

## Notions générales sur les études biomédicales Forces et faiblesses des études épidémiologiques

### 1. Etudes épidémiologiques : présentation générale

L'épidémiologie est une science d'observation et permet de travailler directement sur une population humaine, ce qui en fait son intérêt majeur. En tant que science d'observation, elle n'intervient pas sur le cours des événements, contrairement à la science expérimentale, où l'on cherche à provoquer de manière contrôlée et reproductible des effets.

C'est aussi une limitation de l'épidémiologie : comme elle ne provoque pas les événements, elle se contente de les observer et de les relier avec tel ou tel paramètre d'exposition ou encore telle ou telle habitude de vie. Elle met donc en évidence des associations mais qui ne sont pas obligatoirement des relations de cause à effet.

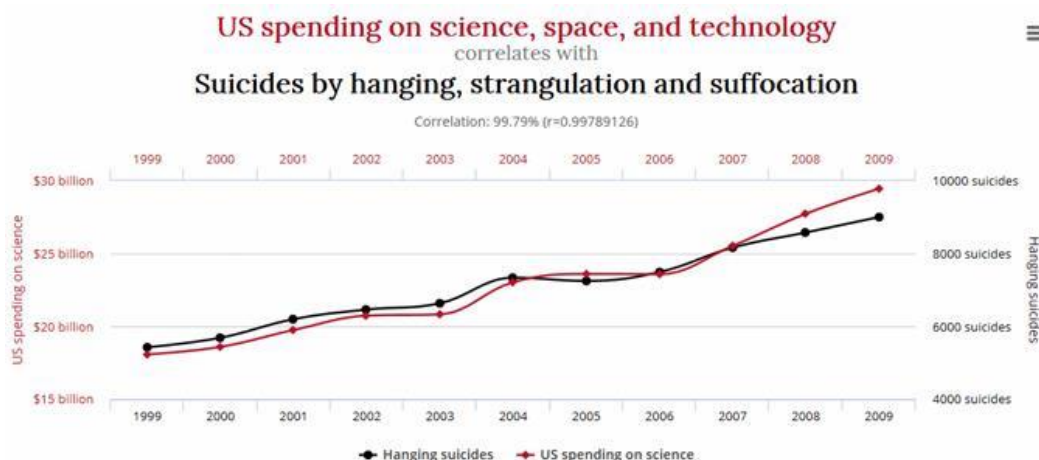
De la différence entre association et cause à effet :

*Il est facilement observable qu'un grand nombre de personnes décèdent dans un lit. La corrélation est indéniable ; cependant, si on en déduit qu'il y a cause à effet, on serait amené à conclure qu'il est dangereux de se coucher !*

*Il y a en l'occurrence un troisième facteur, qui est la vraie cause et qui explique la corrélation observée : lorsqu'on est très malade, on est couché dans un lit et c'est évidemment le fait d'être très malade qui est la cause des décès et non le fait d'être au lit.*

*Dans l'exemple donné, l'association apparente est expliquée par un troisième facteur, mais on peut aussi avoir des cas où l'association est totalement fortuite, comme celui (donné dans la vidéo du MOOC) des couples de cigogne et du taux de natalité. Il existe d'ailleurs des sites internet qui donnent de nombreux exemples surprenants : voir par exemple celui-ci, tiré du site <http://www.tylervigen.com/spurious-correlations>*

Corrélation (coefficient de 99,79 %) entre les dépenses des USA dans les sciences, l'espace et la technologie et le nombre de suicides par pendaison, étranglement ou étouffement.



L'épidémiologie est aussi une [science statistique](#). Ceci implique en particulier que les études seront d'autant meilleures que les populations étudiées seront importantes. Par exemple, on comprend facilement qu'un sondage d'opinion sur 1000 personnes sera bien plus précis qu'un sondage réalisé sur 10 personnes.

## 2. Les différents types d'étude épidémiologiques

Il existe deux grandes familles d'études épidémiologiques : les études de cohorte (également appelées études exposés/non exposés), et les études cas/témoins (également appelées études rétrospectives).

### Etudes de cohorte

Une cohorte est une population d'étude (par exemple les employés d'une compagnie donnée) que l'on va suivre au cours du temps en contrôlant en permanence un ou plusieurs paramètres d'exposition (par exemple fumeur/non-fumeur, vivant à la ville/à la campagne, exerçant une activité industrielle/tertiaire, ayant telle ou telle habitude alimentaire, etc.). Pour chaque paramètre, on différenciera dans la population d'étude deux groupes (exposés/non-exposés) et on surveillera au cours du temps l'apparition de la maladie étudiée dans ces groupes d'exposition pour voir s'il y a des différences entre eux.

Note : Il s'agit bien sûr d'une présentation simplifiée : dans la plupart des cas on aura plus de deux catégories d'exposition

Le principal avantage des études de cohorte est la fiabilité de l'évaluation des expositions, puisque l'on peut suivre et contrôler régulièrement le caractère exposé/non-exposé. La méthodologie de l'évaluation des expositions est donc a priori peu critiquable.

Le principal inconvénient est que si les maladies qu'on étudie sont d'émergence très lente (typiquement les cancers qui peuvent survenir plusieurs dizaines d'années après l'exposition), les études de cohorte seront, par principe même, très longues. Ceci peut avoir pour conséquence que l'on peut perdre de vue un certain nombre de sujets de la population d'étude initiale.

### Etudes cas-témoins

On identifie une population de " cas " (les malades) et on lui associe une population de " témoins " (les non-malades), choisis au hasard et de manière à être représentatifs de l'ensemble de la population. Les témoins doivent aussi être appariés, c'est à dire aussi proches que possible de la population des malades (même tranche d'âge, même sexe, même répartition en catégories socio-culturelles, etc.).

On détermine ensuite, au sein de ces deux populations, quels sont les individus exposés ou non. La principale difficulté est qu'il faut évaluer l'exposition dans le passé des individus, raison pour laquelle ces études sont dites [rétrospectives](#). La conséquence est une fiabilité médiocre de telles évaluations d'exposition, surtout s'il faut remonter loin dans le passé.

## 3. Interpréter une étude épidémiologique

### 3.1 Risque Relatif

Si on se limite au cas très simple d'un seul paramètre d'exposition et qui fonctionne en tout ou rien (en l'occurrence : exposé/non-exposé), l'effectif de la population étudiée peut au final être réparti dans un tableau à quatre cases :

	exposés	non exposés
cas (malades)	a	c
témoins (non-malades)	b	d

Le risque est la probabilité de survenue de la maladie. On le calcule pour les exposés :

- L'effectif total de la population exposée est  $a+b$
- L'effectif de malades exposés est  $a$
- Le risque d'être malade pour les exposés est le pourcentage de malades exposés parmi l'ensemble de la population exposée. Il vaut donc  $\frac{a}{a+b}$

Avec le même raisonnement, on calcule que le risque d'être malade pour les non-exposés est le pourcentage de malades parmi les non-exposés. Il vaut donc  $\frac{c}{c+d}$

Le **Risque Relatif  $RR$**  est le rapport entre ces deux risques. Le  $RR$  permet donc d'apprécier la fréquence relative de la maladie suivant le caractère " exposé " ou " non exposé ". En pratique :

$$RR = \frac{\text{Risque "exposés"}}{\text{Risque "non exposés"}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

Si  $RR$  vaut 1, cela signifie qu'on a la même proportion de malades parmi les exposés et les non exposés, autrement dit le risque est le même qu'on soit exposé ou pas : le facteur d'exposition étudié n'a donc aucune influence sur la maladie.

Si  $RR$  est supérieur à 1, cela signifie qu'on observe proportionnellement davantage de malades dans la population exposée que dans la population non-exposée : il y a donc un " sur-risque " associé à l'exposition.

Si  $RR$  est inférieur à 1, c'est l'inverse : le facteur d'exposition est associé à un moindre risque.

### 3.2 Intervalle de Confiance

En pratique, les valeurs calculées de Risque Relatif sont toujours des estimations du risque « vrai », c'est-à-dire celui qu'on pourrait calculer si toute la population du pays était prise en compte et si le caractère exposé/non-exposé était connu avec certitude.

Note : il existe d'autres indicateurs épidémiologiques que le Risque Relatif (par exemple l'Odds Ratio), mais on ne les présente pas ici pour ne pas alourdir le propos. Dans tous les cas, il s'agit de calculs statistiques et tout ce qui est dit ci-dessous sur les intervalles de confiance s'applique quel que soit l'indicateur épidémiologique.

En l'occurrence, avec de bons registres médicaux, on peut avoir une bonne connaissance de la population de malades (c'est-à-dire la totalité des cas connus dans un pays et sur une période donnée). Par contre la population de témoins est toujours un échantillon partiel de la population totale.

Par ailleurs, le caractère exposé/non-exposé peut ne pas être facile à évaluer. Par exemple si on veut évaluer l'exposition d'un individu à la pollution atmosphérique, il faudrait prendre en compte l'exposition résidentielle, pendant les trajets quotidiens, sur le lieu de travail, etc. En pratique, on pourrait donc tout à fait sous-estimer ou surestimer l'exposition réelle et donc classer l'individu dans une mauvaise catégorie d'exposition : il s'agit donc là d'une source d'incertitude importante.

Au final, toute valeur calculée de Risque Relatif est donc une estimation et doit être associée à un **intervalle de confiance**, qui donne une fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle se situe, avec une certaine probabilité, la valeur vraie du risque.

*A titre d'illustration, un Risque Relatif de 4 associé à un intervalle de confiance à 95 % de 2 à 7 signifie qu'il y a une probabilité de 95 % que la valeur vraie du risque soit comprise entre les valeurs 2 et 7. La manière usuelle de présenter de tels résultats est la suivante :  $RR = 4 [2 - 7]$*

### 3.3 Etude statistiquement significative

On parle **d'étude statistiquement significative** lorsque le RR est différent de 1 et que l'intervalle de confiance ne comprend pas lui-même la valeur 1 (c'est par exemple le cas de l'exemple précédent :  $RR = 4$  et  $IC = [2 - 7]$ ). L'étude met en relief une association entre l'exposition et la maladie.

Réciproquement, si la valeur 1 est comprise dans l'intervalle de confiance, cela veut dire qu'il existe une probabilité non négligeable que le vrai risque relatif soit égal à 1, donc qu'il n'y ait pas de sur-risque. On dit alors que le risque calculé n'est pas statistiquement significatif.

### 3.4 Puissance de l'étude

D'une manière générale, on sait que les calculs statistiques à partir d'échantillons sont d'autant plus précis que l'on travaille sur des échantillons de grande taille (grands nombres ou grandes séries).

*Prenons l'exemple du lancer d'un dé : à chaque lancer, chacune des 6 faces a une égale probabilité de sortir, et cette probabilité vaut  $1/6 = 0,166666$ , soit 16,66 si on l'exprime en %. Toutefois, si on lance 10 fois le dé, il est tout à fait possible que le 1 ne sorte pas une seule fois. Si on lance 1000 fois le dé, le pourcentage de fois où sortira le 1 sera probablement proche de 16,66 % et si on le lance 10 000 fois on devrait être encore plus proche de 16,66. Ainsi plus grande sera la série de lancers, plus l'écart se réduit par rapport à la valeur vraie.*

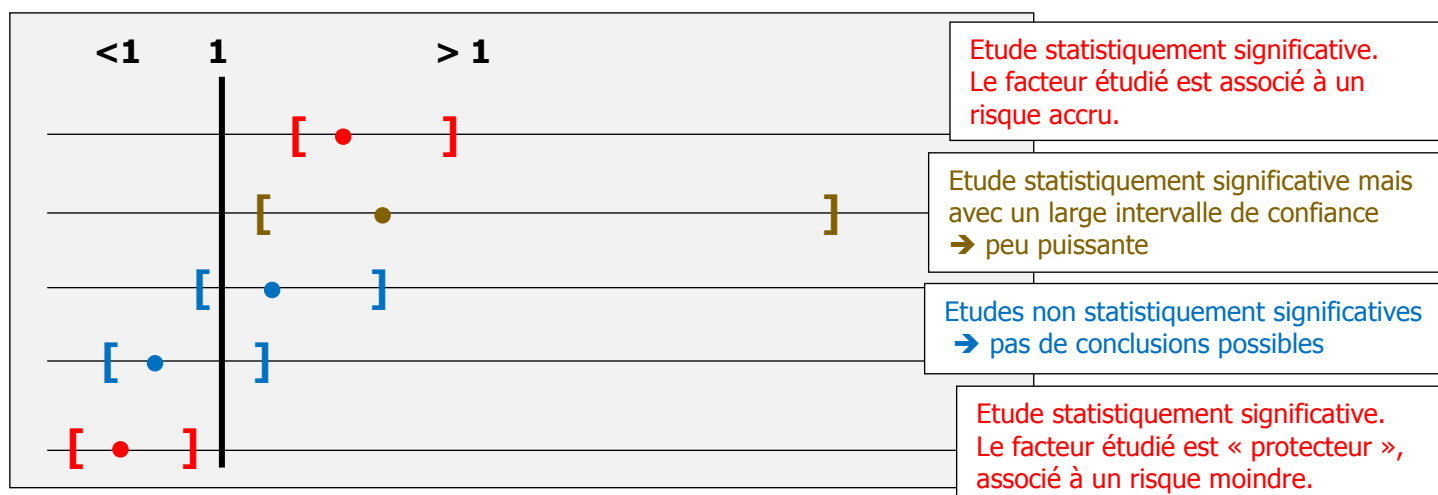
Cette caractéristique générale des statistiques s'applique aussi à l'épidémiologie et les calculs statistiques d'estimation des risques seront d'autant plus robustes que l'échantillon étudié sera représentatif de l'ensemble de la population, et donc d'autant plus précis que l'échantillon sera de grande taille. On parle dans ce cas **d'étude statistiquement puissante**.

L'étendue même de l'intervalle de confiance est un bon indicateur de la puissance statistique de l'étude : plus l'intervalle est petit, plus l'étude est puissante. Réciproquement, une étude qui aurait révélé un risque relatif important (par exemple  $RR = 5$ ), mais associé à un intervalle de confiance très étendu (par exemple  $IC = [2 - 40]$ ) n'est pas considérée comme une étude puissante.

**Note :** le fait de travailler sur un échantillon d'étude important n'est pas en soi suffisant pour garantir un petit intervalle de confiance, ce n'est qu'un des éléments contributifs. Un autre critère important de ce point de vue est la robustesse du classement exposé/non-exposé, c'est-à-dire le faible risque d'erreur de classement.

### 3.5 Synthèse

Si on représente de manière graphique le résultat d'une étude épidémiologique, voici ce qu'on peut dire



## 4. Forces et faiblesses de l'épidémiologie

La grande force de l'épidémiologie est de travailler directement sur l'humain, ce qui lui donne un poids scientifique bien plus élevé que les études sur l'animal et a fortiori sur la cellule. L'autre grande force de l'épidémiologie est sa complémentarité par rapport aux études expérimentales. S'il y a cohérence des résultats épidémiologiques et expérimentaux, l'ensemble est alors scientifiquement solide.

Néanmoins l'épidémiologie a aussi des faiblesses, inhérentes à l'approche épidémiologique. Certaines ont déjà été abordées précédemment.

### 4.1 L'environnement multifactoriel - comment isoler tel ou tel facteur ?

Si le fait de travailler sur l'homme dans son environnement est une force, c'est aussi une vraie difficulté car cet environnement est complexe et multifactoriel. Ainsi, l'étude d'un facteur d'exposition spécifique impose aussi d'évaluer de nombreux autres facteurs de risque dont on sait ou on suspecte qu'ils peuvent jouer un rôle dans la maladie, afin d'éviter qu'ils ne viennent biaiser les résultats.

*Par exemple si on veut étudier une éventuelle association entre pollution de l'air et cancer du poumon, il est évident qu'il faudra aussi tenir compte du facteur « tabagisme », mais aussi de l'âge, de l'activité professionnelle, etc.*

Cette difficulté est encore aggravée quand on étudie des maladies dont les facteurs déclenchant sont peu ou pas connus ; c'est par exemple le cas des leucémies de l'enfant.

### 4.2 Comment classer les expositions ?

La première étape est l'évaluation de l'exposition, ce qui est loin d'être simple. Pour faciliter la compréhension de la démarche épidémiologique, on a jusqu'à présent présenté le cas très simple d'un classement en deux catégories (exposé ou non exposé), en supposant qu'il y a une frontière nette entre les deux. Dans la réalité, il en va tout autrement et l'évaluation de l'exposition et le classement final attribué à chaque sujet ont souvent une part d'arbitraire et une forte incertitude.

*Par exemple si on s'intéresse à l'habitat, on ne peut se contenter des deux catégories urbain/rural car il y a toute une gamme de catégories intermédiaires, telles que la périphérie des grandes villes ou le cœur des villages. Par ailleurs, dans quelle catégorie classer ceux qui ont habité en ville pendant 10 ans, puis 10 ans en pleine campagne ?*

L'exemple cité (l'habitat) aborde une autre difficulté du classement des expositions, qui est celui de la durée d'exposition. Plus longue sera la durée, plus il y a de chances que l'exposition varie au cours du temps et donc plus compliqué sera le classement final. C'est d'autant plus vrai quand le recueil des données d'exposition fait appel à la mémoire des sujets d'étude : *Quelle était votre consommation de tel ou tel produit (viande, alcool, graisses, tabac, médicaments, ...etc.) voici 20 ans ?*

C'est au niveau du classement des expositions que les études expérimentales peuvent apporter la meilleure contribution à l'épidémiologie : ainsi, si l'expérimentation montre des effets à partir d'un certain seuil d'exposition, l'épidémiologie utilisera ce résultat pour l'intégrer au classement des expositions. Réciproquement, si l'expérimentation est négative et ne fournit aucune piste, le classement des expositions en épidémiologie sera forcément plus arbitraire.

### 4.3 Faire des statistiques sur de faibles nombres ?

Ce point a déjà été abordé et illustré : l'épidémiologie est une science statistique et elle sera d'autant plus puissante qu'elle pourra travailler sur des effectifs importants.

Réciproquement, si on travaille sur une maladie rare et qui plus est sur des expositions rares, on se trouve donc à faire des statistiques sur de faibles effectifs. En conséquence, de telles études épidémiologiques manqueront chroniquement de puissance.

Pour pallier cela et augmenter le nombre de cas quand la maladie est rare, un des moyens possibles (largement utilisé dans les études cas-témoins) est d'aller chercher des sujets en remontant plus loin dans le passé, mais cela pose aussi des difficultés : plus on remonte loin, plus on a des chances d'avoir des registres incomplets pour les maladies et plus l'évaluation de l'exposition sera compliquée.

Une autre approche consiste à regrouper différentes études semblables pour disposer ainsi d'effectifs plus importants : c'est ce qu'on appelle les [méta-analyses](#). Cependant, ces différentes études peuvent avoir des méthodologies différentes (par exemple pour la constitution de la population témoin), des protocoles différents au niveau du recueil des données et également différentes méthodes d'évaluation des expositions. Bref, cette approche a aussi ses difficultés spécifiques.

Au final, l'épidémiologie est donc souvent affaire de compromis entre la puissance des études et la qualité des données.

#### 4.4 Les biais méthodologiques

On analyse ici les erreurs potentielles dans le recueil et l'analyse des données :

**Le biais de sélection** : comment être certain de la représentativité de l'échantillon de population ?

Pour les études de cohorte, on sait dès le début quelle est la population étudiée et quelle proportion est participante. La difficulté sera de gérer cet effectif au cours du temps et s'assurer que l'on ne perd pas de vue trop de sujets.

Pour les études cas-témoins, l'expérience montre que la très grande majorité des personnes identifiées dans les registres de la maladie (ou leurs représentants légaux) sont volontaires pour participer à une étude. C'est un comportement parfaitement compréhensible : quand on a été touché par une maladie, on est prêt à contribuer à son étude scientifique.

Il n'en est pas de même pour les témoins, et il y a souvent un taux de refus important si l'étude demande une contribution personnelle, comme par exemple le fait de recevoir chez soi une équipe chargée de remplir un questionnaire et de faire des mesures environnementales au domicile (air, eau, bruit, CEM, etc.). Il faut a minima avoir du temps et de la disponibilité, ce qui n'est pas le cas de tout le monde. Au final, on a donc un risque de biais de sélection de l'échantillon témoin, avec certaines catégories de population surreprésentées et d'autres au contraire absentes.

#### Le biais de mémorisation

Si l'étude épidémiologique fait appel à la mémoire des participants (et/ou de leur proches), il est évident que la qualité des données recueillies dépendra de la durée écoulée. On peut aussi penser que, comme précédemment, les malades et leur famille soient plus motivés et fassent donc plus d'efforts que les témoins pour fournir des réponses précises.

Dans d'autres cas, à l'inverse, ce seront les malades qui fourniront des réponses lacunaires, notamment si la maladie est incapacitante. On songe par exemple aux maladies neurodégénératives.

#### Le biais de traitement différent des données « cas » et « témoins »

Dans ce qui précède, on a donné quelques éléments qui permettent de comprendre pourquoi les données issues des cas et des témoins peuvent être de qualité différente. Ce premier biais peut en induire un second car il est évidemment tentant de travailler davantage sur les bonnes données (donc les plus exploitables) plutôt que sur les mauvaises.

#### 4.5 Forces et faiblesses des études de cohorte et des études cas-témoins

On conclut ce chapitre en rappelant de manière synthétique les forces et faiblesses comparées des études de cohorte et des études cas-témoins :

Etudes de cohorte		Etudes Cas-Témoin	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
	Etudes longues et coûteuses	Etudes (relativement) rapides	
	Etude longue donc avec risque de perdus de vue		Difficulté à constituer un groupe témoin représentatif (biais de sélection)
Grande population d'étude	Petit nombre de malades qu'on ne sait pas prédire à l'avance (apparaissent au cours de l'étude)	Nombre de malades connus à l'avance	
Population initiale bien caractérisée		Exhaustivité des malades (registres)	
Bon suivi des expositions au cours de l'étude			Difficulté d'évaluation des expositions passées + biais de mémorisation