

LA CAUSALITÉ EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Marcel Goldberg
Inserm Unité 687, Saint Maurice

Epidémiologie

- L'épidémiologie est une discipline scientifique ayant pour but d'étudier les problèmes de santé dans les populations.
- Epidémiologie étiologique : recherche des causes des problèmes de santé dans les populations.

Quels sont les facteurs qui modifient l'incidence des différentes pathologies ?

La causalité

- Un facteur est dit « causal » si l'on peut montrer qu'une modification de la fréquence de l'exposition entraîne une modification de la fréquence de la maladie dans la population
- Problème : Comment le prouver ?
 - Situation expérimentale : Par l'expérience on peut modifier le cours naturel d'un phénomène et observer le résultat (en laissant toutes choses égales par ailleurs)

La modification du phénomène implique que le facteur F en est la cause : il est « causal »

Causalité et Epidémiologie

- Expérimentation chez l'homme = Tirage au sort (TAS)
 - Essai Thérapeutique : comparaison d'un traitement à un placebo : interprétation causale, car le TAS « garantit » une répartition au hasard de tous les autres facteurs (toutes choses égales par ailleurs)
- Epidémiologie : situation d'observation et non d'expérimentation : on ne peut pas tirer au sort l'exposition à un facteur potentiellement toxique
 - Pas de conclusion causale directe
 - Arguments en faveur de la causalité



Critères de causalité

(Bradford Hill 1965)

La force de l'association

- Un des premiers arguments pour une interprétation causale
 - P. Pott cancer du scrotum chez les ramoneurs : $RR=200$
 - Cancer du poumon et tabac : $RR=9$ (20 à 30 chez les grands fumeurs). Pourtant la plupart des fumeurs n'auront pas de cancer du poumon : ce qui compte c'est l'augmentation de risque.
- Plus l'association est forte plus le risque que l'association soit lié à un « facteur de confusion » s'éloigne
- Il existe cependant des associations causales beaucoup moins fortes
 - Cancer du poumon et amiante ($RR=2$)

La stabilité de l'association

- La relation a-t-elle été observée de façon répétée, par différentes études, à différents endroits, à différents moments ?
- L'observation d'un résultat similaire dans des situations différentes est un argument fort
 - Tabac: en 1964, la relation avec le cancer du poumon avait été observée dans 29 études rétrospectives et 7 prospectives
 - Il faudrait que les mêmes biais se reproduisent pour expliquer l'association
 - Intérêt de l'observation d'un résultat similaire avec des méthodes différentes.

La relation dose réponse

- Si un facteur intervient de façon causale, il est probable que plus l'exposition sera importante, plus l'effet sera fort.
 - Le risque de cancer du poumon augmente en fonction du nombre de cigarettes fumées
 - Si la relation était dû à un facteur de confusion potentiel, il faudrait que la répartition de ce facteur de confusion soit associée 'dose par dose' au facteur étudié.

La temporalité de l'association

- **Seul critère obligatoire**
- L'exposition doit précéder la maladie
 - Habitudes alimentaires et survenue d'un ulcère gastrique, ou la maladie gastrique entraîne-t-elle une modification des habitudes alimentaires ?
 - Est ce la maladie qui entraîne la prise d'un médicament ou le médicament qui entraîne la maladie ?

Plausibilité biologique et cohérence de l'association

- Une association a d'autant plus de chance d'être causale qu'elle repose sur des bases biologiques et qu'elle est cohérente avec l'histoire de la maladie.
- Mais, cela dépend du niveau de connaissances du moment
 - Tabac et cancer du poumon : pas de base biologique en 1950
 - Sida et pratiques sexuelles : relation mise en évidence avant l'identification du virus

Arguments expérimentaux

- La vérification chez l'animal d'une relation analogue à celle observée chez l'homme est aussi un argument en faveur de la causalité
- Mais...
 - Faux positifs, et faux négatifs : cancer vessie et 2-naphtylamine ; cancer poumon et arsenic
 - Variabilité inter-espèces : facteur 100 000 entre rat et cobaye pour dioxine
 - Doses et voies d'exposition
 - Populations génétiquement homogènes : impossibilité d'étudier un seuil de sensibilité chez l'homme

Méthodes épidémiologiques de mise en évidence d'une relation de causalité

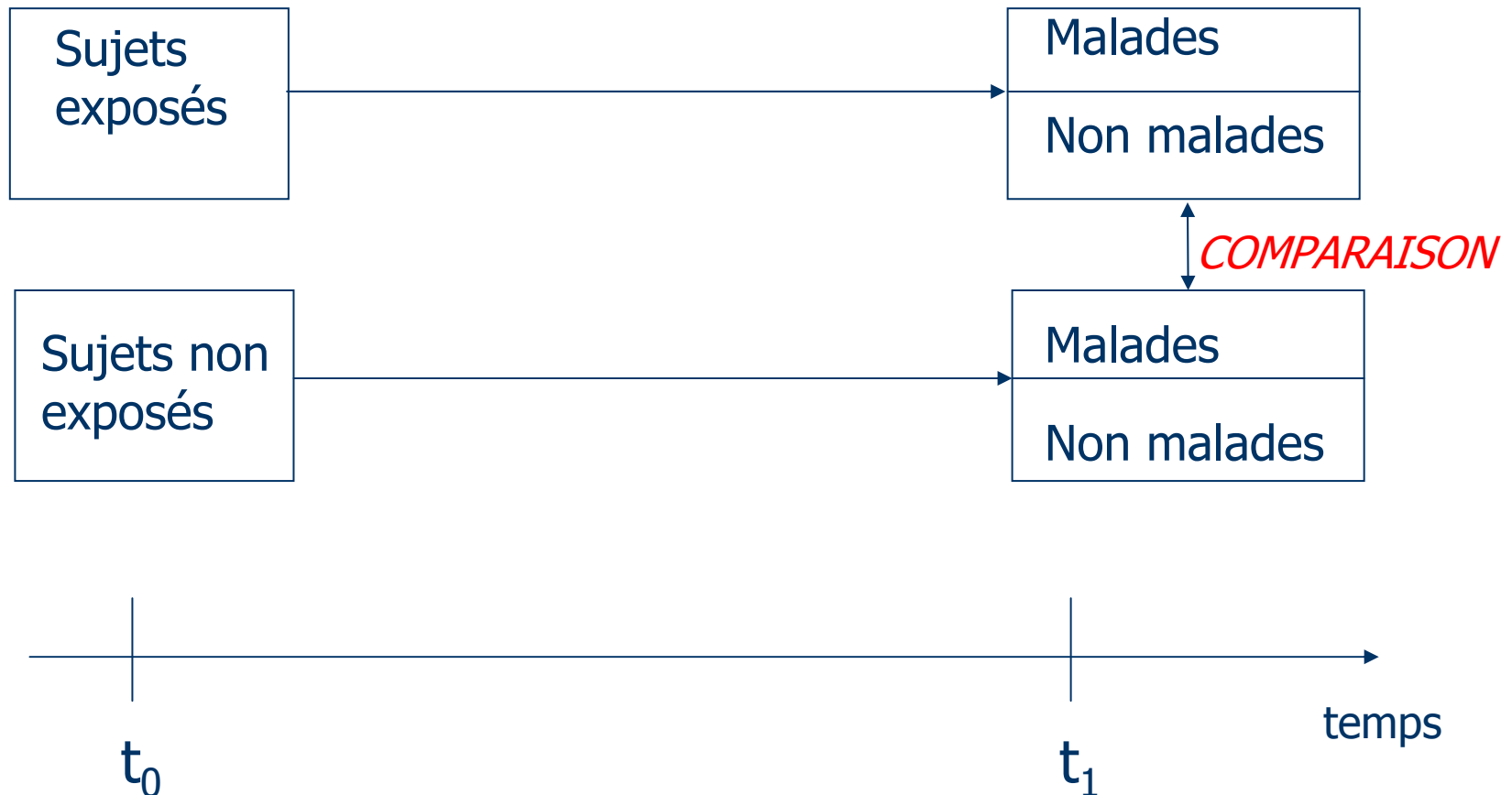
Observation de l'homme dans sa diversité biologique, environnementale et comportementale

Études « écologiques »

- Covariations spatiales et/ou temporelles de la fréquence d'une maladie et d'une caractéristique collective
- Mais...
 - Associations statistiques sans signification : bas nylon et cancers du poumon chez l'homme en Angleterre ; nombre de nids de cigognes et de naissances au Danemark
 - Pas de prise en compte des caractéristiques des personnes qui peuvent être associées à la maladie et/ou à l'exposition au facteur étudié

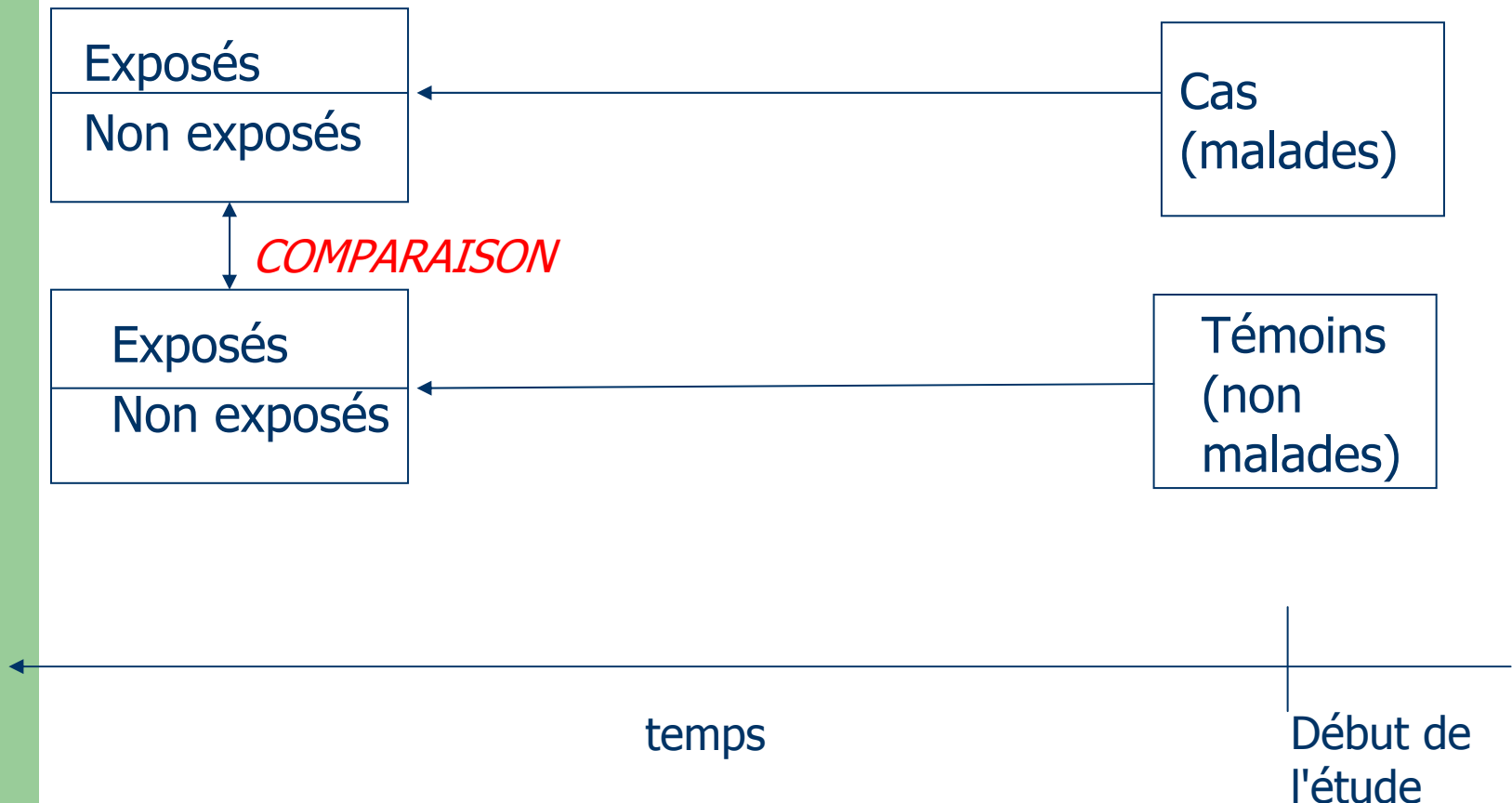
Etudes de cohorte

Principe : deux groupes de sujets non malades, exposés et non exposés ; observation longitudinale des 2 groupes ; comparaison de la fréquence de la maladie dans les deux groupes



Etudes cas-témoins

Principe : deux groupes atteints (cas) ou non (témoins) de la maladie ; évaluation rétrospective de l'exposition ; comparaison de l'exposition dans les deux groupes (cas et témoins)



Principaux problèmes méthodologiques

Mesurer l'exposition

- Conséquences d'une mauvaise évaluation des expositions
 - Erreurs de classement non différentielles (mêmes erreurs chez les malades et les non malades) : sous-estimation de l'association entre exposition et maladie
 - Erreurs de classement différentielles : sens du biais dans l'estimation de l'association impossible à estimer
- Evaluation rétrospective des expositions (nécessaire pour effets à long terme)
 - Expositions souvent ignorées
 - Nombreuses erreurs de classement, notamment différentielles

Prévalence de l'exposition = 20%

% de sujets bien classés	Risque Relatif		
	1,00	2,00	4,00
100 %	1,00	2,00	4,00
95 %	1,00	1,80	3,35
90 %	1,00	1,65	2,85
80 %	1,00	1,42	2,13
70 %	1,00	1,25	1,63

Identifier la survenue des problèmes de santé

Dépend du problème étudié

- Mortalité : données exhaustives ; validité du diagnostic parfois discutable
- Cancer : « facile » si Registre ; difficile sinon
- Santé mentale : enquête auprès des sujets avec instruments de mesure validés ; recours à des sources médicales ou médico-administratives (validité du diagnostic discutable)
- Fertilité : très difficile
- Troubles symptomatiques : enquête auprès des sujets avec instruments de mesure validés

Prendre en compte les biais et les facteurs susceptibles d'interférer

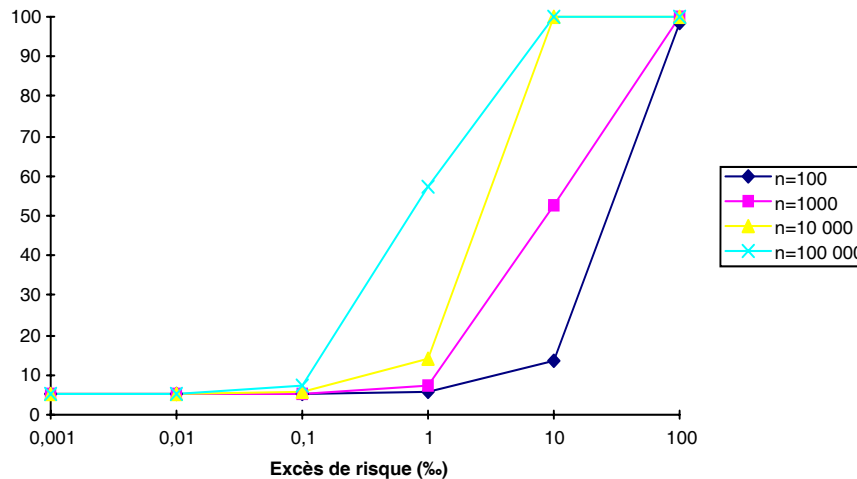
- Biais de sélection : choix du mode de sélection et de suivi des sujets
 - Attention au volontariat : participants et non participants différent souvent pour les phénomènes d'intérêt ; idem pour les « perdus de vue » dans les études de cohorte
- Biais de classement (d'information) : erreur de mesure sur la maladie ou l'exposition ; peut être différentielle ou non (conséquences différentes)
- Biais de confusion : association entre maladie et facteur de risque perturbée par un autre facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie (« facteur de confusion »)
 - Nécessité de recueil de données individuelles pour ces facteurs

Réunir un nombre suffisant de sujets exposés et de malades

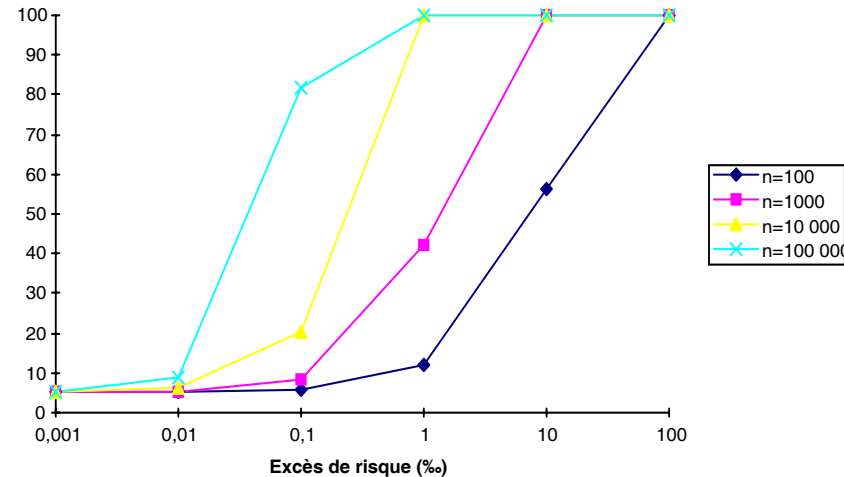
- « Puissance » d'une étude : probabilité de conclure à un effet statistiquement significatif si l'effet existe réellement dans la population
- Dépend essentiellement :
 - de l'importance de l'effet attendu dans la population
 - de la proportion de malades chez les non exposés (ou de la proportion d'exposés chez les non malades)
- Le nombre de sujets à réunir se déduit de ces facteurs

Puissance statistique d'une enquête de cohorte comportant n sujets (50 % d'hommes et 50 % de femmes exposés) – Exemple de l'amiante

Puissance d'une enquête de cohorte : cancer du poumon
(Exposition de 20 à 65 ans, suivi de 20 à 80 ans)



Puissance d'une enquête de cohorte : mésothéliome
(Exposition de 20 à 65 ans, suivi de 20 à 80 ans)



Conclusion

- L'établissement d'une relation causale est long et difficile (formaldéhyde : plus de 25 ans depuis les premiers résultats expérimentaux ; nickel : premier signal sérieux en 1927, classement Groupe 1-CIRC en 1990)
- L'établissement d'une relation causale repose sur l'évaluation rigoureuse de connaissances pluridisciplinaires diversifiées et nombreuses, et sur un jugement scientifique tenant compte de l'ensemble des données disponibles