

## s5o05

**Les analyses de propension : quel crédit leur accorder ?**

A. Bannay<sup>a</sup>, B. Hoen<sup>b</sup>, X. Duval<sup>c</sup>, J.-F. Obadia<sup>d</sup>,  
C. Selton-Suty<sup>e</sup>, V. Le Moing<sup>f</sup>, P. Tattevin<sup>g</sup>, B. Jung<sup>c</sup>,  
F. Delahaye<sup>h</sup>, F. Alla<sup>i</sup>

<sup>a</sup> EA 4003, école de santé publique, faculté de médecine, Nancy université, France

<sup>b</sup> Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Besançon, 25000 Besançon, France

<sup>c</sup> Centre d'investigation clinique, hôpital Bichat–Claude-Bernard, AP–HP, 75018 Paris, France

<sup>d</sup> Service de chirurgie cardiothoracique et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, HCL, 69500 Lyon–Bron, France

<sup>e</sup> Service de cardiologie, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France

<sup>f</sup> Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Montpellier, 34000 Montpellier, France

<sup>g</sup> Service des maladies infectieuses, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes, France

<sup>h</sup> Service de cardiologie, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, HCL, 69500 Lyon–Bron, France

<sup>i</sup> CIC-EC (épidémiologie), Inserm, EA 4003, école de santé publique, CHU de Nancy, faculté de médecine, Nancy université, 54000 Nancy, France

*Contexte.*— L'analyse de propension qui consiste à tenir compte, dans l'étude de la relation entre une intervention et l'évolution des patients, de la probabilité d'avoir bénéficié de l'intervention, permettrait selon certains de rapprocher ces études d'observation des conditions expérimentales. Dans le champ de l'endocardite infectieuse (EI), elle a été utilisée pour évaluer l'effet de la chirurgie valvulaire précoce (CVP) sur la mortalité par cinq études donnant des résultats discordants : deux de ces études ont conclu à un effet protecteur, deux n'ont montré aucun effet, et une a conclu à un effet péjoratif de la chirurgie. *Objectif.*— Notre travail avait pour but d'estimer dans quelle mesure les discordances entre les résultats des précédentes études pourraient être liées à leurs stratégies d'analyse.

*Matériels et méthodes.*— Cette étude est basée sur l'analyse d'une cohorte de 559 patients atteints d'une EI certaine suivis durant cinq ans. Nous avons étudié la relation entre la CVP et la mortalité des patients dans cette base en utilisant les critères d'inclusion, la durée de suivi, la méthode de modélisation (Cox ou régression logistique), et le codage de la chirurgie (binaire ou dépendante du temps) respectivement utilisés par chacune de ces cinq études. Puis nous avons comparé les résultats que nous avons obtenus aux leurs (valeur du RR ou de l'OR, et significativité).

*Résultats.*— Nos modélisations ont abouti à des résultats similaires à chacune des cinq études. Nous avons ainsi pu ainsi expliquer leurs discordances de résultats par des différences dans leurs méthodes. De plus, nous avons montré que leurs stratégies d'analyse étaient, dans tous les cas, inadaptées au contexte et au type de données. En particulier, la durée de suivi était trop courte dans quatre cas sur cinq, et le biais de survie n'était pas pris en compte dans quatre cas sur cinq.

*Conclusion.*— Les divergences observées dans l'estimation de l'effet de la chirurgie sont un exemple des risques liés à une modélisation inadaptée. La conduite d'une analyse de propension nécessite le respect de règles de qualité qui méritent d'être rappelées. De plus, l'analyse de propension reste une étude d'observation. Même conduite avec une méthodologie rigoureuse, elle ne peut se prévaloir d'un niveau de preuve maximal.

doi:10.1016/j.respe.2008.03.093

## s5o06

**Problème des données manquantes en survie relative : évaluation de la méthode MICE**

R. Giorgi<sup>a</sup>, A. Belot<sup>b,c</sup>, J. Gaudart<sup>a</sup>, G. Launoy<sup>d</sup>

<sup>a</sup> LERTIM EA 3283, faculté de médecine, université de la Méditerranée, Marseille, France

<sup>b</sup> Service de biostatistique, hospices civils de Lyon, Lyon, France

<sup>c</sup> Département des maladies chroniques et des traumatismes, institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

<sup>d</sup> Francim, ERI3 Inserm « cancers et populations », CHU de Caen, France

*Contexte.*— Malgré un contrôle de la qualité des données, la proportion de données manquantes peut être conséquente dans les études et conduire à une inférence erronée ou à des estimations biaisées.

*Objectif.*— Évaluer la méthode d'Imputation Multiple by Chained Equation (MICE) dans le contexte d'un modèle de régression de survie relative.

*Matériels et méthodes.*— Les performances de la méthode MICE dans le cadre d'un modèle de régression de survie relative ont été étudiées par simulations. Différents schémas ont été considérés selon :

- la typologie des données manquantes (manquant complètement au hasard ; manquant au hasard ; ne manquant pas au hasard) ;
- la structure des données manquantes (univariée, monotone, non-monotone) ;
- le taux global de données manquantes (de 10 à 50 %) ;
- le taux global de censure.

La stratégie d'analyse a consisté à effectuer et comparer les résultats obtenus selon différentes analyses :

- sur toutes les données (référence) ;
- sur données complètes ;
- avec indicatrice de données manquante ;
- avec imputation multiple.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R et la librairie MICE.

*Résultats.*— D'une manière générale, les simulations ont montré de bonnes performances de MICE dans l'estimation des facteurs pronostiques et du taux de base de mortalité par excès, notamment lorsque les données sans manquantes au hasard conditionnellement au statut vital (décédé/censuré) des individus.

*Conclusion.*— Dans le cadre d'un modèle de régression de survie relative, il est nécessaire de modéliser les données manquantes. La méthode d'imputation multiple est facile à mettre en œuvre et MICE offre une solution attractive.

doi:10.1016/j.respe.2008.03.094

### s5o07

#### **Analyse en diplotype, analyse en phénotype : abords méthodologique de la compatibilité HLA et perspectives en génétique épidémiologique**

P.-A. Gourraud<sup>a,b</sup>, A. Saoudi<sup>b</sup>, S. Lignac<sup>a</sup>,  
A. Cambon-Thomsen<sup>b</sup>, T. Lang<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UF de méthodologie de la recherche clinique, service d'épidémiologie, CHU de Toulouse, France

<sup>b</sup>Inserm U 558, France

*Objectif.*— Une des particularités des données génétiques est que, par permutation des allèles de locus voisins, un même phénotype peut correspondre à plusieurs paires d'haplotypes (diplotype). Ainsi, la relation entre la compatibilité définie au niveau phénotypique et les paramètres d'analyse de la transplantation n'est pas la même que celle obtenue aux différents niveaux de compatibilité définie par la détermination des haplotypes ; d'où la présence d'un possible biais de confusion différentiel. Cette spécificité inhérente aux données génétiques est souvent négligée.

*Méthode.*— Le domaine de la transplantation est particulièrement propice à l'analyse de la relation phénotype–diplotype

sous l'angle de l'étude épidémiologique d'un biais de confusion afin de mettre en évidence des situations à risque où ce biais serait crucial.

*Résultats.*— Dans le domaine de la transplantation l'appariement HLA donneur/receveur en situation non apparentée est fait sur la base du phénotype, alors que la réalité de l'appariement est haplotypique comme en situation apparentée. Nous discutons les propriétés de la correspondance moyenne entre diplotype et phénotype, estimée à 76 % environ (Gourraud et al. 2005) et établissons des facteurs associés au niveau de confusion diplotype–phénotype comme : la présence d'un locus homozygote OR = 2,08 (2,02–2,14)  $p < 10^{-3}$ , la présence de composante positive du déséquilibre de liaison deux à deux, par exemple entre HLA-A et HLA-B OR 1,74 (1,69–1,79)  $p < 10^{-3}$ . Une étude par simulation est effectuée pour évaluer la robustesse de ces évaluations.

*Conclusion.*— Ce type d'analyse permet d'argumenter en faveur du choix des analyses en haplotypes qui peuvent permettre d'augmenter significativement la part de la variation expliquée (Wallenstein 2006). Bien que d'abord plus difficiles, ces méthodes laissent penser qu'il serait possible d'affiner les résultats d'étude démontrant l'existence d'association entre ces polymorphismes génétiques et des phénomènes aussi divers que la transplantation, l'auto-immunité, certaines infections virales ou certains cancers. Ils permettent également de relativiser le caractère absolu d'un résultat expérimental tel qu'un génotypage fût-t-il aussi complexe que celui des gènes HLA.

doi:10.1016/j.respe.2008.03.095