women), secondary (aimed at eliminating or reducing existing risk), or tertiary (intended to improve outcomes for preterm infants). Most efforts so far have been tertiary interventions, such as regionalised care, and treatment with antenatal corticosteroids, tocolytic agents, and antibiotics. These measures have reduced perinatal morbidity and mortality, but the incidence of preterm birth is increasing. Advances in primary and secondary care, following strategies used for other complex health problems, such as cervical cancer, will be needed to prevent prematurity-related illness in infants and children.

Background

Interventions to reduce the morbidity and mortality related to preterm birth can be classified as primary (directed to all women before or during pregnancy to prevent and reduce risk), secondary (aimed at eliminating or reducing risk in women with known risk factors), or tertiary (initiated after the parturitional process has begun, with a goal of preventing delivery or improving outcomes for preterm infants).

Most obstetric interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth are classified as tertiary—eg, regionalised perinatal care, treatment with tocolytic agents, antenatal corticosteroids, and antibiotics, and optimum timing of indicated preterm birth. These measures are intended to reduce the burden of prematurity-related illness more than to reduce the rate of preterm birth. Secondary prevention requires identification and reduction of risk, both of which have proved difficult. Primary prevention efforts adopted in Europe have not been embraced in the USA, owing perhaps to demographic and sociopolitical factors. After the successful implementation of interventions for other complex disorders, such as cervical cancer, primary prevention of prematurity-related illness is a desirable goal.

Preterm birth is generally classified as either indicated or spontaneous.^{1,2} The most common diagnoses associated with indicated preterm births are hypertensive disorders, haemorrhage, and acute or chronic fetal compromise (fetal distress or intrauterine growth restriction). About two-thirds of preterm births are spontaneous; these births follow preterm labour and preterm premature ruptured membranes, or related diagnoses, such as cervical insufficiency. Efforts to address indicated preterm births are traditionally regarded separately from those for spontaneous preterm births. This distinction, however, is somewhat artificial and can even be misleading because intrauterine inflammation related to microbial infection, uterine vascular compromise, or decidual haemorrhage can exist for days, weeks, or longer before becoming clinically

apparent as preterm cervical effacement, membrane rupture, labour, or vaginal bleeding.¹

Until the many pathways that contribute to preterm parturition are more clearly understood, secondary and tertiary interventions to prevent preterm birth must take into consideration that prolongation of pregnancy intended to promote maturation might also allow continued exposure to a suboptimum or even hazardous intrauterine environment. Indeed, prevention of preterm birth is not a health outcome, but rather a surrogate endpoint for optimum fetal, infant, and lifelong health.^{3,4}

Efforts focused on reducing or eliminating known risk factors assume that preterm birth would decline in proportion to the contribution of a specific risk factor. The failure of this approach has contributed to the understanding of preterm birth as a syndrome in which various pathological disorders contribute to the initiation and progression of preterm parturition.⁵ A clear understanding of pathophysiology is lacking because interventional trials have been designed to answer clinical rather than mechanistic questions, such as whether an intervention can reduce the rate of preterm birth in women with risk factors in previous or present pregnancies. Thus, an unknown proportion of participants in any trial receive an intervention that has no opportunity to exert a beneficial effect, leaving the interpretation of the results open to debate. In this Review, we will try to use the results of clinical trials to formulate recommendations for care of women with risk factors for preterm birth.

Primary prevention of risk in women of reproductive age

Primary prevention of infant morbidity and mortality of preterm birth is an increasingly compelling strategy as the limitations of tertiary care become evident. Much remains to be learned about secondary prevention for women at risk, which is at best a strategy limited to removal rather than avoidance of risk. Primary prevention strategies for cancer and vascular disease have begun to show benefit only after decades of effort through education and public policy built on sound science. Even

