

Chapitre 6

Les études étiologiques

claude.saegerman@ulg.ac.be



La causalité

- Épidémiologie
 - analytique
 - étiologique
 - explicative
- Cause(s) de la maladie = facteur(s) de risque
- Facteur de risque :
 - = tout facteur associé à l'augmentation de la probabilité d'apparition ou de développement d'un phénomène pathologique
- Indicateur de risque \neq facteur de risque

claude.saegerman@ulg.ac.be



□ FACTEUR DE RISQUE

– tout facteur associé à l'augmentation de la probabilité d'apparition ou de développement d'un phénomène pathologique

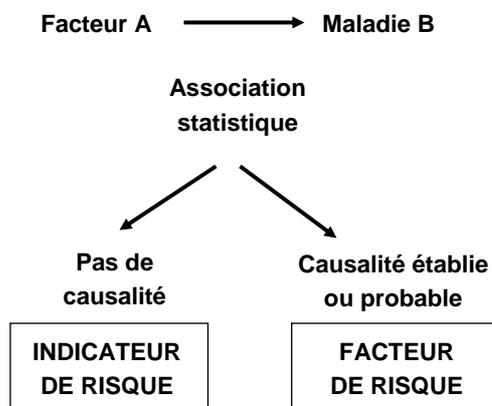
□ FACTEUR CAUSAL

– facteur responsable de l'apparition ou du développement d'un phénomène pathologique observé

claude.saegerman@ulg.ac.be

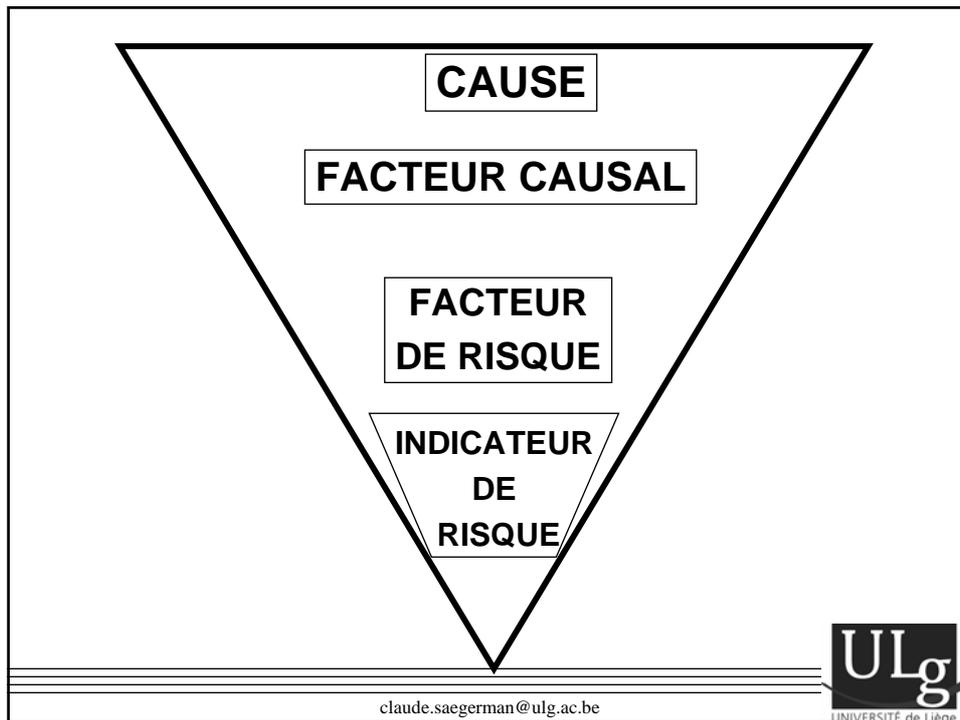


Les deux acceptions du facteur de risque



claude.saegerman@ulg.ac.be





Les postulats (liens de cause à effet)

- Les postulats de Koch (18xx)
- les postulats de Hill (1965)
- les postulats de Evans (1976)

- REGLE DES TROIS « A »
 - antériorité (du facteur sur l'effet)
 - association (facteur-effet suffisamment forte)
 - absence (d'autres facteurs)

Liens de causalité

A	A	Conclusion
nécessaire	suffisant	
		$A \Rightarrow B$
		$A + X \Rightarrow B$
		$A \Rightarrow B$ $X \Rightarrow B$
		$A+X \Rightarrow B$ $C+X \Rightarrow B$

claude.saegerman@ulg.ac.be



Postulats de Hill

Critères	Principe
	L'exposition au facteur précède l'apparition de la maladie
	La relation facteur-maladie doit être vérifiée dans différentes populations et à différents moments
	Plus l'association est forte, moins elle peut être due à un facteur de confusion
	La fréquence de la maladie augmente avec l'intensité du facteur
	La diminution du facteur diminue la fréquence de la maladie
	La relation facteur-maladie est cohérente avec les connaissances établies

claude.saegerman@ulg.ac.be



Les types d'études étiologiques

- Étude transversale
 - pas d'observation d'antériorité de l'exposition au facteur de risque envers la maladie
- Étude exposés/non exposés (cohorte, prospective)
- Étude cas-témoins (case-controls, retrospective)
 - les individus sont classés selon le critère « maladie »
- Structure générale :
 - 2 groupes
 - 4 catégories

claude.saegerman@ulg.ac.be

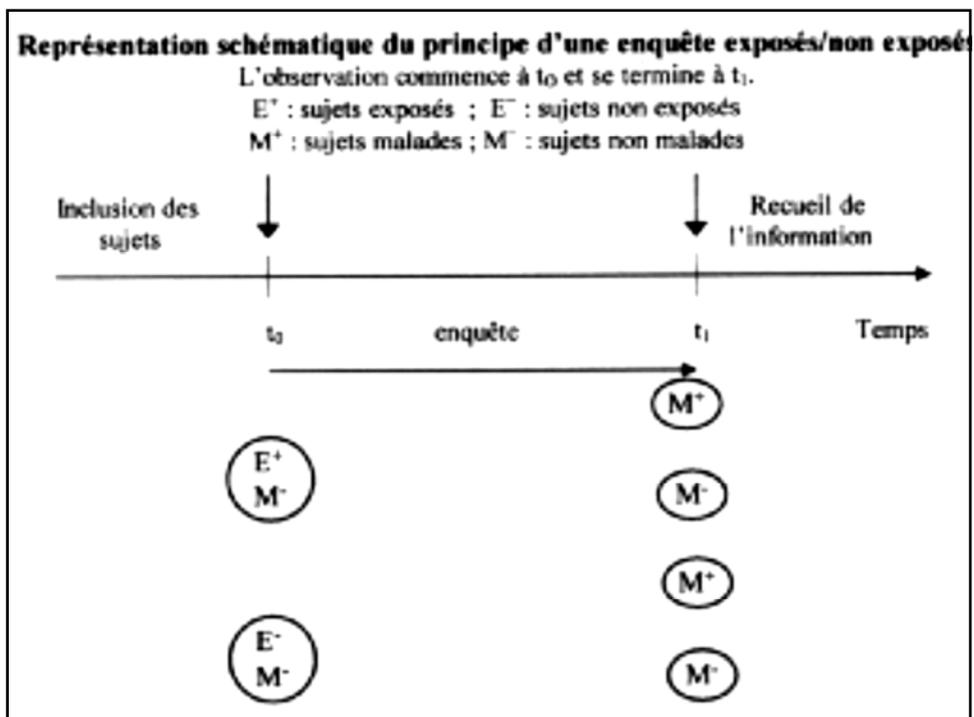


Table de contingence

	a	b	a + b
	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

claude.saegerman@ulg.ac.be



ÉTUDE EXPOSÉS/NON EXPOSÉS

- Comparer l'incidence de la maladie dans deux groupes
 - composant la population totale
 - ou un échantillon
- Groupes indemnes de la maladie (représentativité)
 - A : exposés au facteur de risque « supposé »
 - B : non exposés

□

$$\text{risque relatif RR} = \frac{\text{Incidence dans les exposés}}{\text{Incidence dans les non exposés}}$$

winespicope : analysis of cohort

claude.saegerman@ulg.ac.be



Exposés/non exposés

	a	b	a + b
	c	d	c + d
			N

claude.saegerman@ulg.ac.be



Mesure du risque relatif

□ Rapport d'incidences : risque relatif (RR)

– rapport d'incidences cumulées (winepi : cumulative incidence)

$$\text{CIR} = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

– rapport d'incidences instantanées (winepi : incidence rate)

$$\text{IRR} = \frac{a/T_1}{c/T_0}$$

T_1 et T_0 = temps total à risque dans chaque groupe

winepi : analysis of cohort : (cumulative incidence) ; analysis of cohort : (incidence rate)

claude.saegerman@ulg.ac.be



Signification du RR

- Calcul de l'intervalle de confiance
- Exclusion de la valeur 1 de l'IC
- Signification avec le test du χ^2

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

(différents calculs de l'IC)

claude.saegerman@ulg.ac.be



Risque attribuable (winepi : attributable risk)

- Différence entre le risque chez les exposés et le risque chez les non exposés

$$\text{AR} = (a/a+b) - (c/c+d)$$

- = le risque dans les exposés, attribuable uniquement à l'exposition au facteur de risque

claude.saegerman@ulg.ac.be



**Fraction attribuable, fraction
étiologique du risque**
(winepi : attributable proportion among exposed)

- Proportion de cas exposés qui auraient été prévenus si l'exposition n'était pas présente

$$AF = \frac{AR}{a/a+b} = \frac{CIR - 1}{CIR}$$

AR = risque attribuable

a/a+b = proportion de cas chez les exposés

CIR = rapport d'incidences cumulées (risque relatif)

claude.saegerman@ulg.ac.be



**Risque attribuable dans la population ou fraction
étiologique du risque dans la population**
(winepi : attributable proportion ;
population attributable fraction)

- Proportion de cas de la maladie que l'on peut attribuer au facteur de risque dans l'ensemble de la population
- Proportion de tous les cas qui auraient été prévenus si l'exposition n'avait pas été présente

$$PAF = \frac{(a+b/n) (CIR - 1)}{(a+b/n \times CIR) + (1 - a+b/n)} = AF (a/a+c)$$

CIR = rapport d'incidences cumulées (risque relatif)

a+b/n = proportion d'exposés dans la population

claude.saegerman@ulg.ac.be



Constitution des échantillons (études de cohorte)

- Paramètres : (winepi : samples, cohort)
- p_1 = incidence attendue chez les non exposés
 - p_2 = incidence minimale à détecter chez les exposés (basé sur le RR minimum à détecter)
 - RR : décider d'une valeur minimale à détecter (>2)
 - erreur de type 1 et niveau de confiance (95% ; Z_a unilatéral)
 - erreur de type 2 : puissance du test (80 ou 90 % ; Z_b bilatéral)

$$n = \frac{(p_1 q_1 + p_2 q_2) \cdot K}{(p_1 - p_2)^2}$$

- n = taille de chaque cohorte ; $K = (Z_a + Z_b)^2$
- $q_1 = (1-p_1)$ $q_2 = (1-p_2)$
- $p_2 = p_1/RR$ (incidence minimale à détecter chez les exposés)

claude.saegerman@ulg.ac.be



Champ d'utilisation de l'étude exposés/non exposés

- Maladies à incubation courte
- Maladies relativement fréquentes
- Facteur de risque supposé être important
- Expositions rares
- Bon suivi des individus
- Calcul direct du risque relatif

claude.saegerman@ulg.ac.be



ÉTUDE CAS/TÉMOINS

- ❑ Comparer la fréquence d'exposition au facteur de risque de la maladie dans deux groupes
- ❑ Les deux groupes
 - A : « cas » : représentatifs de l'ensemble des malades
 - B : « témoins » : représentatifs de la population
- ❑ Dans chaque groupe : étude du statut par rapport au facteur de risque étudié
- ❑ « historique » ou « rétrospectif »

claude.saegerman@ulg.ac.be



Cas/témoins

	a	b	
	c	d	
	a + c	b + d	N

claude.saegerman@ulg.ac.be



Mesure du risque dans l'étude cas/témoins

- Impossible de connaître l'incidence de la maladie chez les exposés et les non exposés
- Impossible de calculer le risque relatif (RR)
- Calcul de l'ODDS RATIO
 - odds : rapport de probabilité d'un événement sur son complément

– odds de l'exposition chez les cas :

$$\frac{\frac{A}{A+C}}{\frac{C}{A+C}} = \frac{A}{C}$$

claude.saegerman@ulg.ac.be



ODDS RATIO

- Odds de l'exposition chez les témoins

$$\frac{\frac{B}{B+D}}{\frac{D}{B+D}} = \frac{B}{D}$$

- ODDS RATIO : rapport des deux odds :

$$OR = \frac{AD}{BC}$$

claude.saegerman@ulg.ac.be



Signification de l'OR

- Calcul de l'intervalle de confiance
- Exclusion de la valeur 1 de l'IC
- Signification avec le test du χ^2

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

(différents calculs de l'IC)

claude.saegerman@ulg.ac.be



Fraction attribuable, fraction étiologique du risque

(winepi : attributable proportion among exposed)

- Proportion de cas exposés chez qui la maladie est attribuable à l'exposition

$$\text{AF} = \frac{\text{OR} - 1}{\text{OR}}$$

claude.saegerman@ulg.ac.be



Risque attribuable dans la population ou fraction étiologique du risque dans la population (winepi : attributable proportion)

- Proportion de cas de la maladie que l'on peut attribuer au facteur de risque dans l'ensemble de la population

- $$AP = \frac{OR - 1}{OR} \times (a/a+c)$$

OR = odds ratio

a/a+c = proportion d'exposés parmi les cas

claude.saegerman@ulg.ac.be



Relation entre OR et RR

- Maladies rares : OR est proche du RR
- Dans ce cas : OR est une estimation satisfaisante du RR
- OR valeur supérieure à RR

- Discussion sur les valeurs des OR et RR
 - <1 ; =1 ; >1
 - intervalle de confiance
 - chi carré : mesure de l'association (préalable)

claude.saegerman@ulg.ac.be



Constitution des échantillons (études cas-témoins)

- Paramètres (winepi : samples : unmatched case-control)
 - décider le nombre de contrôles par cas
 - décider du niveau d'exposition chez les contrôles
 - alternativement :
 - » OR : décider d'une valeur minimale à détecter (>2)
 - » Niveau d'exposition chez les cas
 - erreur de type 1 et niveau de confiance (95% ; Z_a unilatéral)
 - erreur de type 2 : puissance du test (80 ou 90 % ; Z_b bilatéral)
- Test
 - unilatéral : exposition est un facteur de protection (OR < 1) ou de risque (OR > 1)
 - bilatéral : effet de l'exposition sur la maladie

claude.saegerman@ulg.ac.be



Champ d'utilisation de l'étude cas/témoins

- Rapidité d'exécution : les cas sont présents
- Coût faible
- Bien adapté aux maladies rares
- Maladies à longue période d'incubation
- Étude simultanée de plusieurs facteurs de risque
- Accès à une partie des cas

claude.saegerman@ulg.ac.be



BIAIS

Erreurs systématiques dans les études étiologiques

- Biais de sélection
 - » biais d'échantillonnage
 - » biais de manœuvre (perdus de vue)
 - unités non représentatives de la population
 - cas et contrôles doivent être comparables
- Biais de mesure
 - Se et Sp de la méthode de diagnostic < 100%
 - choisir une méthode qui minimise le nombre de faux positifs

claude.saegerman@ulg.ac.be



BIAIS (2)

Erreurs systématiques dans les études étiologiques

- Biais d'information
 - sélection subjective de certaines réponses
 - défaut de mémoire
 - biais d'interviewer
- Biais dus à un facteur de confusion (confounding)
 - le facteur de confusion :
 - est un facteur de risque de la maladie
 - est lié au facteur d'exposition
 - n'est pas un intermédiaire dans le mécanisme causal liant le facteur d'exposition et la maladie

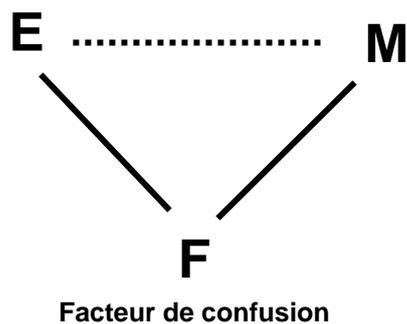
claude.saegerman@ulg.ac.be



Facteur de confusion

- Il y a biais de confusion dû à un facteur F si la relation brute entre le facteur de risque E et la maladie M n'est pas la même que celle obtenue aux différents niveaux F_i de F.

claude.saegerman@ulg.ac.be



claude.saegerman@ulg.ac.be



Tableau 7-1 Répartition des 11 000 sujets de la population selon l'exposition et la maladie.

	E ⁺	E ⁻
M ⁺	184	680
M ⁻	816	9 320
Total	1 000	10 000

RR = 2,7

average life expectancy **Effet de l'âge comme facteur de confusion ?**

Tableau 7-1 Répartition des 11 000 sujets de la population selon l'exposition et la maladie.

	E ⁺	E ⁻
M ⁺	184	680
M ⁻	816	9 320
Total	1 000	10 000

RR = 2,7

average life expectancy

Tableau 7-2 Répartition des 11 000 sujets de la population par catégorie d'âge.

	Strate 1 < 25 ans		Strate 2 25-40 ans		Strate 3 ≥ 40 ans	
	E ⁺	E ⁻	E ⁺	E ⁻	E ⁺	E ⁻
M ⁺	16	200	48	240	120	240
M ⁻	184	4 800	252	2 760	380	1 760
Total	200	5 000	300	3 000	500	2 000
	OR ₁ = 2		OR ₂ = 2		OR ₃ = 2	

Explication de l'exemple

- Dans cet exemple,
 - Les sujets plus âgés sont plus souvent malades
 - Les exposés incluent une plus grande proportion de sujets âgés
- D'où : liaison indirecte entre l'exposition et la maladie, ou modification de la liaison
- L'âge est facteur de confusion car
 - La relation brute entre E et M ($OR=2,7$) est différente de la relation dans les différentes classes d'âge ($OR=2$)
 - L'âge est lié à la fois à l'exposition E et à la maladie M

claude.saegerman@ulg.ac.be



Facteur de confusion

- La correction peut être apportée par la stratification :
 - Chaque strate représente un niveau du facteur F

claude.saegerman@ulg.ac.be



CORRECTION POUR LES FACTEURS DE CONFUSION

- Stratification :
 - contrôle des facteurs durant l'analyse :
 - OR estimé selon Mantel-Haenszel
- Exclusion des facteurs :
 - inclusion d'une seule strate dans l'analyse
 - déconseillé car perte d'information
- Appariement des cas et contrôles (matching)
 - appairer un ou plusieurs contrôles à chaque cas
 - appariement sur les facteurs de confusion (troupeau, race, portée, sexe, numéro de lactation)

claude.saegerman@ulg.ac.be



STRATIFICATION

- Technique qui contrôle les facteurs de confusion.
Chaque strate représente un niveau de la variable de confusion.
- Méthode de Mantel-Haenszel : Calcul d'un RR ajusté, pondéré selon les estimations obtenues dans chaque strate.
- Statistique de Breslow-Day : Il faut tester au préalable l'absence d'interaction
 - à chaque niveau du facteur de confusion, la relation entre le facteur d'exposition et la maladie va dans le même sens

claude.saegerman@ulg.ac.be



STRATIFICATION

□ Études de cohorte

– incidence

» cumulée

– risque relatif

– odds ratio

» instantanée

– risque relatif

□ Études cas-témoin

– odds ratio

claude.saegerman@ulg.ac.be



STRATIFICATION

**(winepi : analysis : stratified case-control ;
stratified cohort (cumulative incidence) ;
stratified cohort (incidence rate))**

- Odds ratio brut (crude) : sans tenir compte de la stratification
- « Pooled » odds ratio (ajusté) : en tenant compte de la stratification
- Si la différence entre OR brut et ajusté est « grande », le facteur de confusion est réel

claude.saegerman@ulg.ac.be



INTERACTION

- Dans l'explication du facteur de confusion F
 - La mesure de l'association entre E et M est la même dans les différentes strates : il y a un « effet propre » de la relation entre E et M, indépendamment de F
- Un facteur de confusion peut être un facteur d'interaction
 - Selon les différentes strates, la relation entre E et M n'est pas la même
 - F est alors un facteur d'interaction
 - Le calcul d'un OR ajusté n'est plus valable
 - On poursuit l'étude sur l'effet de l'interaction

claude.saegerman@ulg.ac.be



TESTER L'INTERACTION

- Interaction :
 - entre le facteur de risque étudié et le facteur de confusion
 - il y a interaction entre le facteur de risque E et le facteur de confusion F si la relation entre E et la maladie M n'est pas la même selon le niveau de F.
- Statistique de Breslow-Day :
 - H_0 d'homogénéité, donc d'absence d'interaction
 - $p > 0,05$: absence d'interaction
 - $p < 0,05$: présence d'interaction
- absence d'interaction : à chaque niveau du facteur de confusion, la relation entre le facteur d'exposition et la maladie va dans le même sens on peut interpréter les OR et RR ajustés ; sinon, il faut travailler au niveau de l'interaction, et continuer par de nouvelles études

claude.saegerman@ulg.ac.be



Tableau 3-9 Nombre de cas et de témoins selon la consommation de tabac et la présence l'exposition à l'amiante (plus de 100 fibres par cm³ x année) et odds ratios associés à l'exposition à l'amiante. (Liddell et al. 1984)

Tabac	Exposition à l'amiante	Cas	Témoins	\widehat{OR}
oui	oui	131	274	1,66
	non	69	240	
non	oui	36	196	3,78
	non	10	206	

OR brut = 2,01 ; OR ajusté : 1,93

Tableau 3-9 Nombre de cas et de témoins selon la consommation de tabac et la présence l'exposition à l'amiante (plus de 100 fibres par cm³ x année) et odds ratios associés à l'exposition à l'amiante. (Liddell et al. 1984)

Tabac	Exposition à l'amiante	Cas	Témoins	\widehat{OR}
oui	oui	131	274	1,66
	non	69	240	
non	oui	36	196	3,78
	non	10	206	

OR brut = 2,01 ; OR ajusté : 1,93

il y a interaction entre tabac et amiante :

Les OR_i sont différents de OR brut : confusion

Les OR_i sont différents entre-eux : interaction

Tableau 3-8 Nombre de cas et de témoins selon la consommation de tabac (en nombre de cigarettes par jour) et la présence d'une exposition professionnelle, et odds ratios associés à l'exposition professionnelle. (Pastorino et al. 1984)

Tabac	Exposition professionnelle	Cas	Témoins	\widehat{OR}
0	oui	7	43	2,50
	non	3	46	
1-19	oui	38	52	2,26
	non	21	65	
≥ 20	oui	86	68	1,99
	non	49	77	
Ensemble	oui	131	163	2,07
	non	73	188	

L'odds ratio brut associé à l'exposition professionnelle est

$$\widehat{OR} = \frac{131 \times 188}{163 \times 73} = 2,07$$

Les OR_i sont de même grandeur : pas d'interaction

Les OR_i sont de même grandeur que OR : pas de confusion

APPARIEMENT

Etude cas-témoins

Constitution des échantillons

(winepi : samples; matched case-control)

□ Principe

- cohorte: éliminer l'effet de facteurs de confusion en appariant contrôles et cas
- cas-témoins : surtout améliorer l'efficacité de l'étude

□ Paramètres (winepi : samples : matched case-control)

- niveau d'exposition estimé chez les contrôles
- OR : décider d'une valeur minimale à détecter (>2)
ou : niveau d'exposition estimé chez les cas
- erreur de type 1 et niveau de confiance (95% ; Z_a unilatéral)
- erreur de type 2 : puissance du test (80 ou 90 % ; Z_b bilatéral)

APPARIEMENT

claude.saegerman@ulg.ac.be



Modèle logistique

- Concept hors du cadre de ce cours
- Méthode très évoluée
- Logiciels statistiques (STATA, SAS)
- Analyse multivariée
- Calcul d'OR : valable pour les 2 types d'étude
- Obtention d'un OR ajusté sur tous les facteurs de confusion, avec une bonne précision

claude.saegerman@ulg.ac.be

