

# IAE1111: Introduction à l'épidémiologie

Casimir Ledoux SOFEU, PhD

IFRISSE Burkina

06-12/01/2022

## Chapitre 3: Etudes étiologiques

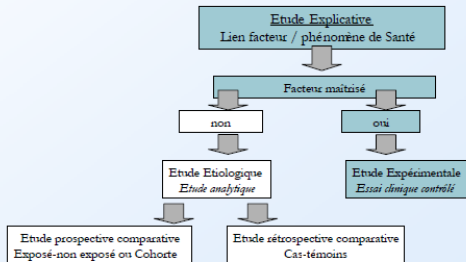
# Épidémiologie étiologique (analytique)

- Les gens exposés à... sont plus atteints par... que les non exposés
- Comparative +++
- But : mettre en évidence l'association entre une exposition (E) et une maladie (M)
- Notion de risque

# Différentes enquêtes épidémiologiques

étiologiques

- Approche expérimentale
- Les enquêtes d'observation
  - cohorte
  - cas-témoins



## Les protocoles expérimentaux

- Protocoles expérimentaux : seuls capables de démontrer, de mettre en évidence une relation de cause à effet
- Ce sont les essais (intervention prospective)
  - contrôlés
  - randomisés
  - en aveugle
- Sinon : seulement mise en évidence d'une relation, d'une association

# Niveaux de preuves

| NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE<br>FOURNI PAR LA LITTÉRATURE                                                                                                                                     | GRADE DES RECOMMANDATIONS                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Niveau 1</b><br>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance<br>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés<br>- Analyse de décision basée sur des études bien menées              | <b>A</b><br><br>Preuve scientifique établie |
| <b>Niveau 2</b><br>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance<br>- Études comparatives non randomisées bien menées<br>- Études de cohorte                                             | <b>B</b><br><br>Présomption scientifique    |
| <b>Niveau 3</b><br>- Études cas-témoin                                                                                                                                                         | <b>C</b>                                    |
| <b>Niveau 4</b><br>- Études comparatives comportant des biais importants<br>- Études rétrospectives<br>- Séries de cas<br>- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) | Faible niveau de preuve scientifique        |

## Les enquêtes d'observation

- Enquêtes exposés / non-exposés  
Cohortes = observation prospective (parfois historique)
- Enquêtes cas-témoins  
= observation rétrospective

## Les enquêtes d'observation

- Enquêtes exposés / non-exposés  
Cohortes = observation prospective (parfois historique)
- Enquêtes cas-témoins  
= observation rétrospective

### Démarche

1. Liaison statistique brute ?
2. Prise en compte d'éventuels facteurs de confusion (bibliographie+++)
3. Discussion autour de la causalité



# Liaison statistique

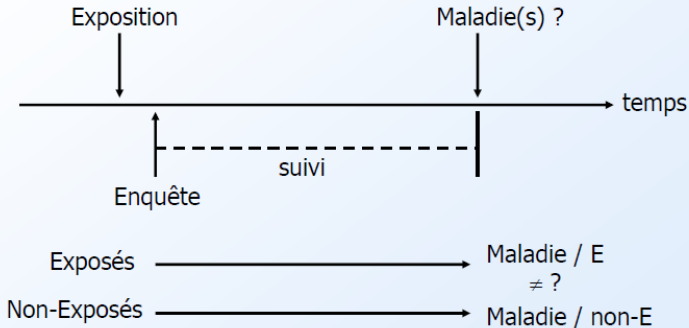
- Maladie plus fréquente chez les exposés
- Exposition plus fréquente chez les malades
- Test statistique approprié significatif
  - $p < 0,05$
  - Intervalle de confiance à 95

## Enquêtes exposés / non-exposés

- Les sujets sont sélectionnés sur la base de leur exposition au risque étudié
- On étudie l'apparition éventuelle de la maladie
- Cohorte prospective +++  
"deviendra-t-il malade ?"
- Cohorte historique (rétrospective)  
"était-il devenu malade ?"

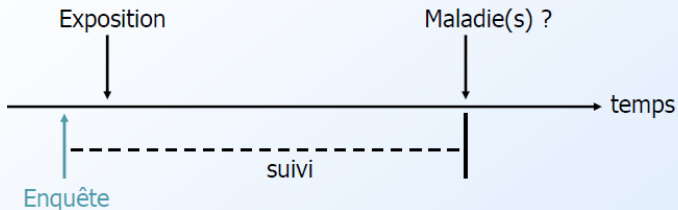
## Schéma d'étude

- Cohorte prospective (1)



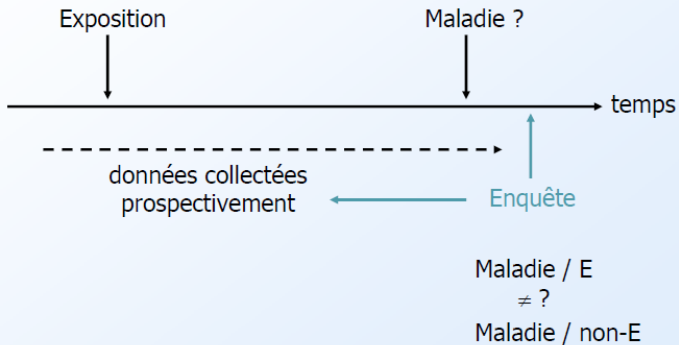
## Schéma d'étude

- Cohorte prospective (2)



## Schéma d'étude

- Cohorte historique



## Résultats d'une enquête E/ non-E

|             | malades | non-malades |       |
|-------------|---------|-------------|-------|
| exposés     | a       | b           | E     |
| non-exposés | c       | d           | non-E |
|             | M       | non-M       | N     |

## Risque absolu : Taux d'incidence cumulée

$M / N =$  Taux global d'incidence cumulée

$R_E = a / (a+b)$   
= Taux d'incidence cumulée chez les exposés  
=  $a / E$

$R_{\text{non-E}} = c / (c + d)$   
= TI cumulée chez les non-exposés  
=  $c / \text{non-E}$

## Risque Relatif

- Dans quelle mesure l'incidence chez les exposés est-elle supérieure à l'incidence chez les non-exposés ?  
= rapport d'incidence (Risque Relatif)
- $RR = (a / (a+b)) / (c / (c+d))$
- $RR = (a / E) / (c / \text{non-E}) = RE / R_{\text{non-E}}$



# Risque Relatif

## Interprétation

- $RR = 17$  signifie que le risque de devenir malade est 17 fois plus important chez les exposés que chez les non-exposés
- $RR = 1$  : ce n'est pas un facteur de risque
- $RR$  entre 0 et 1 : facteur protecteur ?

# Risque Relatif

## Interprétation

- RR = 17 signifie que le risque de devenir malade est 17 fois plus important chez les exposés que chez les non-exposés
- RR = 1 : ce n'est pas un facteur de risque
- RR entre 0 et 1 : facteur protecteur ?

## Significativité

- RR est-il significativement différent de 1 ?
  - Intervalle de confiance (à 95%) du risque relatif
  - La valeur "1" est-elle à l'extérieur de cet intervalle ? (correspond à  $p < 0,05$ )
- **Exemple:** "Plus de femmes dans le groupe traité ont souffert de maladies X (RR = 2,89 ; IC à 95% [1,50-5,58])"

## Avantages des enquêtes E / non-E

- Principe simple et intuitif
- Calcul des taux d'incidences et du RR
- Description de la séquence exposition- maladie
- Mesure de la relation dose / effet
- Possibilité d'étudier l'effet d'un facteur de risque sur plusieurs maladies
- Mesure de l'effet d'un facteur d'exposition rare

## Inconvénients des enquêtes E / non-E

- Taille de l'échantillon
- Ne conviennent pas pour l'étude de maladies rares
- Durée de l'enquête +++ si période de latence +++
- Coût et complexité de l'enquête
- Perdus de vue
- Changements de statut vis-à-vis de l'exposition au cours du suivi
- Problèmes éthiques

## Enquêtes E / non-E et Recherche Clinique

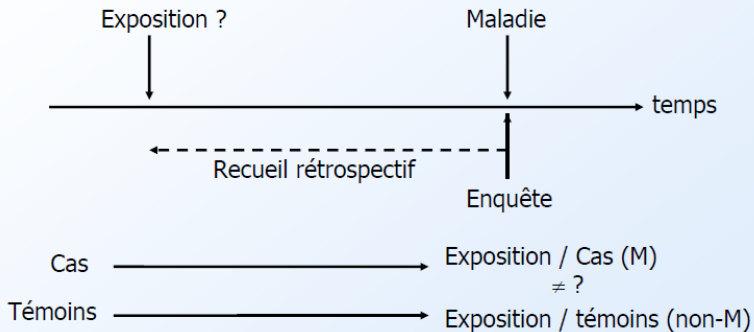
- Possibles si durée d'observation courte et maladie relativement fréquente
- Exemples :
  - En Services de Réanimation
  - En Obstétrique
  - En Pédiatrie

## Enquêtes cas - témoins (1)

- Les sujets sont sélectionnés selon leur statut vis-à-vis de la maladie
- On recherche alors leur exposition éventuelle au facteur de risque
- Toujours rétrospectives

## Schéma d'étude

### • Cas-témoins



## Résultats d'une enquête cas - témoins

|             | malades | non-malades |       |
|-------------|---------|-------------|-------|
| exposés     | a       | b           | E     |
| non-exposés | c       | d           | non-E |
|             | M       | non-M       | N     |



## Résultats d'une enquête cas - témoins

|             |         |             |       |
|-------------|---------|-------------|-------|
|             | malades | non-malades |       |
| exposés     | a       | b           | E     |
| non-exposés | c       | d           | non-E |
|             | M       | non-M       | N     |

« Incidence » fixée :  
 calcul inter-colonnes impossibles

## Mesure du risque = ???

- Le calcul du risque relatif est interdit dans une enquête cas-témoins car on ne mesure pas des incidences : c'est l'observateur qui fixe la proportion de malades et de non-malades.
- Tout au plus peut-on mesurer les taux d'exposition chez les cas et chez les témoins

## Mesure de l'exposition : les Odds

- Soit deux événements mutuellement exclusifs A et B :
- A se produit "a" fois lorsque B se produit "b" fois
- Par définition on appelle l'Odd (ou côte) :  
le rapport  $a / b$
- donc l'Odd de l'expo chez les malades =  $a / c$
- et l'Odd de l'expo chez les non-malades =  $b / d$
- on peut calculer l'Odds Ratio (OR) de l'exposition :  
$$OR = (a / c) / (b / d)$$

## Odds Ratios et RR

- Odds ratio de l'exposition =  $(a / c) / (b / d) = ad / cb$
  - Odds ratio de la maladie =  $(a / b) / (c / d) = ad / bc$   
=> égalité des odds
  
  - Or  $(a/b) / (c/d) = \text{approximation de } (a/(a+b)) / (c/(c+d))$   
si et ssi :  $a \ll b$  et  $c \ll d$   
si et ssi : la maladie est rare chez les exposés et chez les non-exposés
- => l'Odds Ratio est une approximation du RR  
si et ssi la **maladie est rare** chez les exposés et chez les non-exposés

## Interprétation de l'Odd Ratio

- Si enquête bien menée et maladie rare, l'interprétation de l'Odds Ratio est la même que l'interprétation du Risque Relatif
- La significativité de l'Odds Ratio doit être recherchée de la même manière (intervalle de confiance à 95

## Avantages des enquêtes cas - témoins

- Même (surtout) si maladie rare
- Possibles et de courtes durées même si longue période de latence
- Coûts modérés
- Taille limitée de l'échantillon
- Pas de problèmes éthiques
- Possibilité d'étudier plusieurs facteurs de risques
- Pas de perdus de vue, mais sélection que des cas survivants

## Inconvénients des enquêtes cas - témoins

- Concepts peu intuitifs, en particulier signification de l'OR
- Impossibilité de calculer des taux d'incidences
- Problème +++ comparabilité des échantillons (choix des témoins ???)
- Biais de mémorisation et autres biais
- Résultats parfois (souvent) contradictoires

## Choix groupe témoin

- Dans le même “univers” que les malades
- Ils auraient pu être des cas si ils étaient tombés malades (!!!)
- Ils auraient pu être soumis à la même exposition ...
- Ils auraient pu contracter la maladie ...



## Enquêtes cas-témoin : En Pratique (1)

- Odds ratio de l'exposition =  $(a / c) / (b / d) = ad / cb$
  - Odds ratio de la maladie =  $(a / b) / (c / d) = ad / bc$   
=> égalité des odds
  
  - Or  $(a/b) / (c/d) = \text{approximation de } (a/(a+b)) / (c/(c+d))$   
si et ssi :  $a \ll b$  et  $c \ll d$   
si et ssi : la maladie est rare chez les exposés et chez les non-exposés
- => l'Odds Ratio est une approximation du RR  
si et ssi la **maladie est rare** chez les exposés et chez les non-exposés

## En Pratique (2) : origine des témoins

### A) Témoins recrutés parmi patients hospitalisés pour autre maladie

- avantages :

- disponibilité, collaboration facile, même biais de recrutement,
- même examinateur

- inconvénients :

- non représentatifs population saine, différence de recrutement, facteurs de risque communs
- exemple étude tabac / cancer si témoins bronchitiques chroniques

## En Pratique (3) : origine des témoins

### B) Témoins choisis dans la population d'où proviennent les cas

- avantages :
  - comparabilité ++
- inconvénients :
  - difficulté / contacter personnes actives
  - différence / mémorisation

## En Pratique (4) : origine des témoins

### C) Témoins choisis parmi la famille, les amis, les voisins

- avantages :
  - faisabilité plus grande
  - comparabilité +
- inconvénients :
  - mêmes facteurs de risques que cas

## Réalisation Pratique (5)

- Nombre de groupes de témoins
  - stabilité ou non des mesures d'association
- Nombre de témoins par cas
  - max 4 : 1
- Méthodes d'échantillonnage
  - au hasard
  - échantillonnage systématique
  - stratification pour recrutement suffisant
  - appariement pour éviter biais de sélection

## Le risque

- Probabilité que survienne un événement donné
- Dépend des caractéristiques du sujet  
⇒ population vulnérable

## Le risque : Les outils de mesure

### Le langage des individus

- Le risque absolu (R)
- le risque relatif (RR)

### Le langage de la collectivité

- La part attribuable (PA)

## Autres mesures du risque

- Excès de risque (ou réduction absolue du risque, RAR)  
= différence d'incidences (cohortes)  
=  $(a / E) - (c / \text{non-E}) = R_E - R_{\text{non-E}}$
- Risque attribuable (ou fraction préventive, FP)  
= proportion de cas dus à l'exposition  
= excès de risque sur l'incidence chez les exposés  
=  $[(a / E) - (c / \text{non-E})] / (a / E)$

$$\mathbf{RA = (R_E - R_{\text{non-E}}) / R_E}$$



## Autres mesures du risque (2)

- Part attribuable (PA)  
= proportion de cas attribuables à une exposition sur l'**ensemble** des cas dans la population  
=  $(R_E - R_{\text{non-E}}) / R_{\text{pop}}$

## Biais de sélection

- Population sélectionnée pour l'étude non- représentative
- Groupes comparés non comparables !!!
- Prévention :  
Tirage au sort de qualité

## Biais de sélection

- Population sélectionnée pour l'étude non- représentative
- Groupes comparés non comparables !!!
- Prévention :  
Tirage au sort de qualité

### Exemple

- Prescription d'un nouveau traitement de façon préférentielle au cas les plus graves
- Efficacité ; traitement de référence !!!
- = biais d'indication

## Biais de classement

- Biais de mesure, d'information
- Mauvaise classification de l'exposition et/ou de la maladie
- Prévention :
  - Diagnostics fiables
  - objectifs
  - identiques au cours de l'étude

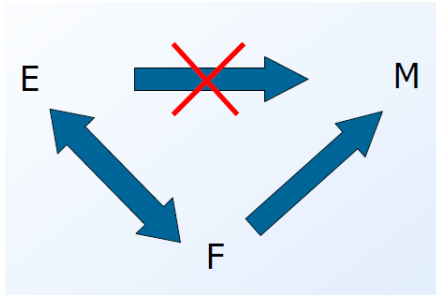
## Exemple

- Recueil d'une exposition passée dans une enquête cas-témoins
- Cas + "motivés" pour fouiller leur passé  
⇒ artificiellement + exposés  
⇒ fausse association (biais de mémorisation)
- Prévention :
  - Diagnostics fiables
  - objectifs
  - identiques au cours de l'étude

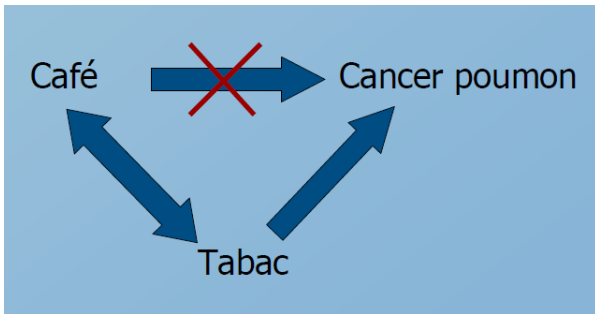
## Biais de confusion

- Seul biais qui peut-être corrigé lors de l'analyse statistique
- Influence d'un tiers facteur entre E et M
  - connu (bibliographie)
  - inconnu

# Example



# Example





# Prévention

Avant une enquête :

- Recherche bibliographique des FdR connus
- Stratification ou prise en compte lors de l'analyse

Facteurs inconnus :

- En principe éliminé par randomisation

# La Causalité

## Marqueur de risque

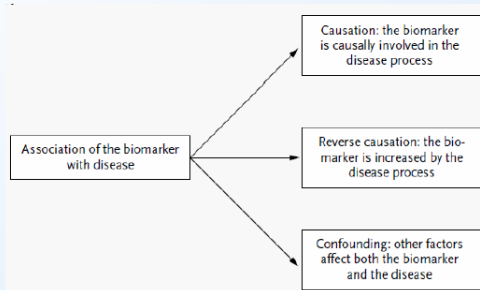
- $RR > 1$

Mais pas de relation causale

- Café et cancer du poumon
- Yeux bleus et mélanome

## 3 possibilités (Schunkert & SamaniNEJM 08)

- Causalité
- Causalité inverse
- Confusion



## La causalité en épidémiologie

- Seule une expérimentation contrôlée, randomisée avec procédures d'insu bien conduite peut permettre de conclure à la nature causale d'une relation
- Dans les études d'observation, il faut la réunion d'un ensemble d'éléments, internes et externes, pour conduire à une très forte présomption de causalité

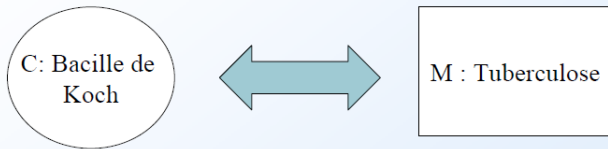
# Causalité

## Modèles

- 3 étapes : complexité croissante
- Critères de causalité dépendent du modèle

# Le monde est simple

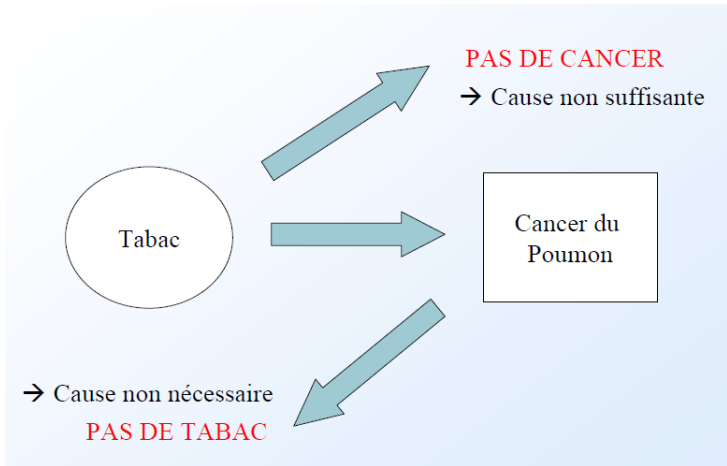
## Causalité : Critères de Henle-Koch



### Critères :

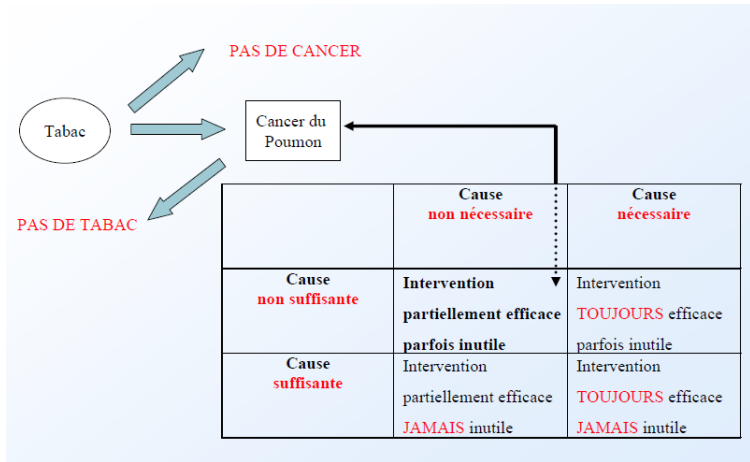
- 1) C trouvée pour tous les M (Cause nécessaire)
- 2) C absente pour tous les non M (cause suffisante)
- 3) C provoque M (expérimental animal)

## Le monde est stone





# Intervention " causale "



# Critères

- Complexes : les maladies, notamment non infectieuses, sont éloignées du modèle de Henle-Koch
- Nécessaires : pour conclure à la causalité, il faudrait pouvoir réaliser des essais cliniques contrôlés, randomisés

## Références

1. ALAIN-JACQUES VALLERON. Brève histoire de l'épidémiologie avant le XXe siècle. Ressource informatique, accès le 07/11/2020. [https://www.academie-sciences.fr/pdf/hse/ress\\_Valleron1.pdf](https://www.academie-sciences.fr/pdf/hse/ress_Valleron1.pdf)
2. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. Epidémiologie: Principes et méthodes quantitatives. Les éditions Inserm, 1995
3. World Health Organization. Social Mobilization and Training Team. (2001). Introduction à l'épidémiologie de base et aux principes statistiques pour la lutte contre les maladies tropicales. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66900>

## Remerciements / Diaporama

Julien Mancini, Laetitia Huiart