

Faculté de Médecine d'Oran  
Laboratoire de Biostatistique

# Mesures d'association dans les études épidémiologiques étiologiques

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015/2016

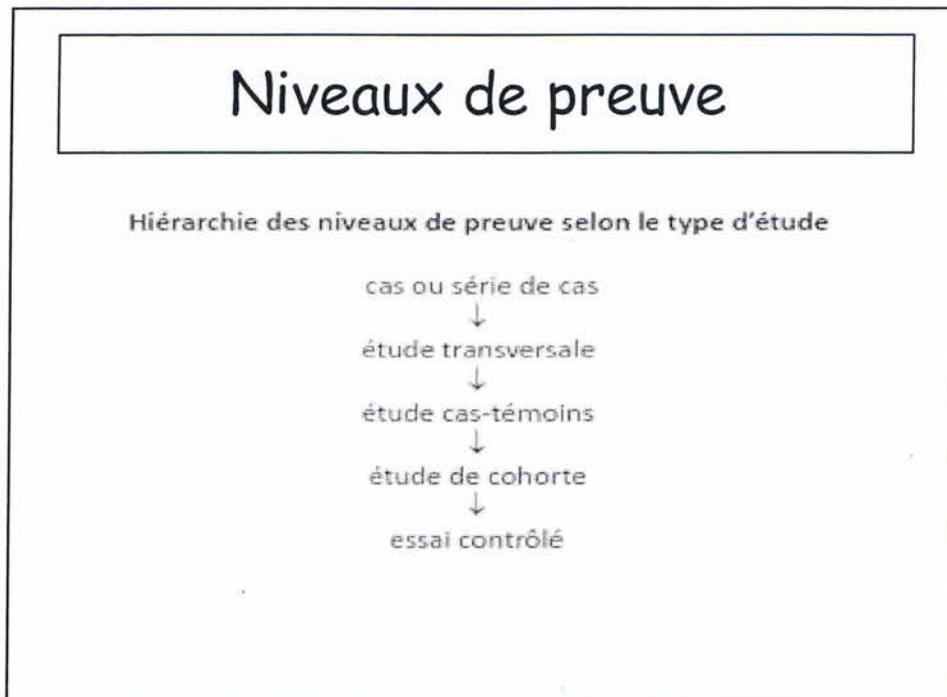
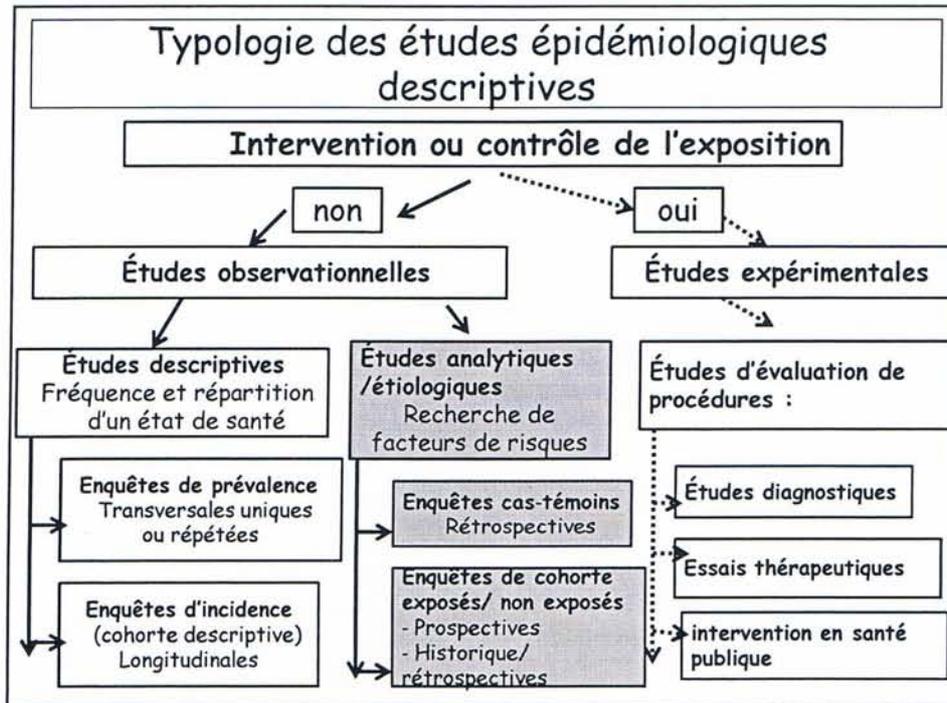
N.Bendimerad

## PLAN

- Épidémiologie : définitions
- Types d'études épidémiologiques
- Épidémiologie analytique / étiologique
- Facteur de risque, risque
- Mesure d'association dans les enquêtes étiologiques
- 1. Enquêtes de cohorte exposé / non exposé, risque absolu, Risque Relatif et différence de risque
- 2. Enquêtes cas / témoins, Cote d'exposition et odds ratio

## Épidémiologie : définition

- Historique
  - avant 1950: Étude des épidémies
    - augmentation soudaine et localisée du nombre de cas
  - à partir de 1950
    - problème: augmentation progressive mais persistante des cancers bronchopulmonaires depuis 1930
    - 2 études par Doll & Hill concernant le rôle du tabac dans la survenue des cancers BP (première publication en 1950)
    - étude 1
      - un des prototypes des enquêtes cas-témoins
      - 1500 cas # 1500 témoins, mêmes âge et sexe
    - étude 2 (1951-1954)
      - première étude prospective
      - 40000 médecins en UK suivis pendant 2 ans
      - comparaison de fréquence des cancers BP entre fumeurs et non fumeur



## Facteur de risque

### Définition

- Un facteur F est un facteur de risque pour une Maladie M si l'exposition au facteur F modifie la probabilité d'apparition de la maladie M (incidence)
  - Incidence (exposés à F)  $\square$  Incidence (non exposés à F)
- Quand la présence du facteur diminue la probabilité de survenue de la maladie, on parle de « facteur protecteur ».

### Types:

- FR individuel:
  - Biologique non modifiable : âge, hérédité
  - Comportementaux modifiable : alimentation, habitudes toxiques
- FR communautaire: hygiène du milieu

## risque

### Définition:

- probabilité de survenue d'un évènement chez un individu ou une strate de population durant un intervalle de temps donné

l'évènement peut être: la mortalité, la morbidité ou une invalidité....

## étude analytique / étiologique

### Objectifs

- L'étude de l'association entre un **facteur d'exposition** et une **maladie** est l'une des étapes majeures de la recherche des **facteurs étiologiques** des maladies .
- Pour identifier un facteur d'exposition, il faut d'abord
  - **mettre en évidence une liaison** entre ce facteur et la maladie avec un test **statistique** approprié (le test du  $X^2$  par exemple)
  - pour **mettre en évidence une liaison** entre ce facteur et la maladie avec un test **épidémiologique**
  - et pour mesurer la **force** de cette liaison.

## étude analytique / étiologique

Méthodes: 2 grands types d'enquêtes

- enquêtes cohorte exposés - non exposés
  - comparer la fréquence d'apparition de la maladie entre sujets exposés et sujets non exposés aux facteurs
- enquêtes cas - témoins
  - comparaison de la fréquence de l'exposition aux facteurs entre sujets malades et sujets indemnes

## 1. enquêtes cohorte exposés - non exposés

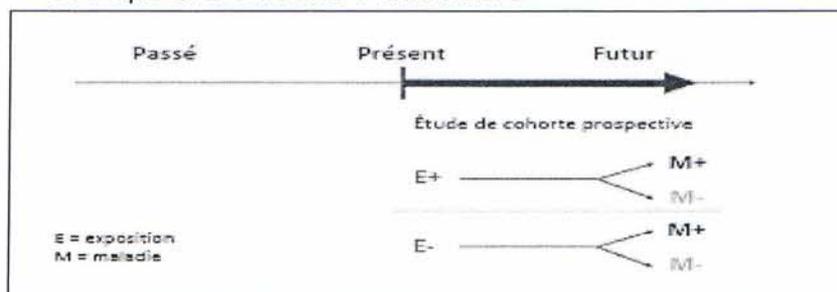
Objectif:

- Etude du risque en terme de prédiction, causalité:
  1. Evalue l'incidence d'une maladie
  2. Calcul du risque relatif
- Etablit une association entre **facteur de risque** et la survenue d'une maladie.

## Enquêtes de cohorte exposés / non exposés

Objectif

- Vérifier l'hypothèse d'une relation entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie



**Exemple :** Lien entre radiations ionisantes et leucémie.

Un groupe de femmes traitées par radiothérapie pour traitement de cancers gynécologiques (E+) et un groupe sans radiothérapie (E-)

Suivi chaque année pendant 10 ans pour étudier la survenue de leucémies dans chaque groupe (M)

## Qu'est-ce qu'une cohorte ?

- un ou plusieurs groupes d'individus suivis leur exposition éventuelle à un certain facteur de risque pendant une période de temps définie



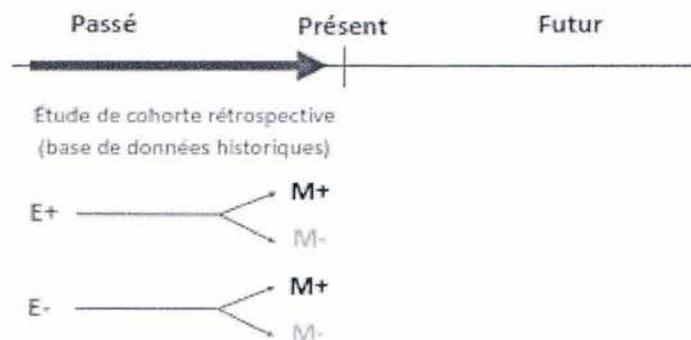
TEMPS

- Puis on surveille la survenue de l'évènement

## Types d'étude de cohorte

- Cohorte prospective: lorsque les individus sont suivis au cours du temps après la constitution des groupes.  
Exemple: une étude sur les dangers du tabac où l'on va sélectionner un groupe de fumeurs et un groupe de non fumeurs
- Cohorte rétrospective :lorsque l'exposition est déjà documentée et qu'il y a la présence de l'évènement parmi certains des individus sélectionnés  
Exemple: : une étude adaptée à la surveillance d'un secteur industriel où l'exposition est déjà connue et qu'il y a déjà des personnes présentant l'évènement ou la maladie .

## 1. enquêtes cohorte exposés - non exposés



**Exemple :** Étude du lien entre exposition à des substances toxiques (E) et survenue d'un cancer (M) dans une entreprise à partir de l'enregistrement de l'exposition et des pathologies sur une période définie (visite systématique annuelle de médecine du travail)

## Tableau de contingence représentant une étude de cohorte

Tableau de contingence représentant une étude de cohorte			
	<i>Malades</i>	<i>Non malades</i>	<i>Total</i>
<i>Exposé</i>	a	b	a+b
<i>Non exposé</i>	c	d	c+d
<i>Total</i>	a+c	b+d	a+b+c+d

## Tableau de contingence représentant une étude de cohorte

- Les résultats sont toujours présentés de la même façon : l'état de santé en colonne et l'exposition en ligne
- Les calculs n'ont de sens que dans les lignes du tableau.

## Types d'étude de cohorte

Cohorte fixe (fermée):

inclusion de toutes les personnes **en même temps** , puis elles sont suivies

dénominateur = ensemble des personnes exposés

Cohorte dynamique (ouverte):

Inclusion se fait **au fur et à mesure** que les personnes entrent dans la cohorte puis elles sont suivies

dénominateur = calcul de personnes temps dans le groupes exposés

## Mesure du risque individuel (incidence) Enquête dans une cohorte fermée

Incidence cumulée ( $I_c$ ) = taux d'incidence = taux d'attaque

$$I_c = \frac{\text{nombre de nouveaux cas de maladies apparaissant dans la population au cours d'une période de temps}}{\text{nombre de personnes exposées au risque de développer la maladie durant cette période de temps}}$$

## Exemple

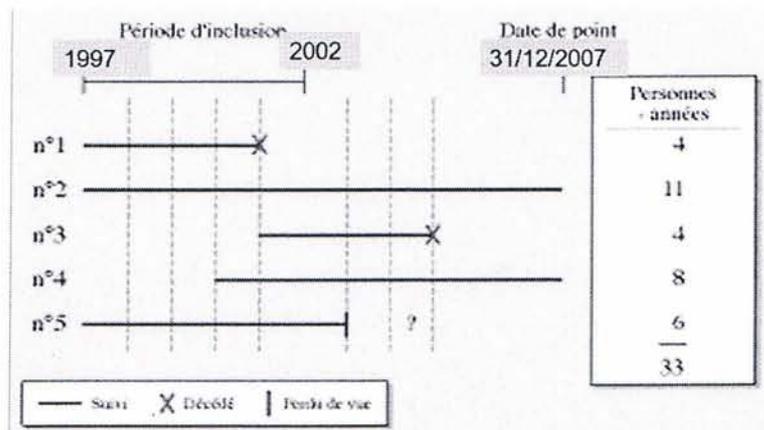
- Estimer l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire isolée dans la wilaya de Boumerdes durant l'année 2012.
- tous les cas (226) de Tuberculose extra- pulmonaire isolées répertoriés à la wilaya de Boumerdes, dont le diagnostic a été fait et/ou le traitement a été instauré entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2012 et le 31 décembre 2012 = numérateur
- Ensemble des individus exposés au risque de développer une Tuberculose extra- pulmonaire isolée résidant dans la wilaya de Boumerdes entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2012 et le 31 décembre 2012 = dénominateur
- l'incidence estimée de la tuberculose extra-pulmonaire isolée était de 22,6 cas pour 100.000 habitants.

## Mesure du risque individuel (incidence) Enquête dans une cohorte ouverte

Dans une cohorte, taux d'incidence ↔ densité d'incidence (Id)

$$Id = \frac{\text{nombre de nouveaux cas apparus dans la cohorte au cours d'une période de temps}}{\text{nombre de personnes années à risque vécues par la cohorte pendant cette même période}}$$

## Exemple



## Exemple

- Dans une cohorte de 5000 individus de plus de 60 ans sans antécédents d'accident vasculaire cérébral(AVC) , on a noté la proportion d'individus ayant eu un AVC pendant les 10 ans de suivi selon leur pression artérielle en début d'étude( on notera HTA, l'hypertension artérielle)
- On a obtenu le tableau de contingence suivant :

	AVC	Pas d' AVC	total
HTA	140	1860	2000
Pas d' HTA	120	2880	3000

## Risque absolu :

- Calcul de l'incidence de la maladie : Calcul du Risque absolu

- chez les exposés : 
$$I_x = P\left(\frac{M}{E}\right) = \frac{a}{a+b}$$

- chez les non-exposés : 
$$I_x = P\left(\frac{M}{E}\right) = \frac{c}{c+d}$$

	Malade	Non malade	Total
Exposé	a	b	a+b
Non exposé	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

## Risque absolu :

- Risque de la maladie dans le groupe des exposés =

nombre de malades et exposés

- $IE: \frac{\text{nombre de malades et exposés}}{\text{nombre de personnes exposés}}$

- $IE: a/a+b : 140/140 + 1860 = 140/2000 = 7\%$

On estime qu'un individu a une probabilité de 0,07 de contracter la maladie s'il est exposé (il y a 7% de malades parmi les exposés)

## Risque absolu :

- Risque de la maladie dans le groupe des non exposés =

nombre de malades et non exposés

- $INE: \frac{\text{nombre de malades et non exposés}}{\text{nombre de personnes non exposés}}$

- $INE: c/c+d : 120/120 + 2880 = 120/3000 = 4\%$

On estime qu'un individu a une probabilité de 0,04 de contracter la maladie s'il n'est pas exposé (il y a 4% de malades parmi les non exposés)

## Risque absolu :

- Risque de la maladie pour la population

• **I maladie** : 
$$\frac{\text{nombre de malades (exposés et non exposés)}}{\text{nombre de personnes exposés et non exposés}}$$

• **I maladie** :  $R(\text{population}) = a+c/a+b+c+d : 140+120/2000 +3000 = 260/5000 = 0,052$

On estime qu'un individu a une probabilité de 0,052 de contracter la maladie en population.

## Mesure d'association dans les enquêtes de cohorte

- Calcul du risque relatif (RR) :

= FORCE DE L'ASSOCIATION  
ENTRE LE FACTEUR  
ET LA MALADIE

$$RR = \frac{I_E}{I_T} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

	Malade	Non malade	Total
Exposé	a	b	a+b
Non exposé	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

## Risque relatif :

- Risque relatif (RR) = c'est le rapport des risques

$$RR : \frac{IE}{INE} = \frac{0,07}{0,04} = 1,75$$

- $RR : \frac{IE}{INE} \longrightarrow IE = RR \cdot INE = 1,75 \cdot INE$
- Le risque de faire un AVC est 1,75 fois plus élevé chez les individus faisant de l'hypertension artérielle (cad les individus exposés) que les autres.

## Intervalle de confiance:

- La plupart des enquêtes ne sont pas réalisées sur l'ensemble d'une population à risque d'une maladie mais sur des **échantillons** issus de cette population cible.
- Le RR et l'OR sont donc soumis aux **fluctuations d'échantillonnage**  
il est donc préférable de calculer un **intervalle de confiance** qui donne une idée de la précision de l'estimation
- **Pour le RR:**  
La méthode de Miettinen à partir des résultats du test du X<sup>2</sup>.

$$RR \rightarrow IC \text{ à } 95\% = RR (1 \pm 1,96 / \sqrt{\chi^2 M-H})$$

MH



## Interprétation du risque relatif

- RR varie de 0 à  $\infty$
- RR = 1 : absence de risque
- Intervalle de confiance à 95% inclut la valeur 1 : risque non mis en évidence (non significatif)
- RR > 1 et borne inf. IC95% > 1 : facteur de risque
- RR < 1 et borne sup. IC95% < 1 : facteur protecteur
  
- Attention ! Significatif  $\neq$  Causal

## Différence de Risque :

- Différence de Risque (DR) = c'est l'écart entre les risques.  
c'est aussi le Risque attribuable ou Excès de maladie dû à la présence du facteur de risque

$$DR \rightarrow IC \text{ à } 95\% = DR \times (1 \pm 1,96 / \sqrt{\chi^2_{M-H}})$$

$$DR : I_E - I_{NE} = 0,07 - 0,04 = 0,03$$

- On estime qu'un individu exposé a une probabilité de 0,03 de plus de contracter la maladie que s'il n'est pas exposé (cad qu'il y a 3% d' Excès de maladie).

## Qu'est-ce qu'une étude cas-témoin ?

- Dans ce type d'étude, on sélectionne un groupe de patients atteints d'une maladie (on les appelle des cas), et un groupe d'individus indemnes de cette maladie (on les appelle des témoins).
- Cette étude est toujours dite rétrospective car elle consiste à recueillir des informations sur le passé des participants.
- Elle ne demandera donc pas de temps, contrairement aux études de cohorte, mais les résultats seront moins fiables (oubli des sujets sur leur exposition passée).

## 2. enquêtes cas-témoin

Objectif

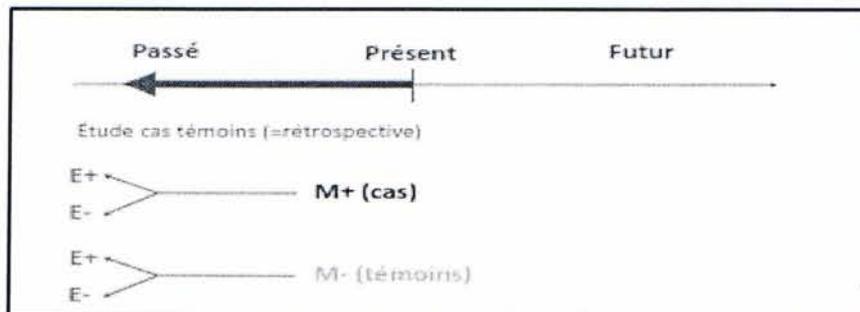
- Vérifier l'hypothèse d'une relation entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie

## 2. enquêtes cas-témoin

### Principe

- Comparaison de la fréquence de l'exposition au facteur de risque dans deux groupes:
  - les cas (atteints de la maladie)
  - les témoins (indemnes de la maladie)
- Effectif des 2 groupes :
  - Équilibré : 1 cas pour 1 témoin
  - Déséquilibré : 1 cas pour 2 à 4 témoins (éviter au delà)
- Quand la maladie est rare, on peut estimer le risque relatif grâce l'Odds Ratio

## Enquêtes cas-témoin



**Exemple :** lien entre téléphone portable (E) et tumeurs cérébrales (M).

Les cas sont des patients atteints de tumeurs cérébrales, les témoins sont des personnes sans tumeur (tirés au sort sur les listes électorales). On compare la fréquence d'utilisation antérieure de téléphones portables dans les deux groupes.

Tableau de contingence représentant  
une étude cas - témoins

	<i>cas</i>	<i>Témoins</i>	<i>Total</i>
<i>Exposé</i>	a	b	a + b
<i>Non exposé</i>	c	d	c + d
<i>Total</i>	a + c	b + d	a + b + c + d

Tableau de contingence représentant  
une étude cas - témoins

- Les résultats sont toujours présentés de la même façon :  
l'état de santé en colonne et l'exposition en ligne
- Les calculs n'ont de sens que dans les colonnes du tableau.

## Exemple

Pour rechercher des facteurs expliquant la contamination de personnes par le virus de l'hépatite C (HC), une enquête a comparé un groupe de 200 patients atteints de ce virus, avec un groupe de 500 personnes indemnes de cette maladie.

Parmi ces 2 groupes, certains présentaient des antécédents de transfusion sanguine (TS).

Les résultats sont les suivants :

	HC	Non HC
TS	130	120
pas de TS	70	380
total	200	500

## Cote de l'exposition

- Cote d'exposition chez les cas =

$$CE \text{ CAS} : \frac{\text{nombre de personnes malades (Cas) et Exposées}}{\text{nombre de personnes malades (Cas) et Non Exposées}}$$

$$CE \text{ CAS} : \frac{a}{c}$$

Soit « a exposés contre c non exposés chez les Cas »

## Cote de l'exposition

- Cote d'exposition chez les témoins =

$$\text{CE témoins: } \frac{\text{nombre de personnes indemnes ( Témoins ) et Exposées}}{\text{nombre de personnes indemnes (Témoins) et Non Exposées}}$$

$$\text{CE témoins : } \frac{b}{d}$$

Soit « b exposés contre d non exposés chez les témoins »

## Cote de l'exposition

- Cote d'exposition chez les cas =

$$\text{CE CAS: } \frac{\text{nombre de personnes malades (Cas) et Exposées}}{\text{nombre de personnes malades ( Cas ) et Non Exposées}} = \frac{130}{70}$$

soit « 130 exposés contre 70 non exposés chez les malades »

- Cote d'exposition chez les témoins =

$$\text{CE témoins: } \frac{\text{nombre de personnes indemnes ( Témoins ) et Exposées}}{\text{nombre de personnes indemnes (Témoins) et Non Exposées}}$$

$$\text{CE témoins : } \frac{120}{380}$$

soit « 120 exposés contre 380 non exposés chez les non malades »