

## EXERCICE N° 15 : Œufs brouillés

Pour réduire leur risque d'accident cardiovasculaire, il est habituel de conseiller aux patients diabétiques de type 2 de limiter leur consommation de lipides saturés (lire dans ce numéro p. 120-126). Quelques études ont recherché un lien entre la consommation d'un aliment spécifique, l'œuf, qui est riche en cholestérol, et la mortalité ou l'incidence des accidents coronaires. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'une de ces études, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

### EXTRAITS

DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ÉTUDE (1)



#### **A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women**

Elevated low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is a major risk factor for coronary heart disease (CHD). (...) To avoid elevations in blood cholesterol and reduce CHD risk, the public has been advised to consume no more than 300 mg/d of cholesterol and limit consumption of eggs, which contain about 213 mg of cholesterol per egg. However, eggs contain many other nutrients besides cholesterol, including unsaturated fats, essential amino acids, folate, and other B vitamins. In addition, consumption of eggs instead of carbohydrate-rich foods may raise high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and decrease blood glycemic and insulinemic responses. For these reasons, it is useful to study directly the relationship of egg consumption with risk of CHD, but few epidemiologic studies have addressed this association. In this article, we examine prospectively the association between egg consumption and risk of CHD and stroke in 2 large cohorts of men and women.

### METHODS

#### **The Health Professionals Follow-up Study**

The Health Professionals Follow-up Study (HPFS) began in 1986 when 51 529 men who were US health professionals (dentists, optometrists, pharmacists, podiatrists, and veterinarians), aged 40 to 75 years, answered a detailed questionnaire that included a comprehensive diet survey and items on lifestyle practice and medical history. (...) We excluded from the analysis men who did not satisfy the a priori criteria of reported daily energy intake between 3360 and 17 640 kJ or who left blank more than 70 items of the 131 total food items in the diet questionnaire (n = 1152).

### TRADUCTION

EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE



#### **Une étude prospective de la consommation d'œufs et du risque de maladie cardiovasculaire chez les hommes et les femmes**

Un LDL-cholestérol élevé est un facteur de risque majeur de coronaropathie. (...) Pour éviter les augmentations de la cholestérolémie et réduire le risque de coronaropathie, il a été conseillé au public de ne pas consommer plus de 300 mg par jour de cholestérol et de limiter la consommation d'œufs, qui contiennent environ 213 mg de cholestérol par œuf. Cependant, les œufs contiennent de nombreux autres nutriments en dehors du cholestérol, notamment des graisses insaturées, des acides aminés essentiels, des folates et d'autres vitamines du groupe B. De plus, la consommation d'œufs à la place d'aliments riches en hydrates de carbone pourrait augmenter les taux de HDL-cholestérol et diminuer les réponses glycémiques et insulinémiques. Pour ces raisons, il est utile d'étudier directement la relation entre la consommation d'œufs et le risque de coronaropathie, mais peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à cette association. Dans cet article, nous examinons prospectivement l'association entre la consommation d'œufs et le risque de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral dans 2 grandes cohortes d'hommes et de femmes.

### MÉTHODES

#### **La Health Professionals Follow-up Study**

L'étude de suivi des professionnels de santé (Health Professionals Follow-up Study : HPFS) a commencé en 1986, lorsque 51 529 professionnels de santé des États-Unis d'Amérique de sexe masculin (dentistes, optométristes, pharmaciens, podologues et vétérinaires), âgés de 40 ans à 75 ans, ont répondu à un questionnaire détaillé qui incluait une enquête diététique approfondie et des items sur les habitudes de vie et les antécédents médicaux. (...) Nous avons exclu de l'analyse les hommes qui ne répondaient pas au critère défini a priori d'un apport énergétique quotidien déclaré compris

We also excluded men with prior diagnoses of cardiovascular disease ( $n = 5182$ ) or cancer ( $n = 1644$ ) at baseline. In the primary analyses, we also excluded men who reported diabetes mellitus ( $n = 1187$ ) or hypercholesterolemia ( $n = 4458$ ) at baseline because these diagnoses could have led to changes in diet. Incidence of CHD and stroke during the subsequent 8 years was monitored for 37 851 men during follow-up. (...)

### **The Nurses' Health Study**

The Nurses' Health Study (NHS) cohort was established in 1976 when 121 700 women who were registered nurses residing in 11 large states, aged 30 to 55 years, provided detailed information about their medical history and lifestyle characteristics. Every 2 years, follow-up questionnaires have been sent to update information on potential risk factors and to identify newly diagnosed cases of CHD, stroke, and other diseases. In 1980, a 61-item food frequency questionnaire was included to assess intake of specific fats and other nutrients. (...) After up to 4 mailings, 98 462 women returned the 1980 diet questionnaire. We excluded those who left 10 or more items blank, those with implausibly high or low scores for total food intake or energy intake (ie,  $<2100$  kJ/d or  $>14\,700$  kJ/d) ( $n = 5994$ ), and those with previously diagnosed cancer ( $n = 3526$ ), cardiovascular disease ( $n = 1812$ ), high blood cholesterol ( $n = 1821$ ), or diabetes ( $n = 4122$ ) at baseline. Incidence of CHD and stroke during the subsequent 14 years was monitored for 80 082 women during follow-up. (...)

### **Assessment of Egg Consumption**

(...) In all the questionnaires, we asked the participants how often, on average, during the previous year they had consumed eggs (unit of consumption was 1 egg). Nine responses were possible, ranging from never to 6 or more times per day. We divided the participants into 5 categories ( $<1$  per week, 1 per week, 2-4 per week, 5-6 per week,  $\geq 1$  per day) based on the frequency distribution of egg consumption. (...)

entre 3 360 kJ et 17 640 kJ, ou qui ont laissé en blanc plus de 70 items sur les 131 items concernant les aliments que comportait le questionnaire diététique ( $n = 1\,152$ ). Nous avons aussi exclu les hommes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ( $n = 5\,182$ ) ou de cancer ( $n = 1\,644$ ). Dans les analyses principales, nous avons aussi exclu les hommes déclarant avoir un diabète ( $n = 1\,187$ ) ou une hypercholestérolémie ( $n = 4\,458$ ), parce que ces antécédents auraient pu les conduire à modifier leur alimentation. L'incidence des coronaropathies et des accidents vasculaires cérébraux a été enregistrée pendant les 8 années suivantes au cours du suivi de 37 851 hommes. (...)

### **La Nurses' Health Study**

La cohorte de l'étude de la santé des infirmières (Nurses' Health Study : NHS) a été constituée en 1976, lorsque 121 700 femmes qui étaient des infirmières inscrites et résidant dans 11 grands états [NDLR : des États-Unis d'Amérique], âgées de 30 ans à 55 ans, ont fourni des informations détaillées sur leurs antécédents médicaux et leurs habitudes de vie. Tous les 2 ans, des questionnaires de suivi ont été envoyés pour mettre à jour les informations sur les facteurs de risque potentiel et pour identifier les cas nouvellement diagnostiqués de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, et d'autres maladies. En 1980, un questionnaire de fréquence alimentaire à 61 items a été inclus, afin d'évaluer les apports en certaines graisses et autres nutriments. (...) Après au plus 4 courriers, 98 462 femmes ont renvoyé le questionnaire alimentaire de 1980. Nous avons exclu celles qui ont laissé 10 items ou plus sans réponse, celles dont les scores étaient improbables, parce que trop bas ou trop élevés, pour les apports totaux en nourriture ou en énergie (c'est-à-dire  $< 2\,100$  kJ/j ou  $> 14\,700$  kJ/j) ( $n = 5\,944$ ) et celles qui, au moment de l'inclusion, avaient un antécédent de cancer ( $n = 3\,526$ ), de maladie cardiovasculaire ( $n = 1\,812$ ), de cholestérolémie élevée ( $n = 1\,821$ ), ou de diabète ( $n = 4\,122$ ). L'incidence des coronaropathies et des accidents vasculaires cérébraux a été enregistrée pendant les 14 années suivantes au cours du suivi de 80 082 femmes. (...)

### **Évaluation de la consommation d'œufs**

(...) Dans tous les questionnaires, nous avons demandé aux participants à quelle fréquence moyenne ils avaient consommé des œufs durant l'année précédente (l'unité de consommation était 1 œuf). Neuf réponses étaient possibles, allant de jamais à 6 ou plus par jour. Nous avons divisé les participants en cinq catégories ( $< 1$  par semaine ; 1 par semaine ; 2-4 par semaine ; 5-6 par semaine ;  $\geq 1$  par jour), fondées sur la distribution de la fréquence de la consommation d'œufs. (...)

### End Points

The end points were incident CHD (including nonfatal myocardial infarction [MI] and fatal CHD) and stroke occurring between return of the baseline questionnaires and January 31, 1994 (men), or June 1, 1994 (women). We inquired about occurrence of cardiovascular end points on each biennial questionnaire. (...)

### Statistical Analysis

(...) The relative risks (RRs) were calculated by dividing the incidence of CHD or stroke among men and women in various categories of egg consumption by the incidence among those in the lowest category of intake (<1 egg per week), adjusting for age (5-year categories). To adjust for other risk factors, we used pooled logistic regression (...). Multivariate models included as covariates were (1) total energy intake (quintiles); (2) smoking (never, past, current 1-14, 15-24, and  $\geq 25$  cigarettes/d); (3) alcohol consumption (0-4, 5-9, 10-14, 15-29, and  $\geq 30$  g/d); (4) history of hypertension; (5) parental history of MI; (6) body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters) (quintiles); and (7) current multivitamin use, and (8) vitamin E supplement use. In HPFS, we also adjusted for physical activity in metabolic equivalents per week (quintiles). In NHS, we adjusted for regular vigorous exercise (once or more per week) and menopausal status and postmenopausal hormone use. (...)

### RESULTS

(...) At baseline, egg consumption was positively associated with smoking in men but inversely associated with smoking in women. Those with higher egg intake consumed more dietary cholesterol and protein but less carbohydrates. Egg consumption was positively associated with bacon intake among both men ( $r = 0.35$ ) and women ( $r = 0.21$ ). Men with higher egg consumption were more likely to consume whole milk, red meat, and bread, and less likely to consume skim milk, chicken, vegetables, and fruits. These relationships were less clear in women.

### Critères de jugement

Les critères de jugement étaient les nouveaux cas de coronaropathies (infarctus du myocarde non fatal et coronaropathie fatale) et d'accidents vasculaires cérébraux survenus entre le retour du questionnaire d'inclusion et le 31 janvier 1994 (hommes) ou le 1<sup>er</sup> juin 1994 (femmes). Nous avons recherché la survenue des événements correspondant aux critères de jugement cardiovasculaires à chaque questionnaire bisannuel. (...)

### Analyse statistique

(...) Les risques relatifs (RR) ont été calculés en divisant l'incidence des coronaropathies ou des accidents vasculaires cérébraux mesurée parmi les hommes et les femmes des diverses catégories de consommation d'œuf par l'incidence mesurée parmi la catégorie de consommation la plus basse (< 1 œuf par semaine), en procédant à un ajustement pour l'âge (par tranches de 5 ans). Pour procéder à l'ajustement pour les autres facteurs de risque, nous avons utilisé la régression logistique combinée (...). Les covariables incluses dans les modèles multivariés étaient : 1° l'apport énergétique total (quintiles) ; 2° la consommation de tabac (jamais, passé, actuel 1-14, 15-24, et  $\geq 25$  cigarettes par jour) ; 3° la consommation d'alcool (0-4, 5-9, 10-14, 15-29, et  $\geq 30$  g par jour) ; 4° un antécédent d'hypertension ; 5° un antécédent familial d'infarctus du myocarde ; 6° l'indice de masse corporelle (calculé comme le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) (quintiles) ; 7° l'utilisation actuelle de multivitamines ; et 8° l'utilisation de suppléments de vitamine E. Dans l'étude HPFS, nous avons aussi fait un ajustement sur l'activité physique en équivalents métaboliques par semaine (quintiles). Dans l'étude NHS, nous avons fait un ajustement prenant en compte les exercices vigoureux réguliers (une fois ou plus par semaine) et le statut ménopausique et l'utilisation d'hormone après la ménopause. (...)

### RÉSULTATS

(...) Lors de l'inclusion, la consommation d'œufs était corrélée positivement avec la consommation de tabac chez les hommes mais inversement corrélée avec la consommation de tabac chez les femmes. Les participants ayant une consommation importante d'œufs consommaient plus de cholestérol et de protéines mais moins d'hydrates de carbone. La consommation d'œufs était corrélée positivement avec celle de bacon chez les hommes ( $r = 0,35$ ) et chez les femmes ( $r = 0,21$ ). Les hommes ayant une consommation importante d'œufs étaient davantage susceptibles de consommer du lait entier, de la viande rouge et du pain, et moins susceptibles de consommer du lait écrémé, du poulet, des légumes et des fruits. Ces liens étaient moins clairs chez les femmes.



### Association With CHD

(...) The age-adjusted RR of CHD comparing more than 1 egg per day with less than 1 egg per week was 1.15 (95% confidence interval [CI], 0.85-1.55; P for trend = .37) for men and 0.85 (95% CI, 0.62-1.16; P for trend = .50) for women. After adjustment for smoking and other covariates, the corresponding RRs were 1.08 (95% CI, 0.79-1.48; P for trend = .75) for men and 0.82 (95% CI, 0.60-1.13; P for trend = .95) for women. Additional adjustment for dietary fiber intake had little impact on the RRs for women but it further attenuated the association for men (RR for >1 egg per day, 1.01; 95% CI, 0.74-1.38). Because of the relatively strong correlation between consumption of eggs and bacon, we further adjusted for bacon intake. The adjusted RRs across categories of egg consumption are less than 1 per week (1.0), 1 per week (1.00), 2 to 4 per week (1.04), 5 to 6 per week (0.78), and 1 or more per day (0.93) (P for trend = .36) for men; and less than 1 per week (1.0), 1 per week (0.81), 2 to 4 per week (0.96), 5 to 6 per week (0.91), and 1 or more per day (0.78) (P for trend = .73) for women. Additional adjustment for other foods including whole milk, fish, beef as main dish, chicken, or cereal had little impact on the results.

(...)

In all above analyses, participants with diabetes or hypercholesterolemia at baseline were excluded. When these subjects were included in the analyses, the results did not appreciably change. (...)

### Associations According to Risk Factor Status

To examine the possibility that a positive association with egg intake is limited to certain subgroups, we conducted additional multivariate analyses stratified by risk factor status including hypercholesterolemia, diabetes, hypertension, smoking, alcohol use, body mass index, age, vitamin supplement use, parental history of MI, and intakes of saturated fat, polyunsaturated fat, and carbohydrates. We found no evidence of a positive association with higher consumption of eggs in any subgroup except a suggestion that the risk might be elevated among individuals with diabetes. [Extrait du résumé : RR of CHD comparing more than 1 egg per day with less than 1 egg per week among diabetic men, 2.02 (95% confidence interval, 1.05-3.87 (...)), and among diabetic women, 1.49 (0.88-2.52 (...))] (...)

### Association aux coronaropathies

(...) Pour la comparaison plus de 1 œuf par jour avec moins de 1 œuf par semaine, le RR de coronaropathie ajusté pour l'âge était de 1,15 (intervalle de confiance à 95 % [IC95] : 0,85-1,55 ; p pour la tendance = 0,37) pour les hommes et 0,85 (IC95 : 0,62-1,16 ; p pour la tendance = 0,50) chez les femmes. Après ajustement portant sur la consommation de tabac et les autres covariables, les RR étaient respectivement de 1,08 (IC95 : 0,79-1,48 ; p pour la tendance = 0,75) chez les hommes et de 0,82 (IC95 : 0,60-1,13 ; p pour la tendance = 0,95) chez les femmes. Un ajustement additionnel sur les apports en fibre alimentaire a eu peu d'impact sur les RR chez les femmes, mais a davantage atténué l'association chez les hommes (RR pour > 1 œuf par jour : 1,01 ; IC 95 % : 0,74-1,38). À cause de la corrélation assez forte entre la consommation d'œufs et celle de bacon, nous avons ensuite effectué un ajustement sur la consommation de bacon. Pour chaque catégorie de consommation d'œufs, les RR ajustés sont : 1,0 (moins de 1 par semaine), 1,00 (1 par semaine), 1,04 (2 à 4 par semaine), 0,78 (5 à 6 par semaine), et 0,93 (1 ou plus par jour) (p pour la tendance = 0,36) chez les hommes ; et 1,0 (moins de 1 par semaine), 0,81 (1 par semaine), 0,96 (2 à 4 par semaine), 0,91 (5 à 6 par semaine), et 0,78 (1 ou plus par jour) (p pour la tendance = 0,73) chez les femmes. Les ajustements additionnels sur d'autres aliments, notamment le lait entier, le poisson, le bœuf en plat principal, le poulet ou les céréales, ont eu peu d'impact sur ces résultats.

(...)

Les participants ayant un diabète ou une hypercholestérolémie lors de l'inclusion ont été exclus de toutes les analyses ci-dessus. Quand ils ont été inclus dans les analyses, les résultats n'ont pas été modifiés de manière notable. (...)

### Associations selon le statut pour les facteurs de risque

Pour tester l'hypothèse qu'une association positive avec la consommation d'œufs pourrait être limitée à certains sous-groupes, nous avons réalisé des analyses multivariées additionnelles stratifiées selon le statut pour les facteurs de risque, notamment l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension artérielle, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'âge, l'utilisation de suppléments vitaminiques, les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde, et les apports de graisses saturées, polyinsaturées, et d'hydrates de carbone. Dans aucun de ces sous-groupes nous n'avons trouvé d'élément en faveur d'une association positive avec la consommation d'œufs, excepté l'indication que le risque pourrait être élevé parmi les individus ayant un diabète [Extrait du résumé : Pour la comparaison plus de 1 œuf par jour avec moins de 1 œuf par semaine, le RR de corona-

**COMMENT**

(...)

*In conclusion, our data suggest that consumption of up to 1 egg per day is unlikely to have substantial overall impact on the risk of cardiovascular disease among healthy men and women. The apparent increased risk of CHD associated with higher egg consumption among diabetics warrants further research. »*

1- Hu FB et coll. "A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women" *JAMA* 1999 ; **281** (15) : 1387-1394.

*ropathie est de 2,02 chez les hommes diabétiques (intervalle de confiance à 95 % : 1,05-3,87 (...)) et de 1,49 chez les femmes diabétiques (0,88-2,52 (...)).] (...)*

**COMMENTAIRES**

(...)

*En conclusion, nos données suggèrent que la consommation d'œuf jusqu'à 1 par jour a peu de chances d'avoir un effet substantiel sur le risque de maladie cardiovasculaire parmi les hommes et les femmes en bonne santé. L'augmentation apparente du risque de coronaropathie associé à une consommation élevée d'œufs chez les diabétiques mérite des recherches complémentaires. »*

**Traduction ©Prescrire**

## Questions

---

### Question n° 1

À quelle question cherche à répondre cette étude ? Quel type d'étude a été choisie pour apporter une réponse à la question posée ? Décrivez succinctement la méthodologie employée.

### Question n° 2

En quoi la population étudiée est-elle particulière ? Ses caractéristiques peuvent-elles constituer un biais susceptible de fausser la réponse à la question posée ? Expliquez.

### Question n° 3

D'après le paragraphe "analyse statistique" de ce compte rendu, l'incidence des coronaropathies et des accidents vasculaires cérébraux a fait l'objet de deux analyses. L'une tient compte de la consommation d'œufs et de l'âge, l'autre tient compte, en plus, d'autres facteurs. Pourquoi cette seconde analyse ?

### Question n° 4

Les auteurs ont réalisé une analyse statistique complémentaire, non prévue initialement par le protocole, pour ajuster les résultats en fonction de la consommation de bacon. Est-ce justifié ? Pourquoi ?

### Question n° 5

Dans cette étude, par comparaison au risque de coronaropathie chez les hommes consommant moins de un œuf par jour, le risque relatif (RR) ajusté pour l'âge a été de 1,15 pour les hommes consommant plus de un œuf par jour. En se servant de cet exemple, expliquez ce qu'est un risque relatif. Quel est l'intervalle de confiance à 95 % qui lui est attaché ? Comment l'interprétez-vous ?

### Question n° 6

Dans cette étude, parmi les hommes diabétiques, il a été constaté une augmentation de l'incidence des coronaropathies chez les plus grands consommateurs d'œufs (RR = 2,02). Comment interpréter ce résultat ? Justifiez ou critiquez la conclusion que font les auteurs à ce sujet.

## Propositions de réponses de la Rédaction

### Question n° 1

Cette étude a été menée pour vérifier ou infirmer l'hypothèse selon laquelle la consommation d'œufs favoriserait les coronaropathies ou les accidents vasculaires cérébraux. Il s'agit d'une étude épidémiologique, du type suivi de cohorte. Les auteurs ont utilisé les données recueillies au cours du suivi prospectif de deux cohortes distinctes, l'une exclusivement masculine et l'autre féminine. Dans chacune de ces cohortes, les auteurs ont mesuré l'incidence des coronaropathies et des accidents vasculaires cérébraux au sein de 5 groupes caractérisés par leur niveau de consommation d'œufs. L'incidence de ces événements vasculaires dans le groupe ayant la plus faible consommation d'œufs a servi de référence, à laquelle a été comparée l'incidence dans chacun des 4 autres groupes.

### Question n° 2

Les deux cohortes étudiées sont constituées de professionnels de santé. Ces populations diffèrent de la population générale par diverses caractéristiques (notamment accès facilité aux connaissances médicales, niveau d'éducation générale, niveau socio-économique) qui influencent de nombreux comportements. Cela peut être à l'origine d'un biais. Par exemple, si les professionnels de santé volontaires pour participer à ces études ont plus fréquemment des comportements de prévention cardiovasculaire que le reste de la population, cela peut masquer un éventuel effet de la consommation d'œufs sur la survenue de coronaropathie ou d'accident vasculaire cérébral. Donc la réponse obtenue dans ces populations constituées de professionnels de santé n'est pas nécessairement extrapolable à la population générale.

### Question n° 3

La seconde analyse tient compte de plusieurs facteurs de confusion potentiels : l'apport calorique total, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'hypertension artérielle, les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde, l'indice de masse corporelle, l'utilisation de suppléments vitaminiques, l'activité physique, le statut ménopausique et l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause. Cette analyse prévue dès la conception est justifiée car ces facteurs sont potentiellement liés d'une part au comportement alimentaire, dont la consommation d'œufs, et d'autre part à la survenue d'accident cardiovasculaire. Les participants limitant leur consommation d'œufs pourraient, en moyenne, avoir un mode de vie "plus sain", par exemple être moins souvent consommateurs de tabac, ce qui donnerait l'illusion d'une moindre incidence des coronaropathies ou vasculaires cérébraux chez les personnes consommant peu d'œufs.

### Question n° 4

Dans cette étude de populations étatsuniennes, les auteurs ont mis en évidence une forte corrélation entre la consommation d'œufs et celle de bacon. De ce fait, la consommation de bacon est apparue a posteriori comme un facteur de confusion potentiel. Il était donc justifié de réaliser une nouvelle analyse statistique non prévue au protocole pour en tenir compte.

### Question n° 5

Le risque relatif est calculé en divisant l'incidence (le risque) de survenue d'un événement dans un groupe par l'incidence de survenue de cet événement dans le groupe témoin. Dans cet exemple, à âge égal, les événements coronariens ont été 1,15 fois plus fréquents chez les personnes du groupe consommant "plus de un œuf par jour" que chez les personnes du groupe témoin consommant "moins de un œuf par jour".

L'intervalle de confiance à 95 % qui est attaché à ce risque relatif va de 0,85 à 1,55. Puisque l'intervalle de confiance va d'une diminution du risque (risque multiplié par 0,85) à une augmentation du risque (risque multiplié par 1,55), la différence de risque observée entre les deux groupes (une augmentation de 1,15 fois le risque) n'est pas statistiquement significative, pour un seuil de significativité de 5 % (soit  $p = 0,05$ ), qui correspond aux "95 %" de l'intervalle de confiance. Autrement dit, il y a une probabilité non négligeable, supérieure à 5 %, d'observer une telle différence par le seul fait du hasard.

### Question n° 6

Parmi les hommes diabétiques, par comparaison aux plus faibles consommateurs d'œufs, l'augmentation du risque de coronaropathie chez les plus grands consommateurs d'œufs apparaît statistiquement significative, puisque l'intervalle de confiance à 95 % de ce résultat (1,05-3,87) n'inclut pas le chiffre 1. Les auteurs ont cependant raison de considérer ce résultat comme une hypothèse et non comme un fait établi. En effet, l'hypothèse d'un lien entre consommation d'œufs et incidence des coronaropathies chez les patients diabétiques n'avait pas été formulée a priori. Et de nombreuses comparaisons ont été effectuées, ce qui augmente la probabilité que l'une d'elles apparaisse par hasard "statistiquement significative" si l'on garde 0,05 pour seuil de significativité statistique.



## Commentaires de la Rédaction

**Commentaires de la Rédaction sur la question 1.** Lorsque l'on lit un compte rendu d'étude scientifique, la première chose à faire est d'identifier l'objectif principal de l'étude : quelle est la question posée à laquelle tente de répondre cet article ? Cela permet d'effectuer un premier tri rapide, selon la pertinence de la question.

Dans certains cas, il s'agit seulement d'observer et de décrire des faits. Par exemple : Quelle est la fréquence de la maladie A parmi la population B ? La connaissance de ces faits peut être utile au praticien (par exemple savoir que telle maladie est très rare chez les enfants ou que tel évènement indésirable est fréquent avec tel traitement). Elle peut aussi permettre au chercheur d'élaborer des hypothèses. L'exercice n° 9 des *Lectures critiques Prescrire* (annexe au numéro 297, en accès libre sur le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org), en rubrique "Formations - APP") analysait une étude de suivi de cohorte rentrant dans ce cadre.

Dans le domaine médical, une grande partie des études scientifiques ont pour but de vérifier une hypothèse formulée a priori. Par exemple : "La caractéristique C favorise la maladie D" ou "le traitement X est plus efficace que le traitement Y".

Plusieurs types d'études peuvent être utilisés pour vérifier une hypothèse. On distingue : d'une part les essais cliniques, qui comportent une intervention visant à modifier le cours des choses et, d'autre part, les études d'observation, sans intervention. Ces études d'observation peuvent être "transversales", "rétrospectives" ou "prospectives". Les études transversales sont des "enquêtes" : seules sont étudiées les caractéristiques qu'ont les sujets à un moment donné, comme dans un sondage d'opinion. Dans les études rétrospectives, on recherche dans le passé des participants des facteurs expliquant leurs caractéristiques actuelles ; c'est le cas des études "cas-témoins". Dans les études prospectives, on suit une population définie et délimitée (qui forme alors ce que l'on nomme "une cohorte") pour étudier son devenir.

Pour vérifier une hypothèse, il est habituellement nécessaire de réaliser des comparaisons entre des groupes constitués de patients partageant certaines caractéristiques : dans un essai, les patients qui ont reçu le traitement A versus les patients qui ont reçu le traitement B ; dans une étude cas-témoins, des malades versus des témoins non malades ; dans un suivi de cohorte, les participants ayant la caractéristique A versus ceux ayant la caractéristique B.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 2.** L'analyse des caractéristiques de la population étudiée est un temps important de la lecture critique d'un article. D'une part, parce que ces caractéristiques peuvent être à l'origine de biais faussant la réponse à la question posée. D'autre part, parce qu'il convient d'analyser si cette population diffère de manière notable de la population que l'on rencontre dans sa propre pratique. Il faut donc bien analyser les critères d'inclusion et d'exclusion, le mode et le lieu de recrutement, ainsi que les caractéristiques démographiques de la population étudiée.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 3.** Pour considérer qu'une hypothèse scientifique est vérifiée, il ne suffit pas qu'elle soit plausible et concorde avec les faits observés. Il faut aussi s'assurer qu'il n'y a pas d'autre explication à ces faits.

Les facteurs de confusion (alias facteurs confondants) sont des facteurs qui contribuent à une explication alternative des faits observés. Collecter des données sans chercher les facteurs de confusion potentiels fait craindre des résultats biaisés. Les facteurs de confusion identifiés doivent être pris en compte dans l'analyse statistique, qui est alors dite "pondérée" ou "ajustée". Mais l'ajus-

tement ne résout pas tout. Notamment parce qu'il ne peut prendre en compte que les facteurs de confusion qui ont été identifiés.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 4.** Les analyses statistiques décidées a posteriori, c'est-à-dire après une première analyse des résultats, ont en général moins de valeur en termes de niveau de preuves que les analyses statistiques décidées a priori, avant dépouillement des résultats. Cependant, si des facteurs de confusion sont détectés a posteriori, il est alors nécessaire de les prendre en compte. Ces analyses décidées a posteriori suffisent parfois à invalider certaines hypothèses et à en proposer de nouvelles. Par exemple, si cette étude avait mis en évidence un lien entre la consommation d'œufs et la survenue d'accident cardiovasculaire, mais que ce lien avait disparu après la prise en compte de la consommation de bacon, cela aurait rendu bien moins probable l'hypothèse de départ. Et cela aurait fait surgir l'hypothèse d'un lien entre consommation de bacon et survenue d'accident cardiovasculaire.

Par ailleurs, cette question montre à quel point les facteurs de confusion rendent difficile l'étude des liens existant entre l'alimentation et la survenue de maladies. Outre le fait que les enquêtes alimentaires sont généralement peu précises et peu fiables car faisant appel à la mémoire des sujets, il est pratiquement impossible de comparer deux groupes ne différant que par la consommation d'un aliment ou d'une catégorie d'aliment. Dans cette population, les participants ayant une consommation importante d'œufs sont aussi plus souvent consommateurs de bacon, de lait entier, de viande rouge, et consomment moins de légumes et de fruits que les autres. Dans ces conditions, il est difficile d'évaluer spécifiquement l'effet de la consommation d'œufs.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 5.** Il existe plusieurs manières d'exprimer numériquement les résultats d'une comparaison. Les unes sont des rapports : la division de la valeur d'une variable mesurée dans un groupe (une fréquence, une moyenne, etc.) par la valeur de la même variable mesurée dans le groupe témoin. C'est le cas du risque relatif et de ses diverses approximations, et de la variation relative du risque. Les autres sont calculées à partir d'une différence : la valeur d'une variable mesurée dans un groupe auquel on soustrait la valeur de la même variable mesurée dans le groupe témoin. C'est le cas de la différence de risque (alias variation absolue) et du nombre nécessaire à traiter (NNT).

L'intervalle de confiance est une manière de quantifier l'incertitude statistique d'un résultat. L'intervalle de confiance permet aussi de renseigner sur sa significativité statistique. Mais il existe d'autres sources d'incertitudes contribuant à la marge d'erreur d'un résultat, qui ne sont pas prises en compte par l'intervalle de confiance ou les tests statistiques. Par exemple, bien qu'augmentant la marge d'erreur d'un résultat, les erreurs de mesures et les défauts méthodologiques ne sont pas pris en compte par l'intervalle de confiance.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 6.** Une étude ne peut apporter de réponse éventuellement probante qu'à une seule question formulée a priori, exceptionnellement à deux questions. Même lorsqu'elles sont prévues au protocole, les questions "subsidiaries" et les analyses par sous-groupe n'apportent que des éléments de moindre niveau de preuves. Quant aux analyses décidées a posteriori elles ne peuvent que servir à générer de nouvelles hypothèses, à vérifier par une autre étude, indépendante de la première.

Dans les études de suivi de cohorte, les données sont recueillies de manière prospective. Mais, les grandes cohortes telles que la cohorte de Framingham, la Nurses' health study ou la Health professionals follow-up study, donnent lieu à de multiples études, conçues a posteriori. Il est alors impossible de vérifier que les investigateurs n'ont pas réalisé de multiples comparaisons sans

hypothèse préalable, pour ne publier ensuite que les résultats positifs. Ici, les auteurs auraient pu ne publier que les résultats concernant le lien entre la consommation d'œufs et le risque d'accident coronarien chez les hommes diabétiques, en laissant croire que l'hypothèse d'un lien avait été formulée a priori, ce qui aurait alors donné l'apparence d'un résultat assez probant.

### **Pour aller plus loin**

---

- Prescrire Rédaction "Facteurs de confusion : sources de biais majeurs" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 623-625.
- Prescrire Rédaction "Gare aux analyses en sous-groupes a posteriori" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 625.
- Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance : une fourchette qui rend compte de l'incertitude statistique" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 630-633.
- Prescrire Rédaction "Sur les bancs de l'école" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 637-638.
- Prescrire Rédaction "Gamberges - remue-méninges : décodage" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 484.

©Prescrire

**Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,2,3,4,9,14,15,16,18.**