

**THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE SORBONNE PARIS CITE  
PREPAREE A L'UNIVERSITE PARIS DIDEROT**

**ECOLE DOCTORALE**

**PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS**

**EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE**

**IMPACT DES ASPECTS METHODOLOGIQUES DANS LA MESURE DE  
FREQUENCE DE MALADIES : ETUDES PORTANT SUR LE SYNDROME DE  
GOUGEROT-SJÖGREN ET LA MALADIE DE BEHCET**

Par Carla MALDINI

**Thèse de doctorat d'Epidémiologie**

Dirigée par le Professeur Alfred MAHR

Présentée et soutenue publiquement à Paris le 12 avril 2017

**Jury**

Monsieur le Professeur Thomas HANSLIK, Président

Monsieur le Professeur Rachid SALMI, Rapporteur

Monsieur le Professeur Alain SARAUX, Rapporteur

Madame le Docteur Agnès DECHARTRES, Examinatrice

Monsieur le Professeur Jacques POUCHOT, Examineur

Monsieur le Professeur Alfred MAHR, Directeur de thèse

## Résumé

L'estimation de fréquence des maladies est nécessaire pour générer des hypothèses étiologiques et évaluer leur l'impact médico-économique. Cependant, il est possible que ces estimations ne reflètent pas uniquement les caractéristiques de fréquence intrinsèque d'une maladie mais aussi de variations dues à des choix méthodologiques qui diffèrent entre études. Cette hypothèse d'une variabilité des fréquences liée à des facteurs méthodologiques a été initialement soulevée par notre premier travail qui visait à estimer la prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif au sein de la population française de la Seine-Saint-Denis pendant la période 2007. Malgré une bonne exhaustivité d'identification des cas de 90 % calculée par la méthode de capture-recapture, notre estimation de prévalence de 1,02 cas pour 10 000 habitants est la plus faible estimation de fréquence du SGS primitif publiée dans la littérature à ce jour. En particulier, ce travail a souligné le possible impact des méthodologies de type « recensement » ou « échantillonnage » sur les estimations établies par des études de fréquence. Cette étude a montré aussi pour la première fois une prévalence 2 fois supérieure chez les patients non-européens par rapport aux européens avec des possibles phénotypes distincts. Pour explorer plus en détail l'hypothèse d'une variabilité entre les estimations générées par les approches de « recensement » ou de « échantillon », nous avons réalisé un deuxième travail qui consistait en une méta-analyse de la prévalence de la maladie de Behçet (MB) rapportée par 45 études internationales publiées dans la littérature. Des analyses en sous-groupes et par méta-régression ont montré des variations notables de la prévalence de MB entre zones géographiques mais aussi selon le type d'étude (recensement vs échantillonnage) utilisé. En analyse par méta-régression multivariée, seule la variable « type d'étude » était significativement associée aux valeurs de prévalence de la MB. En conclusion, ces travaux soulignent l'impact de la méthodologie utilisée pour conduire les études de fréquence des maladies. Les différences conceptuelles entre les études de recensement et les études échantillonnage soulevant la question sur la comparabilité des estimations obtenues par ces deux approches.

**Mots-clefs :** Epidémiologie descriptive, étude de recensement, étude d'échantillonnage, méthode de capture-recapture, méta-analyse exploratoire.

## **Abstract**

Estimating the frequency of diseases is of major importance for generating etiologic hypotheses and for assessing their global burden. Although such estimates may reflect the intrinsic frequency characteristics of a disease, they may also reflect variations due to methodological differences between studies. In our first study, we raised this assumption that the variability of disease frequency estimates is linked to methodological factors. This population-based survey aimed at estimating the prevalence of primary Sjögren's syndrome (pSS) in Seine-Saint-Denis, France, during 2007. Despite a high completeness of case-finding, 90 %, assessed by capture-recapture analysis, the estimated prevalence of pSS of 1.02 cases per 10,000 adults was the lowest prevalence estimate published in the literature. Also, this study was the first to show a two-fold higher prevalence of pSS in people of non-European than European background and possible ethnicity-related differences in disease phenotypes. In addition, this study highlighted the possible effect of "census" or "sampling" designs on frequency estimates reported from population-based surveys. To explore in more detail the assumption that "census" or "sampling" approaches generate variability in frequency estimates of diseases, we performed a second study, involving a meta-analysis of the prevalence of Behçet's disease (BD) in published reports of 45 international studies. Subgroup and meta-regression analyses showed notable variations in BD prevalence estimates geographically but also by study design (census vs sampling). On multivariate meta-regression analysis, only study design significantly predicted BD prevalence estimates. In conclusion, this thesis highlights the importance of study design in population-based estimates of disease frequency. Conceptual differences between census and sample studies raise questions about the extent to which estimates obtained by either of these two approaches are comparable.

**Keywords:** Descriptive epidemiology, census survey, sample survey, capture-recapture analysis, systematic review, exploratory meta-analysis.

## **Laboratoire de rattachement**

Equipe ECSTRA - Epidémiologie Clinique, Statistique, pour la Recherche en Santé

CRESS - Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité

Inserm UMR 1153

Université Paris Diderot

Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux ,75475 Paris Cedex 10

## **Liste des productions scientifiques acquises au cours du doctorat**

- **MALDINI C**, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(3):454-463.
- **MALDINI C**, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

## **Liste des productions scientifiques complémentaires au doctorat**

- PIRAM M, **MALDINI C**, MAHR A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. Curr Opin Rheumatol 2012;24(2):193-200.
- MAHR A, **MALDINI C**. Epidemiology of Behçet's disease. Rev Med Interne 2014;35(2):81-89

## **Remerciements**

**A Monsieur le Professeur Alfred MAHR**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Vous m'avez transmis votre passion pour la recherche. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre encouragement, votre patience, et surtout pour votre confiance tout au long de ces années.

**A Madame le Docteur Agnès Dechartres, à Monsieur le Professeur Thomas HANSLIK, à Monsieur le Professeur Jacques POUCHOT, à Monsieur le Professeur Rachid SALMI, à Monsieur le Professeur Alain SARAUX**, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs et membres du jury de cette thèse de doctorat. Votre participation à mon jury de soutenance est un grand honneur. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Jean-Yves MARY** pour l'aide apportée pendant toute cette thèse et notamment pour la dernière ligne droite.

A tous mes collègues pour leur aide indispensable dans la réalisation des travaux présentés dans cette thèse.

A Christophe, Delphine, Solange et Violaine pour la soigneuse relecture du manuscrit et leurs commentaires pertinents.

**A mes amis, à ma famille.** C'est grâce à votre soutien que cela a été possible.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>11</b>
1.1.	<i>L'épidémiologie.....</i>	<i>11</i>
1.2.	<i>L'épidémiologie descriptive .....</i>	<i>12</i>
1.2.1.	<b>Définitions des cas .....</b>	<b>12</b>
1.2.2.	<b>Mesures de fréquence .....</b>	<b>13</b>
1.2.3.	<b>Types d'études permettant de mesurer les fréquences .....</b>	<b>15</b>
1.2.4.	<b>Comment améliorer l'exhaustivité des études de recensement ? .....</b>	<b>18</b>
1.2.5.	<b>La variabilité des estimations de fréquence des maladies .....</b>	<b>27</b>
<b>2</b>	<b>Problématique et objectifs .....</b>	<b>34</b>
2.1.	<i>Problématique.....</i>	<i>34</i>
2.2.	<i>Objectifs.....</i>	<i>35</i>
<b>3</b>	<b>Épidémiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif dans le département de la Seine-Saint-Denis.....</b>	<b>36</b>
3.1.	<i>Contexte.....</i>	<i>36</i>
3.2.	<i>Objectifs.....</i>	<i>37</i>
3.3.	<i>Méthodes.....</i>	<i>37</i>
3.3.1.	<b>Population concernée : La population de la Seine-Saint-Denis (dénominateur) .....</b>	<b>37</b>
3.3.2.	<b>Aspects réglementaires et éthiques.....</b>	<b>38</b>
3.3.3.	<b>Identification multi-source des cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif .....</b>	<b>38</b>
3.3.4.	<b>Les cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (numérateur) .....</b>	<b>41</b>
3.3.5.	<b>Identification des signalements dupliqués (« doublons »).....</b>	<b>42</b>

3.3.6. Vérification des diagnostics de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif .....	43
3.3.7. Analyse statistique.....	44
3.4. Résultats.....	45
3.4.1. Participation et signalement des cinq sources .....	45
3.4.2. Prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif en Seine Saint Denis .....	46
3.4.3. Comparaisons des cas prévalents selon l'origine ethnique .....	46
3.4.4. Exhaustivité de l'étude (analyse de capture-recapture).....	47
3.5. Discussion.....	51
3.6. Conclusion .....	55
3.7. Implications.....	55
3.8. Article.....	56
<b>4 Exploration de la variabilité de la prévalence de la maladie de Behçet: une approche méta-analytique .....</b>	<b>70</b>
4.1. Contexte.....	70
4.2. Objectifs.....	71
4.3. Méthodes.....	71
4.3.1. Revue systématique de la littérature .....	71
4.3.2. Evaluation des publications sélectionnées et critères d'éligibilité pour la méta-analyse .....	72
4.3.3. Analyse des données et évaluation de la variabilité .....	73
4.4. Résultats.....	75
4.4.1. Analyse de la revue systématique de la littérature .....	75
4.4.2. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.....	75
4.4.3. Estimation des prévalences combinées .....	76

4.4.4.	<b>Analyse de la variabilité : analyse en sous-groupes et méta-régression .</b>	
	.....	<b>76</b>
4.5.	<i>Discussion</i> .....	79
4.6.	<i>Conclusion</i> .....	80
4.7.	<i>Implications</i> .....	81
4.8.	<i>Article</i> .....	82
<b>5</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Perspectives</b> .....	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie</b> .....	<b>96</b>



## Liste des Figures

Figure 1. Principales branches de l'épidémiologie selon quelle question cherche-t-elle à répondre.....	11
Figure 2. Types d'estimations selon la relation entre le numérateur et le dénominateur .....	15
Figure 3. Schématisation des types d'études permettant de mesurer les fréquences d'un événement de santé .....	15
Figure 4. Méthodes pour améliorer l'exhaustivité des études de recensement .....	19
Figure 5. Représentation schématique du croisement de deux sources de signalement sous la forme d'un tableau de contingence et d'un diagramme de Venn .....	21
Figure 6. Représentation schématique du croisement de trois sources de signalement sous la forme d'un tableau de contingence et d'un diagramme de Venn .....	24
Figure 7. Données démographiques du département de la Seine-Saint-Denis selon le recensement de la population par l'Institut national de la statistique et des études économiques en 2007 .....	38
Figure 8. Distribution des cas prévalents de Gougerot-Sjögren selon l'origine ethnique	47
Figure 9. Estimations de la prévalence de la maladie de Behçet dans le monde .....	71

## Liste des Tableaux

Tableau 1. Avantages et inconvénients des approches de recensement et d'échantillonnage.....	18
Tableau 2. Critères de classification américano-européens de 2002 pour le syndrome de Gougerot-Sjögren .....	42
Tableau 3. Répartition du nombre de cas prévalents de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif selon le type de sources de signalement .....	48
Tableau 4. Nombres de cas manqués par les cinq sources d'information et nombres total de cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (remplissant les critères américano-européens de 2002) estimés par l'analyse de capture-recapture en utilisant des modèles log-linéaires */** .....	49
Tableau 5. Nombres de cas manqués par les cinq sources d'information et nombres total de cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (remplissant les critères américano-européens de 2002 élargis) estimés par l'analyse de capture-recapture en utilisant des modèles log-linéaires */** .....	50
Tableau 6. Etudes populationnelles de prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif selon le type d'étude, les critères de classification utilisés et la région géographique.....	53
Tableau 7. Résultats des analyses par méta-régression univariées et multivariées pour évaluer l'effet des covariables sur l'estimation de la prévalence combinée de la maladie de Behçet sur 45 études populationnelles* .....	78

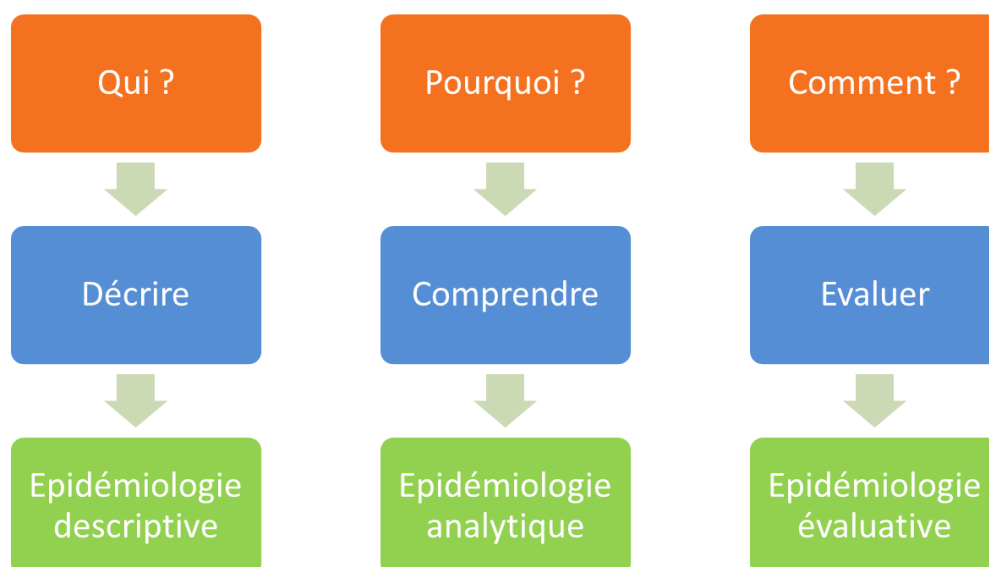
# 1 INTRODUCTION

## 1.1. L'épidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'épidémiologie est « l'étude de la distribution et des déterminants des états ou des événements liés à la santé, et l'application de cette étude à la lutte contre les maladies et d'autres problèmes de santé » (Bonita et al. 2006). Sur la base de cette définition, nous comprenons que l'épidémiologie vise à connaître à plusieurs échelles les différentes structures d'un état morbide ou pré-morbide permettant d'élaborer des plans d'action à plusieurs niveaux.

Classiquement, l'épidémiologie est séparée en sous-catégories selon la nature des questions auxquelles il s'agit d'apporter des réponses : « Qui ? », « Pourquoi ? » et « Comment ? » (Centers for Disease Control & Prevention (U.S.) 2006) (Figure 1). La question « Qui ? » fait référence à la description des caractéristiques des sujets atteints d'une maladie donnée, la question « Pourquoi ? » cherche à identifier des relations entre certains facteurs et la maladie, et le « Comment ? » vise à identifier les cibles et mécanismes des interventions potentielles et évaluer leur efficacité sur la santé.

**Figure 1. Principales branches de l'épidémiologie selon quelle question cherche-t-elle à répondre**



## 1.2. L'épidémiologie descriptive

Dans le cadre de cette thèse, nous avons surtout exploré l'aspect descriptif de l'épidémiologie. La question « *Qui ?* » de l'état de santé à décrire entraîne la formulation des questions d'ordre quantitatif (« *Combien ?* »), spatial (« *Où ?* ») et temporel (« *Quand ?* »). Ainsi, le concept de distribution en épidémiologie s'intéresse à définir un nombre de cas dans deux dimensions différentes : une dimension temporelle et une dimension spatiale.

### 1.2.1. Définitions des cas

La mesure de la fréquence d'une maladie dans une population nécessite avant tout de définir les cas. Cette étape est rarement équivoque quand il s'agit de maladies infectieuses aiguës avec des profils sérologiques caractéristiques ou de maladies monogéniques avec des tests génétiques standardisés. D'autres maladies sont plus difficiles à catégoriser. En effet, le diagnostic de la plupart des maladies repose sur différents éléments clinico-biologiques et/ou radiologiques qui peuvent survenir isolément et de façon insidieuse et engendre des délais et incertitudes diagnostiques.

Les critères de classification permettent alors de créer des groupes homogènes de malades en fonction de certains paramètres cliniques, biologiques et/ou radiologiques présents à un certain moment. S'ils n'assurent pas le diagnostic d'un cas particulier, en revanche, ils sont indispensables pour permettre la comparabilité de populations de malades étudiées lors des études cliniques ou épidémiologiques.

L'élaboration des critères de classification est en revanche un point crucial dans la recherche clinique et épidémiologique. Différentes sources d'information (revue et analyse de la littérature, avis d'experts, analyse de cohortes de patients, etc.) et critères statistiques (sensibilité et spécificité, courbe ROC [de l'anglais « receiver operating characteristic »]), analyses factorielles, arbres binaires de décision, entre autres) sont employés pour leur développement.

Comme pour tout autre instrument de mesure, les critères de classification sont évalués en fonction de : leur *précision*, leur *fiabilité* et leur *faisabilité*. La précision désigne le degré avec lequel l'outil peut reproduire ses résultats d'une mesure à l'autre. La fiabilité (également désignée comme reproductibilité ou validité) concerne la cohérence de l'évaluation dans le temps (par exemple, application des critères par le même

investigateur à différents moments) ou dans diverses situations (l'application des critères par différents investigateurs). Ainsi, la fiabilité est construite à partir d'un ensemble de propriétés : tout d'abord la *validité du contenu*, qui fait référence à l'exhaustivité des critères et évalue si tous les domaines d'une maladie sont représentés ; ensuite la *validité conceptuelle* (en anglais, « construct validity »), qui évalue la relation d'un critère ou d'un ensemble de critères à d'autres mesures de la même construction (qui peut être *convergente* si les critères sont corrélés soit *discriminante* si les critères ne sont pas liés) ; enfin la *validité apparente*, qui estime si les critères représentent les caractéristiques de la maladie et s'il existe une cohérence biologique entre les critères. La faisabilité se réfère à la facilité d'utilisation d'un ensemble de critères.

En outre, il est important de souligner que, tout comme les maladies, les critères de classification sont un outil dynamique où différents ensembles de critères peuvent exister pour une même maladie, reflétant des stades différents de compréhension de la maladie.

### 1.2.2. Mesures de fréquence

En épidémiologie, il y a des outils de mesure spécifiques pour évaluer la distribution d'une maladie (mesures de fréquence, épidémiologie descriptive) ou pour étudier le lien entre une exposition et la maladie (mesures d'association, épidémiologie analytique). Concernant les mesures de fréquence, le type de mesures dépend fondamentalement des caractéristiques de l'événement (la durée, la létalité, etc.) que nous voulons mesurer ainsi que la nature de l'événement (taux de natalité, ratio homme/femme). Selon la relation entre le numérateur et le dénominateur, nous pouvons définir 3 types d'estimations : le ratio, la proportion et le taux (Figure 2).

- Un *ratio* (ou rapport) est l'expression d'une mesure par rapport à une autre mesure du même ordre. Par exemple, le rapport nombre d'hommes / nombre de femmes dans une population est le « sexe-ratio ».

$$\text{Ratio} = \frac{a}{b}$$

- Une *proportion* est un type de rapport qui rapporte une partie d'une population à l'ensemble d'une population. Par exemple, le nombre (ou *prévalence*) d'hommes ou de femmes par rapport à la population totale. Dans ce cas, à différence du ratio, le numérateur fait partie du dénominateur.

$$Proportion = \frac{a}{a+b}$$

Ainsi, la prévalence est une proportion qui rapporte le nombre de cas d'un événement déterminé (par exemple une maladie), à un moment donné, à l'ensemble de la population susceptible d'être atteinte de cet événement déterminé.

$$Prévalence = \frac{\text{nombre de cas atteints d'une maladie}}{\text{nombre de cas atteints d'une maladie} + \text{nombre de personnes non-atteints d'une maladie}} \quad (\text{à un moment donné})$$

C'est une mesure transversale qui indique l'information sur une condition au moment de la mesure et qui intègre deux dimensions : la durée de la maladie et la vitesse d'apparition des nouveaux cas de la maladie au sein d'une population.

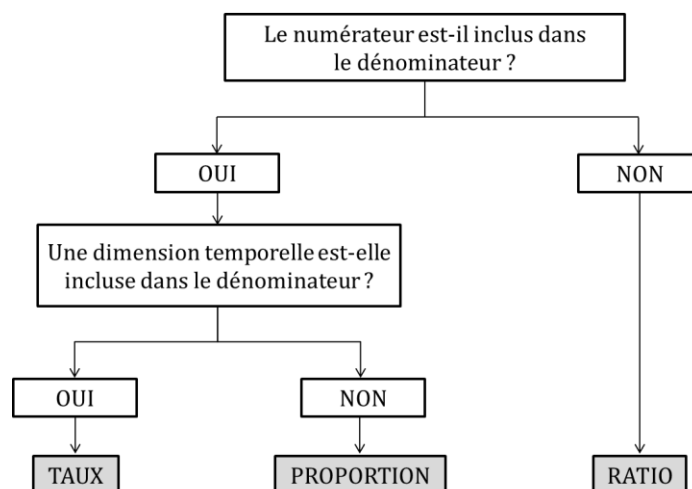
- Un *taux* est également un rapport d'une partie à un ensemble, mais on incorpore une dimension temporelle ( $t$ ) au dénominateur. Par exemple, le nombre (ou *incidence*) d'hommes ou de femmes dans une population par année.

$$Taux = \frac{a}{(a+b) * t}$$

L'incidence est un taux qui mesure la vitesse de survenue d'un événement (ici une maladie) au cours d'une période de temps déterminée dans une population déterminée. C'est une mesure longitudinale qui, comme le taux, prend en compte la dimension temporelle.

$$Incidence \text{ (annuelle)} = \frac{\text{nombre de nouveaux cas atteints d'une maladie}}{\left( \frac{\text{nombre de nouveaux cas atteints d'une maladie}}{\text{nombre de personnes non-atteints d'une maladie}} \right) * \text{année}}$$

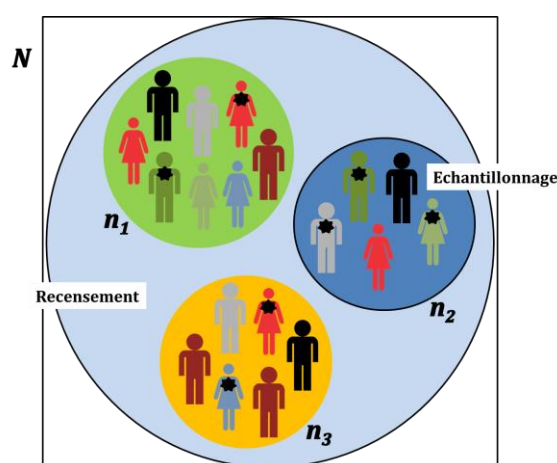
**Figure 2. Types d'estimations selon la relation entre le numérateur et le dénominateur**



### 1.2.3. Types d'études permettant de mesurer les fréquences

Si nous considérons une population  $N$  composée par  $i$  unités individuelles, une *étude de recensement* est une étude faite sur l'ensemble des individus ( $i$ ) appartenant à une population ( $N$ ). Par contre, une *étude d'échantillonnage* est faite sur un sous-ensemble ou échantillons ( $n$ ) d'individus ( $i$ ) appartenant à la population ( $N$ ) (Figure 3).

**Figure 3. Schématisation des types d'études permettant de mesurer les fréquences d'un événement de santé**



Dans ce schéma,  $N$  correspondre à l'ensemble d'une population composée de plusieurs échantillons ( $n$ ) d'individus sains et d'individus atteint d'une maladie (★).

#### 1.2.3.1. *Etude de recensement*

Comme il a été énoncé précédemment, une étude de recensement essaie de comptabiliser tous les individus qui présentent l'évènement cherché (les cas) dans une population (à risque présenter l'évènement cherché). L'identification des cas est indirecte, étant donné qu'elle est réalisée à travers des sources d'information déjà présentes (ex : bases de données administratives) ou de signalements de cas par des tiers (ex : professionnels de la santé). Ainsi les études de recensement peuvent être considérées en tant qu'études d'*approche indirecte*.

Selon le nombre de sources, nous pouvons différencier les études de recensement à *source unique* de celles à *sources multiples*. Les sources les plus fréquemment utilisées en médecine sont :

- les bases de données hospitalières ou d'autres structures de santé créées spécialement pour répondre à une question particulière (*ad hoc*) ou non
- les registres administratifs (par exemple les registres administratifs de l'Assurance maladie)

#### 1.2.3.2. *Etude d'échantillonnage*

Dans le cas des études d'échantillonnage, l'identification des cas est réalisée directement dans l'échantillon ou sous-population sur laquelle est menée l'étude. Ainsi les études d'échantillonnage peuvent être considérées en tant qu'études d'*approche directe*.

Deux stratégies sont utilisées pour définir un échantillon : l'échantillonnage *aléatoire* et l'échantillonnage *systématique*. Dans le cas de l'échantillonnage aléatoire, tous les individus de la population ont la même probabilité d'être choisis. Plusieurs types d'échantillonnage aléatoire ont été développés selon la définition d'unité d'échantillonnage. Ainsi, dans un échantillon aléatoire simple, les unités d'échantillonnage sont les individus eux-mêmes. Dans un échantillonnage en grappes, les unités peuvent être des ménages ou des centres scolaires. Dans le cas d'échantillonnage à plusieurs degrés, les unités d'échantillonnage sont différentes à chaque niveau d'échantillonnage. Dans l'échantillonnage stratifié, la population est



répartie en sous-groupes homogènes (ou strates) et les unités d'échantillonnage sont les individus eux-mêmes choisis aléatoirement au sein de chaque strate.

L'échantillonnage systématique choisi un critère (non aléatoire) qui doit être rempli par les unités d'échantillonnage (par exemple les plaques d'immatriculation impaire). Par rapport à l'échantillonnage aléatoire, il a l'avantage d'être moins coûteux et plus simple, mais il peut comporter des biais importants si le critère choisi est dépendant du phénomène étudié.

Les études d'échantillonnage sont sujettes à plusieurs types de biais potentiels. Le biais d'échantillonnage (ou de sélection), lié à la méthode d'échantillonnage, fait référence à la représentativité de l'échantillon en rapport à la population étudiée. Le biais de non-réponse constitue le biais le plus fréquent non lié à la méthode d'échantillonnage. La non-réponse peut largement varier et différentes stratégies ont été explorées pour prendre en compte ce biais et le corriger (Kessler et al. 1995). L'autre biais à prendre en compte dans les études d'échantillonnage est le biais d'information qu'on peut définir comme une distorsion dans l'estimation de l'effet d'intérêt due à une erreur systématique dans la mesure (Kleinbaum et al. 1982).

#### 1.2.3.3. *Quelle étude de fréquence choisir ?*

Le choix d'une étude de recensement par rapport à une étude d'échantillonnage pour mesurer la fréquence des maladies devrait s'appuyer la taille de la population, de la précision des estimations, du coût, du temps et des ressources nécessaires, et des biais.

D'une manière générale, dans les populations de petite taille, les études de recensement seraient préférables : en effet, la taille de l'échantillon peut se rapprocher de la taille de la population entière, ce qui minimise le biais d'échantillonnage. A l'inverse, le coût, les ressources nécessaires et le temps sont généralement moindres pour les études d'échantillonnage par rapport aux études de recensement. Le Tableau 1 résume les avantages et inconvénients des deux approches.

**Tableau 1. Avantages et inconvénients des approches de recensement et d'échantillonnage.**

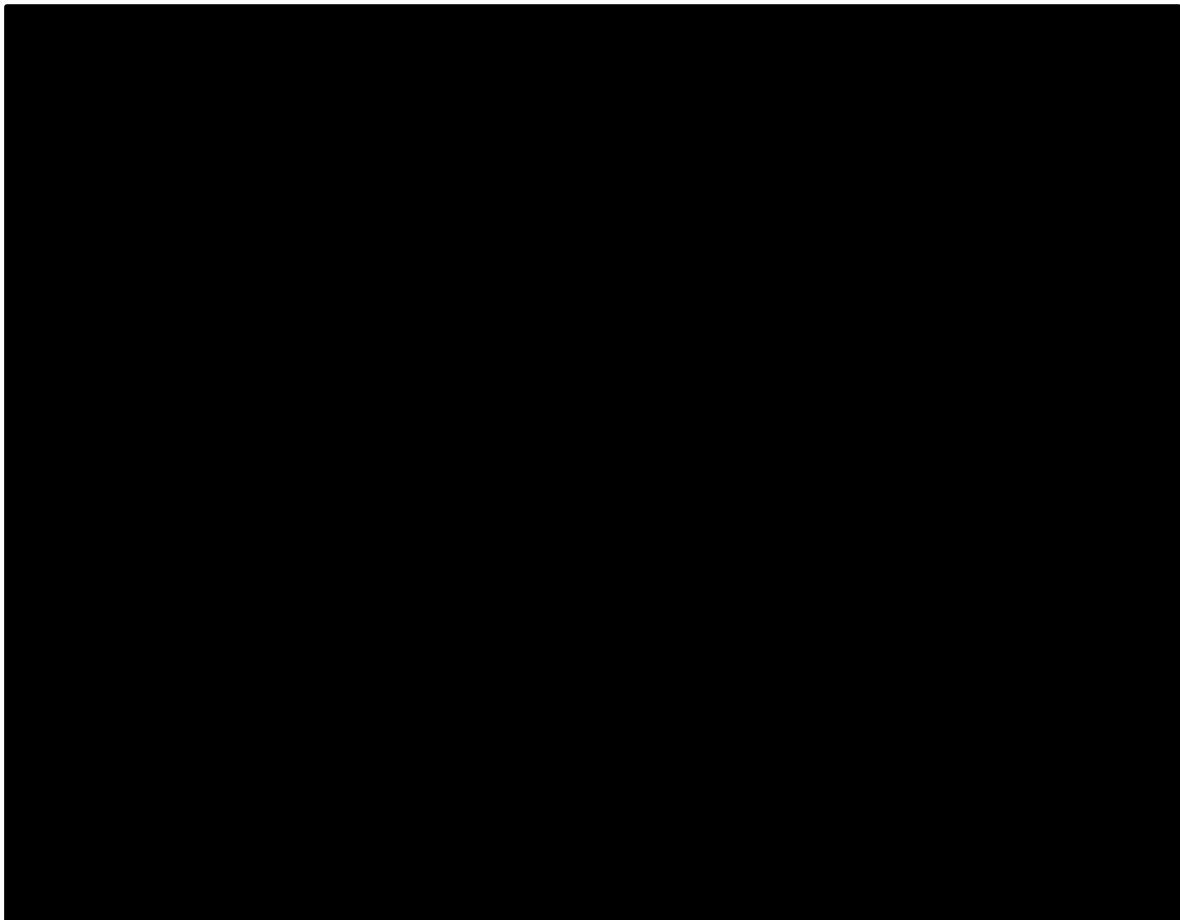
<b>Variables</b>	<b>Recensement</b>	<b>Echantillonnage</b>
<b>Dénombrement</b>	Complet	Partiel
<b>Evaluation</b>	Toutes les unités d'une population	Une partie des unités d'une population
<b>Temps nécessaire</b>	Processus long	Processus plus rapide
<b>Coût</b>	Coûteux	Economique
<b>Résultats</b>	Fiables et précis	Soumis à des erreurs d'échantillonnage
<b>Erreur d'échantillonnage</b>	Non	Liées à la taille de l'échantillon
<b>Mieux adaptée à des populations</b>	Hétérogènes	Homogènes

#### 1.2.4. Comment améliorer l'exhaustivité des études de recensement ?

Intuitivement, on comprend facilement que le sous-dénombrement (ou le sur-dénombrement) dans les études de recensement conduit à des estimations inexactes. Ainsi, des méthodes pour améliorer l'exhaustivité et évaluer le degré de sous-dénombrement en permettant de faire des corrections des estimations ont été développées. McCarty et al. ont décrit la méthode *traditionnelle* et la méthode *avec correction des mesures* (McCarty et al. 1993). La méthode traditionnelle consiste dans une première étape à l'identification des cas par l'intermédiaire d'une ou plusieurs sources. Dans une deuxième étape, l'information apportée par chaque source est comptabilisée en éliminant les cas signalés par plus d'une source (les doublons). Des estimations brutes sont calculées. Cette méthode produit des estimations plus robustes, car le fait d'utiliser plusieurs sources ajoute aux cas signalés par une source ceux non-signalés par une autre, ce qui augmente l'exhaustivité de la méthode. En revanche, elle ne tient pas compte des cas non-signalés par aucune des sources utilisées. La méthode avec correction des mesures ou méthode de *capture-recapture* prend en compte l'information sur les « doublons » ignorée par la méthode traditionnelle. Elle applique des méthodes pour évaluer le degré de chevauchement entre les sources et calcule

l'estimation du nombre de cas qui n'ont été signalés par aucune des sources (figure 4). Cette estimation des cas « manqués » est ensuite utilisée pour corriger les estimations brutes et construire des intervalles de confiance.

**Figure 4. Méthodes pour améliorer l'exhaustivité des études de recensement**



*Ce schéma montre les deux méthodes pour améliorer l'exhaustivité des estimations obtenues pour des études de recensement : la méthode traditionnelle (sans correction des estimations) et la méthode de capture-recapture (avec correction des estimations). D'après McCarty et al. 1993.*

#### 1.2.4.1. Méthode de Capture-Recapture

La méthode de capture-recapture a été développée par des écologistes pour évaluer la taille des populations animales (Cormack 1968; Lincoln 1930; Petersen 1896; Seber 1986). D'autres domaines comme la démographie ont utilisé cette méthode pour estimer la taille des populations (Laplace 1786; Sekar & Deming 1949; Shapiro 1949) et depuis

les années 1970, l'épidémiologie a commencé à appliquer la méthode de capture-recapture pour les études de fréquences (Hook et al. 1980; Wittes et al. 1974).

La méthode de capture-recapture n'est valide que lorsque qu'elle remplit cinq conditions :

- 1) Vrais cas : tous les cas détectés dans une population pendant la période d'étude doivent être de vrais cas. Ainsi, la définition des cas doit être précise et la même pour toutes les sources
- 2) Appariement de cas : la procédure qui identifie les cas concordants entre les sources doit identifier tous les doublons et seulement les vrais doublons. Cela nécessite la disponibilité de critères d'identification précis dans toutes les sources
- 3) Indépendance des sources : les sources doivent être indépendantes les unes des autres, c'est-à-dire que la probabilité qu'un cas soit signalé par une source ne doit pas modifier la probabilité qu'il soit signalé par une autre source
- 4) Homogénéité de capture : il doit y avoir la même probabilité pour tous les cas d'être identifié par une même source
- 5) Population close (ou fermée) : il n'y a pas de changement au sein de la population au cours de la période d'étude.

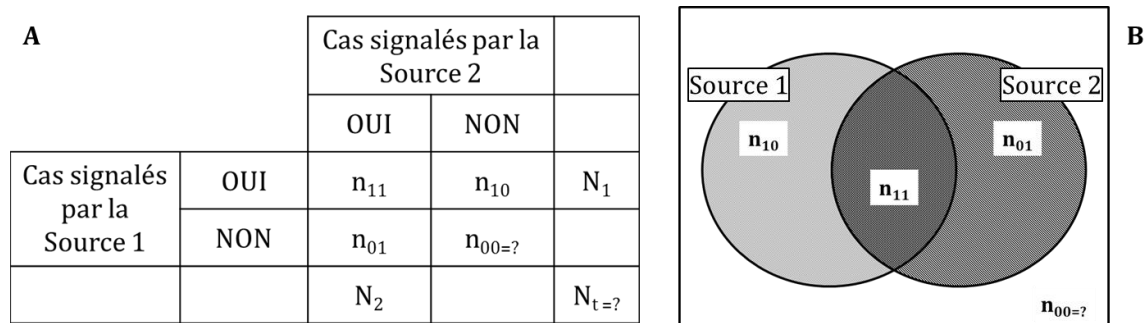
#### 1.2.4.2. *Modèle à deux sources*

Dans une population  $N_t$ ,  $n_{10}$  sont les cas signalés exclusivement par la source 1,  $n_{01}$  sont les cas signalés exclusivement par la source 2,  $n_{11}$  sont les cas signalés par les deux sources (les doublons) et  $n_{00}$  les cas qui n'ont été signalés pour aucune des sources utilisées (les cas manquants) (Figure 5).

Ainsi, différents estimateurs ont été développés pour calculer  $n_{00}$  et  $N_t$ .

Du point de vue mathématique l'estimateur le plus simple est l'estimateur de Lincoln-Petersen (Brittain & Böhning 2009), qui est basé sur le rapport de cotes (en anglais, « odds ratio » ou « OR ») et sur la validité des hypothèses d'indépendance entre les sources et l'homogénéité de capture.

**Figure 5. Représentation schématique du croisement de deux sources de signalement sous la forme d'un tableau de contingence et d'un diagramme de Venn**



Dans ce tableau de contingence (A) et ce diagramme de Venn (B)  $n_{11}$  correspond aux cas signalés par les deux sources (« les doublons ») et  $n_{00}$  aux cas non-signalés par aucune de deux sources.

Sur l'hypothèse d'indépendance :

$$\frac{n_{11}n_{00}}{n_{10}n_{01}} \approx 1$$

Nous pouvons utiliser cette hypothèse d'indépendance pour donner une estimation de  $n_{00}$  :

$$\hat{n}_{00} = \frac{n_{10}n_{01}}{n_{11}}$$

Alors, l'estimateur de Lincoln-Petersen ( $\hat{N}_{LP}$ ) peut s'écrire

$$\begin{aligned} \hat{N}_{LP} &= n_{11} + n_{10} + n_{01} + \hat{n}_{00} \\ &= n_{11} + (N_1 - n_{11}) + (N_2 - n_{11}) + \frac{(N_1 - n_{11})(N_2 - n_{11})}{n_{11}} = \frac{N_1 N_2}{n_{11}} \end{aligned}$$

S'il n'y a pas de chevauchement entre les sources, c'est-à-dire si  $n_{11} = 0$ , nous ne pouvons pas calculer l'estimateur Lincoln-Petersen pour la taille de la population.

Dans ce cas, on utilise l'estimateur de Chapman-Seber (Seber 1970), qui est donné par :

$$\hat{n}_{00} = \frac{n_{10}n_{01}}{n_{11} + 1}$$

L'estimateur de  $N_t$  de Chapman est donné par

$$\hat{N}_{CPM} = \frac{(N_1 + 1)(N_2 + 1)}{n_{11} + 1} - 1$$

Cet estimateur est moins affecté par des zéros et moins biaisé que l'estimateur de Lincoln-Petersen.

D'autres estimateurs, plus complexes, comme l'estimateur de Chao (Chao 1987) ou de Zelterman (Zelterman 1988) ont été développés pour intégrer l'hétérogénéité de capture dans les modèles à deux sources, une situation très fréquente en épidémiologie.

Le principal point faible de l'utilisation de la méthode de capture-recapture avec deux sources est que tous les estimateurs assument l'hypothèse d'indépendance car les données utilisées ( $n_{10}$ ,  $n_{01}$  et  $n_{11}$ ) ne permettent pas d'estimer la dépendance à moins que des covariables supplémentaires ne soient disponibles.

En revenant sur l'hypothèse d'indépendance :

$$\frac{n_{11}n_{00}}{n_{10}n_{01}} \approx 1,$$

Si la population est hétérogène, c'est-à-dire que l'homogénéité de capture n'est pas remplie, deux scénarii peuvent se produire :

- si un cas signalé par la source 1 a une probabilité élevée d'être signalé, entraînant plus de chances d'être également signalé par la source 2 également. On parle alors d'une *association positive* entre les deux sources (avec un OR >1), et l'estimateur sous-estime la taille de la population:

$$\frac{n_{11}n_{00}}{n_{10}n_{01}} > 1 \text{ et } \frac{N_1 N_2}{n_{11}} = \hat{N}_t \downarrow$$

- inversement, on parle d'une *association négative* quand la probabilité d'un cas d'être signalé par la source 1 est faible, c'est-à-dire qu'il aura moins de chance d'être signalé par la source 2 qu'un cas non signalé par la source 1. L'OR est inférieur à 1 et l'estimateur surestime la taille de la population :

$$\frac{n_{11}n_{00}}{n_{10}n_{01}} < 1 \text{ et } \frac{N_1 N_2}{n_{11}} = \hat{N}_t \uparrow$$

### 1.2.4.3. Modèles à trois sources ou plus

Etant donné que les modèles à deux sources sont peu robustes, des modèles à trois sources ou plus ( $k > 2$ ), qui tiennent en compte la dépendance entre sources, ont été proposés dans la littérature.

Les trois types de modèles sont principalement recensés : les modèles *écologiques*; les modèles *log-linéaires* et *l'approche de couverture de l'échantillon* (Chao et al. 2001). Nous allons aborder en détail les modèles log-linéaires, l'approche la plus répandue dans la littérature médicale.

Dans un modèle à trois sources, où  $N_t$  est la population,  $n_{100}$  sont les cas signalés exclusivement par la source 1,  $n_{010}$  les cas signalés exclusivement par la source 2,  $n_{001}$  les cas signalés exclusivement par la source 3,  $n_{111}$  les cas signalés par les trois sources (les doublons),  $n_{000}$  les cas non signalés par aucune des sources utilisées (les cas manquants) et  $n_{110}$ ,  $n_{101}$ ,  $n_{011}$  les cas signalés par deux sources (Figure 6).

Le nombre de répartitions (ou *cellules*) peut être calculé par :

$$\text{Nombre de cellules} = 2^k - 1$$

Où  $k$  est le nombre de sources du modèle. Ainsi, dans un modèle à trois sources, le nombre de répartitions est 7, dans un modèle à quatre sources, il est de 15, et dans un modèle à cinq sources, de 31.

Avec un modèle à trois sources, nous pouvons calculer les cas signalés ( $N_{sig}$ ) :

$$N_{sig} = n_{100} + n_{010} + n_{001} + n_{110} + n_{101} + n_{011} + n_{111}$$

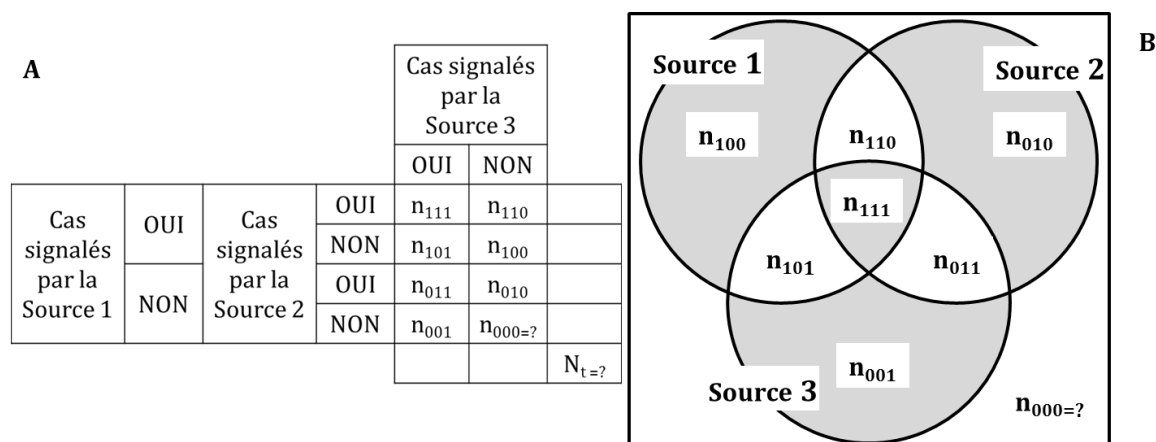
Et les cas signalés par chacune des trois sources ( $N_1$ ,  $N_2$  et  $N_3$ ) :

$$N_1 = n_{100} + n_{110} + n_{101} + n_{111}$$

$$N_2 = n_{010} + n_{110} + n_{011} + n_{111}$$

$$N_3 = n_{001} + n_{101} + n_{011} + n_{111}$$

**Figure 6. Représentation schématique du croisement de trois sources de signalement sous la forme d'un tableau de contingence et d'un diagramme de Venn**



Dans ce tableau de contingence (A) et ce diagramme de Venn (B)  $n_{111}$  correspond aux cas signalés par toutes les sources,  $n_{110}$ ,  $n_{101}$  et  $n_{011}$  correspondent aux cas signalés par au moins deux sources et  $n_{000}$  aux cas non-signalés par aucune des sources.

Le modèle log-linéaire permet d'analyser le tableau de contingences multiples, obtenues par le croisement de plusieurs variables qualitatives, et où chaque cellule contient un effectif ou une fréquence à modéliser. Ainsi, le logarithme naturel (ou népérien) de la fréquence attendue d'une cellule est une combinaison linéaire de chaque source et de l'interaction entre sources. A chaque itération, le nombre de cellules structurellement vide est traité comme s'il s'agissait d'un paramètre, et il est estimé en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance.

Pour un modèle à trois sources où  $i$  est le nombre de niveaux pour la Sources 1,  $j$  est le nombre de niveaux pour la Sources 2 et  $k$  est le nombre de niveaux pour la Sources 3, huit modèles log-linéaires peuvent être calculés :

- Un modèle sans interaction (modèle *indépendant*), qui suppose que toutes les sources sont indépendantes :

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3$$



- Un modèle tenant compte de toutes les interactions possibles (modèle *saturé*) possibles entre les sources :

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{ij}^{12} + \lambda_{ik}^{13} + \lambda_{jk}^{23} + \lambda_{ijk}^{123}$$

- Trois modèles avec une interaction :

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{ij}^{12}$$

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{ik}^{13}$$

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{jk}^{23}$$

- Trois modèles avec deux interactions :

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{ij}^{12} + \lambda_{ik}^{13}$$

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{ij}^{12} + \lambda_{jk}^{23}$$

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^1 + \lambda_j^2 + \lambda_k^3 + \lambda_{ik}^{13} + \lambda_{jk}^{23}$$

Où  $F_{ijk}$  correspond à la fréquence attendue pour la cellule  $ijk$  du modèle considéré,  $\theta$  correspond à l'effet commun,  $\lambda_i^1$ ,  $\lambda_j^2$  et  $\lambda_k^3$  correspondent aux effets principaux de la présence dans chaque source,  $\lambda_{ij}^{12} + \lambda_{ik}^{13} + \lambda_{jk}^{23}$  sont les termes d'interaction de deuxième ordre de la présence dans chacune des sources indiquées, et  $i, j$  et  $k$  varient de 0 à 1.

Le nombre de modèles possibles augmente rapidement avec l'augmentation du nombre de sources (Bishop et al. 1975). Ainsi, avec quatre sources on peut obtenir 113 modèles différents, et avec cinq sources, 6 893 modèles (Hook & Regal 1995).

#### 1.2.4.4. Le choix du modèle

Étant donné que différents modèles log-linéaires peuvent donner des estimations très différentes de  $n_x$  (cas manquants), il faut comparer et choisir l'estimation la plus appropriée provenant du modèle avec la meilleure qualité d'ajustement (en anglais, « goodness of fit »).

Trois méthodes sont fréquemment utilisées pour évaluer cette qualité d'ajustement (Hook & Regal 1995) : la déviance, le Critère d'Information d'Akaike et le Critère d'Information Bayésien.

Pour un modèle  $i$  et un ensemble de données observées :

- La déviance ( $G^2$ ) est la valeur de la statistique du rapport de vraisemblance :

$$G^2 = -2 \sum \text{Sig}_j \log(\text{Sig}_j / \text{Exp}_{ji})$$

Où  $\text{Sig}_j$  est le nombre signalé dans chaque cellule  $j$ , et  $\text{Exp}_{ji}$  désigne le nombre attendu dans la cellule  $j$  sous le modèle  $i$ . Plus la valeur de  $G^2$  est faible, meilleure est l'ajustement du modèle.

- Le Critère d'Information d'Akaike (AIC) (Akaike 1974) :

$$AIC = G^2 - 2 (ddl)$$

Où  $ddl$  est le degré de liberté du modèle.

- Le Critère d'Information Bayésien (BIC) :

$$BIC = G^2 - 2 (\log N_{sig} / 2\pi) (ddl)$$

Où  $N_{sig}$  est le nombre de cas signalés. Il est important de noter que certains auteurs préfèrent omettre le terme de division  $2\pi$  (Agresti 2002), tandis que d'autres suggèrent que son inclusion est appropriée (Sidik & Jonkman 2005). Le modèle avec le meilleur ajustement sera le modèle avec la plus faible valeur d'AIC et/ou BIC. En résumé, plus le modèle est simple et plus la variance sera petite, plus l'estimation sera précise.

Une fois le meilleur modèle sélectionné,  $n_x$  peut être estimé. L'estimation de la taille de la population est obtenue par l'addition du nombre de cas signalés par toutes les sources et de l'estimation des cas manquants :

$$\hat{N}_{t=N_1 + N_2 + N_3 + n_x}$$

Différentes formules pour calculer la variance ont été décrites pour calculer les intervalles de confiance de l'estimation de taille de la population, selon qu'elles suivent

une loi normale (Bishop, et al. 1975) ou une loi de Poisson (Cormack 1992). Certains auteurs préconisent la méthode de Cormack (Cormack 1992) qui utilise la log-vraisemblance multinomiale, car elle serait plus adaptée pour les estimations issues de modèles log-linéaires donnant de meilleurs intervalles de confiance (Baillargeon & Rivest 2007).

#### 1.2.4.5. *L'estimation de l'exhaustivité*

Une fois que l'estimation de taille de la population a été calculée, l'exhaustivité de la mesure de fréquence est estimée comme étant le rapport entre la fréquence trouvée et la fréquence estimée exprimée en pourcentage :

$$\text{Exhaustivité (\%)} = \frac{N_t}{\hat{N}_t} \times 100$$

#### 1.2.5. La variabilité des estimations de fréquence des maladies

Dans les sections précédentes, nous avons abordé la complexité des études de mesure de la fréquence des maladies ainsi que les types d'études avec ses particularités. Cette complexité va être conditionnée par un grand nombre de variables liées directement à la maladie et/ou aux méthodologies utilisées pour mesurer sa fréquence. Il existe alors une réelle nécessité d'évaluer les sources de variabilité entre les mesures de fréquence, pour différencier les vrais phénomènes épidémiologiques des facteurs méthodologiques.

La géo-épidémiologie des maladies pourrait être décrite comme l'approche par laquelle on compare les données épidémiologiques d'une maladie dans différentes régions géographiques et différentes populations avec le but d'identifier des facteurs génétiques, environnementaux et socio-économiques. Ainsi, cette branche de l'épidémiologie descriptive essaie de relier les phénomènes épidémiologiques avec des variations de fréquence géographiques et temporelles. Il est important de remarquer que les études de fréquences peuvent décrire des phénomènes épidémiologiques mais elles ne peuvent pas faire d'inférences sur le lien de causalité. Ces dernières années, nous trouvons de plus en plus d'articles sur la géo-épidémiologie dans des domaines cliniques très vastes utilisant des approches différentes (Borchers & Gershwin 2012; Gruebner et al. 2012; Marrie 2004; Shapira et al. 2010; Sifaki-Pistolla et al. 2016). Cependant à notre

connaissance, ces approches n'évaluent pas l'impact des facteurs méthodologiques sur la variabilité des estimations de fréquence.

#### 1.2.5.1. *L'approche méta-analytique pour analyser les sources de variabilité dans les études de mesure de fréquence*

Glass a défini la méta-analyse comme « l'analyse statistique d'une large collection de résultats des analyses d'études individuelles dans le but d'intégrer les résultats » (Glass 1976). Cette définition a été élargie par Huque où il ajoute le besoin que les études soient considérées par l'analyste comme étant « *combinables* » (Huque 1988). La méta-analyse a été considérée comme l'étude observationnelle des données probantes qui suit les étapes classiques de la recherche clinique : la formulation du problème à traiter, la collecte et l'analyse des données et la communication des résultats (Egger et al. 1997). Dans le cas de la méta-analyse, « la collecte » doit être systématique, ce qui implique une recherche exhaustive de toutes les études publiées et non publiées dans la littérature, et l'analyse des données est basée sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet combiné.

Suivant l'objectif de la méta-analyse, nous pouvons distinguer deux type de méta-analyses : la *méta-analyse analytique*, dont l'objectif est d'arriver à une estimation « poolée » ou combinée de la taille des effets, et la *méta-analyse exploratoire* ou causale, qui vise à expliquer pourquoi la taille des effets varie (Anello & Fleiss 1995). En conséquence, la méta-analyse peut identifier des caractéristiques sur la conception des études qui ont des implications pour des recherches futures (Berlin 1995). De ce fait, la méta-analyse des études de mesure de fréquence voit une utilisation croissante dans la littérature (Prince et al. 2013; Qin et al. 2015; Saha et al. 2008; Wijnands et al. 2015).

#### 1.2.5.2. *Estimation de la taille des effets combinés*

Les méthodes statistiques utilisées pour la méta-analyse ont comme objectif d'estimer une moyenne pondérée des résultats obtenus par plusieurs études. Deux approches statistiques différentes peuvent alors être utilisées pour calculer cette moyenne pondérée, leur différence étant dans leur manière de traiter la variabilité des résultats entre les études : le modèle à effet fixe et le modèle à effets aléatoires.

Le modèle à effet fixe considère que la variabilité des résultats entre les études est exclusivement due à une variation aléatoire. Ce modèle prend généralement les variances inverses des estimations en tant que pondération, et l'interprétation repose sur l'hypothèse d'un effet commun sous-jacent à chaque étude.

Soient  $y_1, \dots, y_k$  les estimations de la taille de l'effet observé dans un ensemble de  $k$  études indépendantes, et  $y_i$  l'ensemble des estimations de la taille de l'effet. Nous assumons que

$$y_i = \theta_i + e_i$$

Où  $e_i \sim N(0, v_i)$  et  $\theta_i$  dénote l'effet réel dans la  $i^{\text{ème}}$  étude. Par conséquent, la taille de l'effet observé dans la  $i^{\text{ème}}$  étude est supposée être une estimation impartiale et normalement répartie de l'effet réel avec une variance égale à  $v_i$ .

Sous l'hypothèse d'homogénéité ( $\theta_i = \theta$  pour toutes  $i$  études) où  $w_i = 1/v_i$ , l'estimation de la taille de l'effet « poolé » pondérée est :

$$\hat{\mu}_F = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}$$

Et la variance de  $\hat{\mu}_F$  est

$$v_F = \frac{1}{\sum w_i}$$

L'homogénéité peut être une hypothèse raisonnable lorsque les études à combiner sont des études très « proches » l'une de l'autre et ont été réalisées avec des échantillons provenant de populations similaires. Cependant, cela n'est souvent pas le cas et les différences dans les méthodes et les caractéristiques des études peuvent introduire une hétérogénéité dans les effets réels. Alors, une possibilité est de considérer l'hétérogénéité comme étant le résultat de processus purement aléatoires.

Ainsi, le modèle à effets aléatoires assume que :

$$\theta_i = \mu + u_i$$

où  $u_i \sim N(0, \tau^2)$ ,  $\mu$  est la moyenne de la taille du vrai effet et  $\tau^2$  désigne l'hétérogénéité des vrais effets entre les études (Hedges & Vevea 1998). En supposant l'indépendance entre  $e_i$  et  $u_i$ , il s'ensuit que  $y_i \sim N(\mu, \tau^2 + v_i)$ . Alors, le concept de pondération est le même que celui utilisé par le modèle à effet fixe, mais dans le modèle à effets aléatoires,

la pondération inclut dans sa définition de la variance un nouveau composant : la variabilité entre les études ( $\tau^2$ ). Ainsi, nous pouvons définir la variance totale  $v_i^*$  pour la  $i^{\text{ème}}$  estimation de la taille de l'effet :

$$v_i^* = v_i + \tau^2$$

Etant donné que  $\tau^2$  est le même pour toutes les études quand  $\tau^2$  augmente, il augmente à la fois la variance totale de chaque estimation de la taille de l'effet et tend à rendre la variance totale des études ( $v_i^*$ ) proche de la variance de l'erreur d'échantillonnage ( $v_i$ ).

Comme habituellement  $\tau^2$  est inconnu,  $\tau^2$  est substitué par un estimateur de la variabilité entre les études ( $\hat{\tau}^2$ ). Ainsi, différents estimateurs ont été développés dont l'estimateur bayésien empirique (Morris 1983), l'estimateur de Hedges (Hedges & Olkin 1985), l'estimateur de DerSimonian-Laird (DerSimonian & Laird 1986), l'estimateur de Hunter-Schmidt (Hunter & Schmidt 2004), l'estimateur de the Sidik-Jonkman (Sidik & Jonkman 2005), l'estimateur de maximum de vraisemblance et l'estimateur de maximum de vraisemblance restreint (Viechtbauer 2005).

Une fois que  $\hat{\tau}^2$  est estimé, nous pouvons estimer  $\mu_R$  tel que

$$\hat{\mu}_R = \frac{\sum w_i^* y_i}{\sum w_i^*}$$

Où la pondération  $w_i^*$  est donnée pour

$$w_i^* = \frac{1}{v_i + \hat{\tau}^2}$$

Et la variance de  $\hat{\mu}_R$

$$v_R = \frac{1}{\sum w_i^*}$$

#### 1.2.5.3. *Evaluation et quantification de l'hétérogénéité*

L'hétérogénéité en méta-analyse exprime l'impossibilité de considérer que la taille de l'effet est constante dans toutes les études. Cette hétérogénéité peut provenir des différences entre études en termes de populations ou d'interventions (diversité clinique) ou en termes de type d'étude (diversité méthodologique).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer l'hétérogénéité, et plus récemment certaines de ces méthodes permettent la quantification de l'hétérogénéité. Nous allons aborder les deux méthodes plus utilisées selon les définitions de Higgins et Thompson (Higgins & Thompson 2002).

- Test  $\chi^2$  de Cochran (ou  $Q$ -test)

Un test d'homogénéité de  $\theta_i$  est donné par la statistique

$$Q = \sum w_i (y_i - \hat{\mu}_F)^2$$

Où  $Q$  suit une loi  $\chi^2$  à  $k-1$  degrés de liberté de  $\theta$ . Ainsi, un résultat statistiquement significatif signifie que l'écart entre les études est plus important que leur effet. Ce test est très influencé par le nombre d'études incluses dans la méta-analyse avec une sous-estimation de l'hétérogénéité lorsqu'il y a peu d'études et une surestimation de l'hétérogénéité lorsque les études sont nombreuses et surtout lorsque leur effectif est important (Higgins et al. 2003). En outre, le test ne permet pas de quantifier l'hétérogénéité, et donc de quantifier son impact sur la méta-analyse.

- Test statistique  $I^2$

Higgins et Thompson ont développé une autre approche qui quantifie l'effet de l'hétérogénéité, fournissant une mesure du degré d'inconsistance dans les résultats des études (Higgins & Thompson 2002).

$$I^2 = \frac{100 \% \times (Q - ddl)}{Q},$$

soient  $Q$  le test de Cochran et  $ddl$  le degré de liberté.  $I^2$  décrit le pourcentage de variation entre les études qui est dû à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Ce test peut prendre des valeurs négatives quand  $Q < ddl$ ; dans ce cas, par convention, il est remplacé par zéro (Higgins & Thompson 2002), de telle manière que  $I^2$  se situe entre 0 % et 100 %. Classiquement, une valeur  $I^2 < 25$  % indique une hétérogénéité faible, 50 % une hétérogénéité modérée et 75 % une hétérogénéité élevée (Higgins, et al. 2003).

Le principal avantage du test statistique  $I^2$  est qu'il peut être calculé et comparé indépendamment du nombre d'études incluses dans la méta-analyse ainsi que du type de variable (par exemple qualitative ou quantitative) ou de mesure (par exemple risque relatif ou différence de moyennes) analysés.

Il est important de noter que la quantification de l'hétérogénéité n'est qu'une composante d'une étude plus large de la variabilité entre les études ; les composantes les plus importantes étant la diversité des aspects cliniques et méthodologiques.

#### 1.2.5.4. *Exploration des sources de variabilité*

Différentes méthodes pour explorer la variabilité entre les études sont proposées.

- Analyses en sous-groupes

Ces analyses visent à calculer la taille de l'effet évalué dans une sous-population étudiée et à établir une interaction entre une ou plusieurs variables et la taille de l'effet.

Les sous-groupes peuvent être définis à partir de caractéristiques à niveau des études (par exemple études d'échantillonnage ou études de recensement, ou les critères de classification utilisés pour inclure les patients à l'étude), ainsi que à partir de caractéristiques à niveau des patients (par exemple hommes ou femmes).

Certaines conditions sont nécessaires pour assurer la fiabilité des résultats obtenus de ce type d'analyses. Ainsi, les analyses en sous-groupes doivent être prévues dans le protocole initial, et le rationnel de chaque analyse en sous-groupes doit être défini clairement (Sutton et al. 2000).

- La méta-régression

La méta-régression ou modélisation de l'effet vise à déterminer si la variabilité de la taille de l'effet des études est liée aux caractéristiques spécifiques des études (Higgins & Thompson 2004). Ainsi, la méta-régression consiste à modéliser la taille de l'effet en fonction d'une ou de plusieurs covariables. En ce qui concerne la sélection des covariables, de la même façon que pour l'analyse en sous-groupes, elles doivent être établies *a priori* avec une justification scientifique.



D'un point de vue simple, nous pouvons chercher la relation entre la taille de l'effet en fonction d'une ou de plusieurs covariables en utilisant un modèle linéaire

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_i X_i + \dots$$

Où  $Y$  (la variable dépendante) représente la taille de l'effet, et  $X_i$  (la(les) variable(s) explicative(s)) sont les covariables représentant différentes caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse. Différents modèles (modèles de régression à effet fixe ou modèles de régression à effets aléatoires) ont été développés pour essayer de résoudre les problèmes d'applicabilité de la régression linéaire, tels que l'hypothèse de l'homoscédasticité, la distribution de la variable dépendante ou que les covariables soient des variables non aléatoires.

$X$  est dans un modèle de méta-régression à effet fixe

$$y_i \sim N(\theta_i, v_i)$$

$$\theta_i = X_i \beta$$

Et  $X$  est dans un modèle de méta-régression à effets aléatoires (aussi appelé modèle de méta-régression mixte)

$$y_i \sim N(\theta_i, v_i)$$

$$\theta_i \sim N(X_i \beta, \tau^2)$$

Dans les deux modèles,  $\beta$  est le vecteur de régression de chaque covariable.

A la différence de l'analyse en sous-groupes, la méta-régression permet d'inclure plusieurs covariables dans un même modèle

Il est important de remarquer que les résultats de la méta-régression doivent être interprétés comme une association entre la taille de l'effet et les covariables analysées sans pour autant établir de lien de causalité (Baker et al. 2009).

## 2 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

### 2.1. Problématique

Les données épidémiologiques descriptives et en particulier les estimations de fréquence des maladies sont essentielles pour mesurer l'impact d'une maladie dans le système de santé et pour la mise en place d'interventions sanitaires appropriées ainsi qu'elles permettent générer des hypothèses étiopathogéniques. Ainsi, la précision des estimations de fréquence constitue un défi constant pour la recherche.

L'approche de recensement à plusieurs sources (ou multi-sources) avec correction des estimations par la méthode de capture-recapture semble être une méthodologie robuste. D'une part, l'utilisation d'une approche à plusieurs sources permet de limiter le risque de sous-dénombrement inhérent à toute étude de recensement portant notamment sur des événements de santé pour qu'ils n'existent pas de source d'information unique qui permettrait d'identifier tous les sujets atteints d'une maladie. A ce titre, il est capital que les différentes sources d'information employées soient complémentaires afin d'identifier tous les possibles sous-groupes de cas (par exemple : formes de différente gravité). D'autre part, à condition de maintenir les sources d'information strictement séparées, un avantage supplémentaire d'une telle approche à plusieurs sources est qu'elle peut renseigner sur le degré d'exhaustivité dans l'identification des cas. De manière simplifiée, la probabilité d'une identification exhaustive des cas est d'autant plus importante que la proportion des cas qui ont été signalés par plusieurs sources est grande. Cette approche est la base de la technique de capture-recapture.

Un autre problème fréquent des estimations de fréquence d'une maladie est sa variabilité naturelle. Cette variabilité existe pour la plupart des maladies (Aaron et al. 2016; Corrada et al. 1995; Minisola et al. 2016; Skounti et al. 2007; Venook et al. 2010) et elle peut être associée à des facteurs propres à la maladies, à des facteurs intrinsèques à la population étudiée mais aussi à des facteurs méthodologiques, tel que les critères de classification utilisés ou le type d'étude. Alors, la compréhension des sources de variabilité est capitale pour limiter les biais méthodologiques et pour interpréter les résultats des études de manière appropriée.

L'utilisation de la méta-analyse pour synthétiser des données de fréquence de maladies a été croissante depuis les années 1990 (Sutton & Higgins 2008). Classiquement, la

méta-analyse est utilisée pour combiner les résultats de plusieurs études en un résultat unique qui correspond à une moyenne pondérée de la taille de l'effet. Un autre aspect de la méta-analyse est qu'elle permet l'exploration épidémiologique (Egger & Smith 1997) et plus particulièrement l'exploration des sources de variabilité entre études.

## **2.2. Objectifs**

Eu égard l'importance d'avoir des estimations de fréquence des maladies précises et de comprendre les éventuelles sources de variabilité entre les estimations, l'objectif général de cette thèse était d'explorer l'impact des facteurs méthodologiques sur les estimations de fréquence en prenant comme exemple le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif et la maladie de Behçet (MB).

Notre premier objectif était d'estimer la prévalence du SGS primitif en utilisant une approche de recensement à plusieurs sources avec corrections des estimations par la méthode de capture-recapture. Le choix de cette connectivité a été motivé par le fait qu'il existe peu d'études populationnelles qui ont estimé la fréquence de cette maladie. De plus, ces études montrent des variations majeures dans les estimations rapportées.

Notre second objectif était d'explorer l'utilité d'une approche méta-analytique pour analyser les sources de variabilité dans les estimations de fréquence de maladies. Pour cela, nous avons choisi la maladie de Behçet, une vascularite systémique pour laquelle les variations géographiques de sa fréquence sont largement décrites dans la littérature et pour qui le possible impact de facteurs méthodologiques, comme par exemple du type d'étude utilisé, n'a été jamais exploré.

### **3 ÉPIDÉMIOLOGIE DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF DANS LE DEPARTEMENT DE LA SEINE-SAINT-DENIS**

#### **3.1. Contexte**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune systémique d'étiologie inconnue (Ramos-Casals et al. 2012). Dans environ 60 % des cas, le SGS est associé à une maladie auto-immune systémique, principalement une polyarthrite rhumatoïde, un lupus systémique ou une sclérodermie systémique. On considère ainsi comme « SGS primitifs » les cas de SGS ne s'accompagnant pas d'une autre maladie auto-immune systémique bien définie (Ramos-Casals et al. 2005). Le diagnostic de SGS repose sur un faisceau d'arguments qui associe la présence d'une sécheresse oculobuccale d'une part subjective et d'autre part objectivée par un examen ophtalmologique ou des examens de la fonction salivaire, la présence d'anticorps anti-nucléaires anti-SSA/anti-SSB (retrouvés dans environ 50 à 70 % des cas (Baldini et al. 2014)), ou un infiltrat lymphocytaire à la biopsie des glandes salivaires accessoires. Il existe plusieurs critères de classification du SGS primitif, en sachant qu'au cours de la dernière décennie, les critères de classification américano-européens (Vitali et al. 2002) ont été les plus couramment utilisés.

Bien que tous les âges peuvent être concernés, le SGS débute habituellement entre 40 et 60 ans et 90 % des cas sont des femmes. Cette affection se manifeste par une sécheresse des muqueuses qui s'exprime avant tout au niveau buccal (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie). Des manifestations « extra-glandulaires » sont aussi régulièrement observées, telles les atteintes articulaires (arthralgies), cutanées (purpura), neurologiques (neuropathie périphérique, atteinte du système nerveux central), ou autres. Le pronostic du SGS est habituellement bon, bien qu'il existe un risque accru de développer un lymphome de type B (Ioannidis et al. 2002; Theander et al. 2004).

La prévalence du SGS primitif n'est pas uniformément établie. Les études populationnelles ont rapporté des résultats assez discordants avec des taux de prévalence allant de 0,02 % (Miyasaka 1995) à 3,3 % (Thomas et al. 1998). Par ailleurs, il n'y a aujourd'hui aucune donnée disponible concernant d'éventuelles différences inter-ethniques dans le risque de développer un SGS primitif.

### **3.2. Objectifs**

L'objectif principal de notre travail était d'estimer la prévalence du SGS primitif dans une population multi-ethnique en utilisant la méthode de capture-recapture.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques du SGS primitif et d'évaluer l'existence de phénotypes selon l'origine ethnique.

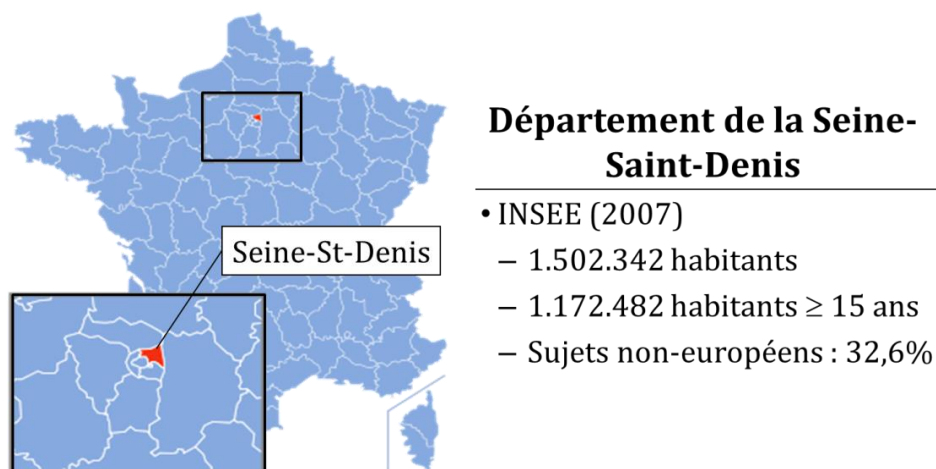
### **3.3. Méthodes**

Nous avons mené une étude de recensement portant sur une population française avec l'identification des cas par l'intermédiaire de plusieurs sources de signalement.

#### **3.3.1. Population concernée : La population de la Seine-Saint-Denis (dénominateur)**

Cette étude d'épidémiologie descriptive a porté sur la population du département de la Seine-Saint-Denis (Figure 7). Selon les données du recensement de la population fait par l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques en 2007, ce département compte 1 502 342 habitants dont 1 172 482 adultes (définis par un âge  $\geq 15$  ans). Basé sur les nationalités à la naissance ainsi que sur les pays de naissance, il a été estimé que cette population se divisait en 790 578 adultes d'origine européenne (67,4 %), et 381 904 sujets d'origine non-européenne (32,6 %). Parmi les habitants d'origine non-européenne, ont été recensés en 2007 161 270 sujets adultes d'origine maghrébine (42 %), 93 746 d'Afrique subsaharienne (24,5 %) et 74 366 adultes d'origine asiatique (19,5 %). Parmi les habitants d'origine européenne, 707 076 adultes (89,4 %) étaient d'origine française et 83 502 adultes (10,6 %) du reste de l'Europe.

**Figure 7. Données démographiques du département de la Seine-Saint-Denis selon le recensement de la population par l'Institut national de la statistique et des études économiques en 2007**



### 3.3.2. Aspects réglementaires et éthiques

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

### 3.3.3. Identification multi-source des cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Nous avons retenu cinq sources (détaillées ci-dessous) pour l'identification des cas de SGS primitifs résidant en Seine-Saint-Denis.

#### 3.3.3.1. *Services hospitaliers*

Nous avons réalisé une enquête transversale auprès des services hospitaliers de médecine interne, de rhumatologie et d'ophtalmologie, c'est-à-dire les services susceptibles de diagnostiquer et/ou de prendre en charge des patients atteints de SGS primitifs. L'enquête a concerné tous les établissements hospitaliers publics du département de la Seine-Saint-Denis. Cette enquête a inclus également un hôpital limitrophe (hôpital Bichat, Paris) et trois services spécialisés dans la prise en charge de patients atteints d'un SGS primitif (le service de rhumatologie de l'hôpital Bicêtre à Kremlin-Bicêtre, et les services de médecine interne des hôpitaux Pitié-Salpêtrière et Cochin à Paris). Tous les chefs de ces services hospitaliers ont reçu un courrier postal

expliquant les objectifs de l'enquête et demandant l'accord de participation. En l'absence de réponse à ce courrier dans un délai de 4 à 6 semaines, ces services ont été contactés par téléphone.

Pour tous les services hospitaliers donnant leur accord pour participer à l'étude, nous leur avons demandé de nous transmettre une liste des personnes suivies (en consultation et/ou en hospitalisation) pour un diagnostic présumé ou certain de SGS primitif et habitant en Seine-Saint-Denis.

Chaque service a été encouragé à exploiter les moyens disponibles pour repérer des cas potentiels, comme par exemple des bases de données créés par les services et le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

#### 3.3.3.2. *Médecins libéraux*

Nous avons réalisé une enquête transversale auprès de tous les médecins généralistes et médecins spécialistes rhumatologues et ophtalmologistes inscrits au tableau de l'Ordre des médecins du département de la Seine-Saint-Denis. Tous ces professionnels de santé ont reçu un questionnaire envoyé par courrier postal ; ce courrier a été accompagné d'une enveloppe prépayée pour rendre la réponse plus facile. En l'absence de réponse à ce questionnaire dans un délai de 4 à 6 semaines, nous avons réalisé un second envoi.

Ce questionnaire demandait aux médecins s'ils avaient connaissance d'une ou plusieurs personne(s) atteinte(s) de SGS primitif et habitant en Seine-Saint-Denis. Le cas échéant, nous avons demandé de nous transmettre pour cette(ces) personne(s) un identifiant « semi-anonymisé » comportant les deux premières lettres du nom, la première lettre du prénom, le mois et l'année de naissance, le sexe, et le code postal du lieu de résidence. Il a été également demandé de spécifier le nom du médecin hospitalier prenant/ayant pris en charge cette(ces) personne(s) ; si nécessaire, ceci a permis de prendre contact avec le médecin hospitalier traitant afin d'obtenir les renseignements cliniques pour ces patients.

#### 3.3.3.3. *Laboratoires d'analyses médicales privés*

Par l'intermédiaire des laboratoires d'analyses médicales privés, nous avons cherché à identifier les résidents de Seine-Saint-Denis porteurs d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB. Ces anticorps constituent un important élément diagnostique et de surveillance d'un SGS primitif bien qu'ils ne soient ni nécessaire au diagnostic de SGS primitif ni

complètement spécifiques. En pratique de ville, la recherche de ces anticorps n'est réalisée que par deux centres de références nationaux privés de biologie médicale.

Nous avons demandé à ces deux laboratoires d'identifier dans leur base de données tous les résidents de la Seine-Saint-Denis pour qui une recherche d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB s'était révélée positive. Nous leur avons ensuite demandé de nous transmettre un fichier comportant pour chacune des personnes identifiées un identifiant semi-anonyme comportant les deux premières lettres du nom, la première lettre du prénom, le mois et l'année de naissance, le sexe, et le code postal du lieu de résidence. Il a été également demandé de nous transmettre le nom et les coordonnées du médecin ayant prescrit l'analyse sanguine ; ceci nous a permis de prendre contact avec ces médecins afin d'identifier le médecin hospitalier traitant. Cette requête a porté sur la période 2007–2008.

#### 3.3.3.4. *Assurance Maladie (Régime général)*

Le service médical de l'Assurance-Maladie (régime général) de la Seine-Saint-Denis dispose d'informations sur des personnes atteintes de SGS primitif par l'intermédiaire des demandes d'exonération du ticket modérateur pour une affection de longue durée (ALD). Il est évident que cette source ne peut identifier que les personnes dont la maladie avait été jugée suffisamment grave pour justifier d'une exonération du ticket modérateur. De même, cette méthode ne peut pas identifier des cas de SGS primitif affiliés à un autre régime d'Assurance-Maladie ; cependant 93 % de la population francilienne est assurée par le Régime général.

Les assurés ayant bénéficié au cours de l'année 2007 d'une exonération du ticket modérateur pour un SGS primitif (nouvelles déclarations et demandes de renouvellement) ont été cherchés dans la base de données de l'Assurance-Maladie par le code correspondant de la 10<sup>e</sup> révision de la classification internationale des maladies : M 35.0 (« Syndrome de Gougerot-Sjögren »). Toutes ces personnes ont été contactées par courrier postal par le service médical de l'Assurance-Maladie en leur demandant leur autorisation pour que l'Assurance-Maladie nous transmette leurs identifiants complets et leurs coordonnées postales et téléphoniques.



Tous les sujets qui ont donné leur accord ont été contactés par téléphone ; nous leur avons demandé quel médecin hospitalier et quel hôpital leur avaient pris en charge leur maladie.

#### 3.3.3.5. *Association de patients*

Il existe une association nationale de patients pour le SGS et des maladies apparentées (« l'Association Française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs »). Nous avons demandé aux personnes responsables de cette association d'identifier parmi leurs adhérents tous ceux qui résidaient en Seine-Saint-Denis. Toutes ces personnes ont été contactées par courrier postal par les responsables de l'association en leur demandant leur autorisation pour que l'association nous transmette leurs identifiants complets et leurs coordonnées postales et téléphoniques. Comme pour la source « Assurance Maladie », nous avons contacté ces personnes afin de leur demander quel médecin hospitalier et quel hôpital avaient pris en charge leur maladie.

#### 3.3.4. Les cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (numérateur)

Au sein de cette population d'étude, nous avons déterminé le nombre de cas prévalents de SGS primitif.

Un cas prévalent a été défini par les 3 critères suivants :

- 1) Diagnostic de SGS primitif remplissant les critères de classification américano-européens de 2002 (CAE 2002) (Vitali, et al. 2002) (Tableau 2)
- 2) Résidence en Seine-Saint-Denis à un moment quelconque de l'année 2007
- 3) Age de 15 ans et plus au moment de l'étude.

Dès les premiers stades de l'étude, nous avons constaté que les tests objectifs salivaires ou ophtalmiques n'étaient pas réalisés systématiquement dans la pratique clinique quotidienne dans tous les centres. Dans ce contexte, nous avons définis des critères « américano-européens de 2002 élargis » [CAE 2002-e] se caractérisant par : au moins un critère fonctionnel sans test objectif (salivaire ou ophtalmique), présence d'auto-anticorps et biopsie positive.

**Tableau 2. Critères de classification américano-européens de 2002 pour le syndrome de Gougerot-Sjögren**

Critères	Description
<i>Critères fonctionnels</i>	
Critère n°1	Symptômes fonctionnels de sécheresse oculaire
Critère n°2	Symptômes fonctionnels de sécheresse buccale
<i>Critères objectifs</i>	
Critère n°3	Signes objectifs d'atteinte oculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Test de Schirmer à 5 minutes sans anesthésie &lt; 5 mm OU</li> <li>– Score de Van Bijsterveld après coloration au Vert de Lissamine &gt; 4/9</li> </ul>
Critère n°4	Signes objectifs d'atteinte salivaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Flux salivaire (&lt; 1,5 ml en 15 minutes) OU</li> <li>– Sialographie parotidienne OU</li> <li>– Scintigraphie salivaire</li> </ul>
Critère n°5	Présence d'auto-anticorps anti SSA et/ou anti SSB
Critère n°6	Présence d'au moins un nodule de plus de 50 éléments/4 mm <sup>2</sup> sur la biopsie de glandes salivaires accessoires (grade 3 ou 4 de Chisholm)

Un sujet doit remplir au moins 4 critères incluant obligatoirement le critère 5 ET/OU le critère 6, ou au moins 3 critères objectifs (3, 4, 5, 6), et dans les deux cas remplir tous les critères d'exclusion suivants: irradiation cervicale ou céphalique, hépatite C chronique, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, antécédent de lymphome, sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte et médicaments anticholinergiques

### 3.3.5. Identification des signalements dupliqués (« doublons »)

Etant donné les caractéristiques de ce type d'étude, un recoupement des cas signalés par les différentes sources d'information est attendu. Pour ces signalements dupliqués (ou « doublons »), il peut s'agir de doublons inter-sources ou alors, pour les sources « Hôpitaux » et « Médecins libéraux », de doublons intra-source. Il est ainsi capital de repérer les doublons de manière fiable, d'une part afin de déterminer le nombre d'individus distincts recensés par l'ensemble des sources d'information employées, mais aussi parce que le nombre et la répartition de tels doublons inter-sources sont à la base de l'analyse de capture-recapture. Nous avons considéré comme cas dupliqués tous les sujets pour lesquels il y avait une concordance complète des deux premières lettres du nom, des premières lettres du prénom, du mois et de l'année de naissance, du sexe, et du code postal du lieu de résidence.

### 3.3.6. Vérification des diagnostics de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

La vérification des diagnostics de SGS primitif constitue une étape cruciale à l'obtention de résultats valides. Cette étape a plusieurs finalités. D'une part, il s'agit de s'assurer qu'un cas signalé a réellement été diagnostiqué comme SGS primitif. Cette étape sert aussi à vérifier que ce diagnostic satisfait les CAE 2002 ou les CAE 2002-e, et que, comme cela est exigé par ces critères, il n'y ait pas d'autre connectivité associée tels qu'une polyarthrite rhumatoïde (Arnett et al. 1988), un lupus systémique (Tan et al. 1982) ou une sclérodémie systémique (LeRoy & Medsger 2001; Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980). De manière accessoire, cette vérification a permis de décrire les principales caractéristiques (démographiques, cliniques et biologiques) du SGS primitif à partir d'un échantillon représentatif d'une population (à la différence des séries hospitalières de patients qui comportent de possibles biais de sélection).

Pour tous les cas signalés comme ayant potentiellement un SGS primitif, nous avons vérifié les principaux éléments médicaux par l'étude du dossier médical à l'aide d'une fiche de recueil standardisée. L'étude des dossiers a été assurée par une seule personne (Carla MALDINI) afin d'assurer que le recueil des informations ait été fait de manière homogène.

Pour chaque cas signalés, la méthode de consultation des dossiers médicaux permettant d'extraire les informations nécessaires a été faite comme suit :

- pour tous les cas signalés par la source « Hôpital », le dossier médical a été directement localisé dans le service hospitalier ayant signalé ce cas ;
- pour tous les cas signalés par les sources « Assurance-Maladie » ou « Association de patients », nous avons contacté directement les sujets (ayant préalablement donné leur accord pour être contactés) en leur demandant de nous indiquer le nom du médecin hospitalier et le nom de l'hôpital par qui et où ils étaient suivis ; le dossier médical a été ensuite localisé en prenant contact avec ces médecins hospitaliers ;
- pour tous les cas signalés par les sources « Médecins libéraux » et « Laboratoires d'analyses médicales privés », le dossier médical a été localisé en prenant contact

avec soit le médecin hospitalier traitant (signalé dans le questionnaire renvoyé par le médecin libéral) ou le médecin prescripteur de l'analyse sanguine ayant révélé la présence d'un anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB.

Dans tous les cas, l'étude du dossier médical d'un cas signalé n'a été fait qu'avec l'accord du médecin hospitalier référent de cette personne.

### 3.3.7. Analyse statistique

#### 3.3.7.1. *Estimation de la prévalence*

La prévalence a été estimée en rapportant le nombre de cas prévalents de SGS primitif (numérateur) à la population adulte ( $\geq 15$  ans) de la Seine-Saint-Denis (dénominateur) selon les chiffres de l'INSEE. Pour rendre comparables nos estimations avec des estimations provenant d'autres pays, toutes les estimations ont été standardisées pour l'âge et le sexe en utilisant la méthode directe en prenant comme référence la population mondiale (Ahmad et al. 2001). De plus, nous avons établi des estimations de la prévalence du SGS en sous-groupes selon origine ethnique (européenne versus autre origine).

#### 3.3.7.2. *Estimation de l'exhaustivité de l'identification des cas*

Nous avons utilisé la technique de capture-recapture pour estimer l'exhaustivité de l'estimation de la prévalence de notre étude.

Les « cas communs » ont été définis par une concordance des deux premières lettres du nom, de la première lettre du prénom, du sexe, du mois et de l'année de naissance, et du code postal du lieu de résidence. Pour estimer le nombre de « cas manquants », et ainsi l'estimation du nombre de cas total, nous avons utilisé des modèles de régression log-linéaires. Les modèles log-linéaires permettent de calculer des estimations prenant en compte les phénomènes de dépendance entre les sources (interactions) ainsi que les phénomènes d'hétérogénéité de la capture. Tels qu'ils ont été développés dans la section 1.2.4.3, des modèles avec des interactions de premier ordre (des interactions entre deux sources), de deuxième ordre (des interactions entre trois sources) et de troisième ordre (des interactions entre 4 sources) avec les différentes combinaisons de termes d'interaction ont été calculés ; nous avons aussi calculé un modèle sans interactions entre les 5 sources (modèle indépendant ou non-saturé). Le modèle le plus performant a

été sélectionné en utilisant le meilleur compromis entre l'adéquation aux données et la parcimonie du modèle. Ainsi, le modèle qui contenait le plus petit nombre de termes d'interaction et la valeur la plus faible du critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) (Hook & Regal 1999) a été retenu.

### **3.4. Résultats**

#### **3.4.1. Participation et signalement des cinq sources**

Les six centres hospitaliers de la Seine Saint Denis et les quatre centres franciliens (dont 15 services) ont été contactés et ont participé à cette étude. Cette source « Hôpitaux » a signalé 1 023 cas dont 29 cas étaient des doublons intra-source. Parmi les 1 309 médecins libéraux (ML) exerçant en Seine Saint Denis contactés (dont 1 209 généralistes, 93 ophtalmologues et 37 rhumatologues), 466 ont répondu au moins une fois à l'un des deux courriers postaux envoyés entre décembre 2008 et février 2009 (taux de réponse accumulé de 34,8 %). Au total, ils ont signalé 159 possibles cas dont quatre doublons intra-source. Les deux laboratoires privés (LP) contactés ont signalé 324 cas dont cinq doublons intra-source. La requête de la base de données de l'Assurance maladie (AM) a identifié 106 cas et l'Association de patients (AFGS) 23 cas.

Parmi ces 1 597 cas signalés, 283 n'ont pas pu être identifiés en détail (quatre signalés par la source « Hôpitaux », 48 par la source « ML », 155 par la source « LP », 69 par la source « AM » et sept par la source « AFGS »), car l'information communiquée pour ces cas était insuffisante ; en conséquence ces cas ont été exclus de l'analyse du fait de l'impossibilité de confirmer qu'ils remplissaient les critères d'inclusion de l'étude. Parmi les 1 314 cas restants, 147 ont été signalés par au moins deux sources.

Nous avons réalisé une première étude des 1 167 possibles cas à partir de l'information clinique et démographique. Dans une seconde étape, nous avons examiné intégralement le dossier hospitalier de 474 patients. Parmi ceux-ci, 298 patients ne remplissaient ni les CAE 2002 ni les CAE 2002-e, et 43 patients ne remplissaient pas les autres critères d'inclusion de cette étude (26 n'habitant pas en Seine Saint Denis, 10 étant diagnostiqués après 2007, deux étant décédés avant 2007 et cinq dont nous n'avons obtenu aucune information à partir de l'année 2007).

### 3.4.2. Prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif en Seine Saint Denis

Au total, 133 sujets remplissaient les CAE 2002 et 203 le CAE 2002-e. La prévalence du SGS primitif remplissant les CAE 2002 en 2007 était de 1,02 pour 10 000 adultes (IC à 95 % : 0,85–1,22) et celle du SGS remplissant les CAE 2002-e de 1,52 pour 10 000 adultes (IC à 95 % : 1,30–1,76).

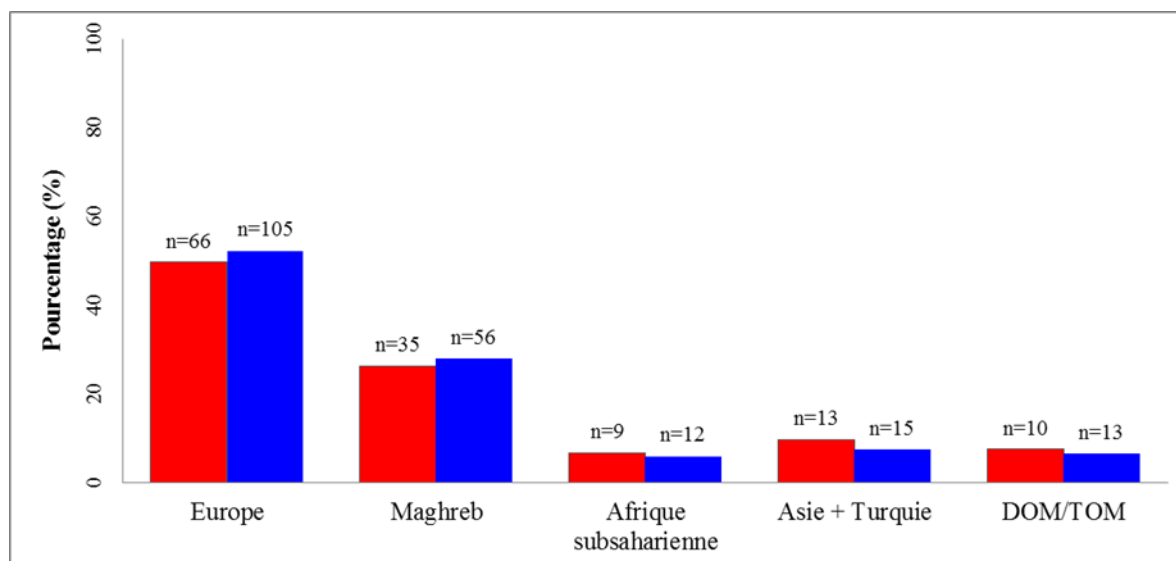
Les analyses en sous-groupes selon l'origine ethnique ont trouvé une prévalence plus élevée pour les patients d'origine non-européenne que pour ceux d'origine européenne, que ce soit pour ceux remplissant les CAE 2002 (1,64 [IC à 95 % : 1,27–2,11] vs 0,71 [IC à 95 % : 0,54–0,92]) ou pour ceux remplissant les CAE 2002-e (2,31 [IC à 95 % : 1,85–2,84] vs 1,10 [IC à 95 % : 0,88–1,36]).

### 3.4.3. Comparaisons des cas prévalents selon l'origine ethnique

Parmi les 103 cas prévalents remplissant les CAE 2002, 49,6 % étaient d'origine européenne (42,1 % d'origine française et 7,5 % d'un autre pays européen) et 51,4 % d'origine non-européenne. Parmi les 203 cas prévalents remplissant les CAE 2002-e, nous n'avons obtenu l'origine ethnique que pour 201 (99 %) cas. Parmi eux, 52,3 % étaient d'origine européenne (42,8 % d'origine française et 9,5 % d'un autre pays européen) et 47,7 % d'origine non-européenne. La Figure 8 montre la répartition détaillée des cas prévalents selon l'origine ethnique.

Comparativement aux cas d'origine européenne, les sujets d'origine non-européenne étaient significativement plus jeunes ( $P < 0,0001$ ), avaient plus fréquemment une hypergammaglobulinémie polyclonale ( $P < 0,0001$ ) et des anticorps SSA / SSB positifs ( $P = 0,0005$ ), tant pour les cas remplissant les CAE 2002 que pour les cas remplissant les CAE 2002-e. De plus, les sujets d'origine non-européenne remplissaient les CAE 2002-e avaient plus d'atteintes articulaires ( $P = 0,02$ ) et plus de leucopénies ( $P = 0,03$ ).

**Figure 8. Distribution des cas prévalents de Gougerot-Sjögren selon l'origine ethnique**



*Les colonnes rouges de cet histogramme représentent les 133 cas qui remplissent les critères américano-européens de 2002 et les colonnes bleues représentent les 201 cas qui remplissent les critères américano-européens de 2002 «élargis» pour qui l'origine ethnique a pu être déterminée.*

#### 3.4.4. Exhaustivité de l'étude (analyse de capture-recapture)

Le Tableau 3 montre la contribution de chacune des cinq sources à l'identification des cas prévalents selon les deux critères de classification (CAE 2002 et CAE 2002-e). Dans ce même tableau nous pouvons observer la distribution des cas prévalents selon le nombre de sources de signalement. La source « Hôpitaux » a identifié 115 des 133 (86,5 %) cas et 172 des 203 (84,7 %) cas selon les CAE 2002 et CAE 2002-e respectivement, et environ deux tiers des cas ont été uniquement signalés pour cette source.

**Tableau 3. Répartition du nombre de cas prévalents de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif selon le type de sources de signalement**

Source	Nombre de cas signalés par chaque source (%)		Nombre de cas signalés uniquement par une source (%*)		Nbre. de sources	Nombre de « doublons » signalés selon le nombre de sources (%)	
	CAE 2002	CAE 2002-e	CAE 2002	CAE 2002-e		CAE 2002	CAE 2002-e
Hôpitaux	115 (86,5)	172 (84,7)	69 (60,0)	111 (64,5)	1	81 (60,9)	135 (66,5)
Médecin libéraux	25 (18,8)	42 (20,7)	6 (24,0)	14 (33,3)	2	41 (30,8)	54 (26,6)
Lab. privés	31 (23,3)	40 (19,7)	3 (9,7)	6 (15,0)	3	9 (6,8)	12 (5,9)
Assurance maladie	19 (14,3)	22 (10,8)	2 (10,5)	3 (13,6)	4	2 (1,5)	2 (1,0)
AFGS	8 (6,0)	11 (5,4)	1 (12,5)	1 (9,1)	5	0	0

\*Pourcentage obtenue en divisant le nombre de cas signalés uniquement pour une source et le nombre de cas signalés pour chaque source.

AFGS : Association Française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs, CAE 2002 : critères américano-européens de 2002, CAE 2002-e : critères américano-européens de 2002 « élargis ».

Le nombre de modèles log-linéaires possibles en utilisant cinq sources est estimé à 6 893 modèles. Les 10 modèles avec la meilleure qualité d'ajustement (selon l'AIC et le BIC) sont présentés dans les Tableaux 4 (pour les cas remplissant les CAE 2002) et 5 (pour les cas remplissant les CAE 2002-e). Parmi ces modèles, le modèle avec un terme d'interaction entre les sources « Hôpitaux » et « Médecins libéraux » et un deuxième terme d'interaction entre les sources « Médecins libéraux » et « Assurance maladie » a été choisi comme étant celui qui présenté le meilleur compromis entre le nombre de termes d'interaction, l'AIC et le BIC. En se basant sur ce modèle, il a été estimé que le nombre de cas manquants était de 14,9 selon les CAE 2002, et de 30,7 selon les CAE 2002-e. En conséquence, l'exhaustivité de l'identification des cas a été estimée à 89,9 % (IC à 95 % : 81,9–99,7) pour les CAE 2002 et 86,9 % (IC à 95 % : 79,0–96,5) pour les CAE 2002-e.



**Tableau 4. Nombres de cas manqués par les cinq sources d'information et nombres total de cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (remplissant les critères américano-européens de 2002) estimés par l'analyse de capture-recapture en utilisant des modèles log-linéaires \*/\*\***

Modèles log-linéaires	Cas observés	ddl	G <sup>2</sup>	ET	P	AIC	BIC	Cas manquants	Cas estimés (IC 95%)
HOP, ML, AFGS, LP, AM	133	25	26,2	8,1	0,397	94,37	111,71	23	156 (140–172)
HOP*ML	133	24	20,1	6,4	0,692	90,26	110,49	13	146 (133–158)
ML*AM	133	24	17,4	9,1	0,832	87,55	107,78	26	159 (141–177)
<b>HOP*ML, ML*AM</b>	<b>133</b>	<b>23</b>	<b>12,2</b>	<b>7,4</b>	<b>0,968</b>	<b>84,35</b>	<b>107,47</b>	<b>15</b>	<b>148 (133–162)</b>
HOP*LP, ML*AM	133	23	13,4	15,3	0,942	85,59	108,71	40	173 (143–203)
ML*AM, AFGS*LP	133	23	13,8	8,8	0,933	85,97	109,09	25	158 (141–175)
HOP*ML, AFGS*LP	133	23	16,1	6,2	0,850	88,30	111,42	12	145 (133–157)
HOP*ML, ML*AM, AFGS*LP	133	22	8,3	7	0,996	82,45	108,47	14	147 (133–161)
HOP*LP, ML*AM, AFGS*LP	133	22	10,2	14,5	0,985	84,32	110,34	38	171 (142–199)
HOP*ML, HOP*LP, ML*AM	133	22	10,8	12,7	0,977	85,01	111,02	22	155 (130–180)

\*Les 10 modèles le plus adéquats ont été choisis selon le nombre d'interactions, le critère d'information d'Akaike et le critère d'information bayésien.

\*\*En caractères gras le modèle avec la meilleure qualité d'ajustement.

AFGS : Association Française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs, AIC : critère d'information d'Akaike, AM : Assurance maladie, BIC : critère d'information bayésien, ddl : degré de liberté, ET : erreur type, G<sup>2</sup> : déviance, HOP : hôpitaux, IC 95% : intervalle de confiance à 95 %, ML : médecins libéraux, LP : laboratoires privés.

**Tableau 5. Nombres de cas manqués par les cinq sources d'information et nombres total de cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (remplissant les critères américano-européens de 2002 élargis) estimés par l'analyse de capture-recapture en utilisant des modèles log-linéaires \*/\*\***

Modèles log-linéaires	Cas observés	ddl	G <sup>2</sup>	ET	P	AIC	BIC	Cas manquants	Cas estimés (IC 95%)
HOP*ML	203	24	22,7	10,5	0,536	98,38	121,58	27	230 (210–251)
ML*AM	203	24	22,8	14,4	0,530	98,50	121,69	54	257 (229–285)
<b>HOP*ML, ML*AM</b>	<b>203</b>	<b>23</b>	<b>15,7</b>	<b>11,9</b>	<b>0,968</b>	<b>93,37</b>	<b>119,87</b>	<b>31</b>	<b>234 (210–257)</b>
HOP*ML, AFGS*LP	203	23	18,4	10,1	0,736	96,06	122,56	26	229 (209–249)
ML*AM, AFGS*LP	203	23	19,0	14,1	0,701	96,67	123,18	52	255 (228–283)
HOP*LP, ML*AM	203	23	19,3	21,8	0,682	96,99	123,49	73	276 (234–319)
ML*AFGS, ML*AM	203	23	20,1	15,1	0,636	97,76	124,26	56	259 (230–289)
HOP* ML, ML*AM, AFGS*LP	203	22	11,4	11,4	0,968	91,11	120,93	29	232 (210–255)
HOP*ML, ML*AFGS, ML*AM	203	22	13,5	12,5	0,919	93,14	122,96	32	235 (211–260)
HOP*ML, ML*AFGS, ML*AM, AFGS*LP	203	21	9,3	12,0	0,987	90,91	124,05	31	234 (210–257)

\*Les 10 modèles le plus adéquats ont été choisis selon le nombre d'interactions, le critère d'information d'Akaike et le critère d'information bayésien.

\*\*En caractères gras le modèle avec la meilleure qualité d'ajustement.

AFGS : Association Française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs, AIC : critère d'information d'Akaike, AM: Assurance maladie, BIC : critère d'information bayésien, ddl : degré de liberté, ET : erreur type, G<sup>2</sup> : déviance, HOP : hôpitaux, IC 95% : intervalle de confiance à 95 %, ML : médecins libéraux, LP : laboratoires privés.

### 3.5. Discussion

Cette étude transversale utilisant plusieurs sources de signalements nous a permis d'estimer la prévalence du SGS primitif dans une population multiethnique française. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que, dans cette population de Seine Saint Denis, le SGS primitif était plus fréquent chez les sujets non-européens, et que l'origine ethnique pourrait être associée à des phénotypes cliniques et biologiques distincts. La fréquence accrue de l'hypergammaglobulinémie polyclonale et des anticorps anti-SSA et / ou anti-SSB chez les sujets non-européens suggère un possible profil immunologique d'activation polyclonale des lymphocytes B et en conséquence pourrait expliquer une évolution et un pronostic plus graves, comme cela a été évoqué par certains auteurs (Brito-Zeron et al. 2014).

Nous pensons que notre étude apporte plusieurs éléments nouveaux permettant d'étendre les connaissances sur l'épidémiologie du SGS primitif. Notre estimation de prévalence du SGS primitif, de 10 et 15 cas pour 100 000 habitants, est la plus basse publiée. Cela contraste avec la notion établie dans la littérature que le SGS soit une des maladies auto-immunes systémiques les plus fréquentes (Jacobsson et al. 1989; Thomas, et al. 1998). En prenant uniquement des études populationnelles, la prévalence du SGS primitif a été estimée entre 10 et 3 300 cas pour 100 000 habitants (Tableau 6). Ces variations majeures dans les estimations rapportées de la fréquence du SGS primitif soulèvent plusieurs questions. Outre les possibles différences génétiques ou environnementales, les différences méthodologiques peuvent avoir un poids très important dans les estimations de fréquences (cf. chapitre 2.1).

En effet, on observe que les enquêtes d'échantillonnage produisent des estimations 10 à 20 fois plus élevées que les enquêtes de recensement (Tableau 6). Le choix du type d'étude semble donc impacter fortement les estimations. Une explication possible tient au critère étudié. Les enquêtes de recensement font « un inventaire » des cas diagnostiqués au sein d'une population entière. Les enquêtes d'échantillonnage réalisent un dépistage, composé généralement de plusieurs étapes censées d'identifier des sujets préalablement diagnostiqués de la maladie mais aussi les cas précédemment non diagnostiqués, dans un échantillon de la population sélectionnée *a priori* au hasard. Ainsi nous pouvons supposer que les enquêtes d'échantillonnage montrent des fréquences

plus élevées car elles identifient des nouveaux cas ; cela pourrait indiquer qu'une proportion non négligeable des sujets avec un SGS primitif n'est pas diagnostiquée.

Les études d'échantillonnage souffrent de plusieurs limites, notamment d'erreurs d'échantillonnage et de biais de réponse, ce qui peut entraîner des estimations imprécises, alors que les enquêtes de recensement sont exposées particulièrement aux problèmes de sous-déclaration des cas connus. Une approche utilisant plusieurs sources de signalements est une façon de limiter le problème de sous-déclaration.

En comparant les mêmes études, nous pouvons constater que les critères de classification utilisés conduisent aussi à des estimations très différentes. Pour les études qui ont utilisé les critères américano-européens de 2002, les estimations de prévalences varient entre 10 et 210 pour 100 000 habitants. Il est important de noter que si nous considérons seulement les études de recensement, ces estimations varient entre 10 à 86 cas pour 100 000 habitants. Pour les études qui ont utilisé d'autres critères (Fox et al. 1986; Manthorpe et al. 1986; Vitali et al. 1993), les estimations de prévalence varient entre 330 et 1800 cas pour 100 000 habitants. Seule l'étude de recensement de Miyasaka (Miyasaka 1995) a utilisé les critères japonais (Homma et al. 1986), trouvant une prévalence de 20 pour 100 000 habitants.

**Tableau 6. Etudes populationnelles de prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif selon le type d'étude, les critères de classification utilisés et la région géographique**

<b>Auteur et année de publication</b>	<b>Pays</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Critères de classification</b>	<b>Taille de population</b>	<b>Cas de SGS</b>	<b>Prévalence (pour 100 000)</b>
<b>Selon le type d'étude</b>						
<i>Recensement</i>						
Miyasaka 1995	Japon	Recensement	Japonais	~120 000 000	~17 000	20
Alamanos 2006	Grèce	Recensement	CAE 2002	~500 000	422	86
Goransson 2011	Norvège	Recensement	CAE 2002	852 342	424	50
Notre étude	France	Recensement	CAE 2002	1 172 482	133	10
#Notre étude	France	Recensement	CAE 2002-e	1 172 482	203	15
<i>Échantillonnage</i>						
Zhang 1995	Chine	Échantillonnage	San Diego modifiés	2 066	7	330
#Zhang 1995	Chine	Échantillonnage	Copenhague		16	770
Thomas 1998	Angleterre	Échantillonnage	Spécifique à l'étude	341	13	1 800/3 300
Tomsic 1999	Slovénie	Échantillonnage	Européens	332	2	600
Trontzas 2005	Grèce	Échantillonnage	CAE 2002	8 740	13	150
Birlik 2009	Turquie	Échantillonnage	CAE 2002	2 835	6	210
# Birlik 2009	Turquie	Échantillonnage	Européens	2 835	10	350
<b>Selon les critères de classification</b>						
<i>Critères Américains-Européens 2002</i>						
Alamanos 2006	Grèce	Recensement	CAE 2002	~500 000	422	86
Goransson 2011	Norvège	Recensement	CAE 2002	852 342	424	50
Notre étude	France	Recensement	CAE 2002	1 172 482	133	10
#Notre étude	France	Recensement	CAE 2002-e	1 172 482	203	15

Trontzas 2005	Grèce	Échantillonnage	CAE 2002	8 740	13	150
Birlik 2009	Turquie	Échantillonnage	CAE 2002	2 835	6	210
<i>Critères Européens</i>						
Tomsic 1999	Slovénie	Échantillonnage	Européens	332	2	600
# Birlik 2009	Turquie	Échantillonnage	Européens	2 835	10	350
Autres critères						
Miyasaka 1995	Japon	Recensement	Japonais	~120 000 000	~17 000	20
Zhang 1995	Chine	Échantillonnage	San Diego modifiés	2 066	7	330
#Zhang 1995	Chine	Échantillonnage	Copenhague	2 066	16	770
Thomas 1998	Angleterre	Échantillonnage	Spécifique à l'étude	341	13	1 800/3 300

### Selon la région géographique

#### *Europe*

Thomas 1998	Angleterre	Échantillonnage	Spécifique à l'étude	341	13	1 800/3 300
Trontzas 2005	Grèce	Échantillonnage	CAE 2002	8 740	13	150
Alamanos 2006	Grèce	Recensement	CAE 2002	~500 000	422	86
Notre étude	France	Recensement	CAE 2002	1 172 482	133	10
#Notre étude	France	Recensement	CAE 2002-e	1 172 482	203	15
Goransson 2011	Norvège	Recensement	CAE 2002	852 342	424	5
Tomsic 1999	Slovénie	Échantillonnage	Européens	332	2	600

#### *Asie*

Miyasaka 1995	Japon	Recensement	Japonais	~120 000 000	~17 000	20
Zhang 1995	Chine	Échantillonnage	San Diego modifiés	2 066	7	330
#Zhang 1995	Chine	Échantillonnage	Copenhague	2 066	16	770
Birlik 2009	Turquie	Échantillonnage	CAE 2002	2 835	6	210
# Birlik 2009	Turquie	Échantillonnage	Européens	2 835	10	350

\*Les références pour les critères de classification utilisés sont les suivantes: San Diego modifié (Fox, et al. 1986), Copenhague (Manthorpe, et al. 1986), Européens (Vitali, et al. 1993), CAE 2002 (critères américano-européens 2002) (Vitali, et al. 2002), Japonais (Homma, et al. 1986)

### **3.6. Conclusion**

Nos résultats, appuyés par les données des enquêtes de recensement précédemment publiées, confirment que le SGS primitif est une maladie rare dont la prévalence se situe entre 10 à 86 cas pour 100 000 habitants. Ces estimations doivent être distinguées de celles obtenues par les enquêtes d'échantillonnage qui incluent, dans une plus ou moins large mesure, des cas probablement asymptomatiques ce qui peut aboutir à une fausse estimation du poids du SGS primitif en termes de santé publique. Nos données sur l'existence de phénotypes distincts selon l'origine ethnique avec de possibles implications pronostiques soutiennent et encouragent la nécessité d'études dans différentes sous-population ethniques.

### **3.7. Implications**

Nous pensons que notre travail souligne la nécessité accrue d'études épidémiologiques descriptives, non seulement pour mieux cibler les efforts en termes de santé publique, mais aussi pour mieux comprendre les maladies.

Cette étude souligne plusieurs problématiques concernant les études de fréquence des maladies, et particulièrement le problème des sources de variabilité. Quelques mois après la publication de notre étude, une méta-analyse sur la prévalence du SGS primitif a été publiée. Qin et al. (Qin, et al. 2015) confortent notre hypothèse sur l'importance du choix méthodologique lors de la conception des études de fréquences. Dans ce même sens, Cornec et Chiche (Cornec & Chiche 2015) soulignent « la robustesse » de notre étude, en mettant l'accent sur notre approche à sources multiples associée à la méthode de capture-recapture. Ils en concluent que « d'autres études épidémiologiques « robustes » s'imposent pour confirmer définitivement les résultats préliminaires » de notre étude.

Cette étude s'inscrit dans une ligne de recherche qui a comme objectifs, depuis plusieurs années, non seulement d'estimer la fréquence et décrire les caractéristiques des maladies systémiques (Le Guern et al. 2004; Mahr et al. 2008; Mahr et al. 2004), mais comprendre aussi l'impact des différentes méthodologies sur l'exploration, l'observation et l'analyse des phénomènes de santé, et surtout la meilleure façon d'obtenir des données qui reflètent au mieux la réalité.

### **3.8. Article**

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454-463.



MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.



MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

## 4 EXPLORATION DE LA VARIABILITE DE LA PREVALENCE DE LA MALADIE DE BEHÇET: UNE APPROCHE META-ANALYTIQUE

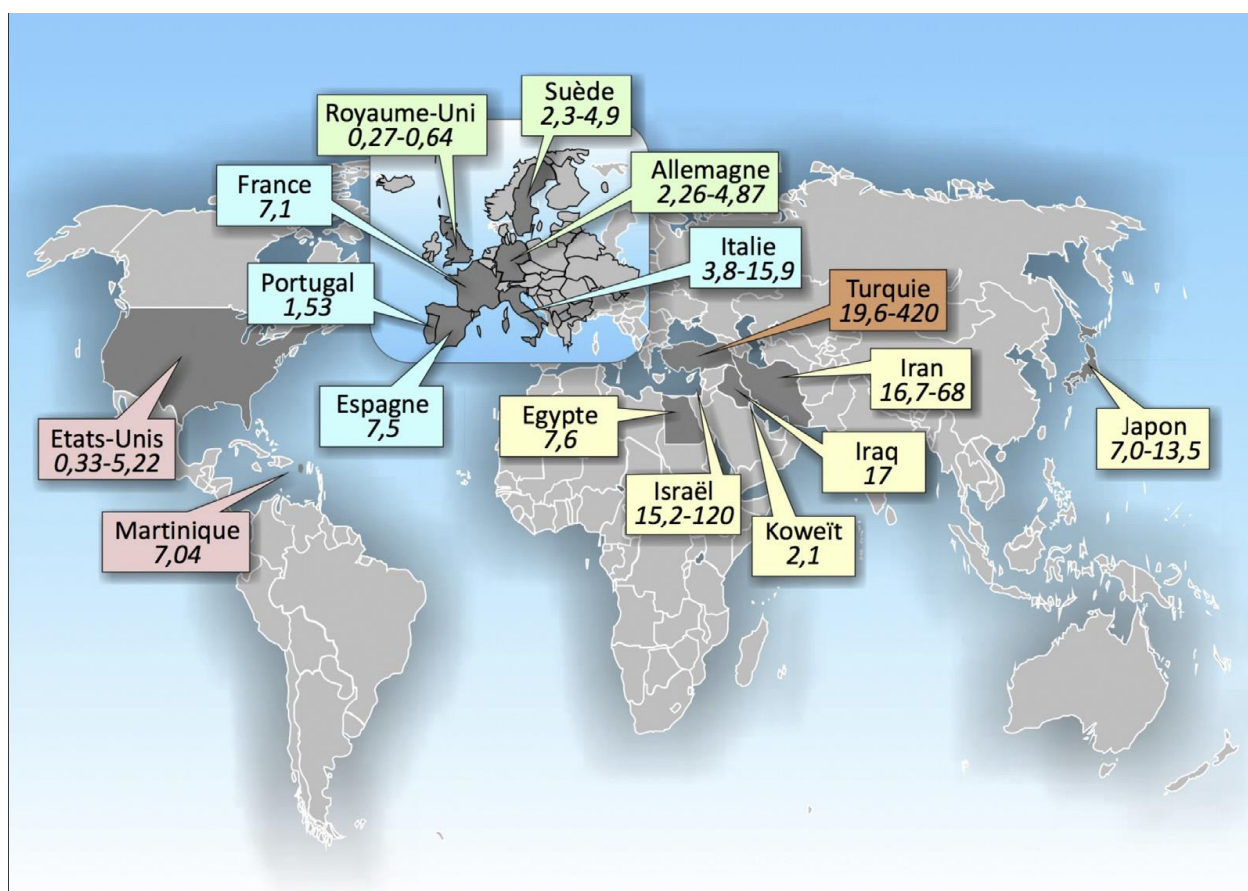
### 4.1. Contexte

La maladie de Behçet (MB) est une maladie complexe d'étiologie inconnue considérée actuellement comme une maladie auto-immune/auto-inflammatoire (McGonagle & McDermott 2006). Ce profil dysimmunitaire mixte, avec des anomalies des composantes du système immunitaire inné et adaptatif, confère à cette maladie des caractéristiques très particulières. La MB a aussi été classée parmi les vascularites pouvant atteindre des vaisseaux de taille variable selon les critères de Chapel Hill révisés en 2012 (Jennette et al. 2013). Cette vascularite systémique récurrente d'évolution chronique peut atteindre potentiellement tous les organes mais les manifestations muco-cutanées, articulaires et ophtalmologiques sont les plus fréquentes.

En l'absence d'un test diagnostique unique de MB de référence (ou « *gold standard* »), différents critères de classification ont été développés (Behçet's Disease Research Committee of Japan 1974; Cheng & Zhang 1980; Davatchi et al. 1993; Dilsen et al. 1986; International Study Group for Behcet's Disease 1990; International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease 2014; Mason & Barnes 1969; Mizushima 1988; O'Duffy 1974; O'Duffy & Goldstein 1976). Parmi ceux-ci, les critères du groupe international de l'étude de la maladie de Behçet de 1990 (ISG) sont le plus souvent utilisés dans les études épidémiologiques et les essais cliniques.

La MB a aussi été appelée « *Silk Road Disease* » (« maladie de la route de la soie »), selon l'hypothèse d'une distribution géographique spécifique de la maladie, reflet d'une prédisposition génétique répandue par les tribus nomades ou les commerçants lors de leurs voyages entre le Proche-Orient et l'Extrême-Orient (Verity et al. 1999). Les études épidémiologiques suggèrent une importante variabilité géographique de la prévalence de la MB (Figure 9) (Mahr & Maldini 2014). L'étendue de ces variations n'a pas encore été pleinement évaluée, et il n'est pas établi si ces variations constituent un phénomène uniquement géographique ou si d'autres facteurs sont associés.

**Figure 9. Estimations de la prévalence de la maladie de Behçet dans le monde**



*Les chiffres représentent des estimations de prévalence pour 100 000 habitants. (D'après Mahr & Maldini 2014).*

## 4.2. Objectifs

L'objectif de ce deuxième travail était d'explorer les sources de variabilité de la prévalence de la MB en utilisant une approche méta-analytique.

## 4.3. Méthodes

### 4.3.1. Revue systématique de la littérature

Nous avons mené une recherche bibliographique sur deux bases de données en sciences biomédicales et en santé (MEDLINE et EMBASE) en utilisant les termes MeSH: « syndrome de Behçet » et « incidence » ou « prévalence ». La principale recherche a été effectuée en mars 2015 et une mise à jour a été faite en juin 2016, sans restriction de langue ou date de publication. Par ailleurs, nous avons également consulté d'autres sources bibliographiques telles que des articles de revue, des comptes rendus de

conférences et les résumés des communications et posters présentés dans des congrès spécialisés.

Pour améliorer la qualité de nos résultats et pour tenir compte de possibles biais de publication, nous avons aussi inclus des publications qui n'ont pas été soumis à un comité de relecture externe (« littérature grise ») (Cook et al. 1993; Hopewell et al. 2007; McAuley et al. 2000).

#### 4.3.2. Evaluation des publications sélectionnées et critères d'éligibilité pour la méta-analyse

##### *4.3.2.1. Critères d'éligibilité*

Un même chercheur (Carla MALDINI) a examiné les titres et les résumés des publications identifiées et a analysé les publications potentiellement éligibles. En cas de doute, le texte complet de la publication en question était évalué.

Seules les études populationnelles pouvaient être incluses dans la méta-analyse. Les études devaient rapporter une estimation de la prévalence de la MB, sur une population (ou un échantillon d'une population) considérée comme représentative de la population générale. Uniquement les données portant sur des populations d'adultes ont été incluses dans les analyses. Nous avons exclu les publications qui fournissaient juste des estimations de la prévalence sans donner le nombre de cas prévalents de MB qui avait permis de calculer l'estimation de la prévalence. En effet, nous avons jugé que ces estimations n'étaient vraisemblablement pas fondées sur des enquêtes rigoureuses et possiblement le fruit d'approximations grossières.

##### *4.3.2.2. Evaluation des publications sélectionnées*

Chaque publication qui remplissait les critères d'éligibilité a été analysée par deux chercheurs (Katie DRUCE et Carla MALDINI) de manière indépendante. L'extraction des données suivantes a été réalisée aussi en double et indépendamment : les informations qui permettaient d'identifier individuellement chaque publication (nom du premier et dernier auteur, et date de publication), le type de publication, la langue de la publication, la région géographique où a été menée l'étude, la période de l'étude, l'âge de la population étudiée, le type d'étude, les critères utilisés pour classer les cas en tant que cas de MB, le nombre de cas prévalents (numérateur), la taille de la population étudiée



(dénominateur), et les estimations de prévalence. Etant donné les caractéristiques particulières des études populationnelles, pour les études comprenant des sous-populations ethniques distinctes, nous avons extrait les données pour l'ensemble de la population vivant dans la même région d'étude.

Pour les études qui ne mentionnaient pas la taille de la population, nous avons contacté les auteurs correspondants. Si cela s'avérait impossible, nous avons calculé la taille de la population en divisant l'estimation de prévalence (brute) par le nombre de cas. Si l'étude fournissait seulement des estimations de prévalence standardisées, cette estimation standardisée a été utilisée. Nous avons classé le type d'étude selon la stratégie de dépistage des cas. Ainsi, nous avons distingué deux types : le recensement et l'échantillonnage. Le type de publication a été classé selon la présence ou l'absence d'évaluation par un comité éditorial. Les données extraites ont été comparées et les désaccords ont été résolus par discussion. En cas de désaccord persistant, l'avis d'un troisième auteur a été demandé.

#### 4.3.2.3. *Evaluation de la qualité et du biais de publication*

Plusieurs outils d'évaluation de la qualité pour les études interventionnelles (GRADE (Guyatt et al. 2011), PRISMA (Liberati et al. 2009)) et pour les études observationnelles (MOOSE (Stroup et al. 2000), STROBE (von Elm et al. 2007)) ont été développés. Cependant pour les études produisant une estimation de la fréquence d'une maladie en population, il n'y a pas de consensus concernant l'application d'un tel outil d'évaluation de la qualité d'une étude (Shamliyan et al. 2012; Zeng et al. 2015). Nous n'avons donc effectué aucune évaluation formelle de la qualité des études.

En ce qui concerne les biais de publication, à la différence des études interventionnelles où les études négatives ont moins de chance d'être publiées, les études de fréquence de maladies ne sont pas sujettes à ce type de biais car leurs résultats ont un intérêt intrinsèque qui est indépendante du résultat trouvé. En outre, pour minimiser cet éventuel biais, nous avons effectué une recherche de la « littérature grise » dans notre revue systématique de la littérature.

#### 4.3.3. Analyse des données et évaluation de la variabilité

Pour chaque étude, nous avons calculé l'estimation de prévalence exprimée comme une proportion (nombre de cas de MB pour 100 000 habitants). Cette proportion a été calculée en divisant le nombre de cas de MB par la taille de la population étudiée.

Pour les études qui présentaient un numérateur (nombre de cas de MB) égal à zéro, nous avons utilisé une correction de continuité en remplaçant le zéro par 0,5 (Wijnands, et al. 2015). Pour calculer les proportions « poolées », nous avons d'abord réalisé une transformation logarithmique des proportions de chaque étude puisque les estimations transformées présentent de meilleures propriétés statistiques (Sutton, et al. 2000). Ces proportions transformées ont été incluses dans la méta-analyse. Etant donné le type de mesure et l'existence d'une variabilité déjà connue, nous avons utilisé un modèle à effet aléatoire basé sur une distribution de Poisson-Normal pour calculer les proportions et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) (Stijnen et al. 2010). Ainsi, chaque étude a été pondérée par l'inverse de la variance et la variance entre les études ( $\tau^2$ ) a été estimée par des estimateurs du maximum de vraisemblance (Sutton, et al. 2000). Les proportions « poolées » et les IC à 95 % ont ensuite été retransformés à l'échelle originale.

L'hétérogénéité statistique entre les études a été quantifiée en utilisant le test statistique d' $I^2$  (Higgins & Thompson 2002) et évaluée comme faible (< 25 %), modérée (50 %) ou élevée (75 %) (Higgins, et al. 2003).

Pour explorer les sources potentielles d'hétérogénéité entre les études, nous avons effectué des analyses en sous-groupes et par méta-régression. Les variables de stratification prédéfinies étaient les suivantes :

- *la région géographique d'étude* (définie par des délimitations géographiques déjà utilisées dans l'étude de la MB (de Menthon et al. 2009)),
- *le type d'étude* (études de recensement et études d'échantillonnage),
- *les critères de classification pour la MB utilisés par chaque étude* (ISG et autres critères),
- *le type de référence* (si la publication avait été évaluée par un comité éditorial ou non),

- *la période de l'étude* (quatre périodes ont été définies avec un nombre approximativement égal d'études dans chaque période).

Lorsque la période d'étude n'était pas rapportée, nous avons utilisé l'année de publication comme équivalent.

Les analyses de méta-régression univariées et multivariées avec des effets mixtes (Bagos & Nikolopoulos 2009) ont été réalisées où la/les covariable(s) était/aient les caractéristiques des études (citées ci-dessus) et la variable dépendante était la taille de l'effet (dans notre cas l'estimation de prévalence).

#### **4.4. Résultats**

##### **4.4.1. Analyse de la revue systématique de la littérature**

Sur les 1 272 publications (sans les doublons) potentiellement éligibles, nous avons examiné 50 publications et nous avons inclus finalement 45 études populationnelles. Parmi les cinq études exclues, trois études ne rapportaient pas le chiffre du numérateur et deux autres rapportaient des données publiées dans une autre étude. Il est à noter que pour une publication qui rapporte des données de prévalence pour deux populations, dont l'une faisant intégralement partie de l'autre, nous avons sélectionné les données de la population la plus petite pour laquelle des informations plus détaillées ont été fournies dans la publication.

##### **4.4.2. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse**

Les 45 études incluses dans la méta-analyse ont été publiées entre 1974 et 2015. Dans six études, la MB était l'une des maladies étudiées parmi d'autres. Les études portaient sur 22 pays et regroupaient six régions géographiques prédéfinies : Asie (cinq études), Moyen-Orient (11 études), Amérique du Nord / Îles des Caraïbes (quatre études), Europe du Nord (neuf études), Europe du Sud (huit études) et Turquie (huit études).

Les critères de classification de la MB utilisés étaient : les critères de classification de l'ISG (International Study Group for Behçet's Disease 1990) pour 26 études, les nouveaux critères internationaux de la maladie de Behçet (International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease 2014) pour une étude, les

critères Japonais 1974 (Behçet's Disease Research Committee of Japan 1974) pour deux études, les critères Japonais modifiés en 1987 (Mizushima 1988) pour une étude, le ABD classification Tree (Davatchi, et al. 1993) pour une étude, la classification internationale des maladies (ICD-9) pour deux études, les critères de O'Duffy (O'Duffy 1974) pour deux études, les critères de O'Duffy & Goldstein 1976 (O'Duffy & Goldstein 1976) pour une étude, différentes combinaisons de stratégies de classifications de cas créées spécifiquement pour l'étude ou non (diagnostic posé par un médecin, critères de Cheng & Zhang) pour sept études et deux études n'ont pas spécifié les critères utilisés pour inclure les cas.

En rapport au type d'étude, 28 études ont utilisé la méthode de recensement et 17 études la méthode d'échantillonnage. Parmi les 28 études de recensement, 20 études ont utilisé une source d'identification des cas et huit études multiples sources d'identification d'un cas dont une utilisait la méthode de capture-recapture. Parmi les 17 études d'échantillonnage, 15 ont utilisé une approche à étapes multiples avec différentes méthodes de dépistage séquentiel pour identifier les cas (questionnaires, entretien personnel ou téléphonique, examen clinique, test spécifique pour la MB, entre autres) de dépistage séquentiel pour identifier les cas.

#### 4.4.3. Estimation des prévalences combinées

Les estimations de prévalence variaient considérablement entre les 45 études allant 0,1 (IC à 95 % : 0–1,0) à 479,8 (IC 95 % : 272,9–843,7) pour 100 000 habitants. L'estimation combinée de la prévalence était de 10,3 (IC à 95 % : 6,1–17,7) pour 100 000 habitants avec, cependant, une l'hétérogénéité très élevée entre les études ( $I^2 = 99,9\%$ ).

#### 4.4.4. Analyse de la variabilité : analyse en sous-groupes et méta-régression

Les analyses en sous-groupes selon la région géographique ont mis en évidence des estimations de prévalence plus élevées pour la Turquie (119,8 [IC à 95 % : 59,8–239,9]) et plus faible pour l'Europe du Nord (2,1 [IC à 95 % : 1,1–4,0]) avec une hétérogénéité élevée entre les études, même entre celles appartenant à la même région géographique ( $I^2 = 60,87\%$  à  $99,9\%$ ). Les études d'échantillonnage montraient des estimations de prévalence plus de 20 fois plus élevées que les études de recensement (82,5 [IC à 95 % : 47,3–143,7] vs 3,6 [IC à 95 % : 2,6–5,1] respectivement). Etant donné la distribution géographique inégale des études d'échantillonnage et de recensement (par

exemple, toutes les études faites en Turquie étaient des études d'échantillonnage), nous avons fait des analyses en prenant les régions géographiques où les deux types d'études avaient été utilisés (le Moyen-Orient et l'Asie). Ainsi, les analyses des neuf études d'échantillonnage menées au Moyen-Orient et en Asie montraient une prévalence 11,6 fois plus élevée que celle des 7 études de recensement menées dans les mêmes régions géographiques (58,1 [IC à 95 % : 2,3–128,3] vs 5,0 [IC à 95 % : 2,7–9,3]).

Les autres variables tels que les critères de classification (critères ISG 11,5 [IC à 95 % : 6,1–21,5] vs « autres critères » 8,8 [IC à 95 % : 3,4–22,6]), la période de l'étude (période « 1974–1993 » 3,7 [IC à 95 % : 1,0–13,9], période « 1994–2003 » 16,9 [IC à 95 % : 5,6–50,7], période « 2004–2010 » 11,5 [IC à 95 % : 5,5–22,3], période « 2011–2015 » 14,7 [IC à 95 % : 5,7–38,2]) ou le type de référence (avec évaluation par un comité éditorial 10,3 [IC à 95 % : 5,4–19,7] vs sans évaluation par un comité éditorial 10,2 [IC à 95 % : 4,0–25,7]) ont montré un impact négligeable sur les estimations de prévalence de la MB. Il est important de noter que l'hétérogénéité entre les études est restée élevée lors de l'analyse en sous-groupes.

Les analyses de méta-régression univariées ont confirmé l'effet statistiquement significatif de la région géographique et du type d'étude sur les estimations de prévalence de la MB ( $P < 0,0001$ ) (Tableau 7). Les analyses multivariées incluant la région géographique et le type d'étude en tant que covariables ont montré qu'en ajustant sur la région géographique, le type d'étude avait un impact statistiquement significatif sur les estimations de prévalence pour les 45 études ( $P = 0,0001$ ) ainsi que pour les études provenant du Moyen-Orient et de l'Asie ( $P = 0,0003$ ). En revanche, lors de l'ajustement sur le type d'étude, l'impact de la région géographique sur les estimations de prévalence de la MB n'était pas statistiquement significatif, que ce soit pour toutes les régions géographiques combinées ( $P = 0,089$ ) ou pour les études menées au Moyen-Orient et en Asie ( $P = 0,240$ ). Ce résultat était indépendant du type d'étude (études d'échantillonnage :  $P = 0,153$  ; études de recensement :  $P = 0,127$ ). Concernant les autres covariables (critères de classification, la période d'étude et le type de référence), nous n'avons pas trouvé d'impact significatif sur les estimations de prévalence de la MB dans les analyses univariées ou multivariées, hormis l'analyse par période d'étude ajustée sur la région géographique qui a montré un impact dans la limite de la significativité ( $P = 0,049$ ).

**Tableau 7. Résultats des analyses par méta-régression univariées et multivariées pour évaluer l'effet des covariables sur l'estimation de la prévalence combinée de la maladie de Behçet sur 45 études populationnelles\***

Covariables	Nbre. d'études	ddl	P**	$\tau^2$
<b>Sans covariable</b>	45	--	--	3,163
<b>Région géographique</b>				
Toutes les études (6 régions)	45	5	<b>&lt;0,0001</b>	1,027
Ajustée sur le type d'étude (6 régions)	45	5	0,089	0,719
Moyen-Orient et Asie (2 régions)	16	1	<b>0,008</b>	1,593
Ajustée sur le type d'étude (2 régions)	16	1	0,240	0,796
Etudes de recensement (5 régions <sup>§</sup> )	28	4	0,127	0,636
Etudes d'échantillonnage (3 areas <sup>§</sup> )	17	2	0,153	0,849
<b>Type d'étude (recensement vs échantillonnage)</b>				
Toutes les études	45	1	<b>&lt;0,0001</b>	0,895
Ajustée sur la région géographique	45	1	<b>0,0001</b>	0,719
Moyen-Orient et Asie	16	1	<b>&lt;0,0001</b>	0,849
Ajustée sur la région géographique	16	1	<b>0,0003</b>	0,796
Moyen-Orient	11	1	<b>0,0003</b>	0,850
<b>Critères de classification (ISG vs autre critères)</b>				
Toutes les études	45	1	0,637	3,154
Ajustée sur la région géographique	45	1	0,833	1,025
Ajustée sur le type d'étude	45	1	0,924	0,894
Ajustée sur la région géographique et le type d'étude	45	1	0,692	0,720
<b>Année de publication (sur 4 périodes calendaires<sup>†</sup>)</b>				
Toutes les études	45	3	0,182	2,873
Ajustée sur la région géographique	45	3	<b>0,049</b>	0,864
Ajustée sur le type d'étude	45	3	0,413	0,834
Ajustée sur la région géographique et le type d'étude	45	3	0,153	0,632
<b>Type de référence (avec évaluation par un comité de lecture vs sans évaluation par un comité de lecture)</b>				
Toutes les études	45	1	0,995	3,162
Ajustée sur la région géographique	45	1	0,509	1,014
Ajustée sur le type d'étude	45	1	0,738	0,891
Ajustée sur la région géographique et le type d'étude	45	1	0,519	0,710

\*Les analyses ont été effectuées pour toutes les études combinées et en sous-groupes

\*\*Signification statistique du coefficient de régression.

<sup>§</sup>Etudes de recensement étaient d'Amérique/Îles des Caraïbes, Asie, Moyen-Orient, Europe du Nord et Europe du Sud; études d'échantillonnage étaient d'Asie, Moyen-Orient et Turquie.<sup>†</sup>Les 4 périodes calendaires sont : 1974–1993, 1994–2003, 2004–2010, 2011–2014.

ddl: degré de liberté, ISG: les critères du groupe international de l'étude de la maladie de Behçet,

 $\tau^2$ : estimateur de la variance entre les études

#### 4.5. Discussion

Dans le cadre de la MB, où la variabilité des estimations de prévalence était associée à la geo-épidémiologie de la maladie, notre étude a montré un impact significatif de la méthodologie utilisée pour les études sur les estimations, indépendamment de la région géographique.

Nous pensons que la méta-analyse (dans notre cas sur des estimations de fréquences) est un outil très intéressant qui peut aider à discriminer les variations réelles des facteurs de confusion dans la fréquence de la maladie. Cette méthode présente néanmoins certains défis conceptuels.

Il existe plusieurs méthodes pour transformer les estimations (logarithmique, logit, arcsin racine carré ou transformation de Freeman-Tukey, etc). Le choix de la méthode réside donc dans le type d'estimation (ratio, proportion, taux, etc) (Barendregt et al. 2013; Freeman & Tukey 1950; Sutton, et al. 2000).

Un autre point à considérer a été le choix du modèle. Etant donné la variabilité de la prévalence de la MB déjà connue entre les études, nous avons utilisé un modèle à effets aléatoires. Plusieurs modèles à effets aléatoires ont été développés dont le modèle de DerSimonian & Laird (DerSimonian & Laird 1986), le modèle binomial négatif qui combine la loi de Poisson (sur les données) avec un effet aléatoire distribué selon une loi Gamma (Hilbe 2011), le modèle de Poisson-Normal qui combine la loi de Poisson (sur les données) avec un effet aléatoire distribué selon une loi Normal (Stijnen, et al. 2010), entre autres. Dans notre étude, nous avons utilisé un modèle de Poisson-Normal, car ce modèle s'avère plus robuste dans l'analyse d'études avec peu ou aucun événement. Cette approche convient mieux à l'utilisation de tests statistiques d'hétérogénéité entre études comme  $I^2$ . Même si ces choix entraînent vraisemblablement de légères différences dans les estimations absolues, ils ne devraient influencer que sensiblement les différences relatives entre les sous-groupes.

Nos résultats suggèrent un vrai impact du choix de type d'étude sur les estimations de prévalence de la MB. Notre étude a estimé que les enquêtes d'échantillonnage ont rapporté des estimations de prévalence combinées de la MB 22 fois plus élevée que les enquêtes de recensement. Pour déterminer si cette différence entre les estimations était confondue par des variations géographiques, nous avons effectué des analyses en sous-

groupes restreintes aux régions géographiques où les deux types des enquêtes ont été menés. Ces analyses ont montré une fréquence combinée de la MB 12 fois plus élevée pour les études d'échantillonnage. Dans le même sens, les analyses de méta-régression ajustées sur la région géographique ont identifié le type d'étude comme un facteur prédictif statistiquement significatif de la prévalence de la MB.

Nous pensons que plusieurs facteurs peuvent expliquer l'impact du type d'étude utilisé dans l'estimation de fréquences d'une maladie. L'approche directe et individuelle des sujets d'une population dans le cadre des enquêtes d'échantillonnage permet de contourner le risque de sous-estimation des cas inhérent aux enquêtes de recensement qui recueillent indirectement les cas utilisant des sources d'information médicale. De plus, les enquêtes d'échantillonnage mènent (dans la plupart des cas) des dépistages actifs de la maladie, comme précisé plus haut. Parmi les 14 études d'échantillonnage qui ont mené un dépistage actif de la MB, cinq ont fourni le nombre de cas nouvellement identifiés. En analysant ses données, nous avons trouvé que jusqu'à 95 % des cas identifiés étaient auparavant des cas non-diagnostiqués de MB.

Notre étude présente des limites. Nous considérons que le nombre relativement faible d'études, en particulier pour certaines analyses en sous-groupes, peut entraîner des erreurs aléatoires, donnant des estimations moins précises ou des résultats avec un manque de puissance statistique. Etant donné ces limites, même s'il est probable que les résultats de la méta-régression qui mettent en évidence l'impact significatif du type d'étude dans la prévalence de la MB soient réels, l'absence d'impact de la région géographique dans ces analyses pourrait être le résultat d'une faible puissance statistique et ne devrait pas conduire à la conclusion que les variations géographiques dans la prévalence de la MB sont dues à un facteur de confusion. De plus, le fait que la variabilité entre les études n'ait pas été entièrement expliquée par la région géographique et le type d'étude laisse une certaine incertitude quant aux autres facteurs potentiels de variabilité qui pourraient affecter l'estimation de prévalence de la MB.

#### **4.6. Conclusion**

Cette étude apporte un regard nouveau sur la géo-épidémiologie de la MB. En identifiant des facteurs méthodologiques en tant que source de variabilité entre les études, nous proposons que les véritables variations géographiques de la prévalence de la MB



puissent être moins importantes que celles suggérées par les études individuelles, et que ces estimations s'alignent davantage sur des données géo-épidémiologiques que préconisent un « background » génétique dans l'étiopathogénie de la MB.

#### **4.7. Implications**

Cette étude nous a permis de mettre en valeur le besoin de mieux comprendre les différences conceptuelles entre les résultats obtenus par les études de recensement et d'échantillonnage. La compréhension de ces différences demande une interprétation différentielle de la signification des deux approches, surtout si l'étude d'échantillonnage implique le dépistage d'une maladie précédemment non diagnostiquée. Ces observations mettent également en évidence la nécessité générale d'améliorer les normes de réalisation et de rapport des études décrivant la fréquence des maladies.

Parallèlement, cette étude s'inscrit dans une ligne récente mais croissante dans l'épidémiologie descriptive qui utilise chaque fois plus la méta-analyse exploratoire en tant que outil d'exploration des sources de variations entre les études de fréquences.

#### **4.8. Article**

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.



MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, DRUCE K, BASU N, LAVALLEY MP, MAHR A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: A meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford): sous presse.

MALDINI C, SEROR R, FAIN O, DHOTE R, AMOURA Z, DE BANDT M, DELASSUS JL, FALGARONE G, GUILLEVIN L, LE GUERN V, LHOTE F, MEYER O, RAMANOELINA J, SACRE K, UZUNHAN Y, LEROUX JL, MARIETTE X, MAHR A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454–463.

## 5 CONCLUSION

Cette thèse a été consacrée à l'épidémiologie descriptive et plus particulièrement aux études de fréquence des maladies. Les travaux présentés mettent en évidence des différences conceptuelles des deux approches méthodologiques (la méthode de recensement et la méthode d'échantillonnage) pour estimer la fréquence des maladies.

La méthode de recensement dénombre de sujets atteints d'une maladie. Il s'agit d'une approche indirecte car les cas sont retrouvés par l'intermédiaire de sources de signalement, qui signalent uniquement des cas déjà diagnostiqués. En revanche, la méthode d'échantillonnage repose sur une recherche directe des cas où des sujets sont approchés et soumis à un dépistage. Or, le dépistage requiert par sa première étape d'un ou plusieurs signes ou symptômes d'une sensibilité élevée pour sélectionner les éventuels cas. Les étapes suivantes du dépistage permettent de confirmer le diagnostic des cas déjà connus mais aussi d'identifier des sujets non diagnostiqués auparavant. Ces différences conceptuelles nous mènent à la question de comparabilité des estimations obtenues par ces deux approches. Ainsi, ce travail souligne l'impact de ces différences conceptuelles sur les estimations de fréquence des maladies.

Nous pensons que, dans le but d'améliorer la comparabilité de ces deux approches, il est indispensable que les études d'échantillonnage rapportent les estimations du nombre de cas diagnostiqués préalablement et du nombre de sujets diagnostiqués par le dépistage lors de l'étude de manière indépendante.

Les particularités des maladies à étudier doivent être solidement analysées avant de choisir l'approche à utiliser. Pour les maladies rares ou de faible fréquence, l'approche d'échantillonnage semble inadaptée. Les estimations obtenues par cette méthode sont largement affectées par la taille de l'échantillon entraînant la nécessité d'un échantillon suffisamment large pour permettre de rencontrer des sujets atteints de la maladie. Dans ces scénarii, l'approche d'échantillonnage devient difficile ou impossible de mettre en place.

D'un autre point de vue, la méthode d'échantillonnage devient éthiquement discutable, car, dans le cas des maladies à faible impact sur la morbidité et/ou la mortalité individuelle, de nouveaux diagnostics de maladie sont attribués à des sujets non connus en tant que malades car asymptomatiques ou pauci-symptomatiques avec tout le poids

que comporte le statut de « malade » pour le sujet, mais aussi l'impact familial et à l'échelle de la santé publique que cela entraîne.

Nous proposons l'approche de recensement à plusieurs sources comme une méthodologie robuste notamment dans le cadre des maladies rares. Une étude préalable de l'épidémiologie de la maladie est essentielle pour choisir les sources les mieux adaptées à chaque maladie. Dans ce contexte, la méthode de capture-recapture estime l'exhaustivité des sources en apportant une correction aux estimations basée sur l'estimation de cas non-signalés par aucune des sources, produisant des estimations plus précises.

## 6 PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette thèse apportent un nouveau regard sur les études de fréquence de maladies et devraient appeler d'autres recherches dans ce domaine.

D'une part, les travaux que nous avons menés mettent l'accent sur des concepts importants dans la réalisation d'études de fréquence, tels que le choix du type d'étude, en privilégiant éventuellement l'utilisation des approches de recensement à plusieurs sources ; l'utilisation de critères de classification validés pour l'inclusion des cas et la réalisation d'analyses de sensibilité lorsqu'il existe plus d'un critère de classification ; et d'autres notions comme la standardisation des estimations de fréquence par rapport à une population-type pour réduire l'effet confondant des facteurs démographiques (âge et sexe) lors de la comparaison des estimations établies pour différentes populations (Gerstman 2013).

D'autre part, les travaux présentés appellent à étendre les recherches sur les sources de variabilité des études de fréquences que nous avons identifiées pour le SGS primitif et la MB à d'autres maladies. Ces recherches auraient comme but de confirmer nos résultats sur les différences entre la méthode de recensement et la méthode échantillonnage dans d'autres maladies rares ainsi que d'élargir ces résultats sur des maladies plus fréquentes. En même temps, la recherche sur d'autres possibles sources de variabilité nous semble essentielle en vue de développer des recommandations pour mener des études de fréquence.

Devant l'absence de consensus sur les bonnes pratiques pour mener des études de fréquence, certainement dû à la complexité de ce type d'études, la nécessité de recommandations fondées sur les preuves semble incontestable. Dans ce sens, bien que des efforts aient été faits pour développer des outils d'évaluation de la qualité des études épidémiologiques, ces outils l'ont été à partir d'outils conceptualisés pour des études épidémiologiques analytiques, et ils ne constituent pas de réelles recommandations pour la mise en place des études épidémiologiques descriptives.

Ces recommandations devraient prendre en compte des caractéristiques particulières à chaque une des deux méthodes pour estimer la fréquence de maladies déjà mentionnés dans ce travail de thèse ainsi que d'autres potentielles sources méthodologiques de variabilité des estimations de fréquence.

## 7 BIBLIOGRAPHIE

- Aaron, S. D., Gershon, A. S., Gao, Y., Yang, J., Whitmore, G. A. (2016). Influence of country-level differences on COPD prevalence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11: 2305-2313.
- Agresti, A. (2002). *Categorical Data Analysis* (2nd Edition). New York: Wiley-Interscience.
- Ahmad, O. B., Boschi-Pinto, C., Lopez, A., Murray, C., Lozano, R., Inoue, M. (2001). Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical identification problem. *IEEE Trans Auto Control* 19: 716-723.
- Anello, C., Fleiss, J. L. (1995). Exploratory or analytic meta-analysis: should we distinguish between them? *J Clin Epidemiol* 48(1): 109-116; discussion 117-108.
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., et al. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31(3): 315-324.
- Bagos, P., Nikolopoulos, G. (2009). Mixed-effects poisson regression models for meta-analysis of follow-up studies with constant or varying durations. *Int J Biostat* 5(1): Article 21.
- Baillargeon, S., Rivest, L. P. (2007). Rcapture: Loglinear Models for Capture-Recapture in R. *J Statist Software* 19(5): 1-31.
- Baker, W. L., White, C. M., Cappelleri, J. C., Kluger, J., Coleman, C. I., Health Outcomes, P., et al. (2009). Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract* 63(10): 1426-1434.
- Baldini, C., Pepe, P., Quartuccio, L., Priori, R., Bartoloni, E., Alunno, A., et al. (2014). Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 53(5): 839-844.
- Barendregt, J. J., Doi, S. A., Lee, Y. Y., Norman, R. E., Vos, T. (2013). Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* 67(11): 974-978.
- Behçet's Disease Research Committee of Japan (1974). Behçet's disease: guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 18: 291-294



- Berlin, J. A. (1995). Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 142(4): 383-387.
- Bishop, Y. M. M., Fienberg, S. F., Holland, P. W. (1975). *Discrete multivariate analysis*. M.I.T. Press, Cambridge, Massachusetts.
- Bonita, R., Beaglehole, R., Kjellström, T. (2006). *Basic epidemiology*. Geneva: World Health Organization.
- Borchers, A. T., Gershwin, M. E. (2012). Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev* 11(6-7): A544-554.
- Brito-Zeron, P., Ramos-Casals, M., group, E.-S. t. f. (2014). Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 26(5): 520-527.
- Brittain, S., Böhning, D. (2009). Estimators in capture–recapture studies with two sources. *AStA Adv Stat Anal* 93: 23–47.
- Centers for Disease Control & Prevention (U.S.). (2006). *Principles of epidemiology in public health practice : an introduction to applied epidemiology and biostatistics*. Atlanta, Ga.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology Program Office, Office of Workforce and Career Development.
- Chao, A. (1987). Estimating the population size for capture-recapture data with unequal catchability. *Biometrics* 43(4): 783-791.
- Chao, A., Tsay, P. K., Lin, S. H., Shau, W. Y., Chao, D. Y. (2001). The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med* 20(20): 3123-3157.
- Cheng, S. P., Zhang, X. Q. (1980). Some special clinical manifestations of Behcet's disease and review of literature (in Chinese). *Chin J Int Med* 19: 15–22.
- Cook, D. J., Guyatt, G. H., Ryan, G., Clifton, J., Buckingham, L., Willan, A., et al. (1993). Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 269(21): 2749-2753.
- Cormack, R. M. (1992). Interval estimation for mark-recapture studies of closed populations. *Biometrics* 48(2): 567-576.
- Cormack, R. M. ( 1968). The statistics of capture-recapture methods. *Oceanogr Mar Biol Ann Rev* 6: 455-506.

- Cornec, D., Chiche, L. (2015). Is primary Sjogren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis* 74(3): e25.
- Corrada, M., Brookmeyer, R., Kawas, C. (1995). Sources of variability in prevalence rates of Alzheimer's disease. *Int J Epidemiol* 24(5): 1000-1005.
- Davatchi, F., Shamaram, F., Akbarian, F., Gharibdoost, F., Chams, C., Chams, H. (1993). Classification Tree for the Diagnosis of Behcet's Disease. In B. Wechsler & P. Godeau (Eds.), *Behcet's disease* (pp. 245-248). Amsterdam: Excerpta Medica.
- de Menthon, M., Lavalley, M. P., Maldini, C., Guillevin, L., Mahr, A. (2009). HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 61(10): 1287-1296.
- DerSimonian, R., Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3): 177-188.
- Dilsen, N., Konice, M., Aral, O. (1986). Our Diagnostic Criteria of Behcet's Disease-An Overview. In Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent Advances in Behcet's Disease*. London Royal Society of Medicine Services. International Congress and Symposium Series 103, 177-180.
- Egger, M., Smith, G. D. (1997). Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ* 315(7119): 1371-1374.
- Egger, M., Smith, G. D., Phillips, A. N. (1997). Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 315(7121): 1533-1537.
- Fox, R. I., Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F., Howell, F. V. (1986). Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 29(5): 577-585.
- Freeman, M. F., Tukey, J. W. (1950). Transformations related to the angular and the square root. *Annals of Mathematical Statistics* 21(4): 607-611.
- Gerstman, B. B. (2013). *Epidemiology kept simple : an introduction to traditional and modern epidemiology*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Glass, G. V. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher* 5(10): 3-8.
- Gruebner, O., Khan, M. M., Lautenbach, S., Muller, D., Kramer, A., Lakes, T., et al. (2012). Mental health in the slums of Dhaka - a geoepidemiological study. *BMC Public Health* 12: 177.

- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., et al. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 64(12): 1303-1310.
- Hedges, L., Olkin, I. (1985). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Academic Press, San Diego, CA
- Hedges, L., Vevea, J. (1998). Fixed- and random-effects models in meta-analysis. *Psychological Methods* 3: 486-504.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21(11): 1539-1558.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G. (2004). Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med* 23(11): 1663-1682.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414): 557-560.
- Hilbe, J. (2011). *Negative binomial regression*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Homma, M., Tojo, T., Akizuki, M., Yamagata, H. (1986). Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl* 61: 26-27.
- Hook, E. B., Albright, S. G., Cross, P. K. (1980). Use of Bernoulli census and log-linear methods for estimating the prevalence of spina bifida in livebirths and the completeness of vital record reports in New York State. *Am J Epidemiol* 112(6): 750-758.
- Hook, E. B., Regal, R. R. (1995). Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 17(2): 243-264.
- Hook, E. B., Regal, R. R. (1999). Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. *J Clin Epidemiol* 52(10): 917-926; discussion 929-933.
- Hopewell, S., McDonald, S., Clarke, M., Egger, M. (2007). Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev*(2): MR000010.
- Hunter, J., Schmidt, F. (2004). *Methods of Meta-Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings*. 2nd edition. Sage, Newbury Park, CA.
- Huque, M. F. (1988). Experiences with meta-analysis in NDA submissions. *Proc Biopharm Set Am Stat Assoc* 2: 28-33.

- International Study Group for Behcet's Disease (1990). Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 335(8697): 1078-1080.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (2014). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(3): 338-347.
- Ioannidis, J. P., Vassiliou, V. A., Moutsopoulos, H. M. (2002). Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 46(3): 741-747.
- Jacobsson, L. T., Axell, T. E., Hansen, B. U., Henricsson, V. J., Larsson, A., Lieberkind, K., et al. (1989). Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2(4): 521-527.
- Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., et al. (2013). 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65(1): 1-11.
- Kessler, R. C., Little, R. J., Groves, R. M. (1995). Advances in strategies for minimizing and adjusting for survey nonresponse. *Epidemiol Rev* 17(1): 192-204.
- Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L., Morgenstern, H. (1982). *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Laplace, P. S. (1786). Sur les naissances, les mariages et les morts. In *Histoire de L'Académie Royale des Sciences*, 1783, Paris.
- Le Guern, V., Mahr, A., Mouthon, L., Jeanneret, D., Carzon, M., Guillevin, L. (2004). Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 43(9): 1129-1137.
- LeRoy, E. C., Medsger, T. A., Jr. (2001). Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 28(7): 1573-1576.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339: b2700.
- Lincoln, F. C. (1930). Calculating waterfowl abundance on the basis of banding returns. *Cir U.S. Department of Agriculture* 118: 1-4.

- Mahr, A., Belarbi, L., Wechsler, B., Jeanneret, D., Dhote, R., Fain, O., et al. (2008). Population-based prevalence study of Behcet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum* 58(12): 3951-3959.
- Mahr, A., Guillevin, L., Poissonnet, M., Ayme, S. (2004). Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 51(1): 92-99.
- Mahr, A., Maldini, C. (2014). [Epidemiology of Behcet's disease]. *Rev Med Interne* 35(2): 81-89.
- Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J. U., Schiødt, M. (1986). The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 61: 19-21.
- Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 3(12): 709-718.
- Mason, R. M., Barnes, C. G. (1969). Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 28(2): 95-103.
- McAuley, L., Pham, B., Tugwell, P., Moher, D. (2000). Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 356(9237): 1228-1231.
- McCarty, D. J., Tull, E. S., Moy, C. S., Kwok, C. K., LaPorte, R. E. (1993). Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods. *Int J Epidemiol* 22(3): 559-565.
- McGonagle, D., McDermott, M. F. (2006). A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 3(8): e297.
- Minisola, S., Pepe, J., Scillitani, A., Cipriani, C. (2016). Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(8): 641-643.
- Miyasaka, N. (1995). [Epidemiology and pathogenesis of Sjogren's syndrome]. *Nihon Rinsho* 53(10): 2367-2370.
- Mizushima, Y. (1988). Recent research into Behcet's disease in Japan. *Int J Tissue React* 10(2): 59-65.
- Morris, C. (1983). Parametric Empirical Bayes Inference: Theory and Applications. *J Am Stat Assoc* 78: 47-55.

- O'Duffy, J. D. (1974). Suggested criteria for diagnosis of Behcet's disease. *J Rheumatol* 1 (Suppl 1): 18.
- O'Duffy, J. D., Goldstein, N. P. (1976). Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease. *Am J Med* 61(2): 170-178.
- Petersen, C. G. J. (1896). The yearly immigration of young plaice into the Limfiord from the German Sea. *Rep Dan Biol Stn* 6: 5-84
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9(1): 63-75 e62.
- Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., et al. (2015). Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74(11): 1983-1989.
- Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., Siso-Almirall, A., Bosch, X. (2012). Primary Sjogren syndrome. *BMJ* 344: e3821.
- Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Font, J. (2005). Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 64(3): 347-354.
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J. (2008). Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *Int J Methods Psychiatr Res* 17(1): 55-61.
- Seber, G. A. (1970). The effect of trap response on tag recapture estimates. *Biometrics* 26: 13-22.
- Seber, G. A. (1986). A review of estimating animal abundance. *Biometrics* 42(2): 267-292.
- Sekar, C. C., Deming, W. E. (1949). On a Method of Estimating Birth and Death Rates and the Extent of Registration. *Journal of the American Statistical Association* 44(245): 101-115.
- Shamliyan, T., Kane, R. L., Jansen, S. (2012). Systematic reviews synthesized evidence without consistent quality assessment of primary studies examining epidemiology of chronic diseases. *J Clin Epidemiol* 65(6): 610-618.
- Shapira, Y., Agmon-Levin, N., Shoenfeld, Y. (2010). Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 6(8): 468-476.
- Shapiro, S. (1949). Estimating birth registration completeness. *J Amer Stat Assoc* 45: 261-264.

- Sidik, K., Jonkman, J. N. (2005). Simple heterogeneity variance estimation for meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 54: 367–384.
- Sifaki-Pistolla, D., Karageorgos, S. A., Koulentaki, M., Samonakis, D., Stratakou, S., Digenakis, E., et al. (2016). Geoepidemiology of hepatocellular carcinoma in the island of Crete, Greece. A possible role of pesticides. *Liver Int* 36(4): 588-594.
- Skounti, M., Philalithis, A., Galanakis, E. (2007). Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 166(2): 117-123.
- Stijnen, T., Hamza, T. H., Ozdemir, P. (2010). Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Stat Med* 29(29): 3046-3067.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., et al. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283(15): 2008-2012.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23(5): 581-590.
- Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A., Song, F. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research*. New York: Wiley.
- Sutton, A. J., Higgins, J. P. (2008). Recent developments in meta-analysis. *Stat Med* 27(5): 625-650.
- Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., McShane, D. J., Rothfield, N. F., et al. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25(11): 1271-1277.
- Theander, E., Manthorpe, R., Jacobsson, L. T. (2004). Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 50(4): 1262-1269.
- Thomas, E., Hay, E. M., Hajeer, A., Silman, A. J. (1998). Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 37(10): 1069-1076.

- Venook, A. P., Papandreou, C., Furuse, J., de Guevara, L. L. (2010). The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 15(Suppl 4): 5-13.
- Verity, D. H., Marr, J. E., Ohno, S., Wallace, G. R., Stanford, M. R. (1999). Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 54(3): 213-220.
- Viechtbauer, W. (2005). Bias efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *J Educ Behav Stat* 30: 261-293.
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., et al. (2002). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61(6): 554-558.
- Vitali, C., Bombardieri, S., Moutsopoulos, H. M., Balestrieri, G., Bencivelli, W., Bernstein, R. M., et al. (1993). Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 36(3): 340-347.
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., et al. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology* 18(6): 800-804.
- Wijnands, J. M., Viechtbauer, W., Thevissen, K., Arts, I. C., Dagnelie, P. C., Stehouwer, C. D., et al. (2015). Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression. *Eur J Epidemiol* 30(1): 19-33.
- Wittes, J. T., Colton, T., Sidel, V. W. (1974). Capture-recapture methods for assessing the completeness of case ascertainment when using multiple information sources. *J Chronic Dis* 27(1): 25-36.
- Zelterman, D. (1988). Robust estimation in truncated discrete distributions with applications to capture-recapture experiments. *J Stat Plan Inference* 18: 225-237.
- Zeng, X., Zhang, Y., Kwong, J. S., Zhang, C., Li, S., Sun, F., et al. (2015). The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med* 8(1): 2-10.