

Chapitre 5

La relation de cause à effet

Epidémiologie analytique

- analyser les mécanismes de développement d'une maladie pour en comprendre le fonctionnement et pouvoir les expliquer (épidémiologie explicative ou étiologique)
- son but est d'identifier les causes de la maladie, grâce à l'analyse du rôle des facteurs pouvant déterminer leur incidence

Le réflexe monosynaptique

- 1 agent pathogène → 1 maladie
- la relation entre une cause et un effet est souvent beaucoup plus complexe :
 - cause nécessaire
 - cause suffisante

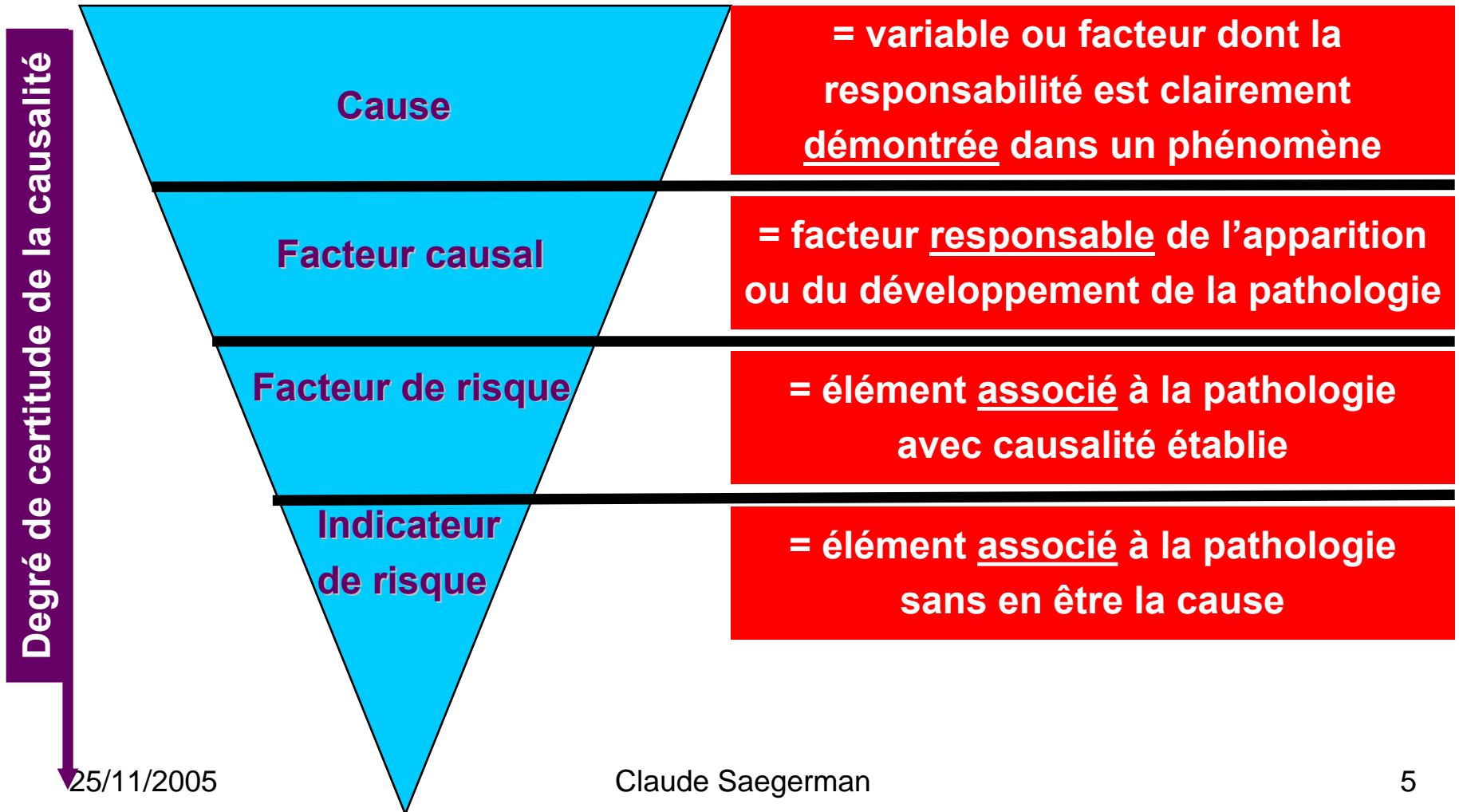
La réalité est plus complexe

A nécessaire	A suffisant	Conclusion	Exemple
+	+	$A \Rightarrow B$	Le rhabdovirus [A] et la rage [B]
+	-	$A + X \Rightarrow B$	Chez de nombreux porcs : le bacille du rouget [A] doit être associé à un stress [X] pour provoquer la maladie [B]
-	+	$A \Rightarrow B$ $X \Rightarrow B$	La fièvre peut être provoquée par différentes causes, non reliées entre elles
-	-	$A + X \Rightarrow B$ $C + X \Rightarrow B$	Divers syndromes multifactoriels peuvent induire un infarctus du myocarde

Le gradient de causalité en théorie

Qualification du facteur :

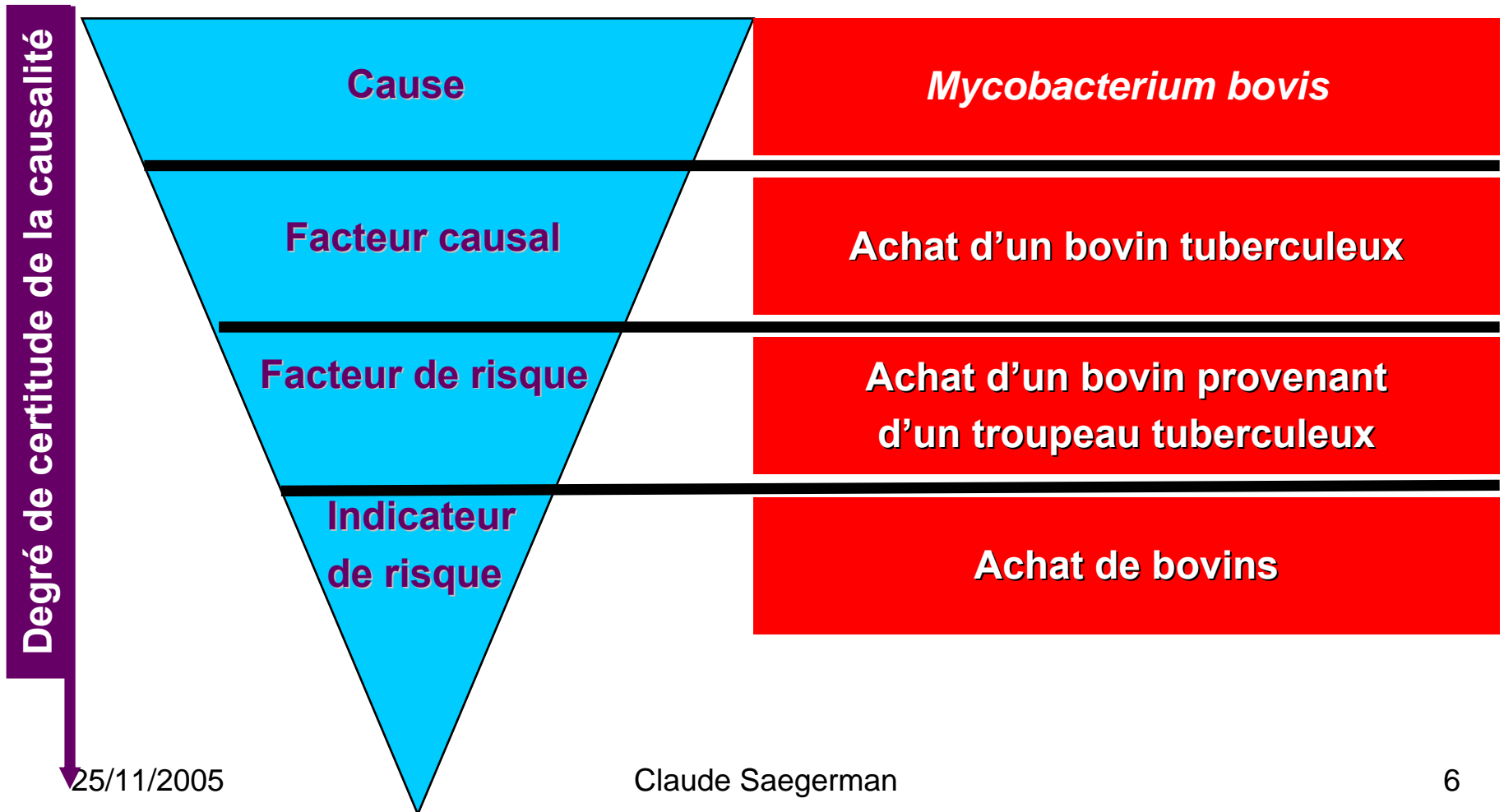
Définition :



Le gradient de causalité par l'exemple

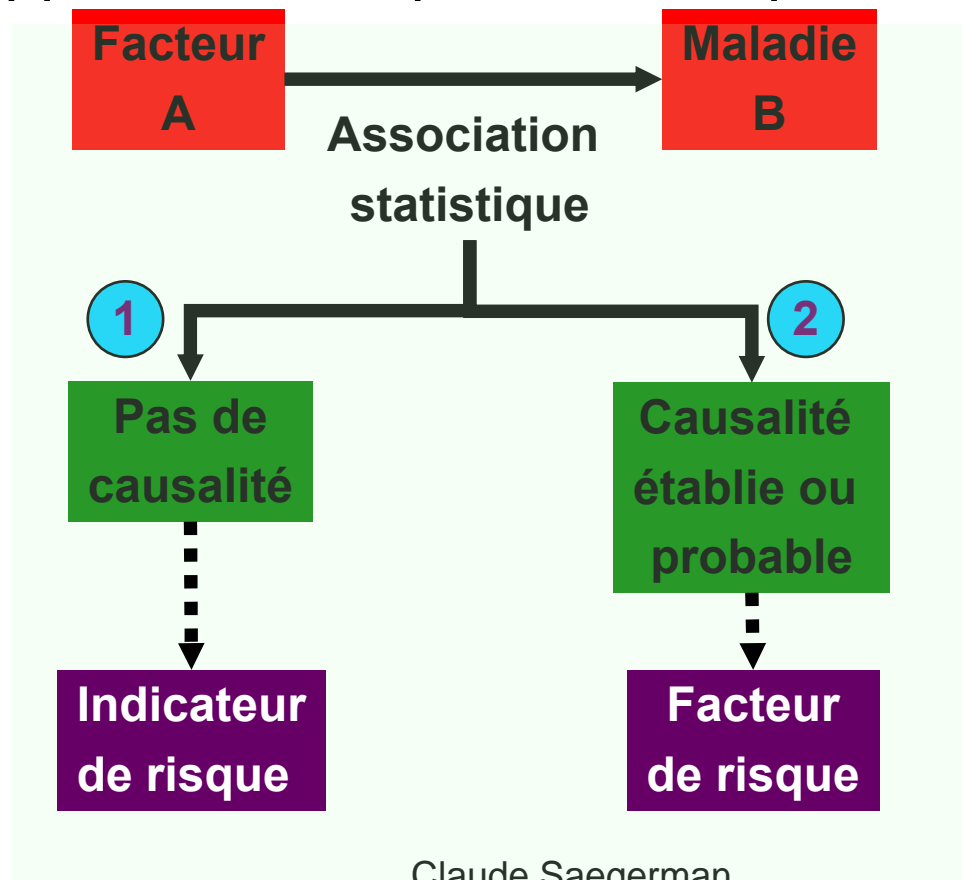
Qualification du facteur :

Exemple concret :



Les 2 significations du « facteur de risque » »

- Facteur de risque : tout facteur associé à l'augmentation de la probabilité d'apparition ou de développement d'un phénomène pathologique



Terminologie de la causalité

- Indicateur de risque : tout événement simplement associé à la pathologie sans qu'il n'y ait causalité démontrée. Exemple : si on prend la température de la mère après la mise-bas, la mortalité des porcelets est plus faible (en fait, il s'agit d'un indicateur du niveau de soins)
- Facteur de risque : événement associé à la pathologie dans la mesure où il y a relation de causalité (établie ou probable)
- Facteur causal : lorsqu'un facteur de risque a été reconnu responsable de la maladie

Association statistique \neq cause

- **En effet :**
 - toute cause est associée statistiquement à l'événement qu'elle entraîne
 - mais, à l'inverse, un événement peut être associé de façon significative à divers éléments sans la moindre relation de causalité. Exemple : on peut démontrer une association statistique entre la vente de crèmes glacées ou des lunettes de soleil et le nombre de noyades chaque année

Lien de cause à effet entre 2 événements

- Postulats de Koch (1882)
- Postulats de Hill (1965)
- Postulats d'Evans (1976)
- Règle des 3 « A »

Postulat de Koch (1882)

En 1882 Robert Koch identifie le germe, appelé *Mycobacterium tuberculosis*, et en fait l'objet du fameux postulat de Koch

- L'agent doit être présent dans tous les cas de la maladie (condition nécessaire)
- L'agent ne doit pas être présent dans d'autres maladies ou en l'absence de maladie (condition de spécificité)
- L'agent doit être isolé d'une culture pure et induire la maladie chez des animaux sensibles (condition suffisante)

Cette conception « bactérienne » et « monofactorielle » ne peut pas toujours être respectée dans le cas, par exemple, d'une toxine ou de maladies multifactorielles. Par la suite, on est parvenu à une conception plus nuancée de la relation causale

Postulats de Hill en 1965 (1)

Critère	Principe
Séquence dans le temps	L'exposition au facteur précède l'apparition de la maladie [règle d'antériorité]
Essai randomisé	Les conditions d'observation doivent exclure les biais
Constance et reproductibilité	La relation facteur-maladie doit être vérifiée dans différentes populations [espace] et à différents moments [temps]
Puissance de l'association statistique	Plus l'association est forte, moins elle peut être due à un facteur de confusion [absence d'autres facteurs]

Postulats de Hill (2)

Critère	Principe
Relation dose-effet	La fréquence de la maladie augmente avec l'intensité du facteur [règle d'association]
Effet de la suppression du facteur	La diminution du facteur diminue la fréquence de la maladie [règle d'association]
Cohérence avec les connaissances	La relation facteur-maladie est cohérente avec les connaissances établies

Postulats de Evans en 1976 (1)

Pour lecture uniquement

Ensemble de 10 postulats proposés par Evans et permettant d'établir la causalité en épidémiologie (assez similaires à ceux de Hill)

1. La proportion des individus doit être significativement plus élevée chez les sujets exposés au facteur supposé causal que chez qui ne le sont pas.
2. L'exposition au facteur causal supposé doit être plus fréquente chez les sujets atteints, que chez les non atteints, et cela quand tous les autres facteurs de risque sont constants.
3. Le nombre de nouveaux cas doit être significativement plus élevé chez les individus exposés que chez les individus non exposés, et cela d'après une étude prospective.

Postulats de Evans (2)

4. La maladie doit suivre l'exposition au facteur causal supposé, selon une distribution de la période d'incubation en « forme de cloche » (grâce à une transformation mathématique appropriée de l'axe du temps).
5. Suite à l'exposition au facteur causal supposé selon un gradient biologique, on doit pouvoir observer un spectre de réponses de l'hôte allant de faible à grave, selon une relation logique
6. Une réponse mesurable de l'hôte (anticorps, cellules cancéreuses) doit apparaître régulièrement suite à l'exposition au facteur causal supposé, chez les individus ne possédant pas cette réponse avant l'exposition, ou doit provoquer une augmentation d'intensité si cette réponse était présente avant l'exposition. Cette réaction ne doit pas être constatée chez les individus non exposés.

Postulats de Evans (3)

7. La reproduction expérimentale de la maladie doit survenir avec une fréquence plus élevée chez les animaux ou les humains convenablement exposés au facteur causal supposé que chez les non exposés. Cette exposition peut avoir été réalisée sur des volontaires, au laboratoire, ou démontrée par une exposition spontanée dans des conditions contrôlées
8. L'élimination (d'un agent infectieux par exemple) ou la modification (d'un régime alimentaire incorrect, par exemple) du facteur causal supposé doit entraîner une diminution de la fréquence d'apparition de la maladie
9. La prévention, ou la modification de la réponse de l'hôte (par immunisation, par exemple), doit entraîner une diminution ou une élimination de la maladie qui normalement apparaît à la suite de l'exposition au facteur causal supposé
10. Toutes les relations, toutes les associations doivent être crédibles aux plans biologique et épidémiologique.



Règle des 3 « A »

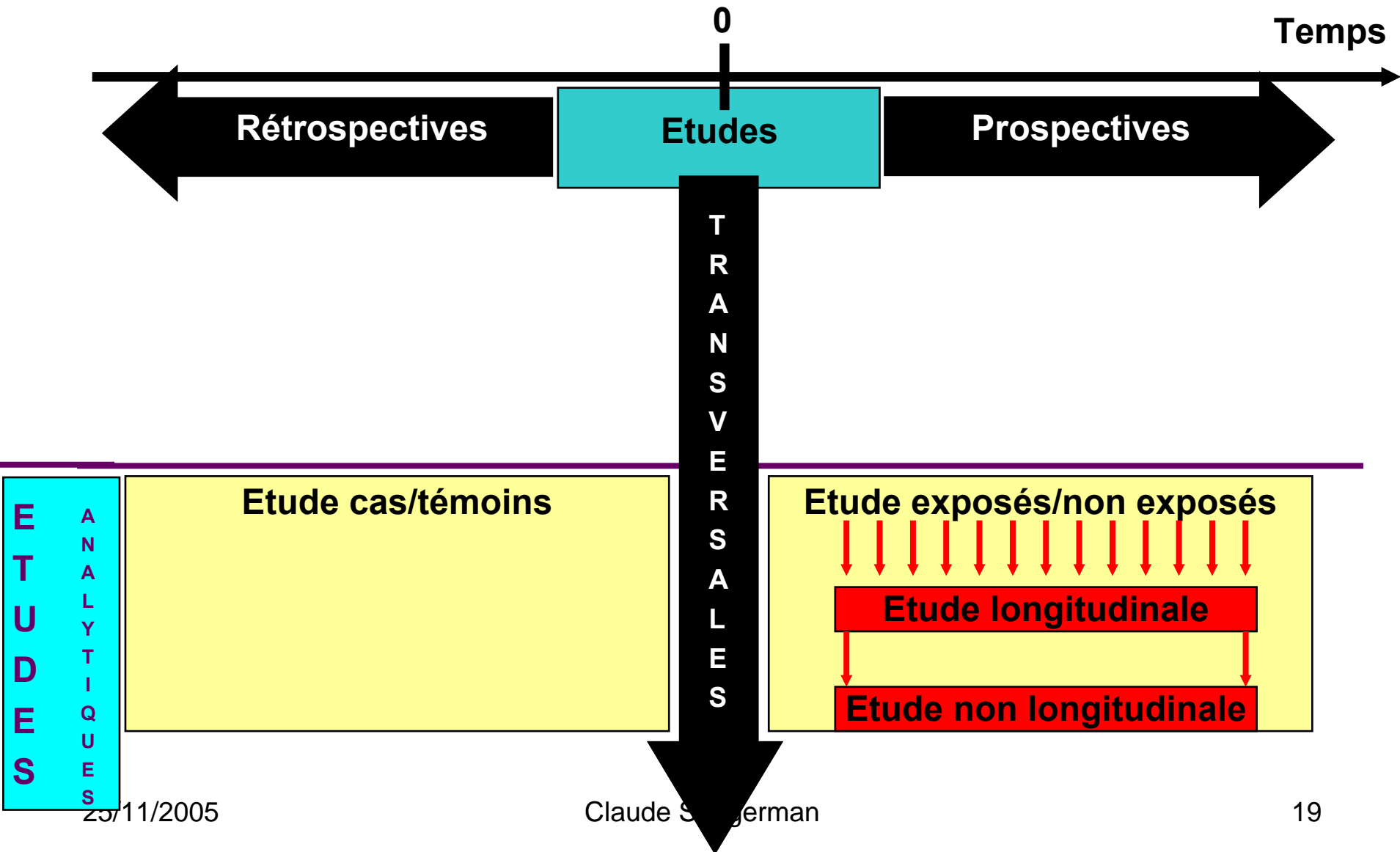
- On peut retenir 3 principales conditions logiques (règle des trois « A ») reliant deux évènements et qui caractérisent une relation de cause à effet :
 - **Antériorité** du facteur sur l'effet : $A \Rightarrow B$
 - **Association** facteur-effet suffisamment forte : $A // B$
 - **Absence** d'autres facteurs (de confusion)



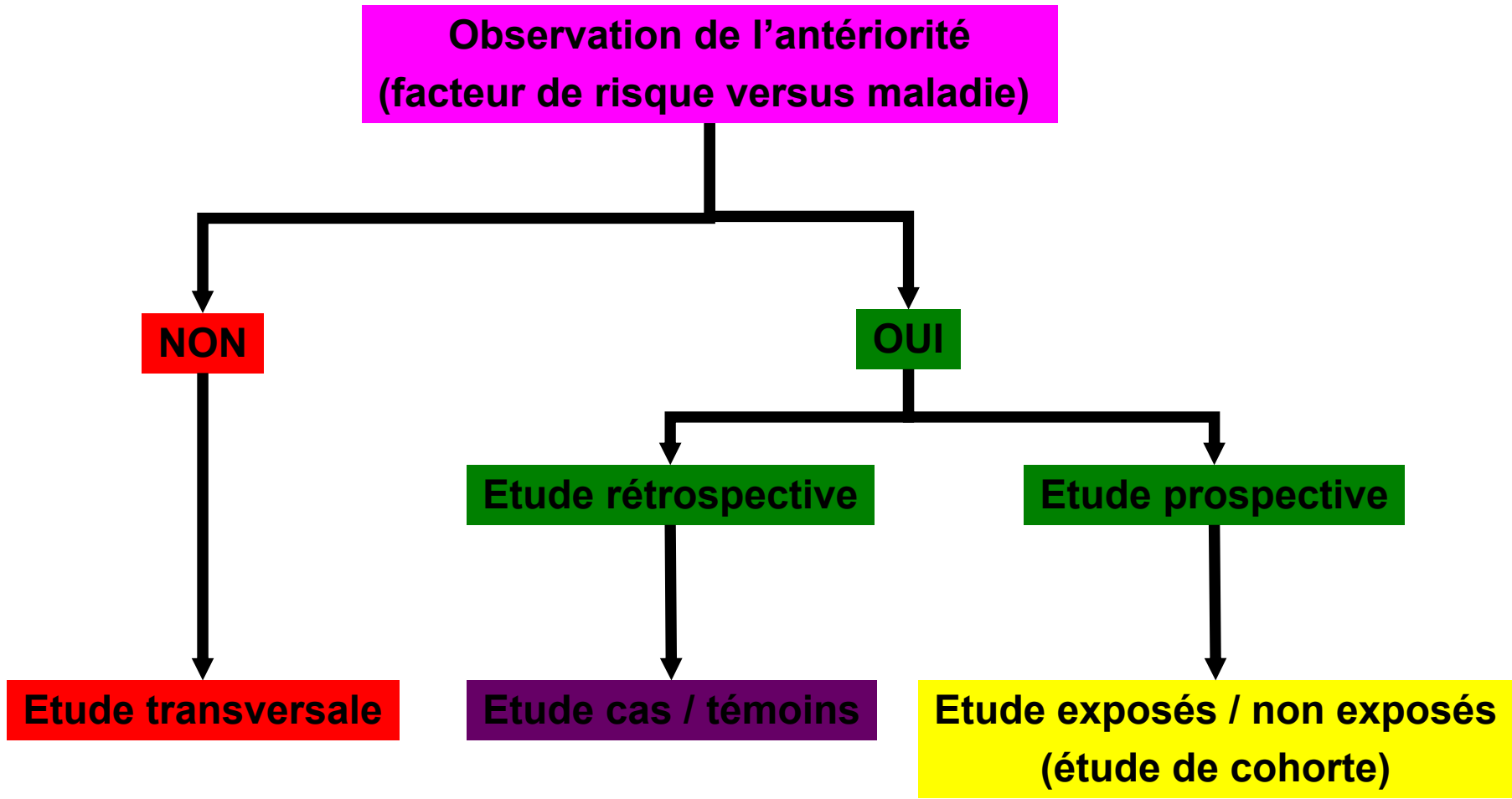
Règle des 3 « A » (suite)

- Situation idéale : se retrouver en situation expérimentale et reproduire la maladie en exposant à volonté des sujets au facteur étudié. Ce n'est pas toujours possible et on se retrouve alors en situation d'observation.
- Situation d'observation : il faut respecter des règles générales :
 - le point de départ de l'étude consiste à formuler une hypothèse
 - la démarche doit être comparative : comparer deux lots ne se distinguant que par la présence ou non de la maladie ou de l'exposition au facteur de risque testé.
 - la démarche doit permettre de vérifier la règle des 3 « A »
 - l'interprétation des résultats doit éliminer les artefacts et les biais et répondre à la question basée sur l'hypothèse de départ

Les études étiologiques (enquêtes à visée explicative)



Etudes étiologiques (suite)



Objectif et principe généraux

- Objectif : vérifier l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition à un facteur de risque et une maladie
- Principe : comparer des groupes de sujets ayant des caractéristiques différentes sur 2 plans : la maladie et le facteur de risque étudié (il y a donc 2 groupes et 4 catégories d'animaux à considérer)

Ces comparaisons permettent de tester et d'estimer la force d'association entre un supposé facteur causal et la maladie

Table de contingence (2 x 2)

	Malade	Sain	Total
Exposé	a	b	a + b
Non exposé	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	N

Etude exposés / non exposés (prospective) → calcul R.R.

Etude cas / témoins (rétrospective) → O.R.

Que nous apportent le R.R. et l'O.R. ?

- Outil de mesure de la causalité



force d'association

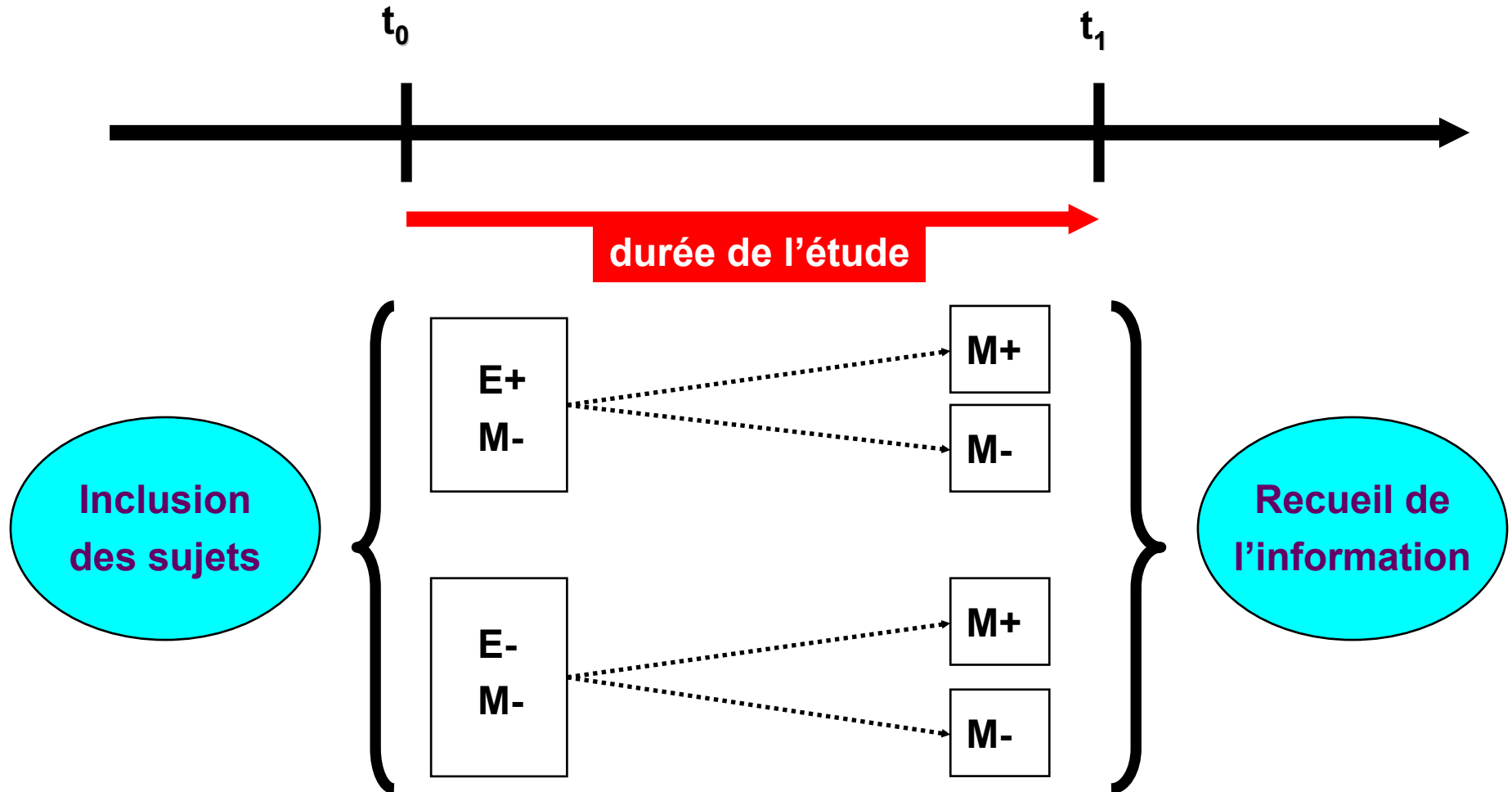
- Au préalable, il faut toujours tester la signification avec un test de Chi carré



détermination d'une association (oui/non)

Etude exposés / non exposés (1)

Soit : exposé ($E+$), non exposé ($E-$), malade ($M+$), sain ($M-$)



Etude exposés / non exposés (2)

- on aborde la table de contingence de la gauche vers la droite
- on fixe au préalable : le nombre de sujets exposés (a+b) et le nombre de sujets non exposés (c+d)
- on compare un groupe de sujets exposés à un groupe de sujets non exposés (suivi prospectif)
- on calcule un risque d'être malade chez les exposés
= R_1 = taux d'incidence cumulé chez les exposés
= $a/a+b$
- on calcule de la même manière un risque chez les non exposés = $R_0 = c / c+d$

Etude exposés / non exposés (3)

- différence de risque = $\Delta R = R_1 - R_0$
- le risque observé chez les non-exposés [R_0] est considéré comme le risque de base auquel on compare le risque dans le groupe exposé [R_1]
- la ΔR représente le risque en excès associé à l'exposition au facteur de risque
- le choix de ΔR suppose que le modèle est additif → en effet, on peut montrer que pour deux facteurs de risque conjoints :

$$\Delta R_{AB} = \Delta R_A + \Delta R_B$$

- lorsque le facteur d'exposition n'est pas associé à la maladie, $\Delta R = 0$

ΔR ne se prête pas à la comparaison de différents risques entre-eux ²⁶

Etude exposés / non exposés (4)

- $RR = R1 / R0 = (a / a+b) / (c / c+d)$
- Lorsque le facteur d'exposition n'est pas associé à la maladie : $R1 = R0$ et donc $RR = 1$
- Le R.R. peut être > 1 : dans ce cas, il s'agit d'un facteur de risque
- Le RR peut être < 1 : dans ce cas, le facteur est « protecteur »
- Le choix de RR suppose que le modèle est multiplicatif
→ en effet, on peut montrer que pour deux facteurs de risque conjoints : $\Delta RR_{AB} = \Delta RR_A \times \Delta RR_B$

Etude exposés / non exposés (5)

- En réalité, on peut calculer 2 types de risque relatif :

- Rapport d'incidences cumulées = $\frac{a/a+b}{c/c+d}$
= *Cumulative incidence ratio (CIR)*

- Rapport d'incidences instantanées = $\frac{a/T_1}{b/T_0}$

avec T_1 et T_0 , temps total à risque dans chaque groupe (voir la notion d'animal temps à risque du chapitre 1)

= *Incidence rate ratio (IRR)*

Etude exposés / non exposés (6)

- signification du R.R.
 - détermination d'une association → test Chi 2
 - calcul de l'intervalle de confiance du R.R.
 - pas significatif si la valeur un est comprise dans l'I.C.
 - borne inférieure de l'I.C. > 1
 - facteur de risque
 - borne supérieure de l'I.C. < 1
 - facteur de protection

$$IC \text{ à } 95 \% = e^{\ln(R.R.) \pm 1,96 \sqrt{b/[a(a+b)] + [d/c(c+d)]}}$$

Etude exposés / non exposés (7)

- Indications :
 - maladie à incubation courte => limite la durée d'observation
 - relativement fréquentes
 - pour lesquelles le facteur étudié est supposé avoir un rôle causal important => réduit la taille des groupes

Etude exposés / non exposés (8)

- Avantages :
 - elles permettent le calcul du R.R. et sont bien adaptées au jugement de causalité
 - la nature prospective de l'enquête permet un suivi des sujets et limite le nombre d'informations manquantes
 - elles conviennent très bien pour des expositions rares
- Inconvénients (coûts !!!) :
 - si l'incubation de la maladie est longue → cela nécessite une longue durée d'étude
 - si la maladie est rare, les effectifs à suivre doivent être grands

Etude exposés / non exposés (9)

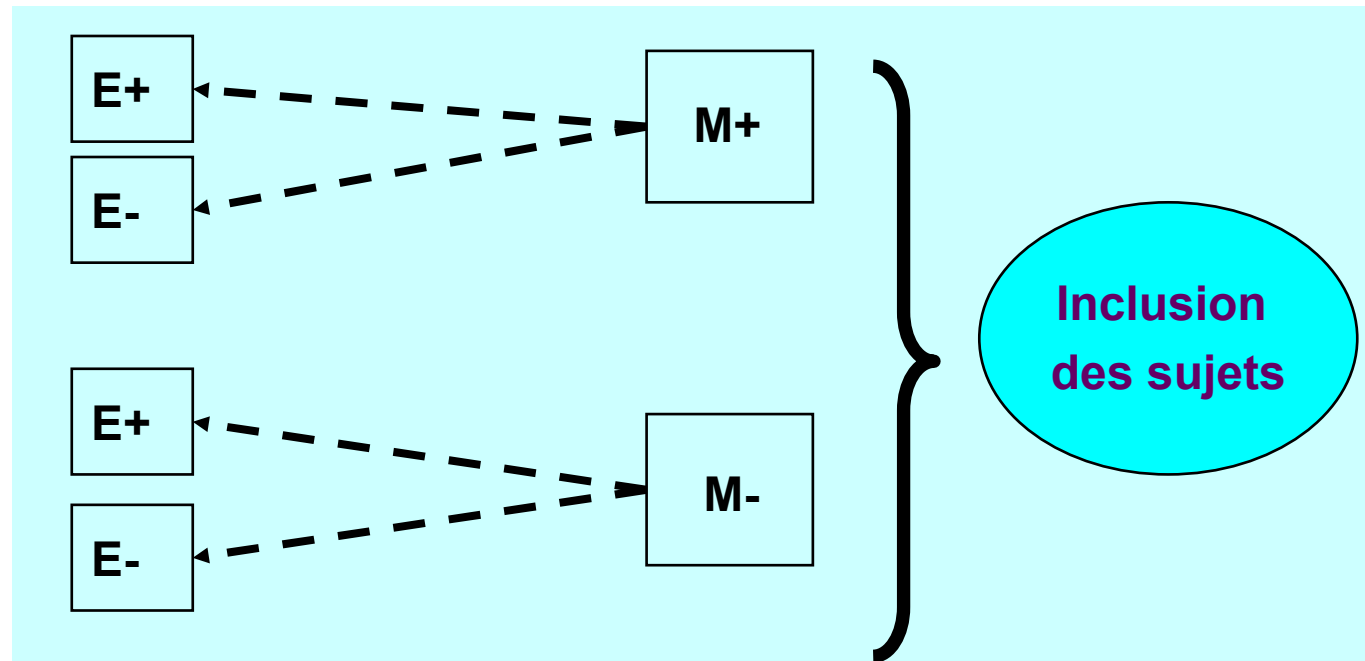
Soit la répartition des cas de kystes ovariens entre le 40^{ème} et le 305^{ème} jour de lactation chez 150 637 vaches laitières multipares

		Kyste ovarien		Total	R
		+	-		
Antécédents de kyste	+	431 (a)	4 961 (b)	5 392 (a+b)	0,0799 $R_1 = a / a+b$ = Incidence cumulée chez les exposés
	-	2 995 (c)	142 250 (d)	145 245 (c+d)	0,0206 $R_0 = c / c+d$ = Incidence cumulée chez les non exposés
$\Delta R = R_1 - R_0 = 0,059$ et $RR = R_1/R_0 = 3,88$					

Cela signifie que les vaches avec antécédents de kyste ovarien ont 3,9 fois plus de risque de développer un kyste ovarien que les vaches sans antécédent

Etude cas / témoins (1)

Soit : malade ($M+$), sain ($M-$), exposé ($E+$), non exposé ($E-$)



Etude cas / témoins (2)

- but : comparer la fréquence d'exposition au facteur étudié dans un groupe de malades et dans un groupe de sujets indemnes :
 - choisir un groupe de sujets malades représentatif de l'ensemble des malades (cas : M+)
 - choisir un groupe de sujets indemnes représentatif de la population indemne (témoins : M-)
 - rechercher rétrospectivement pour chaque sujet le statut par rapport au facteur étudié : l'animal a-t-il été exposé (E+) ou non (E-) ?

=> Étude rétrospective !!!

Etude cas / témoins (3)

- on aborde la table de contingence de haut en bas
- on fixe au préalable : le nombre de malades (a+c) et le nombre de témoins (b+d) observés
- dans ce type d'étude, il n'est pas possible de :
 - connaître l'incidence de la maladie chez les exposés et les non exposés
 - calculer le risque de survenue de la maladie associé au facteur étudié (risque relatif)
- mais on peut estimer les probabilités conditionnelles suivantes : $P(E+ / \text{cas})$, $P(E- / \text{cas})$, $P(E+ / \text{témoins})$, $P(E- / \text{témoins})$

Etude cas / témoins (4)

- on calcule les ODDS (anglicisme signifiant pari ou cote) :
 - la cote est le rapport de la probabilité de survenue d'un événement à son complément. Par exemple, si cette cote = 0,1 \rightarrow l'odds est de 0,1/0,9 soit 1 contre 9 c-à-d que dans cette population, on a 1 malade pour 9 non malades
 - la cote est le rapport entre le nombre d'exposés et le nombre de non exposés observés soit dans le groupe des cas ou soit dans le groupe des témoins

Etude cas / témoins (5)

	Cas (malades)	Témoins (sains)
Exposition +	a	b
Exposition -	c	d
Total	a + c	b + d
Odds	$\frac{a}{a+c} = a/c$ $c/(a+c)$	$\frac{b}{b+d} = b/d$ $d/(b+d)$
Odds ratio (rapport de cotes)	$\frac{a}{c} = \frac{a \times d}{b \times c}$	

**O.R. = produit de la diagonale concordante
produit de la diagonale discordante**

Etude cas / témoins (6)

- signification de l'O.R.
 - détermination d'une association → test Chi 2
 - calcul de l'intervalle de confiance (I.C.) de l'O.R.
 - pas significatif si la valeur un est comprise dans l'I.C.
 - significatif si la valeur un n'est pas comprise dans l'I.C.
 - plus l'OR est élevé, plus l'association entre la maladie et l'exposition est forte
 - borne inférieure de l'I.C. de l'O.R. > 1
 - facteur de risque
 - borne supérieure de l'I.C. de l'O.R. < 1
 - facteur de protection

$$\text{IC à 95 \%} = \ln(\text{O.R.}) \pm 1,96 \times \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}$$

Etude cas / témoins (7)

- Lorsque la maladie est rare, les valeurs numériques du R.R. et de l'O.R. sont proches :

$$\text{R.R.} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} \approx \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{AD}{BD} = \text{O.R.}$$

car A est faible par rapport à B et C est faible par rapport à D

**l'O.R. calculé dans une enquête cas/témoins
fourni donc une bonne estimation du R.R.**

TABLEAU IX.8

**Valeurs de l'odds ratio en fonction du risque relatif (RR)
et du risque de maladie chez les sujets non exposés (I_E^-)**

[d'après BOUYER et coll.]

Au dessus de la ligne brisée figurent les valeurs d'odds ratio dont l'écart relatif au risque relatif est au plus de 10 p. cent. ce qui est une approximation acceptable.

		RR						
		2	3	4	6	8	10	
I_E^-	0,001	2,002	3,006	4,01	6,03	8,06	10,09	←
	0,01	2,02	3,06	4,13	6,32	8,61	11,00	
	0,02	2,04	3,13	4,26	6,68	9,33	12,25	
	0,03	2,06	3,20	4,41	7,10	10,21	13,86	
	0,04	2,09	3,27	4,57	7,58	11,29	16,00	
	0,05	2,11	3,35	4,75	8,14	12,67	19,00	
	0,06	2,14	3,44	4,95	8,81	14,46	23,50	
	0,07	2,16	3,53	5,17	9,62	16,91	31,00	
	0,08	2,19	3,63	5,41	10,62	20,44	56,00	
	0,09	2,22	3,74	5,69	11,87	26,00	91,00	
	0,10	2,25	3,86	6,00	13,50	36,00	∞	

Etude cas / témoins (8)

- Avantages :
 - rapidité d'exécution (les cas sont présents)
 - étude simultanée possible de plusieurs facteurs de risque
 - bien adaptée aux maladies rares
 - bien adaptée aux maladies à longue période d'incubation
 - bien adaptée lorsque l'on a accès qu'à une partie des cas (fréquent lors de toxi-infections alimentaires collectives)
 - faible coût
- Inconvénients (biais potentiels) :
 - non représentativité des cas et/ou des témoins
 - méconnaissance du statut réel des sujets observés
 - remonter loin dans le temps induit un biais de mémorisation (oublis fréquents)
 - peu adaptée aux expositions rares

Etude cas / témoins (9)

Aux Pays-Bas, des mortalités ont été constatées chez des bovins suite à des traitements anti-varons. Après une étude cas/témoins, le tableau de contingence suivant est rempli :

Odds ratio = 0,053 / 0,053
O.R. = 1,00

Cela signifie que le risque de mortalité chez les bovins évaronnés est le même que chez les bovins non évaronnés

25/11/2005

		Mortalités	
		+	-
Traitement varons	+	10 (a)	30 (b)
	-	190 (c)	571 (d)
Total		200 (a+c)	601 (b+d)
		Odds cas a / c = 0,053	Odds témoins b / d = 0,053