



INTITULE DU COURS :

NOTION DU RISQUE ET MESURE DE L'ASSOCIATION CAUSALE

I. La mesure du risque en épidémiologie

I-1 Définition du risque :

L'étymologie du mot risque reste incertaine : resecum (ce qui se coupe) - rixicare (la querelle) - rhiza (la racine) - rizq (le sort en arabe)...

Le risque est la probabilité de survenue d'incidents et d'événements indésirables, de dysfonctionnements dommageables pour la personne ou la population après l'exposition à un facteur déclenchant.

Le risque est donc créé lorsqu'il existe dans une situation déterminée, une possibilité de rencontre entre un élément dangereux et une cible. Toutefois cette situation à risque ne préjuge pas de l'apparition de l'effet indésirable. Il est nécessaire de préciser la notion de risque réel et de risque potentiel :

a. Le risque « réel » est celui qui existe ou qui a été véritablement. Il s'agit d'un risque mesurable statistiquement (incidence, prévalence), en terme de probabilité. En fait, ce sont les conséquences de ce risque qui ont été évaluées et ont permis la mise en place de mesures préventives.

b. Le risque « potentiel » exprime la possibilité, la probabilité de l'apparition d'un événement difficilement évaluable. Etant mal connu, il est difficile à appréhender et à prévenir.

I.2. Le facteur de risque :

Facteur d'exposition susceptible de modifier le risque d'une maladie, c'est à dire de modifier sa probabilité de survenue.

II. La causalité :

II.1. Définition :

L'association causale se définit comme étant une association entre deux catégories d'événements de sorte que la modification de fréquence ou de la qualité de l'un s'accompagne régulièrement d'une modification de l'autre.

II.2. Critères de causalité

1. Association forte
2. Relation dose-effet
3. La cause précède l'effet
4. Spécificité de l'association
5. Reproductibilité des résultats
6. Plausibilité biologique
7. Cohérence biologique

1. La force de l'association

La force de l'association est quantifiée par les mesures d'association que constituent le risque relatif et l'odds ratio par exemple. Elle est d'autant plus élevée que ces mesures prennent des valeurs estimées importantes dans les études épidémiologiques

Cours établi par Pr BENSAD DJAMEL (Année 2012-2013)

2. Relation dose-effet

Ce critère, alternativement dénommé « gradient biologique », consiste en la présence d'une relation monotone entre le niveau d'exposition au facteur considéré (ou « dose ») et le risque de développer la maladie étudiée (ou « effet »).

3. Temporalité de l'association

Ce critère se réfère simplement au fait que la cause, c'est-à-dire l'exposition, doit précéder l'effet, c'est-à-dire l'apparition de la maladie. L'établissement de cette relation temporelle étant indispensable pour envisager une relation causale, ce critère est un critère nécessaire à la causalité.

4. Spécificité de l'association

Ce critère signifie qu'une cause doit conduire à un seul effet, c'est-à-dire qu'à une exposition de nature causale ne doit être associée qu'une seule maladie causée par l'exposition. La justification de son inclusion comme critère de causalité serait qu'il suggère l'existence d'un mécanisme propre à la maladie étudiée, ce qui est en faveur d'une relation causale.

5. Reproductibilité des résultats de l'association

Ce critère se réfère à la réplication dans plusieurs études de l'observation de l'association considérée entre facteur d'exposition et maladie. Ce critère est d'autant plus fort que ces études ont été réalisées dans des populations ou contextes différents. Ce critère est généralement considéré comme un critère fort de causalité. Toutefois, il ne constitue pas un critère nécessaire.

6. Plausibilité biologique de l'association

Ce critère détermine si l'association considérée est cohérente par rapport aux connaissances biologiques générales. Ce critère est habituellement considéré comme un critère fort de causalité car une association de nature causale doit forcément reposer sur des mécanismes biologiques.

7. Cohérence biologique

Ce critère est vérifié quand l'interprétation causale de l'association considérée ne se retrouve pas en contradiction avec les connaissances disponibles concernant spécifiquement l'histoire naturelle et la biologie de la maladie. Il est très proche du critère précédent et n'en est parfois pas distingué.

III. Mesure de la force d'association causale :

A partir des observations cliniques ou des études de répartition d'une maladie (par exemple un cancer) dans une région, on peut formuler des **hypothèses de relation** entre une cause et cette maladie.

La vérification épidémiologique est basée sur la notion de **risque relatif** d'une population exposée à un facteur supposé favorisant, par rapport à une population non exposée.

Ce sont des **études analytiques** qui permettent d'évaluer ce risque relatif.

Il en existe trois types: les études de cohortes, les études cas-témoins et les études expérimentales ou essais thérapeutiques.

III.1. Les études de cohortes

- Définition de cohorte :

Une cohorte est «un ensemble d'individus ayant vécu un événement semblable pendant la même période de temps».

Cours établi par Pr BENSAAD DJAMEL (Année 2012-2013)

- La population

On définit deux populations dont l'une est affectée d'un facteur susceptible d'augmenter (ou de diminuer) le risque de maladie et l'autre n'est pas affectée par ce facteur

- Le protocole

On compte sur une certaine durée (plusieurs années) le nombre de cas de maladie qui surviennent spontanément avec le temps dans chacune des populations.

- L'expression du résultat

Le résultat s'exprime sous la forme d'un risque relatif (RR) à la présence du facteur.

	Groupe atteint Evènements	Groupe contrôle sain Non évènements
Exposés	a	b
Non exposés	c	d

$RR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$ mesure la force de l'association causale

Risque en excès (Ie-Ine) = $[a/(a+b)] - [c/(c+d)]$

Risque attribuable(RA)= (fraction attribuable du risque)

– Chez les exposés $RA = RR-1/RR$ ou $RA = (Ie-Ine) /Ie$.

RR : risque relatif

Ie : Incidence chez les sujets exposés.

Ine : Incidence chez les sujets non exposés.

- Les limites

Pour des raisons d'éthique, on ne peut faire volontairement exposer une population à un facteur précis, on ne peut que choisir ce facteur parmi ceux auxquels les individus sont "naturellement" exposés.

La sélection des individus selon qu'ils sont exposés ou pas au facteur peut comporter un biais. Il serait possible par exemple que, dans une étude sur l'influence du facteur "tabac", la sélection des individus exposés à ce facteur regroupe majoritairement des individus ayant une prédisposition génétique à avoir envie de fumer. Les résultats concernant la relation "tabac et cancer" pourraient ainsi refléter une relation "génétique du fumeur et cancer" non envisagée au départ.

III.2. Les études cas-témoins

- La population

Dans ce type d'étude le choix de la population est fait sur la base de la maladie elle-même, on part d'une population de malades pour étudier un facteur potentiellement en cause. On apparie donc, à la population de malades, une population témoin ayant les mêmes caractéristiques générales que la population atteinte, à l'exception de la maladie étudiée.

- Le protocole

On étudie, dans les deux populations de malades et de témoins non malades, par questionnaire ou biologie, un certain nombre de caractéristiques qui ont pu potentiellement influencer la survenue de cette maladie.

Cours établi par Pr BENSAAD DJAMEL (Année 2012-2013)

	Individus malades Evènements	Individus sains Non évènements
Groupe Expérimental	a	b
Groupe Témoin	c	d

- L'expression du résultat

Puisque la population témoin ne renferme pas de malades, on ne peut pas y définir de "taux d'évènements indésirables" et il est donc impossible de calculer un risque relatif dans ce cas.

La relation entre le facteur (l'exposition) et la maladie peut alors être exprimée par un Odd-ratio (ou Rapport de Cotes: RC).

L'Odd-ratio peut être calculé de deux façons :

- soit en comparant l'Odd d'évènements indésirables (maladie) dans le groupe exposé au risque à celui du groupe non exposé

Odd du groupe exposé = a/b et Odd du groupe non exposé = c/d

Odd ratio d'évènements = $(a/b) / (c/d) = ad/bc$

- soit en comparant les Odds d'exposition au risque dans le groupe Evènements (atteints) et dans le groupe Non évènements (contrôle sain). Odd d'exposition dans le groupe atteint = a/c et Odd d'exposition dans le groupe contrôle = b/d

Odd ratio d'exposition = $(a/c) / (b/d)$

Les deux méthodes amènent au même chiffre, qui sera supérieur à 1 lorsque l'exposition est nocive et inférieure à 1 s'il s'agit d'une exposition bénéfique.

- Les limites

Le nombre de sujets nécessaires pour une étude cas-témoins est bien moindre que pour une étude de cohorte.

Cependant la critique majeure est que les études cas-témoins font appel aux souvenirs des individus et que cette "remémorisation" se fait d'autant mieux que l'individu est atteint, elle n'est donc pas équivalente dans les deux groupes.

- La pratique

Ces études sont très intéressantes quand le risque a déjà été soupçonné, quand la maladie est rare ou quand il existe un temps très long entre l'exposition au risque et la survenue de la maladie (ce qui rend l'étude de cohorte très longue et coûteuse).

Avantages et inconvénients des 2 principaux types d'enquêtes analytiques

<u>Exposés-non exposés</u>	<u>Cas-témoins</u>
Avantages	
<ul style="list-style-type: none"> - Données d'incidence. - Evaluation précise de l'exposition. - Meilleur contrôle des biais - Meilleure estimation risque - Etude sur de plus petits échantillons 	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes plus courte coût moindre - Etude des maladies rares - Etude de plusieurs facteurs de risque
Inconvénients	
<ul style="list-style-type: none"> - Logistique lourde - Etudes longues coût élevé - Perdus de vus - Impossible si maladie rare 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de donnée d'incidence - Choix des témoins difficile - Mesure de l'exposition plus difficile - Moins bonne estimation du risque

III.3. Les études expérimentales

Ces études s'apparentent aux études de cohortes mais, contrairement aux études analytiques, le facteur d'exposition est choisi par l'épidémiologiste puisque c'est une "intervention thérapeutique". Il s'agit des Essais Randomisés Contrôlés (ERC).

- La population

Essai, car c'est une intervention thérapeutique qui est testée, la plupart du temps sous forme de traitement. Randomisé, car les patients sont répartis au hasard : un groupe recevra le traitement à tester, l'autre un placebo.

-Le protocole

Ces essais peuvent être conduits en simple aveugle (ou simple insu) quand seulement les patients ignorent la nature du traitement, en double aveugle (ou double insu) quand patients et investigateurs ignorent la nature du traitement

BIBLIOGRAPHIE :

1. HILL AB. The environment and disease : association or causation ? *Proceed R Soc Med* 1965, **58** : 295-300
2. HUME D. A Treatise of Human Nature. Oxford University Press, Oxford, 1888, Second Edition, 1978 (original publication, 1739)
3. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) WORKING GROUP FOR THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France, 2004, Volume 83
4. KLEINBAUM DG, KUPPER LL, MORGENSTERN H. Epidemiologic research : principles and quantitative Methods. Chap 2, John Wiley and Sons, New York, 1982 : 529p
5. LANES SF, POOLE C. Truth in packaging ? The unwrapping of epidemiologic research. *J Occup Med* 1984, **26** : 571-574
6. MILL JS. A System of Logic, Ratiocinative and Inductive. Chap 2, Fifth edition, Parker, Son and Bowin, London, 1862. *In* : Preventive and Community Medicine.
7. CLARK DW, MACMAHON B. (eds), Little Brown, Boston, 1981, 2e edition POPPER KR. The Logic of Scientific Discovery. Harper and Row, New York, 1968
8. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. Modern Epidemiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 2e édition, chap 2