
Statistiques pour l'épidémiologie (2)

Dr Muriel Rabilloud

Plan du cours

- **Epidémiologie descriptive**
 - Prévalence d'une maladie
 - Incidence d'une maladie

- **Epidémiologie analytique**
 - **Etude de cohortes exposés non exposés**
 - **Etude cas-témoins**

Association entre un facteur d'exposition et une maladie

- Facteur d'exposition = facteur étudié
 - Consommation de tabac
 - Consommation d'alcool
 - Exposition à l'amiante...

- La maladie = critère de résultat
 - Cancer du poumon
 - Cancer de l'œsophage
 - Maladies cardio-vasculaires....

Ce qu'il faut retenir sur les études de cohorte

- Le point de départ est l'exposition ou non au facteur étudié
- L'exposition au facteur étudié est mesurée au moment où les sujets rentrent dans l'étude et éventuellement au cours du suivi
- La cohorte peut être reconstituée dans le passé = cohorte historique

Exemple de cohortes historiques = les cohortes professionnelles.

Ce qu'il faut retenir sur les études de cohorte

- Les sujets n'ont pas le critère de résultat au moment où ils rentrent dans l'étude
- Le suivi des sujets va permettre de mesurer l'incidence du critère de résultat :
 - Taux d'incidence de l'événement = Probabilité d'avoir l'événement par unité de temps
 - Risque = probabilité de développer l'événement jusqu'à un temps donné t = Incidence cumulée jusqu'au temps t

Ce qu'il faut retenir sur les études de cohorte

- Ampleur d'effet mesuré par :
 - Le taux relatif (rapport de taux d'incidence)
 - Le risque relatif (rapport de risques)
 - L'odds ratio (rapport d'odds)
- Risque relatif , taux relatif ou odds ratio > 1 = le facteur étudié est associé à une augmentation du risque d'avoir l'événement
- Risque relatif, taux relatif ou odds ratio < 1 = le facteur étudié est associé à une diminution du risque d'avoir l'événement

6

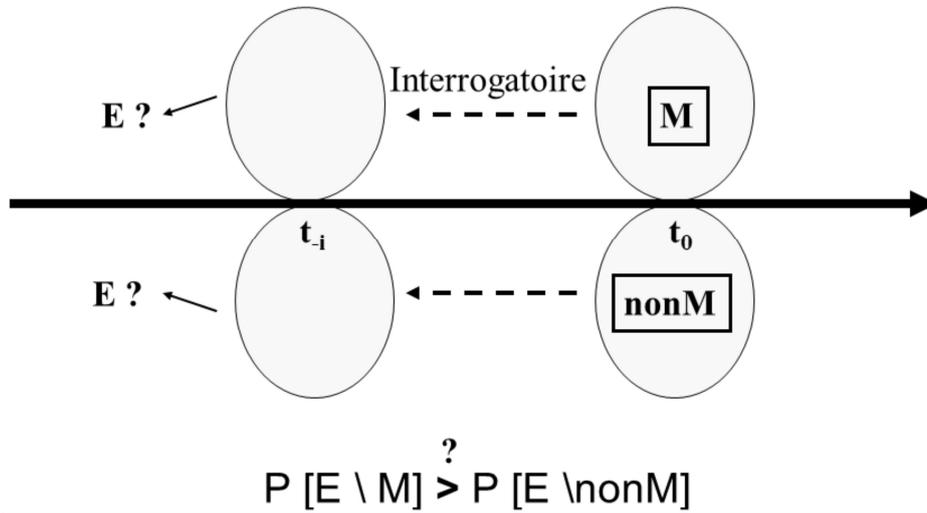
Rapport de l'incidence (taux ou risque) chez les exposés sur l'incidence chez les non exposés

Etude cas témoins

- Constitution
 - d'un échantillon de sujets ayant le critère de résultat = groupe des cas
 - d'un échantillon de sujets n'ayant pas le critère de résultat = groupe des témoins

- Mesure de l'exposition au facteur étudié dans le passé par l'interrogatoire des sujets

Étude cas témoins



Étude cas-témoins

Questions :

- Existe-t-il une relation entre la consommation d'alcool à dose élevée et le risque de cancer de l'œsophage ?
- Quelle est la force de l'association entre la consommation d'alcool à dose élevée et le risque de cancer de l'œsophage ?

Étude cas-témoins

- Echantillon de cas :

200 hommes hospitalisés dans un hôpital d'Ille et Vilaine avec un diagnostic de cancer de l'œsophage

- Echantillon de témoins :

775 hommes tirés au sort dans la liste électorale d'Ille et Vilaine

Echantillon de cas

- Les cas échantillonnés sont des cas incidents = nouveaux cas
- Cette notion s'oppose à la notion de cas prévalents = sujets qui ont la maladie mais le diagnostic a été fait avant l'hospitalisation en cours



Les sujets ont pu modifier leur consommation d'alcool du fait de la maladie

Une des difficultés dans les études cas-témoins concerne la mesure de l'exposition aux facteurs étudiés.

Echantillon de témoins

- Tiré au sort dans la population générale (liste électorale d'Ille et Vilaine)
- Objectif : obtenir un échantillon de témoins représentatif de la population générale en termes d'exposition au facteur étudié = consommation élevée d'alcool

Étude cas-témoins

Mesure de l'exposition dans le passé
par l'interrogatoire

- Exposés :

consommation supérieure ou égale à 80 g par jour

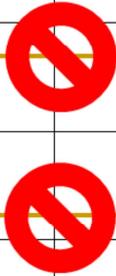
- Non exposés :

consommation inférieure à 80 g par jour

Étude cas-témoins

Tableau de contingence

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	96	109	205 →
0- 79 g	104	666	770 →
	200	775	975



Étude cas-témoins

- Il n'est pas possible d'estimer l'incidence de la maladie
- Les effectifs de cas et de témoins sont déterminés par l'investigateur
- Il n'est donc pas possible d'estimer l'ampleur de l'association entre le facteur étudié et le critère de résultat par un risque relatif ou un taux relatif

Étude cas-témoins

Tableau de contingence

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	96	109	205
0- 79 g	104	666	770
	200	775	975

Étude cas-témoins

- Estimation de la probabilité d'être exposé chez les cas et chez les témoins
- Estimateur = proportion observée d'exposés au facteur étudié parmi les cas et parmi les témoins

Estimation de la probabilité d'être exposé chez les cas et les témoins

- Probabilité d'être exposé chez les cas

$$\hat{p}(E / M) = \frac{96}{200} = 48\%$$

- Probabilité d'être exposé chez les témoins

$$\hat{p}(E / \bar{M}) = \frac{109}{775} = 14\%$$

Étude cas-témoins

Existe-t-il une association? → Test du chi²

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	96 (42,05)	109	205
0- 79 g	104	666	770
	200	775	975

Étude cas-témoins

Calcul de l'effectif attendu d'exposés chez les cas sous l'hypothèse où la probabilité d'être exposé à une consommation élevée d'alcool est la même dans les 2 populations

$$\frac{205}{975} \times 200 \approx 42,05$$

Étude cas-temoins

Existe-t-il une association? → Test du chi²

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	96 (42,05)	109 (162,95)	205
0- 79 g	104 (157,95)	666 (612,05)	770
	200	775	975

Étude cas-témoins

$$\begin{aligned}\chi_1^2 &= \frac{(96 - 42,05)^2}{42,05} + \frac{(109 - 162,95)^2}{162,95} \\ &+ \frac{(104 - 157,95)^2}{157,95} + \frac{(666 - 612,05)^2}{612,05} \\ &= 110,26\end{aligned}$$

22

Expression de l'écart entre cas et témoins en termes d'exposition sous forme d'une statistique qui suit une distribution du chi2 sous certaines conditions.

Conditions = les effectifs attendus ≥ 5

Conclusion

$\chi^2 \gg 3,84$ donc la probabilité que le hasard nous amène à observer la différence observée ou une différence encore plus grande est très inférieure à 5%

Le degré de signification $p < 0,0001$

La différence est statistiquement significative

La probabilité d'être exposé est plus élevée chez les cas que chez les témoins

Mesure de la force de l'association (1)

- Le test statistique ne permet pas de mesurer l'ampleur de l'association entre le facteur étudié et le critère de résultat
- Il mesure le degré de confiance que l'on peut avoir lorsque l'on conclut qu'il existe une différence réelle entre les populations comparées

Mesure de la force de l'association (2)

Tableau de contingence

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	96	109	205
0- 79 g	104	666	770
	200	775	975

Mesure de la force de l'association par l'odds ratio d'exposition

$$\text{Odds d'exposition}_{cas} = \frac{P(E \setminus M)}{1 - P(E \setminus M)}$$

$$\text{Odds d'exposition}_{t\u00e9moins} = \frac{P(E \setminus \bar{M})}{1 - P(E \setminus \bar{M})}$$

Etude cas témoins

Quelle est la force de cette association? → Odds Ratio d'exposition

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	a	b	m_0
0- 79 g	c	d	m_1
	n_0	n_1	n

Estimation de l'odds d'exposition chez les cas et chez les témoins

$$\hat{\text{Odds d'exposition}}_{cas} = \frac{\frac{a}{n_0}}{1 - \frac{a}{n_0}} = \frac{\frac{a}{n_0}}{\frac{c}{n_0}} = \frac{a}{c}$$

$$\hat{\text{Odds d'exposition}}_{témoins} = \frac{\frac{b}{n_1}}{1 - \frac{b}{n_1}} = \frac{\frac{b}{n_1}}{\frac{d}{n_1}} = \frac{b}{d}$$

Estimation de l'odds ratio d'exposition

$$\begin{aligned}\hat{\text{OR}} &= \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{c \times b} \\ &= \frac{96 \times 666}{104 \times 109} = 5,64\end{aligned}$$

Etude cas témoins

Quelle est la force de cette association? → Odds Ratio d'exposition

	Cancer	Pas Cancer	
80 g ou +	a	b	m_0
0- 79 g	c	d	m_1
	n_0	n_1	n

Interprétation de l'Odds Ratio estimé

- L'Odds d'exposition des cas est 5,6 fois plus élevé que celui des témoins
- Mais l'Odds Ratio d'exposition peut également s'interpréter comme l'Odds Ratio de la maladie des exposés par rapport aux non exposés
- Les 2 Odds Ratios (OR) sont égaux



OR d'exposition = OR de la maladie (1)

- Risque de développer la maladie à 3 ans dans la population exposée au facteur étudié de 6%
- Risque de développer la maladie à 3 ans dans la population non exposée au facteur étudié de 3%
- Sur la population totale de 10 000 sujets, 30% sont exposés

OR d'exposition = OR de la maladie (2)

	Malade	Non Malade	
Exposé	180	2820	3000
Non Exposé	210	6790	7000
	390	9610	

$$OR_{\text{Maladie}} = \frac{180/2820}{210/6790} = \frac{180 \times 6790}{210 \times 2820} = 2,06$$

OR d'exposition = OR de la maladie (2)

- Etude Cas-Témoins :
 - Echantillon de cas représentatif des malades correspond à 50% de la population des malades
 - Echantillon de témoins représentatif des non malades correspondant à 10% de la population des non malades

OR d'exposition = OR de la maladie (3)

Etude Cas Témoins

	Malade	Non Malade
Exposé	90	282
Non Exposé	105	679
	195	961

$$OR_{Exposition} = \frac{90/105}{282/679} = \frac{90 \times 679}{105 \times 282} = 2,06$$

Étude cas-témoins et Odds Ratio

- Étude échantillonnée chez les malades et les non malades
- Pas d'estimation des risques de maladie ou des odds de maladie
- Cependant l'odds ratio d'exposition est égal à l'odds ratio de la maladie
- De plus si la maladie est rare dans la population, l'odds ratio est proche du risque relatif

Mesure de la force l'association par L'odds ratio

Si la maladie est rare dans la population

$$Odds_{M/E} = \frac{R_{M/E}}{1 - R_{M/E}} \approx R_{M/E}$$

$$Odds_{M/\bar{E}} = \frac{R_{M/\bar{E}}}{1 - R_{M/\bar{E}}} \approx R_{M/\bar{E}}$$

$$OR = \frac{\frac{R_{M/E}}{1 - R_{M/E}}}{\frac{R_{M/\bar{E}}}{1 - R_{M/\bar{E}}}} \approx RR$$

Interprétation de l'odds ratio en cas de maladie rare dans la population

Les hommes qui ont été exposés à une consommation d'alcool ≥ 80 g/j ont un risque de cancer de l'œsophage environ 5,6 fois plus élevé que les hommes ayant été exposés à une consommation inférieure

Intervalle de confiance à 95 % compris entre 4 et 7,8

Mise en évidence d'un effet dose (1)

	Cancer	Pas Cancer
120 g ou +	45	22
80 - 119	51	87
40 - 79	75	280
0 - 39	29	386
	200	975

Mise en évidence d'un effet dose (2)

Estimation des Odds Ratios pour chaque niveau de consommation par rapport au niveau de base

$$\hat{OR}_{120\text{g ou +}/0-39\text{g}} = \frac{45/29}{22/386} = 27,2$$

$$\hat{OR}_{80-119\text{g}/0-39\text{g}} = \frac{51/29}{87/386} = 7,8$$

$$\hat{OR}_{40-79\text{g}/0-39\text{g}} = \frac{75/29}{280/386} = 3,6$$

Mise en évidence d'un effet dose (3)

- La force de l'association augmente avec la quantité d'alcool consommé
- Par rapport à une consommation entre 0 et 39 g/j
 - OR estimé à 3,6 pour une consommation entre 40 et 79 g/j
 - OR estimé à 7,8 pour une consommation entre 80 et 119 g/j
 - OR estimé à 27,2 pour une consommation de 120 g/j ou plus

Ce qu'il faut retenir sur les études cas-témoins (1)

- Les groupes sont constitués sur le critère de résultat
 - Les cas sont les sujets qui ont la maladie
 - Les témoins sont les sujets qui n'ont pas la maladie
- L'exposition au facteur de risque potentiel est recherchée dans le passé par l'interrogatoire des sujets

Ce qu'il faut retenir sur les études cas-témoins (2)

- Il n'est pas possible d'estimer l'incidence de la maladie chez les exposés et chez les non exposés
- L'ampleur d'effet est mesurée par l'odds ratio d'exposition
- L'odds ratio d'exposition peut s'interpréter comme l'odds ratio de la maladie

Les facteurs de risque sont souvent multiples

Exemple :

Le tabac et l'alcool sont des facteurs de risque de survenue du cancer du poumon

Les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires sont multiples :

- hypertension artérielle
- hypercholestérolémie
- diabète
- tabac....

Etudes d'observation et relation causale

- Les résultats d'une étude d'observation ne permettent pas de conclure à une relation causale entre un facteur et une maladie
- L'établissement d'une relation causale repose sur un faisceau d'arguments
- Critères de causalité de Bradford et Hill (1965)

Critères permettant d'identifier un facteur de risque d'une maladie

- L'exposition au facteur de risque doit précéder la survenue de la maladie,
- Mise en évidence d'un sur-risque chez les exposés par rapport aux non exposés,
- Cohérence de l'association,
- Force de l'association

Critères permettant d'identifier un facteur de risque d'une maladie

- Plausibilité clinique et biologique,

- Mise en évidence d'un effet dose,
exemples :

Consommation d'alcool et cancer de l'oesophage

Hypertension artérielle et maladies cardio-vasculaires

Tabac et cancer (1)

- Dès la fin de années 1950, nombreux critères en faveur du lien entre tabac et cancer du poumon et avec d'autres cancers
 - Résultats d'études cas-témoins et d'études de cohortes
 - Identification de carcinogènes dans la fumée de tabac
 - Etudes chez la souris ont mis en évidence que la fumée de tabac entraînait des cancers

Tabac et cancer (2)

- En 1986, le Centre International de Recherche contre le Cancer a trouvé suffisamment d'éléments pour conclure que la fumée du tabac est carcinogène chez l'homme
- Critères de causalité :
 - Relation positive entre le tabac et le risque de cancer retrouvée dans de nombreuses études cas-témoins ou de cohorte

49

La fumée du tabac est responsable de cancers du poumon, mais aussi de cancers de la vessie, des voies aériennes digestives incluant la cavité orale, le larynx, le pharynx et l'œsophage, des cancers du pancréas.

Pour le cancer du poumon, plus de 100 études cas-témoins et plus de 30 études de cohorte.

Tabac et cancer (3)

- Critères de causalité :
 - Force de l'association avec par exemple un risque relatif estimé entre 15 et 30 pour le cancer du poumon
 - Aucun biais ou facteur de confusion n'est susceptible d'expliquer les associations retrouvées
 - Plausibilité biologique

Tabac et cancer (4)

- Critères de causalité

- Relation dose effet :

- le risque de cancer augmente avec la quantité de cigarettes consommée

- Il augmente avec la durée du tabagisme

- Le risque de cancer diminue après l'arrêt du tabac