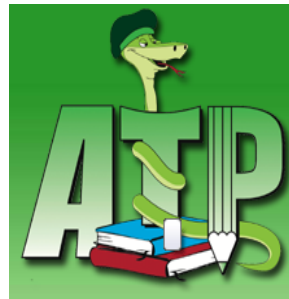


# UE 4 Séance 3: EPIDEMIOLOGIE



# SOMMAIRE

- I. INTRODUCTION
- II. LES BIAIS
- III. LES INDICATEURS
- IV. EPIDEMIOLOGIE OBSERVATIONNELLE
- V. EPIDEMIOLOGIE EXPERIMENTALE
- VI. CONCLUSION
- VII. EXERCICES



# I. INTRODUCTION

# I. Introduction

- Définition épidémiologie:

« étudie la fréquence et la répartitions des maladies dans le temps et dans l'espace, ainsi que le rôle des facteurs qui déterminent cette fréquence et cette répartition au sein de populations humaines »

- Rôles de l'épidémiologie :

- ▶ Surveiller l'état de santé de la population

EPIDEMIO DESCRIPTIVE

- ▶ Rechercher les causes des maladies

EPIDEMIO ANALYTIQUE

- ▶ Évaluer le diagnostic, le traitement, les actions de santé publique

EPIDEMIO EXPERIMENTALE

# I. Introduction

Type d'étude selon différents critères

▶ Procédure

Observationnelle

Expérimentale : contrôle de l'exposition

▶ Finalité

Descriptive : prévalence, incidence

Etiologique : étude des facteurs de risque

Evaluative : intervention en santé publique

# Études

## Études expérimentales

## Études d'observation

Randomisation

Pas de randomisation

Évaluation de procédure diagnostique



Évaluation -de traitement -d'intervention =Essai thérapeutique

Études analytiques longitudinales

Études descriptives

Enquêtes longitudinales d'incidence

Enquêtes transversales de prévalence

Recherche de facteurs pronostiques

Recherche de facteurs de risque

**Épidémiologie descriptive**



Études pronostiques

Enquêtes de cohorte exposés – non exposés

Enquêtes cas-témoins

**Épidémiologie évaluative / expérimentale**

**Épidémiologie analytique / étiologique**



## II. LES BIAIS

# II. Les biais

- Définition:
  - il s'agit d'une erreur non aléatoire.
  - Le biais peut accroître ou « créer » une différence, il peut aussi réduire une différence
  
- On en dénombre 3:
  - Biais de sélection
  - Biais de classement, d'analyse ou d'information
  - Biais de confusion



Sélection	Confusion	Classement
<p>Survient lors de la constitution d'un échantillon</p>	<p>Est dû à l'influence d'un facteur tiers sur l'association exposition / maladie</p>	<p>Vient du fait que l'information collectée est biaisée voire fausse (pour l'éviter ↘ double aveugle)</p>
<p>Cas témoins Cohorte</p>	<p>Cas témoins</p>	<p>Cas témoins +++ Cohorte</p>
<p><u>Ex:</u> WORKING CLASS EFFECT : Si l'on choisit des témoins appartenant uniquement au monde du travail alors les témoins seront probablement en meilleure santé que la population générale.</p>	<p><u>Ex:</u> Si l'on ne tient pas compte de l'alcool dans une étude cherchant à montrer une interaction entre le tabac et le cancer du poumon les résultats peuvent être biaisés du fait que la consommation d'alcool peut jouer sur celle de tabac.</p>	<p><u>Ex:</u> Dans une étude un patient malade ayant subi des examens ionisants se souviendra mieux de tous les examens qu'une personne en bonne santé.</p>



# III. LES INDICATEURS

# III. Les Indicateurs

## ❖ Prévalence d'une maladie :

**Probabilité**, à un **instant donné** et pour un individu quelconque, d'être atteint de la maladie

$P = \text{Nb de cas de maladies présents sur une période} / \text{Nb de sujets dans la population sur la même période.}$

Intérêt : - aide à la planification sanitaire.

# III. Les indicateurs

## ❖ Incidence d'une maladie :

- **Probabilité** pour un individu quelconque de la population de contracter la maladie pendant une **période donnée**  
=> reflète la vitesse d'apparition de la maladie.

$I = \text{Nb nouveaux cas pendant une période donnée} / \text{Nb de sujets susceptibles de contracter la maladie dans la population pendant la même période.}$

- Intérêt : - évaluer impact du FDR  
- évaluer l'impact d'un programme de prévention

# III. Les indicateurs

## ❖ Risque relatif :

C'est le rapport entre l'incidence chez les exposés et les non exposés.

$$RR = \frac{I_E}{I_{\bar{E}}} = \frac{prob\left(\frac{M}{E}\right)}{prob\left(\frac{M}{\bar{E}}\right)} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

	Malade ou cas	Non malade ou témoins	
Exposé	A	B	A + B
Non exposé	C	D	C + D
	A + C	B + D	

### Interprétation du RR :

Si  $RR = 1$  le facteur ne constitue pas un risque.

Si  $RR < 1$  le facteur est protecteur.

Si  $RR > 1$  le facteur constitue un risque.

# III. Les indicateurs

## ❖ Odds Ratio :

Correspond à peu près au risque relatif pour des maladies rares ou peu fréquentes.

	Malade ou cas	Non malade ou témoins	
Exposé	A	B	A + B
Non exposé	C	D	C + D
	A + C	B + D	

$$OR = \frac{\frac{Freq_{CasExposé}}{1 - Freq_{CasExposé}}}{\frac{Freq_{TémoinsNonExposé}}{1 - Freq_{TémoinsNonExposé}}} = \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC}$$

### Démonstration:

$$\frac{Freq_{casExposé}}{1 - Freq_{casExposé}} = \frac{\frac{A}{A + C}}{1 - \frac{A}{A + C}} = \frac{A}{C}$$

$$\frac{Freq_{TémoinsNonExposé}}{1 - Freq_{TémoinsNonExposé}} = \frac{\frac{B}{B + D}}{1 - \frac{B}{B + D}} = \frac{B}{D}$$

# III. Les indicateurs

## ❖ L'excès de risque (ou risque attribuable) :

C'est la différence entre l'incidence chez les exposés et les non exposés.

	Malade ou cas	Non malade ou témoins	
Exposé	A	B	A + B
Non exposé	C	D	C + D
	A + C	B + D	

$$RA = I_E - I_{\bar{E}} = \text{prob}\left(\frac{M}{E}\right) - \text{prob}\left(\frac{M}{\bar{E}}\right) = \frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D}$$

L'excès de risque exprime donc l'augmentation de l'incidence de la maladie, due à la présence du facteur.

# III. Les indicateurs

## ❖ Fraction étiologique :

- C'est la proportion de cas de la maladie attribués au facteur parmi les sujets exposés.

	Malade ou cas	Non malade ou témoins	
Exposé	A	B	A + B
Non exposé	C	D	C + D
	A + C	B + D	

$$FE = \frac{RR - 1}{RR}$$



# Indicateurs de mesure de la qualité d'un test diagnostique

- But de ces indicateurs :
  - Savoir pour chaque test prescrit s'il permettra de diagnostiquer la maladie
  - Avec balance : bénéfice/coût/risque
- 2 types :
  - **Intrinsèque** : sensibilité/spécificité
  - **Extrinsèque** : VPP/VPN

# Caractéristiques intrinsèques du test :

## Définitions

	Malade (M+)	Non Malade (M-)
Test +	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test -	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)
Totaux:	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>

### ❖ Sensibilité (Se) :

- $Se = P(T+/M+) = \frac{VP}{VP + FN}$  (valeurs entre 0 et 1)
- Capacité du test à **détecter tous les malades**
- Si  $Se = 1$  alors le test diagnostiquera toujours la maladie.  
(cf gold standard)

# Caractéristiques intrinsèques du test :

## Définitions

	Malade (M+)	Non Malade (M-)
Test +	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test -	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)
Totaux:	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>

### ❖ Spécificité (Sp) :

- $Sp = P(T-/M-) = \frac{VN}{VN + FP}$  (valeurs entre 0 et 1)
- Capacité du test à **ne détecter que les malades**
- Si  $Sp = 1$  alors le test ne détecte qu'une maladie précise (pathognomonie!!)

# Caractéristiques extrinsèques du test :

	Malade (M+)	Non Malade (M-)
Test +	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test -	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)
Totaux:	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>


- Valeur prédictive positive (VPP) :

$$VPP = P(M+/T+) = \frac{VP}{VP + FP}$$

- Valeur prédictive négative (VPN) :

$$VPN = P(M-/T-) = \frac{VN}{VN + FN}$$

- Dépendent de :



# IV. L'ÉPIDÉMIOLOGIE OBSERVATIONNELLE

IV.1 Les enquêtes descriptives

IV.2 Les enquêtes étiologiques

## IV. 1 Les enquêtes descriptives

- **Transversales** :

- Objectif : descriptif ↘ état de la population à un moment donné
- Schéma temporel : à un temps donné (photographie). Répétition possible mais pas de suivi.
- Population : exhaustive ou échantillon
- Données recueillies : présence/absence de la maladie
- Indicateur produit : **prévalence**
- Intérêt : rapide, peu coûteux, aide à la planification sanitaire (besoins, situation géographique, ...)

## IV. 1 Les enquêtes descriptives

- Longitudinales, cohortes non comparatives :
  - Objectif : descriptif
  - Schéma temporel : suivi prolongé avec mesures régulières
  - Population : cohorte constituée d'un groupe de sujet sélectionné (critères : âge, lieu de résidence, exposition, ...)
  - Indicateur produit : **incidence**

# IV. 1 Les enquêtes descriptives

- **Récapitulatif :**

	Transversales	Longitudinales (cohortes non comparatives)
Objectif	Descriptif	Descriptif
Schéma temporel	À un temps donné	Suivi prolongé
Population	Exhaustive ou échantillon	Cohorte constituée d'un groupe sélectionné sur des critères
Indicateur produit	Prévalence	Incidence



## IV. 2 Les enquêtes étiologiques

- **Enquêtes exposés-non exposés, enquêtes de cohortes :**
  - Objectif : étiologique ➤ étudie des facteurs pouvant déterminer un état de santé et l'intensité de ces facteurs
  - Schéma temporel : prospectif
  - Population d'étude : sujet non malades au début de l'enquête : cohorte (exhaustive ou échantillon).
  - Principe : cohorte séparée en deux groupes :
    - **Exposé** au facteur étudié
    - **Non-exposé** au facteur étudié

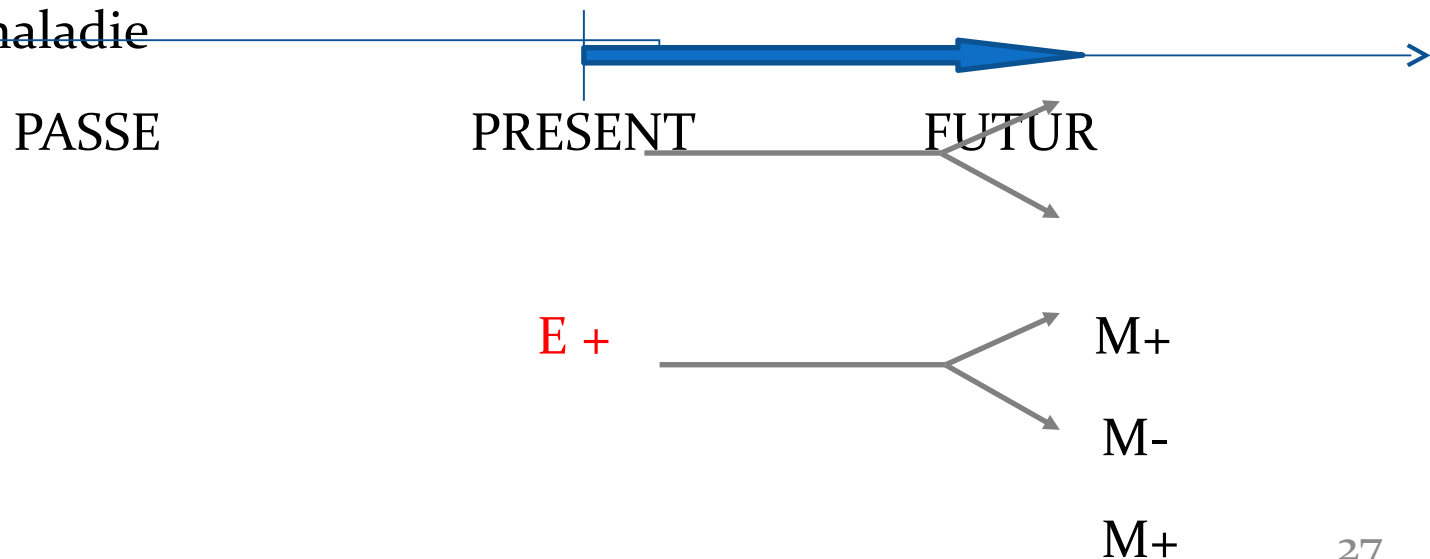
## IV. 2 Les enquêtes

### étiologiques

- On part de la cause potentielle (facteur étudié) et on étudie les effets (survenue de la maladie) dans le temps
- On fixe le nombre de sujets dans chaque groupe
- On compare les incidences :  $P(M/E)$  chez les exposés et  $P(M/\bar{E})$  chez les non-exposés

## IV. 2 Les enquêtes étiologiques

- Cohortes prospectives :
  - Inclusion des sujets dans l'enquête
  - Constitution des groupes
  - Exposition au facteur étudié
  - Début du suivi régulier identique dans les deux groupes et recherche de la maladie



## IV. 2 Les enquêtes étiologiques

- Suivi des sujets : fonction du délai d'exposition et d'apparition de la maladie
- Identique entre les groupes
- Recueil des informations : standardisé (au mieux en aveugle ↘ sans savoir l'état d'exposition du sujet)
- Indicateurs calculés : risque relatif, excès de risque (=risque attribuable), fraction étiologique

## IV. 2 Les enquêtes étiologiques

- Avantages :
  - se rapproche de l'essai expérimental,
  - calcul de nombreux indicateurs,
  - intérêt en santé publique.
  - Peu de biais d'analyse par le recueil prospectif des données
- Inconvénients :
  - études parfois longues,
  - coûteuses
  - biais de sélection (par les perdus de vue) +++

## IV. 2 Les enquêtes étiologiques

- **Enquêtes cas-témoins :**

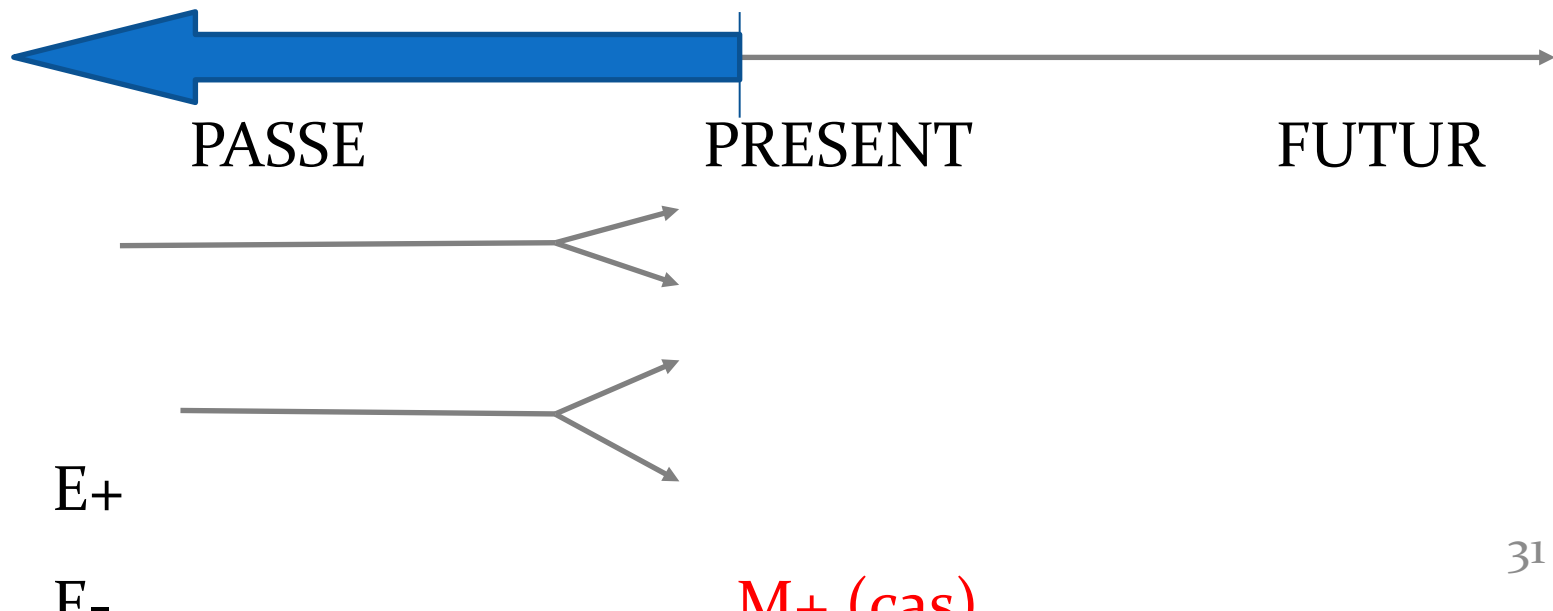
- Objectif : étiologique
- Schéma temporel : **rétrospectif** ↘ recherche d'exposition antérieure aux facteurs d'expositions étudiés.
- Population : cas = sujets malades ; témoins = sujets indemnes de la maladie
- Principe : constitution de deux groupes ↘ les cas et les témoins. Puis, recherche d'expositions passées aux facteurs étudiés

## IV.2 Les enquêtes étiologiques

- Enquêtes cas-témoins :

- Principe :

- le nombre de cas et de témoins est fixé au début. Ce qui varie est la fréquence de l'exposition étudiée.



## IV.2 Les enquêtes étiologiques

- Indice obtenu : on peut calculer et comparer le taux d'exposition au facteur étudié chez les malades et les non-malades ➤ obtention de l'**odds ratio**. Si maladie rare (prévalence inférieure à 1%) ➤ approximation du risque relatif par l'OR.
- Déroulement :
  - Inclusion des sujets
  - Diagnostic de la maladie
  - Recherche exposition par un recueil rétrospectif



## IV.2 Les enquêtes étiologiques

- Sélection des cas (=malades) :
  - Définition de la maladie : le diagnostic doit être posé sans connaissance du statut d'exposition
  - Critères diagnostiques : précis, définis à l'avance, consensuels, objectifs, ... (risque biais de classement)
  - Cas représentatifs de l'ensemble de la population des cas (pas seulement certaines formes cliniques de la maladie)
- Sélection des témoins :
  - Groupe de référence auquel est comparé celui des cas.
  - Doivent être représentatifs de la population dont sont issus les cas  
↳ leur fréquence d'exposition doit représentée celle de bas de la

## IV.2 Les enquêtes étiologiques

- Avantages :
    - adaptée aux maladies rares (cancer notamment)
    - permet de tester le rôle de plusieurs facteurs liés à la maladie
    - moins longue et moins coûteuse qu'une cohorte
  - Limites :
    - ne permet pas le calcul de l'incidence,
    - Biais d'information lié au recueil rétrospectif des données
- => biais de mémorisation



# V. L'ÉPIDÉMIOLOGIE EXPERIMENTALE

V.1 LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES  
(V.2 LES ESSAIS DIAGNOSTIQUES)

# V.1 Les essais thérapeutiques

On évalue l'**efficacité** et la **tolérance** d'un nouveau procédé thérapeutique.

L'essai comporte : 1 phase pré-clinique (chez l'animal) et 4 phases cliniques :

- **Phase 1** : chez des volontaires sains : étude de la **tolérance**, la toxicité, la pharmacocinétique...
- **Phase 2** : étude de l'**efficacité pharmacologique**, de la relation dose-effet, de l'administration optimale...
- **Phase 3** : importante +++ => permet d'attribuer l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM):  
Essai comparatif soit à un placebo (substance dont l'activité pharmacologique est nulle) soit au traitement de référence existant auparavant  
=> Le nouveau traitement doit faire la preuve d'une plus grande efficacité
- **Phase 4** : **pharmacovigilance** : détection des effets indésirables après mise sur le marché (les médecins qui prescrivent ces médicaments doivent signaler les éventuels EI observés)

- Essais comparatifs (ou essais de phase III) :

Objectif :

Évaluer l'efficacité par rapport à un placebo ou un autre traitement pharmaciquement référent.

Il doit permettre l'imputation causale: c'est le nouveau ttt qui a produit l'amélioration.

Essai de supériorité

Méthode

Avant l'essai thérapeutique

Constitution de 2 groupes qui ne diffèrent que par le traitement  
Randomisation  
pour éviter des biais de sélection.

Pour cela attribution du ttt par tirage au sort (TAS)

## Pendant l'essai thérapeutique

Il faut conserver la comparabilité initiale rendu possible grâce à la randomisation pour cela on analyse les résultats soit en :

**double aveugle** : résultats recueillis sont indiscernables par le patient ainsi que les médecins et l'équipe de soins car les traitements sont indiscernables .

**simple aveugle** : résultats recueillis sont indiscernables par le patient uniquement car le médecin connaît le groupe de traitement du patient.

# Quels biais peut-on rencontrer lors de l'essai comparatif ? Comment y remédier ?

## - Biais de sélection :

Si l'expérimentateur choisit quel traitement il donne à un individu donné, il peut fausser la comparabilité

(*ex : donner le placebo à des gens présentant moins de symptômes, ou une forme moins grave...*)

=> Un individu inclus dans l'essai doit avoir la même chance de recevoir un traitement ou l'autre : le traitement doit être **imprévisible** :

↳ **Randomisation (= tirage au sort)**

## - Biais de classement :

Si l'expérimentateur sait quel traitement il a donné à un individu donné, l'évaluation des résultats peut être subjective et fausser la comparabilité

(*ex : plus d'attention portée au groupe recevant le traitement en essai*)

Si le patient sait quel traitement il reçoit, il peut influencer les résultats

(*ex : moins bonne observance si le patient sait qu'il est dans le groupe placebo*)

=> Les traitements comparés doivent être **indiscernables** pour le patient et le médecin :

↳ **Double aveugle\***

*\*cas idéal, sinon le simple aveugle est utilisé (seul le patient est en aveugle, le médecin connaît le groupe du patient)*

# V.1 Les essais thérapeutiques

- Points-clés:

	Moyens	But
Comparabilité initiale des groupes	TAS	Eviter biais de sélection
Maintien de la comparabilité des groupes	Aveugle (simple ou double)	Eviter biais de classement



## V.2 L'étude de procédure diagnostique

- Comparaison de 2 procédures diagnostiques ( ex: palpation mammaire vs mammographie dans le cancer du sein)
- Prend en compte la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative
- Sera détaillé plus profondément dans l'année



# VI. CONCLUSION

	Cohortes	Cas-témoins
Hypothèses étiologiques	Précisées / Justifiées	Nouvelles
Maladie	Fréquente	Rare
Genèse de la maladie	Délai court	Délai long
Étude simultanée	Plusieurs maladies	Plusieurs facteurs
Exposition	Rare / Dispersée	Fréquente / Concentrée
Recueil exposition	Précis / Objectif	Problème de qualité (antériorité, mémoire des sujets ...)
Biais	Sélection	Classement / Information

# Études

## Études expérimentales

## Études d'observation

Randomisation

Pas de randomisation

Études analytiques longitudinales

Études descriptives

Enquêtes longitudinales d'incidence

Enquêtes transversales de prévalence

Évaluation de procédure diagnostique

Recherche de facteurs pronostiques

Recherche de facteurs de risque

**Épidémiologie descriptive**

Évaluation -de traitement -d'intervention =Essai thérapeutique

Études pronostiques

Enquêtes de cohorte exposés – non exposés

Enquêtes cas-témoins

**Épidémiologie évaluative / expérimentale**

**Épidémiologie analytique / étiologique**

# EPIDEMIOLOGIE

Type d'épidémio	Descriptive		Explicative	
Enquêtes	<i>Transversales</i>	<i>Longitudinales</i>	<i>Cohortes</i>	<i>Cas-témoins</i>
Objectif	Descriptif	Descriptif	Etiologique	Etiologique
Schéma temporel	Temps donné	Suivi prolongé	Prospectif	Rétrospectif
Population	Exhaustive ou échantillon	Cohorte	Sujets sains (cohorte)	Cas (malades) et témoins (sains)
Principe			Deux groupes : exposés et non-exposés	Recherche d'exposition
Indicateurs	Prévalence	Incidence	RR, RA, FE	OR (+/- RR)



# VII. EXERCICES

# Exercice 1

On réalise une enquête visant à déterminer le taux d'infections nosocomiales (=infections contractées à l'hôpital) dans les centres hospitaliers universitaires du Languedoc-Roussillon.

Pour cela, le bureau chargé de l'enquête contacte tous les services de cardiologie de la région entre le 1 Juillet 2007 et le 4 Juillet 2007 en leur demandant de préciser le nombre de patient présents dans le service et le nombre de patients présentant une infection nosocomiales.

# Exercice 1

- 1) Épidémiologie observationnelle (pas d'intervention sur les sujets)
- 2) Enquête descriptive
- 3) Les patients atteints d' infections nosocomiales
- 4) Prévalence
- 5) prévalence (pas toujours fiable), pas d'incidence, pas de suivi dynamique, biais de sélection car travail avec les sujets présents (choix de la période d'enquête important)



## Exercice 2

On souhaite étudier la survenue de leucémie chez des patientes suivies pour des cancers gynécologiques et traitées par des radiations ionisantes.

Pour cela, on réalise une étude sur 5 ans portant sur 458 femmes dans toute la France atteintes de cancers de la sphère gynécologiques. Ces 458 femmes sont réparties en deux groupes : le groupe A comporte 229 femmes et le groupe B 229 femmes.

Seulement le groupe A est traité par radiations ionisantes.

A la fin de l'étude, les résultats sont les suivants. Dans le

# Exercice 2 (Questions)

- 1) Quel est le type d'épidémiologie ?
- 2) Quel est le type d'enquête ?
- 3) Quel est la population étudiée ?
- 4) Quel est le facteur de risque étudiée ?
- 5) Calculer :
  - 1) l'incidence des leucémies dans chacun des groupes.
  - 2) Le risque relatif
  - 3) Le risque attribuable
  - 4) La fraction étiologique

# Exercice 2

- 1) Épidémiologie observationnelle
- 2) Étude cohorte exposés (aux radiations ionisantes) / non exposés
- 3) patientes suivies pour des cancers gynécologiques et traitées par des radiations ionisantes.
- 4) Radiations ionisantes

	malades	Non malades	total
E+ (grp A)	27	202	229
E- (grp B)	6	223	229
total	33	425	458

5) a. incidence =  $33/458 = 0.072$

b. RR =  $(27/229) / (6/229) = 4.5$

c. RA =  $I_{E+} - I_{E-} = (27/229) - (6/229) = 0.0917$

d. FE =  $(RR-1) / RR = 0.778$

# Exercice 3



- On fait depuis plusieurs années un test hémoccult<sup>®</sup> aux personnes de plus de 50 ans pour dépister le cancer colorectal.
- 1) Pour un dépistage de masse comme celui-ci, est-il mieux d'avoir une sensibilité ou une spécificité élevée?
  - 2) Pour les personnes à test positif, afin de confirmer la maladie, quel type de test privilégierons-nous?

1) But: détecter tous les malades => privilégier la sensibilité

2) But après un test positif: détecter que les malades  
=> privilégier la spécificité

# Exercice 4

Généralités:

- 1) Concernant les essais thérapeutiques comparatifs pour maintenir la comparabilité des groupes, il est utile de réaliser l'essai en aveugle
- 2) Concernant les essais thérapeutiques comparatifs lorsque le traitement de référence est un placebo, le triple aveugle est indispensable
- 3) On observe trois types de biais principaux: sélection, classement (= information), confusion
- 4) Le tabac est un facteur de confusion dans la relation IdM / alcool



# Exercice 4:

- 1) VRAI
- 2) FAUX: le double aveugle
- 3) VRAI
- 4) VRAI: tabac est un FdR de l'IdM  
tabac est associé à l'alcool  
tabac n'est pas une conséquence de l'alcool

# Exercice 5

Concernant les biais:

- 1) Il existe trois types de biais: de sélection, d'information, d'analyse
- 2) Le biais le plus important dans les enquêtes de cohorte est le biais d'analyse
- 3) Le biais le plus important dans les enquêtes cas / témoins est le biais de sélection
- 4) Le biais de confusion est plus important dans les enquêtes de cohorte

# Exercice 5

- 1) FAUX: sélection, analyse (= information), confusion
- 2) FAUX biais de sélection lié aux perdus de vue
- 3) FAUX biais d'analyse lié au recueil rétrospectif
- 4) FAUX égal dans les 2, non comparables