

UE7 - Santé Société Humanité – Risques sanitaires

Chapitre 3 : Epidémiologie étiologique

Docteur José LABARERE

Année universitaire 2010/2011

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Plan

- I. Mesures d'association**
- II. Types d'études épidémiologiques
étiologiques**
- III. Jugement de causalité**
- IV. Mesures d'impact potentiel**

Préambule

- **Epidémiologie étiologique**
- **Identification, quantification, et interprétation du lien entre une exposition et un évènement de santé (maladie, décès)**
 - **1. Identifier : existence d'une association statistiquement significative**
 - **2. Quantifier : intensité de l'association**
 - **3. Interpréter : jugement de causalité**

Préambule

- **L'existence d'une association statistique entre une exposition et un événement de santé ne signifie pas qu'il existe une relation de cause à effet, entre l'exposition et l'événement de santé.**

- **Facteur de risque**

Caractéristique associée de manière statistiquement significative à un événement de santé.

(définition statistique et non pas causale)

- Exemple

Le jeune âge est un facteur de risque de la rougeole. En effet, le jeune âge est associé à une incidence accrue de la rougeole. Pourtant le jeune âge ne peut pas être considéré comme la cause de la rougeole. L'agent causal de la rougeole est le virus de la rougeole.

Plan

I. Mesures d'association

- 1. Excès de risque (modèle additif)**
- 2. Risque relatif (modèle multiplicatif)**
- 3. Odds ratio (modèle multiplicatif)**
- 4. Choix de la mesure d'association**

II. Types d'études épidémiologiques étiologiques

III. Jugement de causalité

IV. Mesures d'impact potentiel

I.1. Excès de risque

- La mesure d'association la plus simple entre une exposition et une maladie est l'excès de risque.
- L'excès de risque est égal à la différence entre le risque de maladie chez les sujets exposés moins le risque de maladie chez les sujets non-exposés.

$$\Delta = R_1 - R_0$$

- R_1 : risque de maladie chez les sujets exposés
- R_0 : risque de maladie chez les sujets non-exposés
- L'excès de risque se réfère à un **modèle additif** : l'exposition au facteur de risque ajoute un risque supplémentaire par rapport à un sujet non-exposé.

Rappel : risque (cf épidémiologie descriptive diapo 23, 24, 34) :

- probabilité d'être malade à un instant donné (prévalence)
- probabilité de devenir malade pendant un intervalle

I.2. Risque relatif

- Le risque relatif est égal au rapport du risque de maladie chez les sujets exposés sur le risque de maladie chez les sujets non-exposés.

$$RR = R_1 / R_0$$

- R_1 : risque de maladie chez les sujets exposés
- R_0 : risque de maladie chez les sujets non-exposés
- $RR : [0, +\infty[$
- Le risque relatif se réfère à un **modèle multiplicatif** : un risque relatif égal à 2 signifie que les sujets exposés ont un risque de maladie 2 fois supérieur à celui des sujets non-exposés.

I. 3. Odds ratio (rapport de côtes)

- L'odds (la côte) d'un événement est la probabilité de survenue de cet événement divisé par la probabilité de non-survenue de cet événement : $P/(1-P)$
- Odds de maladie chez les sujets exposés = $R_1 / (1 - R_1)$
- Odds de maladie chez les sujets non-exposés = $R_0 / (1 - R_0)$

$$OR = \frac{R_1 / (1 - R_1)}{R_0 / (1 - R_0)}$$

- OR : $[0, +\infty[$
- L'odds ratio se réfère à un **modèle multiplicatif** : un odds ratio égal à 2 signifie que les sujets exposés ont un odds de maladie 2 fois supérieur à celui des sujets non-exposés.

I.4. Choix de la mesure d'association

- Absence d'association entre maladie et exposition
 - $\Delta = 0$; $RR = 1$; $OR = 1$
- Association entre maladie et expositions E_a et E_b
 - si $\Delta_a > \Delta_b$
 - alors $RR_a > RR_b$
 - et $OR_a > OR_b$

I.4. Choix de la mesure d'association

- **Nature du modèle sous-jacent (additif ou multiplicatif)**
 - Pour la plupart des pathologies étudiées (cancer), c'est le modèle multiplicatif qui est le plus souvent en adéquation avec les observations empiriques
 - mesures d'association privilégiées : **RR** ou **OR**
- **Type d'étude épidémiologique**
 - RR peut être utilisé dans les études de cohorte (exposés non-exposés)
 - OR peut être utilisé dans tous les types d'études
- En pratique : $OR \approx RR$ (si prévalence de maladie dans la population $< 1\%$)*

$$OR = \frac{R_1 / (1 - R_1)}{R_0 / (1 - R_0)} = \frac{R_1}{R_0} \times \frac{(1 - R_0)}{(1 - R_1)} = RR \times \frac{(1 - R_0)}{(1 - R_1)}$$

$$R_0 = 0,01$$

$$RR = 3 \rightarrow R_1 = 0,03$$

$$OR = \frac{0,03}{0,01} \times \frac{(1 - 0,01)}{(1 - 0,03)} \approx 3$$

Plan

I. Mesures d'association

II. Types d'études épidémiologiques étiologiques

1. Etude de cohorte

2. Etude cas-témoin

3. Etude transversale

III. Jugement de causalité

IV. Mesures d'impact potentiel

II. Etudes épidémiologiques étiologiques

- Pour analyser l'association entre une exposition et une maladie, les études étiologiques comparent deux (ou plusieurs) groupes de sujets.

(synonymes : analytiques / comparatives par opposition à l'épidémiologie descriptive)

- 3 types d'études étiologiques définis en fonction :
 - du type de sujets inclus
 - du type d'information recueillie

II. Etudes épidémiologiques étiologiques

Etude	Sujets recrutés	Informations recueillies
Cohorte	Exposés Non-exposés	Maladie(s)
Cas-témoins	Malades Non-malades	Exposition(s)
Transversale	Tous	Maladie(s) Exposition(s)

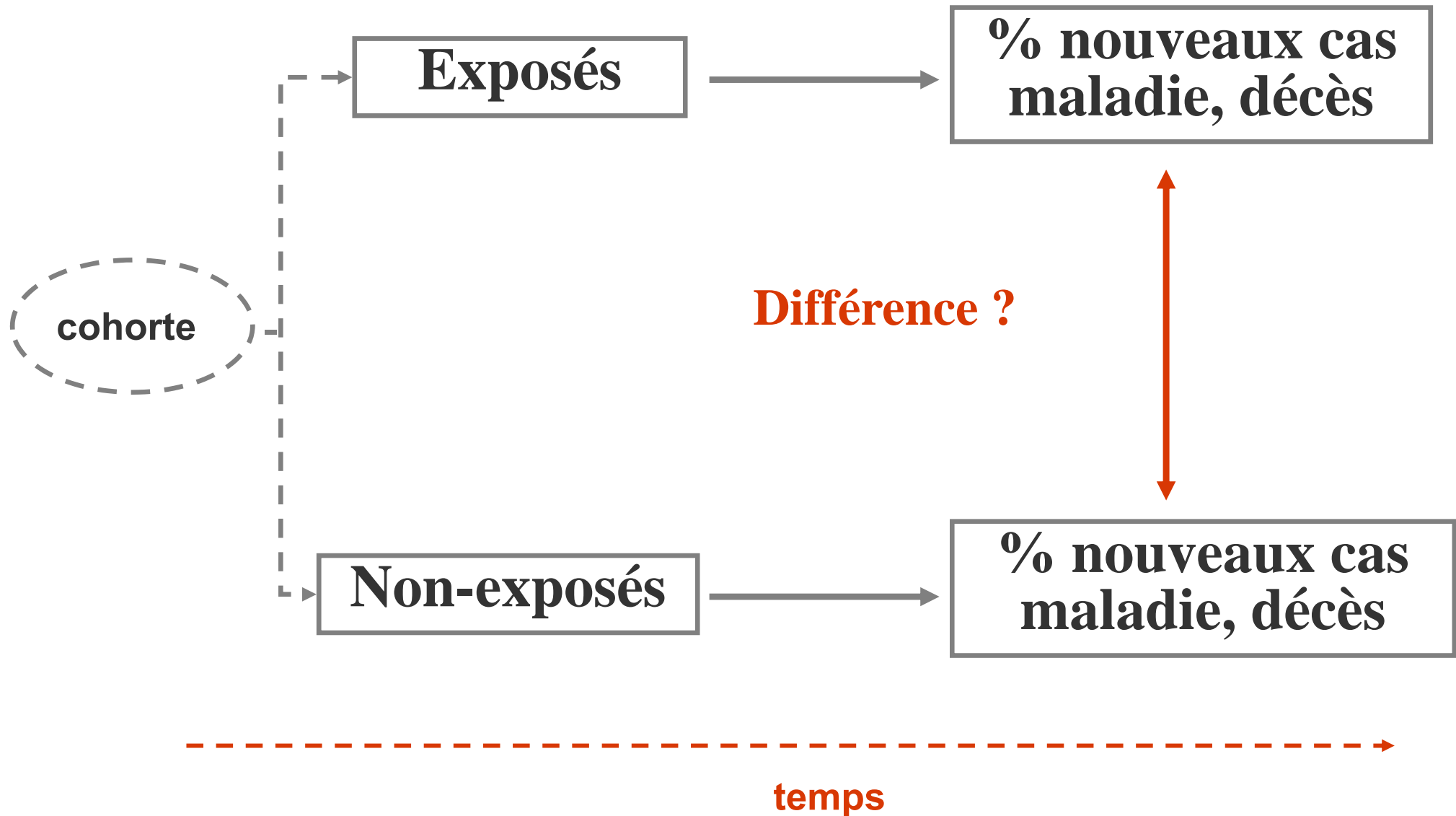
II.1. Etude de cohorte

Cohorte

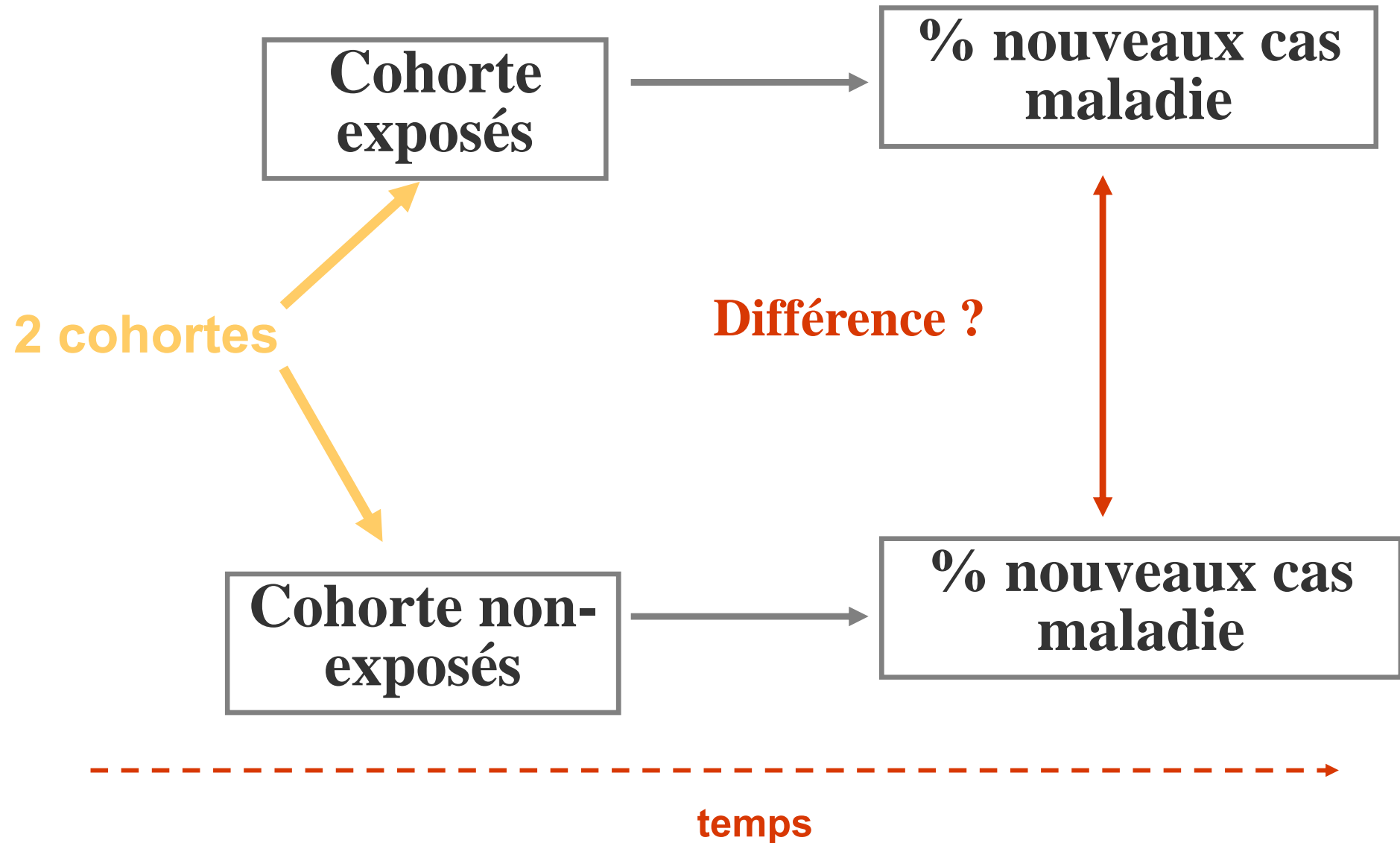
Groupe de sujets partageant une caractéristique commune et suivi dans le temps

- **Génération (période de naissance)**
- **Corps de métier ou salariés d'une entreprise (cohorte gazel)**
- **Exposition particulière (cohorte de Nagasaki et Hiroshima)**
- **Base géographique (habitants de Framingham)**

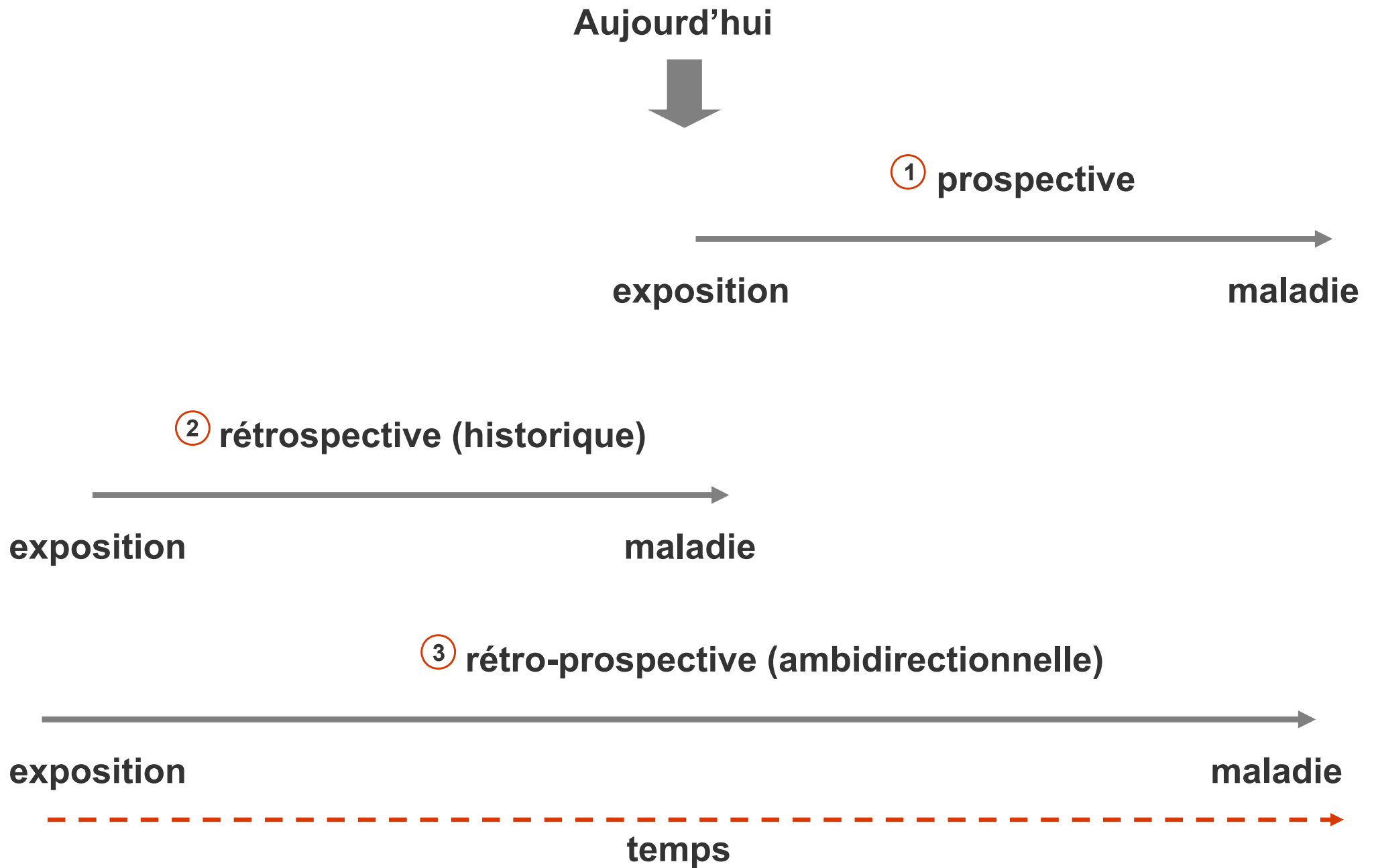
II.1. Etude de cohorte (longitudinale)



II.1. Etude de cohorte exposés non-exposés



II.1. Etude de cohorte



II.1. Etude prospective vs rétrospective

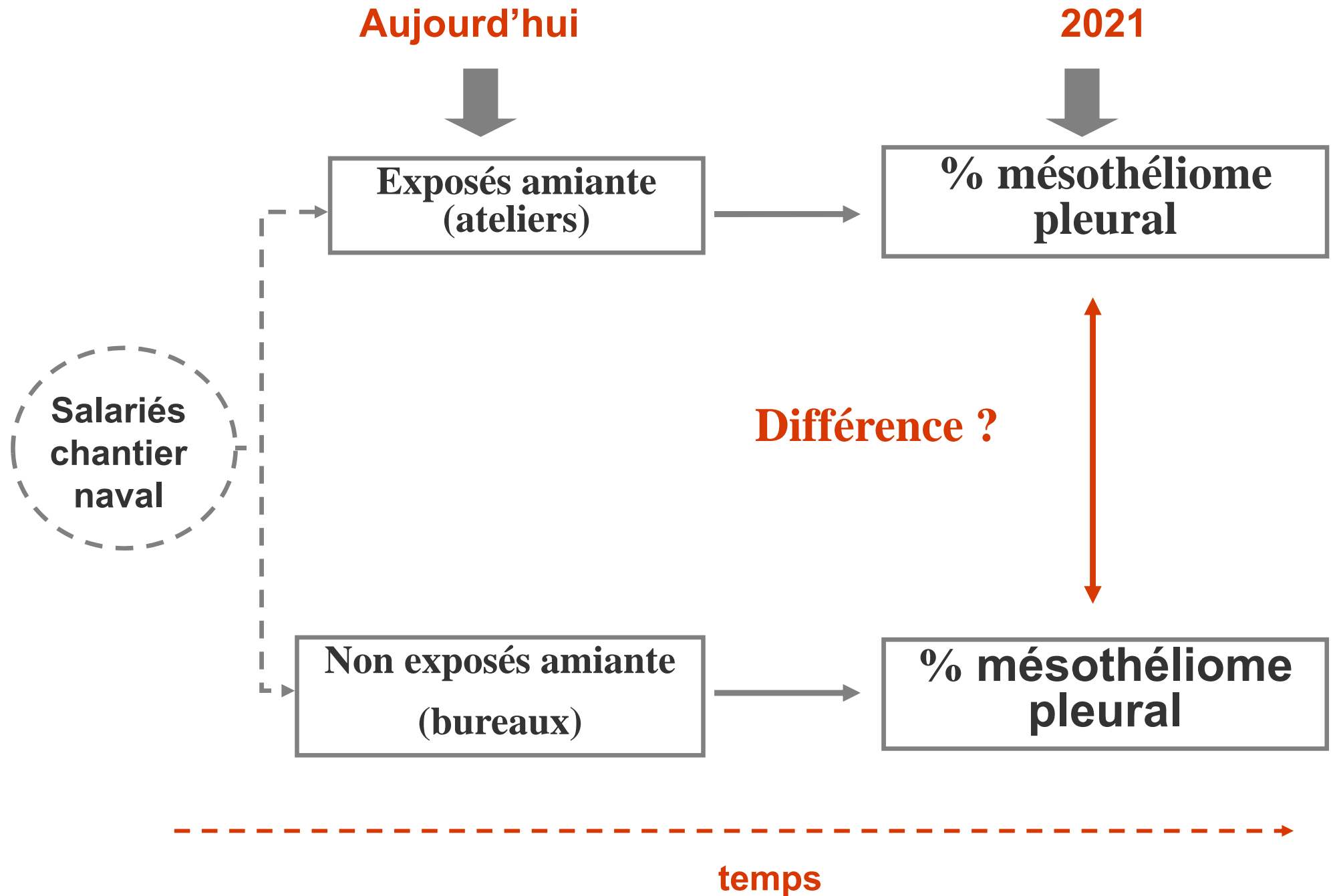
- **Prospective**

L'information sur l'exposition est recueillie **AVANT** que l'événement de santé soit survenu

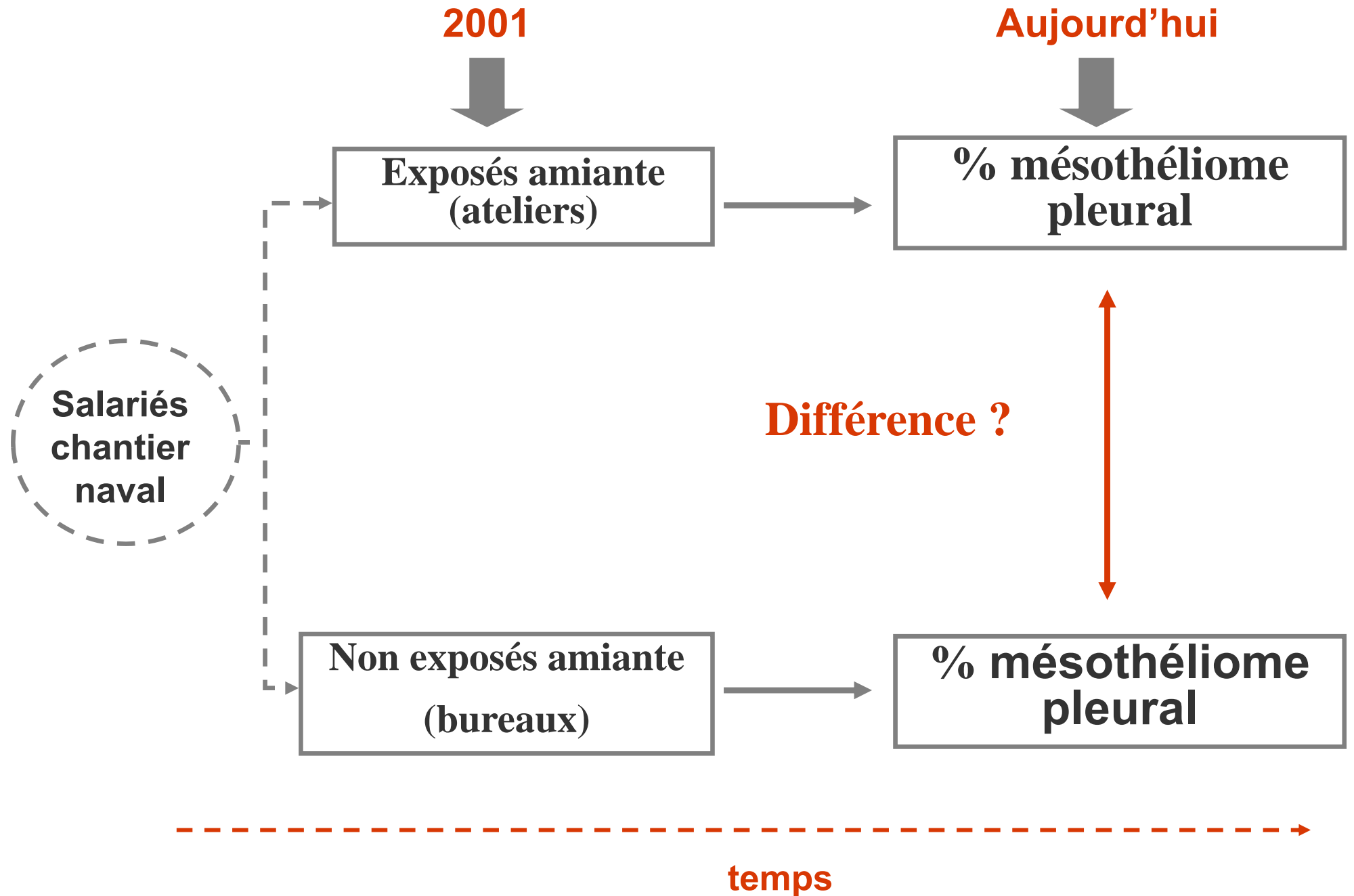
- **Rétrospective**

L'information sur l'exposition est recueillie **APRES** que l'événement de santé soit survenu (chez une partie des sujets)

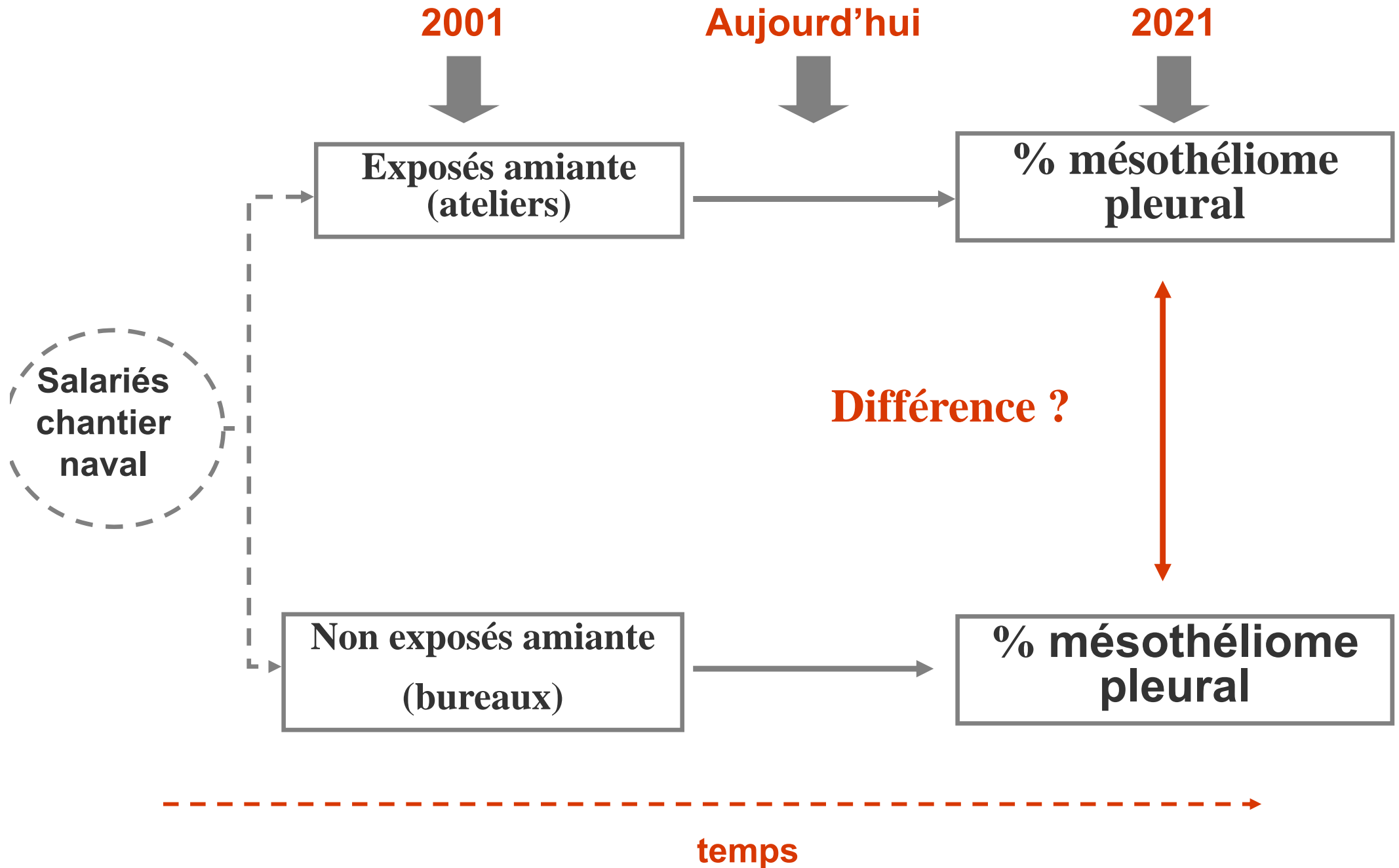
II.1. Etude de cohorte prospective



II.1. Etude de cohorte rétrospective



II.1. Etude de cohorte rétro-prospective



II.1. Etude de cohorte : risque relatif

	Exposés	Non exposés
Malades	a	b
Non malades	c	d
	n_1	n_0

$$\text{Risque}_{\text{exposés}} = R_1 = a / (a+c)$$

$$\text{Risque}_{\text{non-exposés}} = R_0 = b / (b+d)$$

$$\text{Risque relatif} = \text{Risq}_{\text{exposés}} / \text{Risq}_{\text{non-exposés}}$$

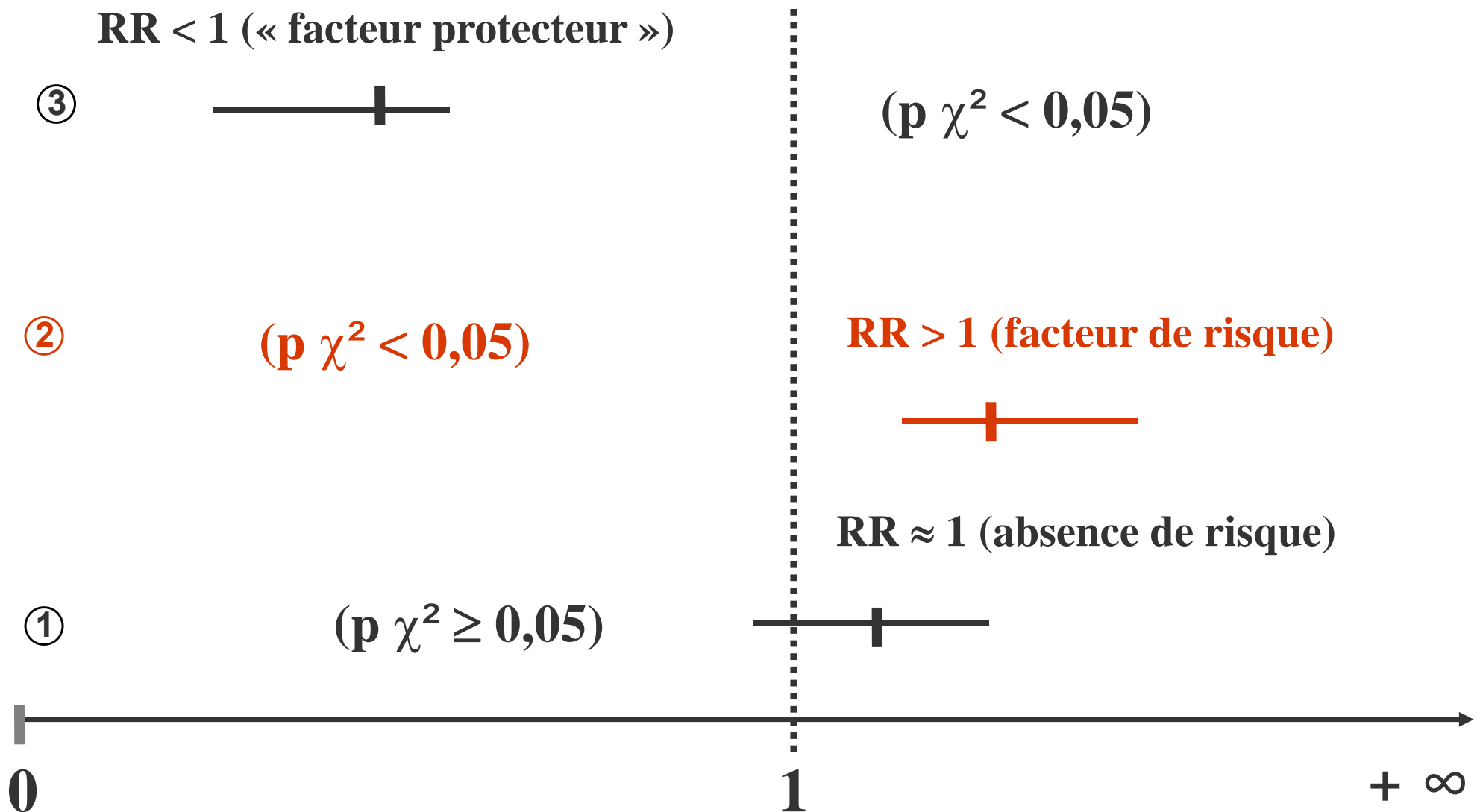
II.1. Etude de cohorte

	Exposés	Non exposés
Malades	a	b
Non malades	c	d
	n_1	n_0

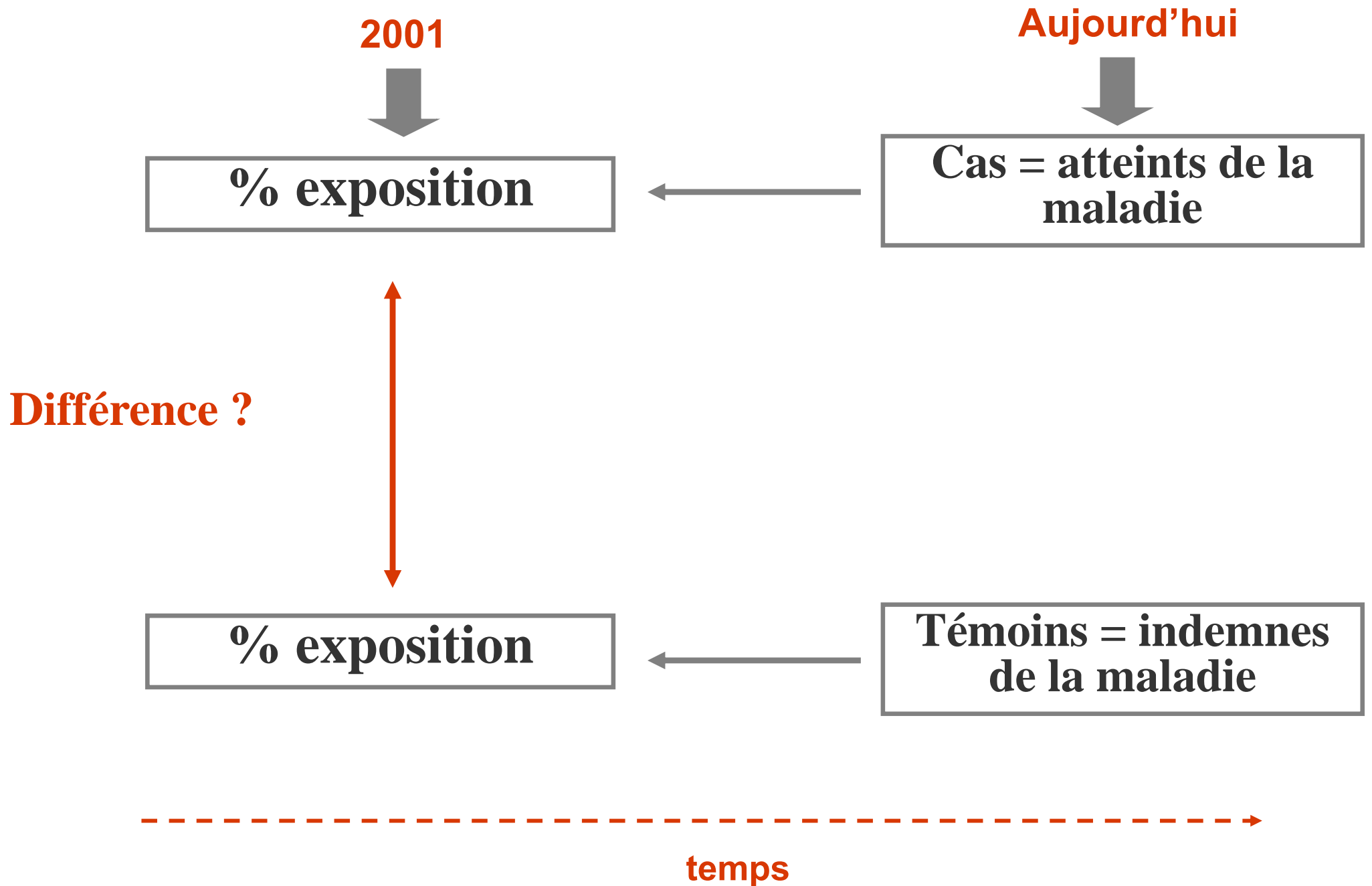
Bornes intervalle de confiance à $(1-\alpha)\%$: $e^{\text{Ln}(\text{RR}) \pm Z_{\alpha} \sqrt{\frac{c}{a n_1} + \frac{d}{b n_0}}}$

Ne pas retenir la formule de l'intervalle de confiance du risque relatif pour l'examen

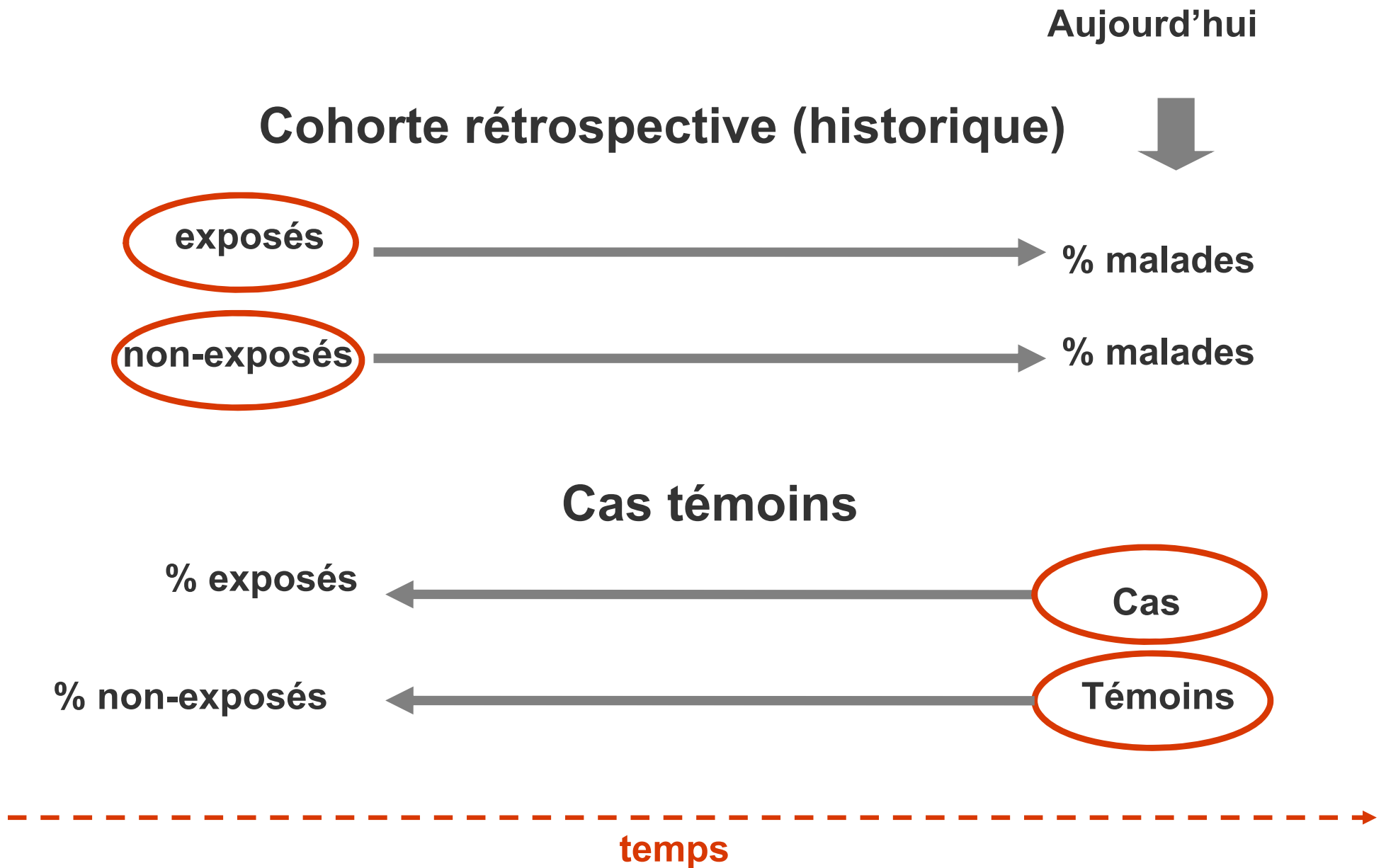
II.1. Etude de cohorte



II.2. Etude cas-témoins (rétrospective)



II. Etude de cohorte rétrospective versus étude cas-témoin



II.2. Etude cas-témoins : odds ratio

	Cas	Témoins
exposés	a	b
non-exposés	c	d

$$\left. \begin{array}{l} \text{Odds}_{\text{exposition}} \text{ CAS} = a / c \\ \text{Odds}_{\text{exposition}} \text{ TEMOINS} = b / d \end{array} \right\} \text{OR} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

II.2. Etude cas-témoins

Une propriété intéressante de l'odds ratio est que l'odds ratio d'exposition est égal à l'odds ratio de maladie

	Cas	Témoins
exposés	a	b
non-exposés	c	d

$$\left. \begin{array}{l} \text{Odds}_{\text{cas}} \text{ EXPOSEES} = a / b \\ \text{Odds}_{\text{cas}} \text{ NON-EXPOSEES} = c / d \end{array} \right\} \text{OR} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

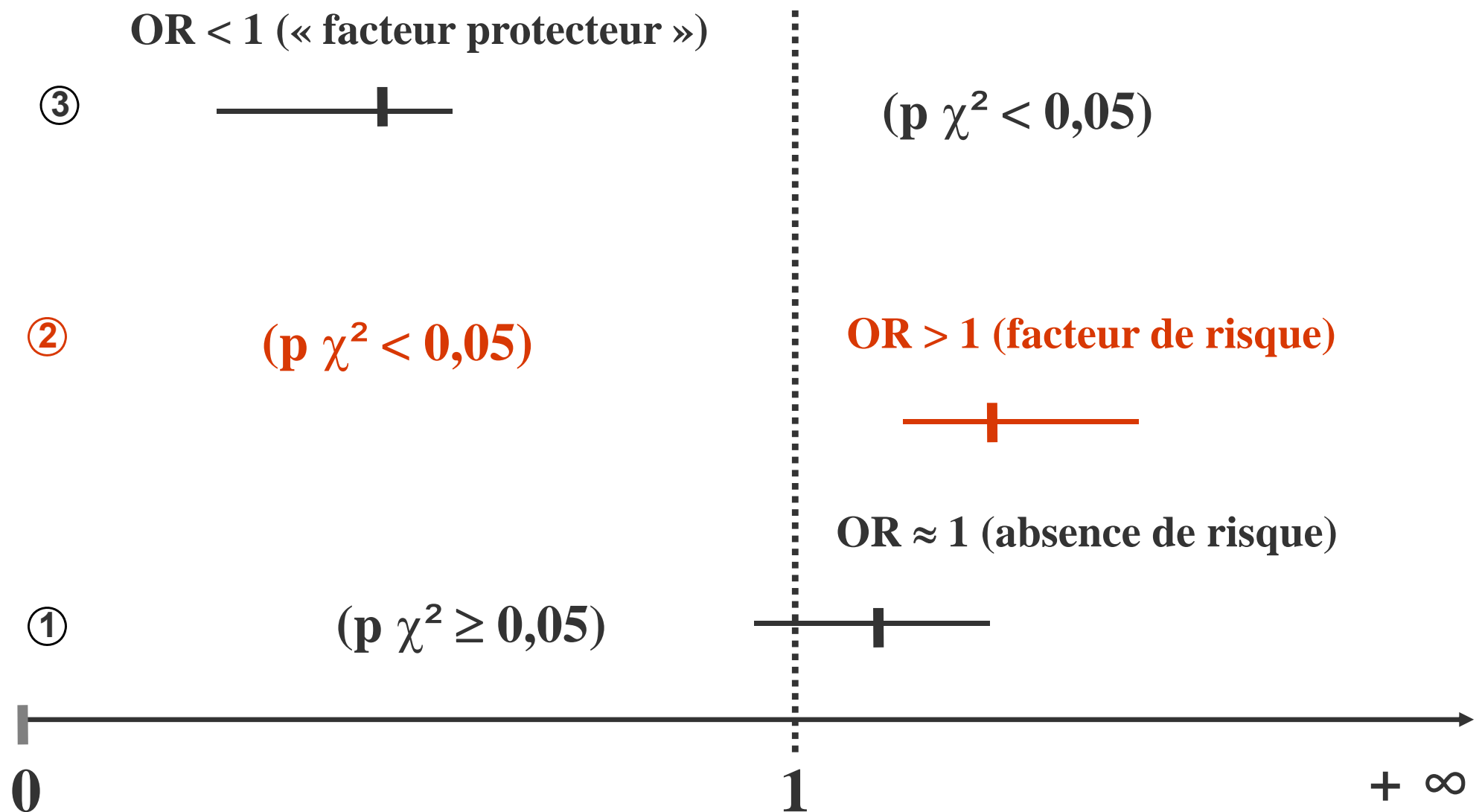
II.2. Etude cas-témoins

	Cas	Témoins
exposés	a	b
non-exposés	c	d

Bornes intervalle de confiance à $(1-\alpha)\%$: $e^{\ln(\text{OR}) \pm Z_{\alpha} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$

Ne pas retenir la formule de l'intervalle de confiance de l'odds ratio pour l'examen

II.2. Etude cas-témoins



Avantages

Cohorte

- Expositions rares
- Plusieurs maladies
- Evaluation précise des niveaux d'exposition
- Respect séquence temporelle
- Estimation directe du risque relatif

Cas-témoins

- Maladies rares
- Plusieurs expositions
- Pathologies dont la phase d'induction est longue
- Pas de suivi des sujets
- Faible coût

Limites

Cohorte

- Inadaptée pour maladies rares
- Populations spécifiques
- Suivi prolongé (coûts)
- Perdus de vue
- Modification des critères diagnostiques

Cas-témoins

- Inadaptée pour expositions rares
- Quels témoins choisir ?
- Difficulté d'affirmer la séquence temporelle
- Imprécision des niveaux d'exposition (mémoire)
- Approximation du risque relatif (odds ratio)

Pourquoi réaliser une étude cas-témoins lorsque la maladie étudiée est rare ?

Exemple : association entre utilisation de téléphone portable et risque de tumeur cérébrale.

Etude exposé / non-exposé

Tumeur cérébrale	Téléphone portable	
	Oui (N = 400)	Non (N = 400)
Oui	0 ou 1	0 ou 1
Non	399 ou 400	399 ou 400

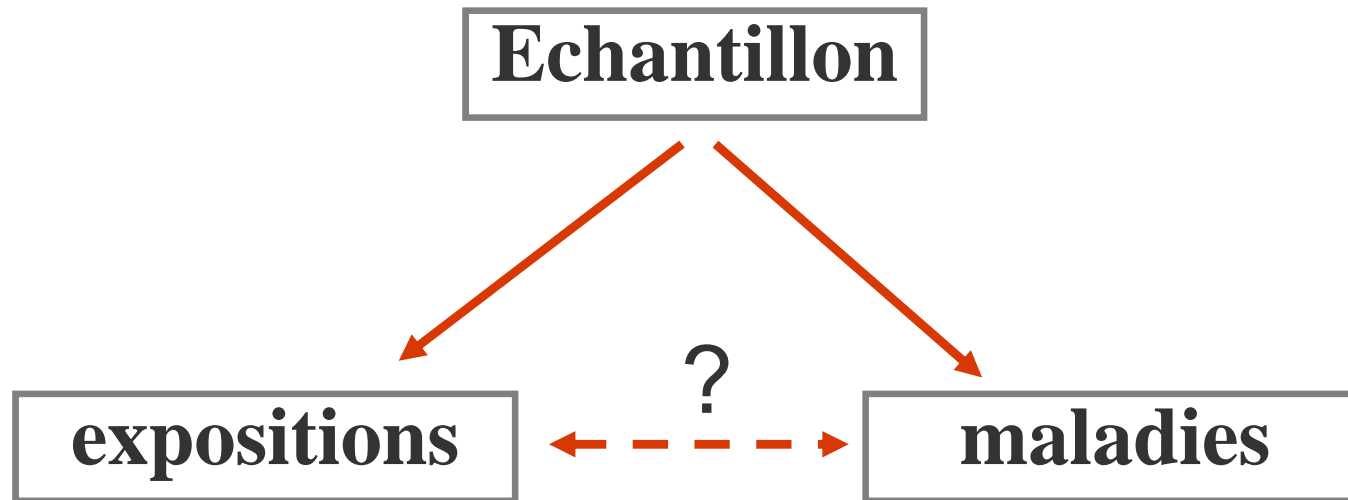
→ Pas de différence significative
(défaut de puissance ?)

Etude cas / témoins

Téléphone portable	Tumeur cérébrale	
	cas=oui (N = 400)	tém=non (N = 400)
Oui	180	120
Non	220	280

Cas = recrutés en service spécialisé

II.3. Etude transversale



Avantages :

Plusieurs expositions

Plusieurs maladies

Pas de suivi

Limites :

Séquence temporelle ?

Principe : recrutement d'un échantillon issu de la totalité de la population, sur une courte période (1 jour donné), sans sélection des sujets sur les expositions ni sur la maladie

Plan

- I. Mesures d'association
- II. Types d'études épidémiologiques étiologiques
- III. Jugement de causalité**
 - 1. Notion de causalité**
 - 2. Jugement de signification statistique**
 - 3. Critères de causalité (Hill)**
- IV. Mesures d'impact potentiel

III. Notion de causalité

L'existence d'une association entre une exposition et une maladie est nécessaire mais pas suffisante pour conclure à l'existence d'une relation causale.

Il est souvent difficile en épidémiologie d'affirmer la nature causale d'une relation entre une exposition et une maladie.

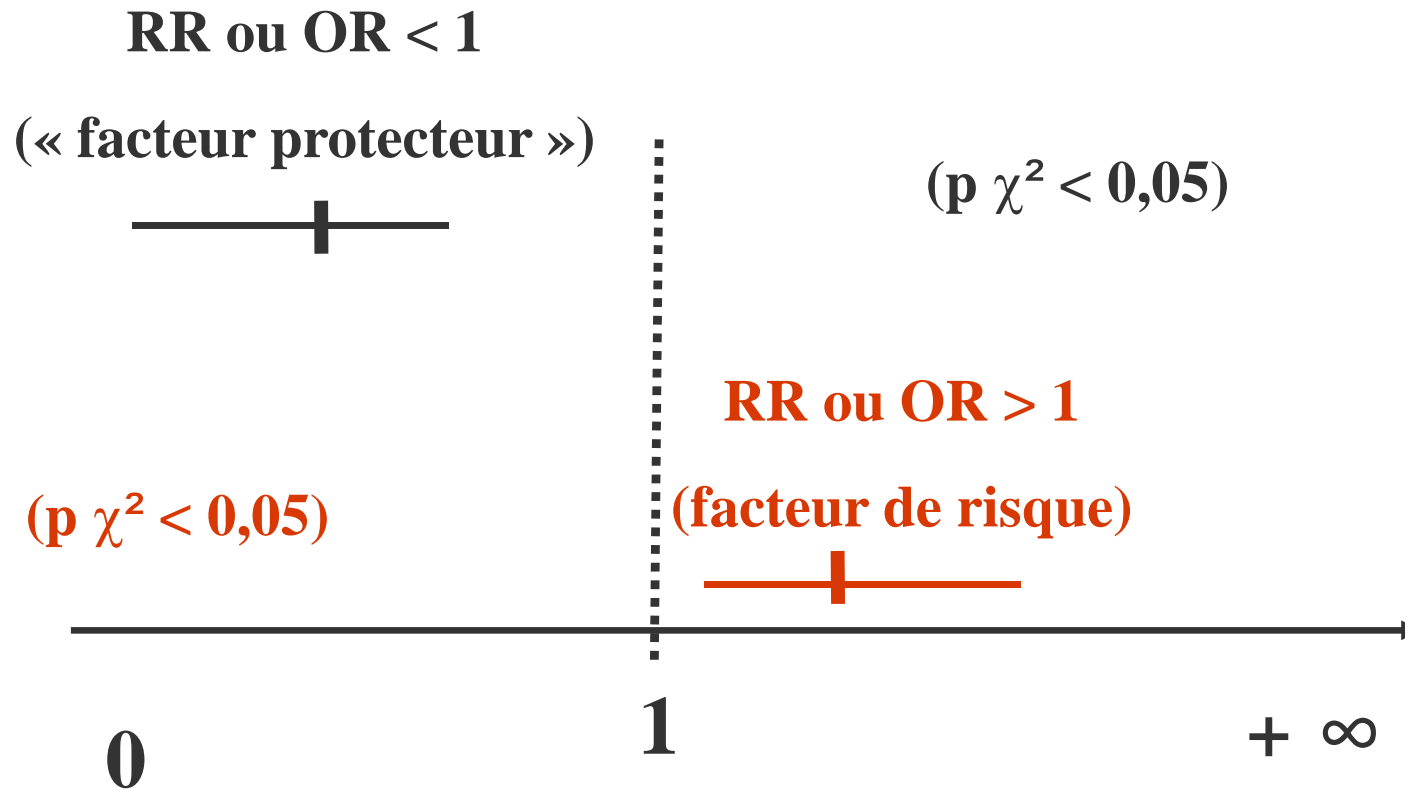
Exemple

L'association entre le tabac et le cancer du poumon a été suspectée dès les années 1940. Il a fallu attendre deux décennies pour que le tabagisme actif soit reconnu comme un facteur causal de cancer du poumon.

La reconnaissance du tabagisme passif comme facteur causal de cancer du poumon est encore plus récente.

III.1. jugement de signification statistique

La question de la nature causale de la relation entre une exposition et une maladie ne se pose qu'après avoir porté un jugement de signification statistique.



NB : Il ne sert à rien de se poser la question d'une relation causale entre l'exposition et la maladie, si on n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre elles.

III.3. Critères de causalité

L'association observée entre l'exposition et la maladie peut être :

- réelle et de nature causale**
- réelle mais de nature non causale**
- due aux fluctuations d'échantillonnage et ne pas exister au niveau de la population (risque d'erreur statistique α)**

III.3. Critères de causalité internes à l'étude (Hill)

- 1. Séquence temporelle (exposition précède maladie)**
- 2. Force de l'association (RR ou OR élevé)**
- 3. Relation de type « dose-effet » (plus la dose d'exposition est élevée, plus le risque de maladie est élevé)**
- 4. Spécificité de la cause et de l'effet (l'exposition existe chez presque tous les sujets atteints de la maladie et seulement chez eux)**
- 5. Cohérence interne de l'étude (qualité méthodologique de l'étude)**

III.3. Critères de causalité externes à l'étude (Hill)

- **1. Constance de l'association (entre l'exposition et la maladie à différentes époques et dans différentes régions)**
- **2. Plausibilité biologique (corroborée par des modèles expérimentaux animaux)**
- **3. Parallélisme dans le temps et l'espace de la distribution de l'exposition et de la maladie (la progression de la maladie dans le temps et dans l'espace est parallèle à la progression de l'exposition)**
- **4. Cohérence des résultats avec les connaissances générales**
- **5. Cohérence avec les hypothèses de l'étude formulées a priori**

Plan

I. Mesures d'association

II. Types d'études épidémiologiques
étiologiques

III. Jugement de causalité

IV. Mesures d'impact potentiel

- 1. Fraction étiologique dans la population**
- 2. Fraction étiologique chez les exposés**

IV. Mesures d'impact

- Le risque relatif et l'odds ratio sont des mesures d'association :
 - Ils quantifient l'intensité de l'association entre une exposition et la maladie
 - Mais ils ne fournissent pas d'information sur l'impact de l'exposition en termes de santé publique.
- Un facteur de risque :
 - peut être fortement associé à une maladie (OR très élevé)
 - mais avoir un faible impact s'il est rare dans la population (faible prévalence)
- Les mesures d'impact quantifient l'impact d'un facteur de risque dans la population générale ou parmi les sujets exposés.
- Les mesures d'impact n'ont de sens que si la relation entre l'exposition et la maladie est réellement de nature causale.

IV.1. Fraction étiologique dans la population (Fraction de risque attribuable [RA])

- **Proportion de cas de la maladie attribuables à**
- **l'exposition dans la population**

$$RA = \frac{P_E (RR - 1)}{P_E (RR - 1) + 1}$$

- **P_E : proportion de sujets exposés dans la population**
- La fraction de risque attribuable mesure la proportion de cas évitables si
- l'exposition était supprimée de la population.

IV.2. Fraction étiologique parmi les sujets exposés

- **Proportion de cas de la maladie attribuables à**
- **l'exposition, parmi les sujets exposés**

$$FE = \frac{RR - 1}{RR}$$

$P_E = 1$ chez les sujets exposés. En remplaçant P_E par 1 dans la formule du risque attribuable, on retrouve la fraction étiologique chez les sujets exposés.

$$RA = \frac{1 \times (RR - 1)}{1 \times (RR - 1) + 1} = \frac{(RR - 1)}{RR} = FE$$

Notions à retenir

- **Mesures d'association (OR / RR) :**
 - Types d'études où ils peuvent être utilisés
 - Calcul
 - Interprétation (p-value ou IC_{95%})
- **Caractéristiques des études étiologiques**
 - Cohorte (exposés non-exposés)
 - Cas témoins
 - transversale
- **Avantages et limites des cas-témoin vs exposés non-exposés**
- **Critères de causalité (internes et externes)**

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier de Grenoble.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en 1^{ère} année de Médecine ou de Pharmacie de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.