

METHODOLOGIE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Notions d'Epidémiologie

Sommaire

Chapitre 1 Epidémiologie Généralités		3
1	Généralités	3
2	Les domaines de l'épidémiologie	3
2.1	L'épidémiologie descriptive	3
2.2	L'épidémiologie analytique	3
3	Facteurs de risque – Déterminant	4
3.1	Risque	4
3.2	Facteur étiologique	4
3.3	Déterminant	4
3.4	Facteurs de risque	4
4	Quelques définitions	4
5	Mesures en Epidémiologie	4
5.1	Généralités sur les outils de mesure en épidémiologie	4
5.2	La morbidité	5
5.3	La mortalité	6
5.4	Mesures d'association	6
Chapitre 2 Notion de sondage – tirage au sort		8
1	Généralités	8
2	Tirage au sort	8
Chapitre 3 Biais - Causalité		10
1	Les biais	10
1.1	Représentation, schématique de l'erreur systématique et de la dispersion	10
1.2	Les types de biais :	10
2	Causalité	11
Chapitre 4 Epidémiologie analytique - Schémas d'étude		13
13	Enquête transversale	13
1.1	Objectifs des enquêtes transversales	14
1.2	Avantages	14
1.3	Inconvénients	14
2	Enquête de cohorte	14
2.1	Définition de l'enquête de cohorte.	14
2.2	Avantages	15
2.3	Inconvénients	15
2.4	Résultats de l'enquête	15
2.5	Cas particulier : Cohorte rétrospective - cohortes historique	16
3	Enquête cas-témoins	17
3.1	Définition des enquêtes cas-témoins.	17
3.2	Avantages	17
3.3	Les inconvénients	17
3.4	Résultats de l'étude	17
Chapitre 5 Essais thérapeutiques		19
1	Introduction	19
2	Schéma du programme de développement d'un nouveau médicament.	19
3	Principes généraux de l'essai comparatif	19
3.1	Les traitements comparés	19
3.2	Le critère de jugement	20
3.3	Nécessité d'un tirage au sort	20
3.4	Nécessité d'un essai à l'aveugle pour le maintien de la comparabilité en cours d'essai	21
3.5	Jugement de causalité	21
3.6	Jugement de signification	21
Références		

Chapitre 1

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉRALITÉS

1. GENERALITES

Epidémiologie : Etude de la distribution des maladies dans les populations humaines ainsi que des influences qui déterminent cette distribution.

Au départ, la **surveillance épidémiologique** des individus se confondait avec le **contrôle sanitaire** qui permettait de repérer les individus atteints de maladies transmissibles, de les isoler, de les soigner et de prendre des mesures vis à vis de leur entourage (isolement, vaccination, traitement prophylactique).

L'expression « **épidémiologie descriptive** » remplace progressivement l'expression «surveillance épidémiologique».

La surveillance de la fréquence des maladies permet :

- de déterminer les priorités en Santé afin d'identifier des groupes spécifiques sur lesquels on peut porter une action sanitaire.
- de détecter des modifications dans la répartition des maladies (variations de fréquence 'Ex : le SIDA, cancer de prostate aux Antilles...), et d'en rechercher les causes.

L'épidémiologie est en relation avec de nombreuses disciplines dont la **médecine clinique**, la **recherche** et la **bio statistique**. Cette dernière discipline permet notamment d'analyser les données recueillies et de décrire les populations étudiées.

2. LES DOMAINES DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

On distingue :

- L'épidémiologie descriptive
- L'épidémiologie analytique

2.1 L'épidémiologie descriptive : c'est l'étude de la distribution des maladies et des indicateurs de santé. Le terme « santé » sera pris dans ses deux sens : absence de maladie d'une part, état complet de bien-être physique d'autre part.

Elle comprend la **description de la fréquence** des maladies, et l'étude **des variations de cette fréquence** en fonction de certaines caractéristiques des individus (âge, sexe...), du temps ou de l'espace.

Les outils de l'épidémiologie descriptive sont : les enregistrements systématiques (registres, enquêtes).

Les résultats sont donnés en : incidence, prévalence, mortalité.

2.2 L'épidémiologie analytique

L'épidémiologie analytique consiste à rechercher des relations entre certains facteurs (facteurs de risque) et la maladie.

Les outils privilégiés de l'épidémiologie analytique sont:

- Les enquêtes cas-témoins
- Les enquêtes de cohorte (exposés - non exposés)

Les résultats sont présentés le plus souvent sous forme de risque relatif ou d'odds ratio.....

3. FACTEUR DE RISQUE - FACTEUR DÉTERMINANT UNE MALADIE.

3.1 Risque

Le risque est la probabilité d'apparition d'un événement, et en particulier d'une maladie, pendant une période donnée.

Le terme risque est aussi utilisé dans beaucoup d'expressions : facteur de risque, risque relatif, risque attribuable...

3.2 Facteur étiologique : est la cause même de la maladie.

3.4 Déterminant

Facteur ayant une **influence sur l'état de santé**, soit isolément soit en association avec d'autres facteurs. La notion de déterminant **implique un rôle causal**.

3.5 Facteurs de risque

Facteur associé statistiquement à la survenue d'une maladie ou d'un phénomène de santé
Ils sont encore appelés facteurs favorisants. Ils favorisent l'apparition de la maladie sans en être la cause directe.

4. QUELQUES DEFINITIONS:

Epidémie : survenue dans une communauté ou une région, d'une maladie quelconque avec une fréquence nettement plus élevée par rapport à sa fréquence habituelle. *Epidémie de dengue.*

Endémie : présence habituelle d'une maladie à une fréquence importante et constante dans une région ou une communauté. *Paludisme endémique en Guyane.*

Pandémie : c'est une épidémie touchant de très larges populations (à caractère continental ou mondial). *C'est le cas parfois pour la grippe*

5. MESURES EN EPIDEMIOLOGIE

5.1 Généralités sur les outils de mesure en épidémiologie : Effectifs, ratios, taux.

Pour caractériser un phénomène, on peut utiliser des chiffres bruts (effectifs), ou de quotients (proportion, ratio et taux).

- proportion : s'exprime sous la forme d'un pourcentage, le numérateur est inclus dans le dénominateur.

Ex : Pour une maladie M dans une population **P** on notait 80 femmes atteintes sur les 210 cas rapportés.

La proportion de femmes atteintes de la maladie M est : $\frac{80}{210} = 0,38$ soit 38 %.

Cette proportion s'exprime donc sous la forme d'un nombre compris entre 0 et 1 (ex : 0,38), ou sous la forme d'un pourcentage si le résultat est multiplié par 100 (ex 38 %).

-ratio : s'exprime sous la forme d'un nombre

Le numérateur n'est pas compris dans le dénominateur.

Dans l'exemple précédent, le sexe ratio (hommes : femmes) est égal à : $\frac{130}{80} = 1,62$.

- taux : Dans un taux (mortalité) le numérateur "est inclus" dans le dénominateur.

5.2 La morbidité

La morbidité est l'écart subjectif ou objectif à un état de bien-être physiologique ou psychologique. C'est l'état de maladie.

On distingue classiquement :

La morbidité ressentie : appréhension par l'individu des phénomènes pathologiques ou des gênes le concernant (morbidité subjective).

La morbidité diagnostiquée à la suite d'un recours au système de soins (recours au médecin en particulier).

La morbidité objective, qui serait appréciée par un examen de santé standardisé tenant compte des connaissances, des techniques et des normes actuelles (méthodes cliniques ou biologiques).

Mesure de la morbidité

Les indicateurs de morbidité permettent de caractériser la fréquence d'une maladie (M) au niveau des populations. Il est possible d'établir des taux dans des sous-groupes de population définis par l'âge, le sexe, le territoire géographique, la catégorie socioprofessionnelle.

Incidence d'une maladie (et taux d'incidence)

Incidence (ou nombre de cas incidents) : est le nombre de **nouveaux cas** d'une maladie observé pendant une période donnée.

Le taux d'incidence dépend de l'unité de temps choisie. L'unité de temps la plus fréquemment utilisée est l'année.

Taux (brut) d'Incidence annuel d'une maladie M: **I(t)**

$$I(t) = \frac{\text{Nombre de nouveaux cas atteints de M apparus durant l'année}}{\text{Effectif moyen de la population durant l'année}}$$

Prévalence d'une maladie et taux de prévalence

- Prévalence absolue

C'est le nombre de cas présents à un moment donné.

Ex : Lors d'une enquête épidémiologique conduite dans une région des DFA en 2001, une hypertension artérielle (HTA) a été observée chez 580 individus parmi un échantillon représentatif de 2150 adultes.

La prévalence absolue pour l'hypertension artérielle est de 580 dans cet échantillon en 2001.

- **Prévalence** (encore appelé Taux de Prévalence) **d'une maladie M à l'instant t : P(t)**

Prévalence est le terme approprié.

La prévalence est une proportion

La prévalence n'a pas d'unité.

$$P(t) = \frac{\text{Nombre de personnes atteintes de M au temps t}}{\text{Effectif de la population étudiée au temps t}}$$

Pour l'exemple précédent, la prévalence de l'HTA en 2001 est :

$$\frac{580}{2150} = 0,269 \quad \text{soit } 26,9 \% \quad (\text{si on multiplie le résultat par } 100).$$

Si la prévalence est faible on peut multiplier par 1 000, 10 000, 100 000 voire 1 000 000 pour présenter les résultats.

5.3 La mortalité

Mesure de la mortalité

Taux de mortalité

$$\text{Taux brut : } \frac{\text{Nombre de décès}}{\text{Effectif moyen de la population étudiée}}$$

Ce rapport est calculé pour une période donnée et une population donnée.

Il est en général rapporté à une puissance de 10 000.

Taux brut de mortalité annuelle, France, année 1994

Décès	519 965
Population	57 899 566
Taux brut de mortalité	8,98 pour 1 000 et par an

Notation : 8.98 ‰/an (d'après INSERM - SC8)

Taux spécifiques : le taux de mortalité peut être calculé par sexe, par classe d'âge, par cause de décès

La létalité : c'est la mortalité parmi les malades (décès liés à une maladie donnée chez les personnes atteintes de cette maladie).

5.4 Mesure d'association

L'épidémiologie analytique permet de rechercher des facteurs de risque et de mesurer l'association (la relation) qui existe entre un facteur et une maladie.

Il est toujours nécessaire de comparer des groupes (au moins deux).

Supposons une population de N sujets, dans laquelle nous étudions la relation entre un facteur et une maladie.

Nous pouvons représenter les résultats dans le tableau de contingence ci-dessous (relation entre exposition et maladie)

		Malades M	Non Malades \bar{M}	
Exposés E		a	b	n ₁
Non exposés \bar{E}		c	d	n ₀
		m ₁	m ₀	N

<p>a : malades M et exposés E au facteur étudié b : non malades \bar{M} et exposés E c : malades M et non exposés \bar{E} d : non malades \bar{M} et non exposés \bar{E}</p>

Types de mesure d'association

On peut interpréter les résultats selon l'exposition (pour la comparaison de sujets exposés et des sujets non exposés à un facteur) ou selon la maladie (comparaison de sujets malades et de non malades).

Etude exposés _ non exposés . Etudes de cohorte.

Le risque relatif : mesure d'association entre une maladie (à 2 modalités : présence _ absence) et un facteur de risque (ce facteur définissant 2 groupes exposés _ non exposés).

$$\text{Le risque relatif } RR = \frac{f_1}{f_0} = \frac{a/n_1}{c/n_0}$$

Etude cas (malades) – témoins (non malades, n'ayant jamais présenté la maladie)

La mesure d'association la plus fréquemment utilisée est alors le **rapport de cotes** d'exposition, RC (en français) (ou **l'odds ratio** en anglais, OR).

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{ad}{bc}$$

Ces mesures sont décrites dans le chapitre « Epidémiologie analytique ».

Le test statistique de chi² permet de tester la significativité de la liaison entre la maladie et l'exposition et la fiabilité de la conclusion.

Chapitre 2

NOTION DE SONDAGE – TIRAGE AU SORT

1. GÉNÉRALITES

Un sondage est le procédé qui consiste à n'observer qu'une partie (appelée **échantillon**) de la population étudiée, et à tirer de cette observation des informations sur la population entière.

Intérêt des sondages : n'observer qu'une partie de la population (la population étant souvent inaccessible dans sa totalité, en raison de sa taille). Cela permet d'aller plus vite et coûte moins cher.

Une incertitude : peut-on extrapoler à la population entière les résultats observés pour l'échantillon ? La question posée étant la suivante : l'échantillon est-il représentatif de la population ?

La première qualité d'un échantillon est d'être **représentatif**, c'est-à-dire de fournir des estimateurs non biaisés. Il faut pour cela que tous les individus de la population aient une probabilité connue et non nulle de figurer dans l'échantillon. Le sondage aléatoire assure cette condition.

2. TIRAGE AU SORT

Une méthode de détermination d'un échantillon est bonne si l'échantillon fournit des estimations en moyenne égales aux valeurs prises dans la population par les paramètres à mesurer.

La méthode choisie ne doit pas favoriser une caractéristique particulière de la population. L'échantillon doit donc être un bon reflet la population qu'il est censé représenter.

L'échantillon ne doit pas être biaisé

Le tirage au sort est la condition nécessaire pour avoir un échantillon représentatif (qui fournit des estimateurs non biaisés).

Sondage aléatoire : On tire au sort les individus (ou d'autres unités) parmi tous ceux de la population. Cela suppose que l'on ait à sa disposition une liste où soit répertoriée toute la population. *Cette liste constitue une base de sondage.*

Base de sondage

Une base de sondage est un répertoire des individus appartenant au champ de l'enquête, ou bien d'unités collectives (unités administratives ou physiques), par lesquelles on peut avoir accès aux individus à étudier.

Ces listes :

- Listes de sujets (listes électorales, listes d'abonnés au téléphone).

- Liste de logements. Listes administratives (départements, communes, établissements scolaires, entreprises).

Causes d'erreurs : ces bases sont parfois incomplètes. Elles peuvent comporter des erreurs ou des répétitions ou des renseignements insuffisants.

En pratique, plus le nombre des individus tirés au sort est élevé, plus la précision du sondage sera bonne.

Principe du tirage au sort : il est généralement réalisé à partir d'une **table de nombres au hasard**

Ces tables de nombres au hasard se présentent sous la forme suivante

Exemple : table à 5 éléments.

26518	39122	96561	56004	50260	68648
36493	41666	27871	71329	69212	57932
77402
83679
.....

Exemple : on souhaite tirer au sort 100 sujets, dans une base comportant 1000 individus.

On numérote ces individus de 000 à 999 et on prend par exemple les 100 premiers nombre de 3 chiffres, en éliminant les répétitions.

Si on lit la table de haut en bas en commençant (par exemple) par la première colonne, les 4 premiers individus tirés au seront ceux ayant les numéros : 265, 364, 774, 836.

Autre méthode aléatoire:

On peut désigner les unités en fonction de la position qu'elles occupent dans le fichier. On désigne au hasard la première unité exemple le numéro 6. Si on décide de réaliser un sondage au dixième, on choisit ainsi la seizième puis la vingt sixième unité.....

Ces deux méthodes confèrent à tous les individus de la population une même probabilité d'être désignés par le sort.

Chapitre 3

BIAIS – CAUSALITÉ

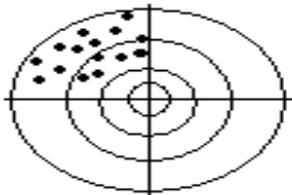
1. LES BIAIS

Il y a biais si une estimation (fréquence d'une maladie, association entre maladie et un facteur de risque) **diffère systématiquement en plus ou en moins de la vraie valeur** (erreur systématique).

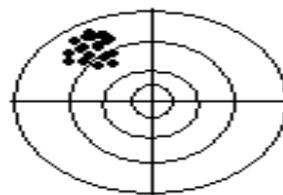
Erreur systématique : c'est une erreur qui a souvent une cause reconnaissable (erreur de mesure, de choix d'échantillon) et qui est particulièrement marquée dans un sens donné. On parle aussi de biais.

Erreur aléatoire est due au hasard ou à des facteurs connus, elle a pour effet d'augmenter la variance (la dispersion) et elle n'est pas particulièrement marquée dans un sens donné.

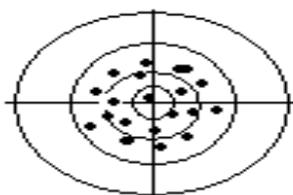
1.1 Représentation, schématique de l'erreur systématique et de la dispersion.



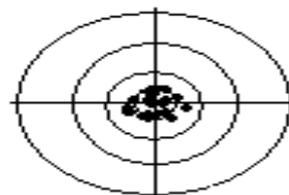
Biaisé et dispersé (variance grande).



Biaisé et précis (variance faible).



Sans biais et non précis (variance grande)



Sans biais et précis (variance faible)

Dans la théorie des sondages, et dans la pratique, on s'attache d'abord à supprimer les biais. Ensuite on s'efforce de trouver la façon de trouver des échantillons qui minimise les biais.

1.1 les types de biais :

Biais de sélection

Intervenant dans la conception de l'étude ou dans la constitution des échantillons. Les populations étudiées ne sont pas comparables au moment de la sélection des groupes d'études.

Exemple : recrutement géographique différent de celui des cas.

Les biais de sélection peuvent conduire à une surestimation ou à sous-estimation de l'effet d'un facteur.

Biais d'information

Ce biais concerne l'ensemble des informations recueillies pour la comparaison des groupes à l'étude. Il s'agit d'erreurs de classement des sujets selon le statut exposé/non exposé et selon le statut malade/non malade.

Exemple, Un malade non identifié et classé parmi les témoins (faux négatif), ou un sujet non malade classé parmi les malades (faux positif)

Ce biais peut être lié

A l'enquêteur qui interroge plus soigneusement les cas que les témoins

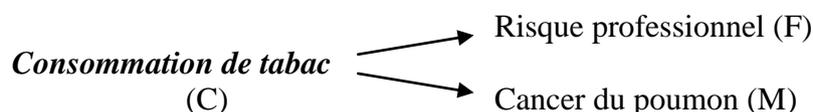
A la personne interrogée : problème de mémoire ou de non déclaration.

Les biais de sélection et d'information doivent être systématiquement recherchés car ils altèrent la validité de l'étude.

Biais dû au facteur de confusion

Un biais de confusion est lié à une erreur d'appréciation de l'association (risque relatif, odds ratio) entre les effets du facteur étudié et la maladie.

La mesure de la relation entre un facteur de risque F et une maladie M est biaisée par l'existence d'une variable C liée à F et à M. C est un tiers facteur (variable parasite).



La relation entre l'exposition au facteur F et la maladie diffère quand elle est mesurée dans l'ensemble de l'échantillon d'une part ou dans les différentes classes du facteur de confusion (C) d'autre part.

Les biais liés aux facteurs de confusion peuvent être contrôlés au moment de l'analyse.

2. CAUSALITE

Un facteur (F) est cause d'une maladie (M) si une modification de F entraîne une modification de la fréquence de M.

Le tirage au sort est nécessaire pour porter un jugement de causalité.

L'approche expérimentale est une bonne méthode pour établir une relation causale.

Les enquêtes d'observation ne peuvent établir une relation causale.

Une association statistiquement significative n'est pas synonyme de relation causale.

Les principaux arguments en faveur d'une relation causale sont :

- **Force de l'association** (existence d'une association forte entre F et M) : Plus le risque relatif ou odds ratio est élevé plus il y a de chance que le facteur et la maladie soient liés de manière causale.

- **La relation temporelle** : la maladie suit l'exposition au facteur de risque.
Exemple : Il faut que le tabac ait précédé la maladie cancéreuse...

- **Cohérence avec les connaissances actuelles**

Existe-t-il un modèle animal ?

L'hypothèse est-elle cohérente avec ce que l'on sait de l'histoire naturelle de la maladie ?

- **La graduation biologique. Relation dose-effet.** L'augmentation de l'exposition au facteur de risque entraîne une augmentation de la fréquence de la maladie.

- **Effet de la modification de l'exposition** : La modification de l'exposition au facteur de risque entraîne une modification de la survenue de la maladie.

- **Cohérence de l'association**: la même relation facteur-maladie doit se retrouver dans différentes populations et différentes conditions.

Exemples :

-La relation entre tabagisme et cancer du poumon est retrouvée dans différentes populations.

-En 1996, une dizaine d'études retrouvaient un lien (toujours dans le même sens) entre position de sommeil du nourrisson et mort subite.

Chapitre 4

EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE – SCHÉMAS D'ÉTUDE

L'épidémiologie analytique consiste en la mise en évidence et l'analyse des relations qui existent entre les maladies et différents facteurs (facteurs de risque).

On distingue

Etudes expérimentales (expérimentation)

L'équipe réalisant la recherche maîtrise les conditions d'exposition des sujets. L'affectation des sujets dans un des groupes peut-être décidée par tirage au sort.

Exemple : essai clinique pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement.

Etudes d'observation

Les chercheurs observent la situation (les groupes) sans intervenir sur les conditions d'exposition des sujets inclus dans l'étude.

Parmi les études d'observation, on distingue :

- Les études descriptives : transversale, longitudinale (cohorte)
- Les études analytiques : transversale, cohorte, cas-témoins, les deux dernières étant les plus importantes.

On se limitera aux *enquêtes d'observation* ;

Ces études reposent sur la comparaison de 2 ou plusieurs groupes.

1. ENQUÊTE TRANSVERSALE (en anglais cross sectional survey)

Dans l'enquête transversale, les unités statistiques (individus, ménages...) qui composent l'échantillon, font l'objet d'une investigation de courte durée, destinée à appréhender les phénomènes présents au moment de l'enquête.

Il s'agit d'une coupe de la population à un moment donné qui permet de recueillir des informations sur chaque individu.

L'investigateur mesure simultanément la présence ou l'absence de maladie et le caractère exposé ou non à un facteur.

Exemple : Etude conduite en Suisse (Duback UC. Am J Epidemiol 1971, 93 : 425-341)..

Dans une enquête, on a étudié la relation entre la prise de la phénacétine et la protéinurie. Les femmes consultant dans plusieurs cliniques (N = 7311) ont été interrogées sur l'utilisation de phénacétine en même temps qu'un dépistage de la protéinurie leur était proposé. Six cent vingt trois femmes utilisaient la phénacétine au moment du dépistage. Parmi les non utilisatrices, un échantillon de 621 femmes a été sélectionné pour comparer la fréquence de la protéinurie. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Utilisatrices de Phénacétine	Protéinurie		Total	Prévalence
	Présente	Absente		
Oui	39	584	623	6,3 %
Non	19	602	621	3,1 %

Les résultats de cette étude ont montré l'existence d'une relation entre l'utilisation de la phénacétine (Ph) et la présence d'une protéinurie (M). Mais on ne connaît pas, notamment, la relation chronologique entre Ph et M. On ne peut donc conclure à une relation causale.

1.1. Objectifs des enquêtes transversales :

Mesurer à un moment donné la *prévalence* d'une maladie (c'est-à-dire la fréquence des cas présents) ou la valeur d'un indicateur bio clinique.

Mesurer la relation existant entre un phénomène morbide et un facteur de risque contemporain

1.2 Avantages

Elles sont rapides et souvent peu coûteuses

Elles permettent de générer instantanément des hypothèses étiologiques et constituent donc une bonne approche initiale quand on dispose de données pour la relation étudiée.

1.3 Inconvénients

Les biais de sélection peuvent être importants : exemple des travailleurs les plus malades qui ont été retirés des postes à plus haut risque.

Il est souvent impossible d'étudier la relation chronologique (relation temporelle) entre le facteur de risque et la maladie et il est donc impossible d'établir une relation de causalité.

Elles ne permettent pas, de mesurer l'incidence d'une maladie (c'est-à-dire la fréquence des nouveaux cas) car cette mesure nécessite une observation longitudinale des individus.

2. ENQUÊTE DE COHORTE

Cohorte : ensemble de sujets ayant vécu une même expérience et suivis dans le temps depuis la date de cette expérience (qui peut différer d'un sujet à l'autre).

Ex : -Cohorte des sujets transfusés suivis dans le temps. La surveillance portant sur l'incidence du SIDA

-**Cohorte de Framingham** : Framingham est une ville des USA. L'enquête a débuté en 1948 et au départ, il a été décidé de suivre 6000 habitants de cette ville (âgés de 30 à 59 ans). L'objectif de cette enquête était de déterminer les facteurs ayant une influence sur l'incidence des pathologies cardiaques.

2.1. Définition de l'enquête de cohorte.

On l'appelle souvent enquête exposés-non exposés.

Ce sont des enquêtes (le plus souvent) **prospectives**,

On sélectionne des groupes de sujets exposés au(x) facteur(s) étudié(s) et d'autres qui ne sont pas exposés au début de l'enquête.

La cohorte (les 2 groupes) bénéficie d'un suivi pendant une période de temps donnée

On détermine les cas de maladie apparus depuis le début de l'enquête. On détermine ainsi l'incidence d'un ou plusieurs problèmes de santé. (maladie le plus souvent) dans chaque groupe.

2.2. Avantages

Les biais d'information sont limités et mieux contrôlés

L'enquête permet de calculer le taux d'incidence (fréquence des nouveaux cas) de la maladie chez les sujets exposés et non exposés. On peut calculer le risque relatif.

L'enquête permet de s'intéresser en même temps à plusieurs maladies pour lesquelles le facteur étudié pourrait être un facteur de risque. Exemple : pour le tabac (exposition), on peut s'intéresser à plusieurs maladies dans la même cohorte (coronaropathie, cancer du poumon, cancer de la vessie...).

2.3. Inconvénients

L'enquête de cohorte n'est pas adaptée à l'étude des maladies rares. Il faudrait suivre un nombre important d'individus pour observer un nombre suffisant de malades.

Latence longue : Les sujets inclus doivent parfois être suivi pendant une longue période avant l'obtention de la survenue de la maladie.

Longues et coûteuses (suivi des individus).

Possibilité de « perdus de vue » avant la fin de l'enquête.

2.4. Résultats de l'enquête

L'enquête épidémiologique peut être représentée dans un tableau 2 x 2

En colonne : malades - non malades

En ligne : exposés - non exposé

	Malades	Non Malades	
Exposés	a	b	n₁
Non exposés	c	d	n₀
	m ₁	m ₀	N

a : malades M et exposés E au facteur étudié
 b : non malades \bar{M} et exposés E
 c : malades M et non exposés \bar{E}
 d : non malades \bar{M} et non exposés \bar{E}

Description de la population

La fréquence de la maladie dans l'ensemble de la cohorte est le rapport du nombre de cas (malades) m_1 ($a + c$) sur le nombre total de sujets N ($n_1 + n_0$)

- fréquence de la maladie dans l'ensemble de la cohorte

$$F = m_1 / N$$

La fréquence de la maladie f_1 dans le groupe exposé

C'est le rapport du nombre de cas (malades) (a) chez les exposés sur le nombre de sujets exposés n_1 ($a + b$)

$$- f_1 = a / n_1$$

La fréquence de la maladie f_0 dans le groupe non exposé

C'est le rapport du nombre de cas (malades) (c) chez les non exposés sur le nombre de sujets non exposés n_0 ($c + d$)

$$- f_0 = c / n_0$$

Mesure d'association maladie-exposition dans les enquêtes de cohorte

La mesure d'association dans l'enquête de cohorte repose sur la comparaison des sujets exposés et des sujets non exposés.

On utilise le **risque relatif** (RR) qui est le rapport de l'incidence de la maladie dans le groupe exposé au facteur de risque sur l'incidence de maladie dans le groupe non exposé.

$$\text{- Le risque relatif } RR = \frac{f_1}{f_0}$$

Le RR peut aller de 0 à plus l'infini

Le RR ne peut être estimé que dans les enquêtes de cohorte.

Interprétation du risque relatif

RR	
= 1	Pas d'association entre l'exposition et la maladie
> 1	Association positive : le risque de maladie est plus élevé chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés. Le facteur étudié est un Facteur de risque .
< 1	Association inverse : le risque de maladie est plus faible chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés Facteur protecteur .

L'interprétation prend en compte également de l'intervalle de confiance de RR (mais, hors programme).

Les termes facteur de risque et facteur protecteur sont utilisés quand il existe une relation causale entre maladie et exposition.

Exemple : (source Doll. Br.Med.J, 1976)

Le risque relatif de décès par maladie ischémique, pour les sujets masculins de moins de 65 ans est :

- 1 pour les non fumeurs (**groupe de référence**)
- 1,7 pour les fumeurs de 1 à 14 cigarettes
- 2,2 pour les fumeurs de 15 à 24 cigarettes
- 2,6 pour les fumeurs de 25 cigarettes et plus

Fumer de 1 à 14 cigarettes par jour multiplie le risque de maladie ischémique par 1,7

Ou encore : Un sujet qui fume 1 à 14 cigarettes/jour a un risque 1,7 fois plus élevé d'avoir une maladie ischémique qu'un sujet non fumeur.

Le test de chi2 : permet de tester la significativité de la liaison entre un facteur aléatoire (maladie) et l'exposition à une caractéristique

Le risque attribuable : $RA = f_1 - f_0$

Il exprime la part que prend le risque étudié dans la maladie à l'exclusion d'autres facteurs. (C'est la différence des risques encore appelé **risque en excès**).

On parle de risque attribuable en cas de relation causale entre l'exposition et la maladie

2.5. Cas particulier : Cohorte rétrospective - cohorte historique (pour information)

Les enquêtes de cohorte peuvent être aussi menées de manière rétrospective.

Les catégories exposées et non-exposées sont déterminées a posteriori et on observe la maladie en se basant sur les données existantes.

Exemple : enquêtes menées sur les risques professionnels à partir des données conservées par certaines industries sur l'histoire professionnelle et médicale des employés.

3. ENQUÊTE CAS-TEMOINS

3.1. Définition des enquêtes cas-témoins.

Il s'agit d'enquêtes **rétrospectives**. Elles commencent après le diagnostic de la maladie (M) et après l'exposition (E).

L'exposition est le facteur aléatoire.

On constitue un groupe de sujets atteints de la maladie étudiée (cas) et un groupe de sujets indemnes de la maladie (témoins). On enregistre pour tous les sujets étudiés l'exposition dans le passé (par interrogatoire) au(x) facteur(s) étudié(s).

Ces deux groupes seront comparés pour leur exposition antérieure à ce facteur.

Ces enquêtes ne permettent pas de comparer dans les 2 groupes la fréquence de la maladie.

3.2. Avantages

L'étude des maladies rares est possible

Elles sont, en général, peu coûteuses.

Pas longues : Absence de suivi. On peut par exemple interroger en même temps les cas et les témoins dans un hôpital.

Il est possible de rechercher plusieurs facteurs de risque à partir d'un même nombre de cas.

3.3. Les inconvénients

Biais d'information, liés aux problèmes de mémoire, les sujets peuvent ne pas se rappeler correctement certaines choses. Il est possible que les sujets malades se rappellent davantage de certaines expositions et inversement les banalisent.

L'enquêteur ne peut valider l'histoire racontée par les sujets.

Biais de sélection, quand les cas et les témoins ne sont pas comparables au moment de la sélection des groupes

Ces études ne permettent pas de calculer directement des taux de maladies chez les exposés et non exposés (ne permettent pas de calculer le risque relatif).

3.4 Résultats de l'étude

Description de la population de l'étude

	Cas	Témoins	
exposés	a	b	n ₁
Non exposés	c	d	n ₀
	m₁	m₀	N

a : malades M et exposés E au facteur étudié
 b : non malades \bar{M} et exposés E
 c : malades M et non exposés \bar{E}
 d : non malades \bar{M} et non exposés \bar{E}

On dispose des probabilités (fréquences) d'exposition e_1 et e_0

$$e_1 = P(E | M) = a / m_1$$

$$e_0 = P(E | \bar{M}) = b / m_0$$

La cote d'exposition chez les cas

$$CE_c = \frac{\frac{a}{m_1}}{1 - \frac{a}{m_1}} = \frac{a}{c}$$

La cote d'exposition chez les témoins

$$CE_T = \frac{\frac{b}{m_0}}{1 - \frac{b}{m_0}} = \frac{b}{d}$$

Mesure de l'association**L'Odds ratio (OR) ou rapport des cotes d'exposition)**

$$OR = RC = \frac{a/c}{b/d} \quad \Longrightarrow \quad OR = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{ad}{bc}$$

Les études cas-témoins ne permettent pas de calculer l'incidence de l'événement parmi les sujets étudiés puisque le nombre de cas et de témoins est fixé arbitrairement par l'enquêteur. Les proportions de malades et de non malades de l'étude ne correspondent pas à la réalité.

On ne peut donc calculer le RR dans une étude cas-témoins..

L'OR peut être estimé quel que soit le type d'étude.

OR	
= 1	Pas d'association
> 1	Association positive <i>Facteur de risque.</i>
< 1	Association inverse <i>Facteur protecteur.</i>

L'interprétation prend en compte également de l'intervalle de confiance de RR (mais, hors programme).

Le test statistique de χ^2 permet de tester la significativité de la liaison entre la maladie et l'exposition et la fiabilité de la conclusion.

Chapitre 5

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

1. INTRODUCTION

Le problème de l'essai d'un nouveau traitement chez l'homme se pose après une étape d'expérimentation au laboratoire, *in vitro* et chez l'animal.

Un effet observé chez l'animal peut ne pas être retrouvé chez l'homme.

Un effet peut se manifester chez l'homme alors qu'il n'avait pas été observé chez l'animal.

2. SCHEMA du programme de développement d'un nouveau médicament.

Numérotation spécifique aux médicaments

PHASES	Etapes
Pré clinique	Expérimentation <i>in vitro</i> et chez les animaux Toxicologie
Phase I	Chez l'homme (quelques volontaires) Détermination de la posologie pouvant être administrée Recherche de la dose maximale tolérée
Phase II	Etude des conditions de l'efficacité et définition des modalités d'administration Détermination de la dose minimale efficace
Phase III	Etude de l'efficacité et de la tolérance dans les indications revendiquées Comparer un nouveau traitement / traitement de référence (ou à un placebo)
Phase IV	Etude dans les conditions usuelles de prescription Etude des effets à long terme sur la population tout venant. Pharmacovigilance.

Dans un essai thérapeutique, la formulation de la question posée est essentielle

Une étude ne peut répondre qu'à une question principale, spécifique, dont découle l'objectif principal de l'étude.

La population d'étude, les traitements à comparer et le critère de jugement doivent être clairement définis.

Exemple

- " Dans le cadre du traitement de l'herpes génital, un nouveau traitement anti viral B est-il plus efficace qu'un traitement anti viral A (qui a déjà fait la preuve de son efficacité) pour améliorer le délai de cicatrisation des lésions ? "

Une synthèse de la littérature publiée sur le sujet doit être réalisée avant la construction de l'essai

Nous nous intéressons à l'**essai comparatif** (encore appelé essai de phase III ou essai thérapeutique).

3. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ESSAI COMPARATIF.

3.1 Les traitements comparés

Il est impossible de savoir pour un groupe de malades sous traitement, la part de l'évolution qui revient à la régression spontanée et celle qui revient à l'effet du traitement.

Il faut donc **comparer** les taux de guérison entre deux groupes (groupe traité et groupe ne recevant pas le traitement).

Le **groupe traité** recevra le médicament à étudier et le **groupe témoin ne le recevra pas**.

Le groupe témoin pourra ne pas être traité, recevoir un *placebo*, ou un traitement dit « de référence » :

- S'il n'y a pas de traitement efficace connu, le groupe témoin ne sera pas traité
- S'il existe déjà un traitement efficace (traitement de référence), le groupe témoin le recevra.

La comparaison permettra d'apprécier la part de l'évolution qui revient à la régression spontanée et celle qui revient à l'effet du traitement.

Le placebo :

Produit neutre (sans action pharmacologique) imitant un produit actif que l'on substitue à un médicament pour contrôler ou susciter les effets psychologiques accompagnant la médication..

Des phénomènes tels que la douleur, les troubles du sommeil peuvent être traités avec succès par un placebo.

L'effet placebo est commun à tous les traitements et indépendant de toute propriété pharmacologique.

3.2 Le critère de jugement

Le critère de jugement est le critère d'évaluation

Ce critère de jugement doit être fiable et pertinent.

Exemples de critères fiables :

- la survie, la guérison, la survenue d'un événement cardio-vasculaire
- les mesures biologiques, exprimées sous forme d'une variable quantitative: la concentration de cholestérol ou de glucose dans le sang

Qualités de la mesure du critère : La mesure doit être de préférence exacte, précise et reproductible. Par ailleurs, le critère de jugement doit être mesuré de la même façon dans les deux groupes.

Certaines inégalités de mesures sont néanmoins possibles (lors de l'évaluation *du critère de jugement*). Ces inégalités peuvent être liées *au* malade ou de son entourage_ (exemple régime alimentaire non suivi au cours d'un essai réalisé chez des sujets diabétiques). D'autres inégalités peuvent être liées à la nature du critère de jugement qui peut être objectif ou subjectif (intensité d'une douleur).

3.3 Nécessité d'un tirage au sort

Le tirage au sort (pour l'affectation des traitements aux malades) permet d'assurer **la comparabilité initiale des 2 groupes**.

Cette comparabilité initiale est nécessaire pour pouvoir porter un **jugement de causalité**.

Le tirage au sort permet d'obtenir des groupes de malades comparables pour tous les caractères autres que le traitement.

Chaque patient a la même probabilité des recevoir l'un ou l'autre des traitements de l'essai.

Il doit être réalisé

*le plus tard possible (après vérification critères d'inclusion et de non inclusion et juste avant 1ère administration du traitement)

* Selon une procédure centralisée avec une table de nombre au hasard.

3.4 Nécessité d'un essai à l'aveugle pour le maintien de la comparabilité en cours d'essai

Pour maintenir la comparabilité en cours d'essai, il faut veiller à ce que l'administration du traitement et l'évaluation (mesure) du critère de jugement soient faites de manière identique dans les deux groupes.

Pour maintenir la comparabilité des groupes, le suivi doit être réalisé **à l'aveugle**.

Le terme « aveugle » est souvent remplacé par le terme « **insu** »

On distingue

- *L'essai en double aveugle* : le malade et le médecin ignorent la nature du traitement administré

- *L'essai en simple aveugle* : seul le malade ignore la nature du traitement administré

L'aveugle limite les risques d'inégalités cités :

- si les malades ignorent la nature du traitement, les modifications de leur comportement se feront de même façon dans les deux groupes.
- si le traitement est inconnu du médecin, celui-ci gardera son objectivité dans l'appréciation du critère de jugement.

Les traitements administrés à l'aveugle doivent être indiscernables

- en cas de comparaison à un produit de référence : l'aspect, le mode d'administration et la posologie des deux traitements devront être identiques
- si le groupe témoin reçoit un *placebo*, *celui-ci* devra aussi être indiscernable

3.5 Jugement de causalité

La différence entre les groupes est-elle l'effet du traitement reçu ?

Ce jugement de causalité n'est possible que si les 2 groupes considérés (traité et témoin) sont strictement comparables, excepté par la nature des traitements.

Le **tirage au sort**, lors de la répartition des malades dans les 2 groupes permet d'assurer cette **comparabilité au départ**.

Il faut aussi que la comparabilité initiale soit maintenue tout au cours de l'essai.

En résumé : Les procédures qui permettront d'attribuer aux seuls traitements les différences observées dans l'évolution de la maladie (causalité) et, donc de comparer leur efficacité propre sont: le tirage au sort, l'essai mené à l'aveugle (et mieux en double aveugle), le jugement de l'efficacité fait à l'aveugle.

3.6 Jugement de signification

Il est basé sur un test statistique : la différence observée est-elle significative ?

Il s'agit de comparer par exemple

*des taux de guérison observés dans des groupes traités (test de χ^2).

*des moyennes (s'il s'agit de variables quantitatives : taux de cholestérol)

On utilise des tests des séries indépendantes (groupes indépendants) ou des séries appariées (le sujet est son propre témoin).

Références

Chêne G, Savès M

Campus Numérique SEME

Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED)

Épidémiologie : principaux schémas d'étude, précision et validité. Version 2007

Chêne G, Savès M

Campus Numérique SEME

Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED)

Étude des facteurs de risque et des causes des maladies

Version du 8 décembre 2004

Dabis F, Drucker J, Moren A.

Epidémiologie d'Intervention . Arnette .ISBN : 2-718460563-5. Paris 1992. 589 pages.

Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G. Epidémiologie, Méthodes et Pratiques.

Medecine-Sciences Flammarion. ISBN : 2-257-14377-9. Paris 1993. 312 pages.