

# **Théorie et pratique des risques de surinterprétation des études épidémiologiques**

**André Aurengo  
13 décembre 2009**

# **Gary Taubes**

## ***Epidemiology faces its limits***

### ***Science 1995***

**janvier 94 : une étude suédoise et une canadienne se contredisent quant à l'association entre radon domestique et cancer du poumon.**

**avril 94 : contredisant les précédentes, une étude montre que la présence de métabolites du DDT n'augmente pas le risque de cancer du sein.**

**janvier 95 : contrairement à l'étude franco-canadienne, une étude conduite aux USA ne suggère aucun lien entre ELF et leucémie mais suggère un lien ELF - tumeur cérébrale.**

**D'un coté, les faibles risques concernent des populations tellement importantes qu'ils pourraient avoir un impact sanitaire important.**

**Mais de nombreux épidémiologistes admettent que leurs études comportent tellement de biais, d'incertitudes et de faiblesses méthodologiques qu'ils sont incapables de discerner avec précision des risques aussi faibles.**

**Pourquoi de telles incohérences ?**

**Les problèmes sont-ils sans remède ?**

# **les études cas-témoins**

- **les plus nombreuses**
- **faiblesses**
  - **estimation rétrospective de l'exposition**
  - **facteurs de confusion**
  - **incertitudes**
  - **biais d'anamnèse**
  - **amalgame exposition / indicateur d'exposition**
  - **surinterprétation de la causalité**
- **avantages**
  - **pathologies rares**
  - **durée raisonnable**
  - **publiables quelles que soient leurs faiblesses**

# études épidémiologiques cas - témoins

- cas

300 enfants  
leucémie

- témoins

300 enfants  
âge / sexe

- « dose »  $D_C$

- « dose »  $D_T$

comparaison

$D_C // D_T$

RR = risque relatif /  $\mu$ T.A

IC = intervalle de confiance 95%

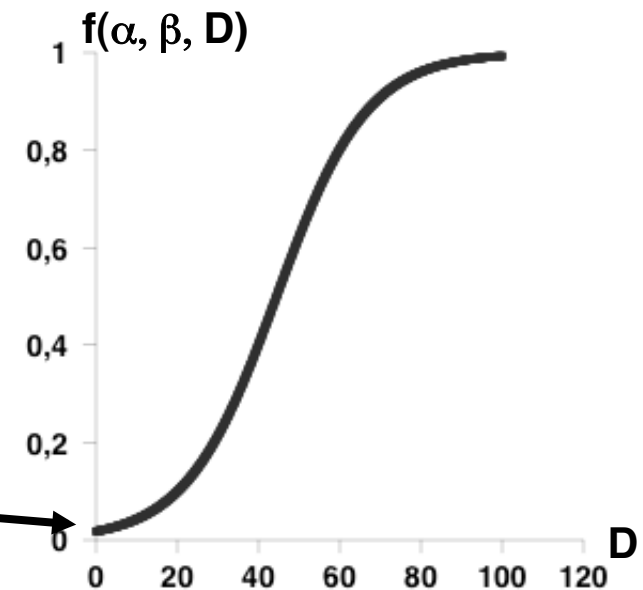
# la régression logistique

- facteur de risque « dose » =  $D$
- paramètres  $\alpha$ ,  $\beta$
- probabilité maladie (cas) =  $f(\alpha, \beta, D)$
- probabilité inverse (témoin) =  $1 - f(\alpha, \beta, D)$

$$f(\alpha, \beta, D) = \frac{\exp(\alpha + \beta D)}{1 + \exp(\alpha + \beta D)}$$

- probabilité spontanée maladie

$$f(\alpha, \beta, 0)$$



# maximum de vraisemblance

- cas doses  $C_1, C_2, \dots, C_n$

- témoins doses  $T_1, T_2, \dots, T_n$

- vraisemblance

$$V(\alpha, \beta) = f(\alpha, \beta, C_1) \times f(\alpha, \beta, C_2) \times \dots \times f(\alpha, \beta, C_n) \\ \times (1 - f(\alpha, \beta, T_1)) \times (1 - f(\alpha, \beta, T_2)) \times \dots \times (1 - f(\alpha, \beta, T_p))$$

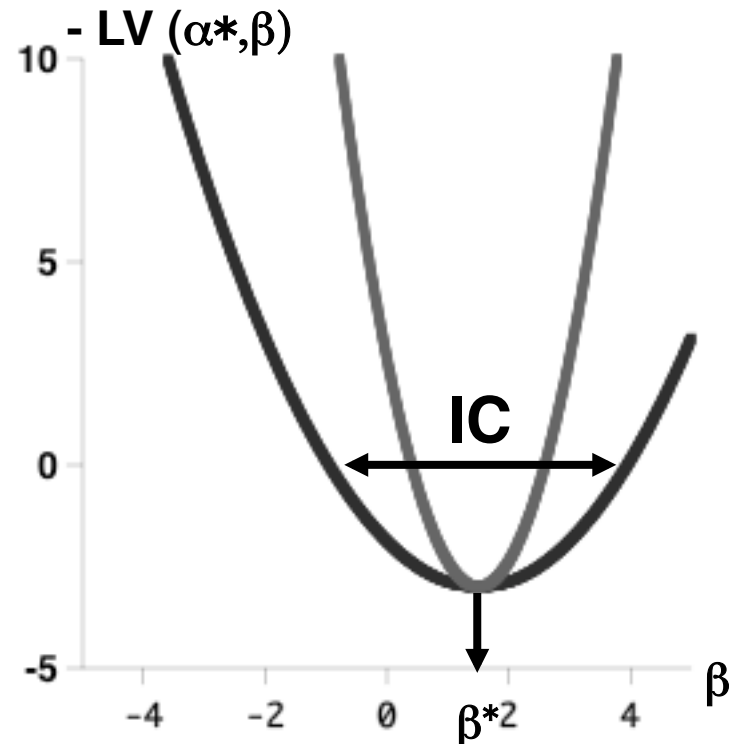
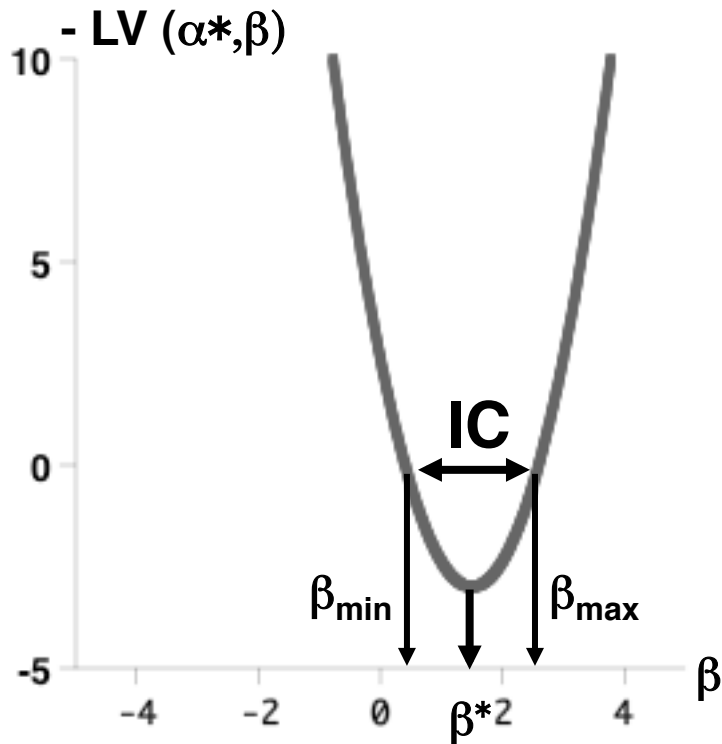
- logarithme de la vraisemblance  $LV(\alpha, \beta) = \log(V(\alpha, \beta))$

- on cherche  $\alpha^*, \beta^*$  qui minimisent  $-LV(\alpha, \beta)$

- on montre  $OR = \exp(\beta^*)$

# intervalle de confiance sur $\beta^*$

- $\alpha^*, \beta^*$  minimisent  $-LV(\alpha, \beta)$



$$OR = \exp(\beta^*)$$

$$IC = [\exp(\beta_{\min}) - \exp(\beta_{\max})]$$

# incertitude sur la dose

- dose ESTIMÉE connue E
- dose RÉELLE inconnue R
- probabilité maladie  $f(\alpha, \beta, R) \neq f(\alpha, \beta, E)$

# prise en compte de l'incertitude sur la dose

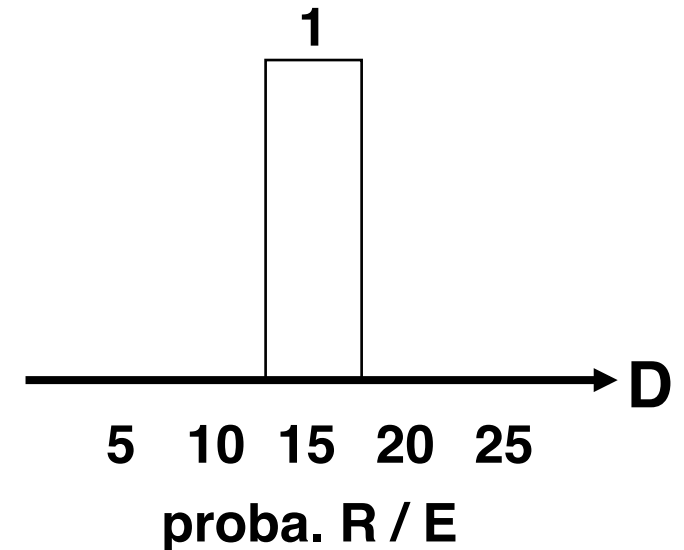
5 classes de dose : 5, 10, 15, 20, 25

$E = 15$

méthode classique

$R = 15$

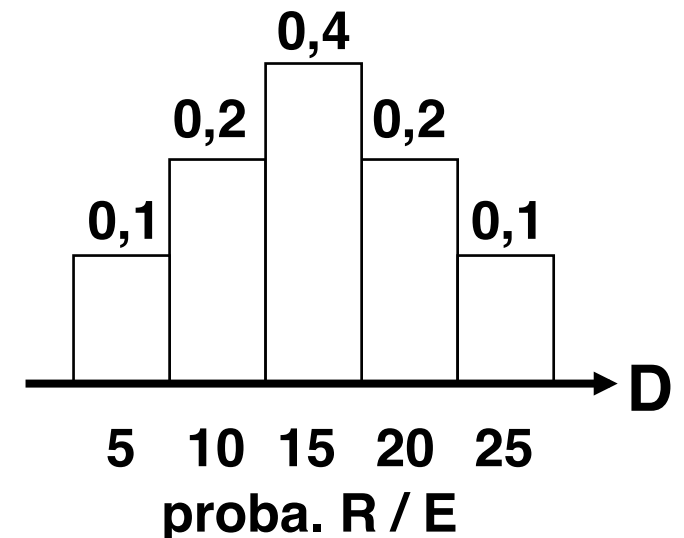
proba. maladie =  $f(\alpha, \beta, 15)$



prise en compte de l'incertitude

proba. maladie /  $E = 15$

$0,1 f(\alpha, \beta, 5) + 0,2 f(\alpha, \beta, 10)$   
 $+ 0,4 f(\alpha, \beta, 15)$   
 $+ 0,2 f(\alpha, \beta, 20) + 0,1 f(\alpha, \beta, 25)$



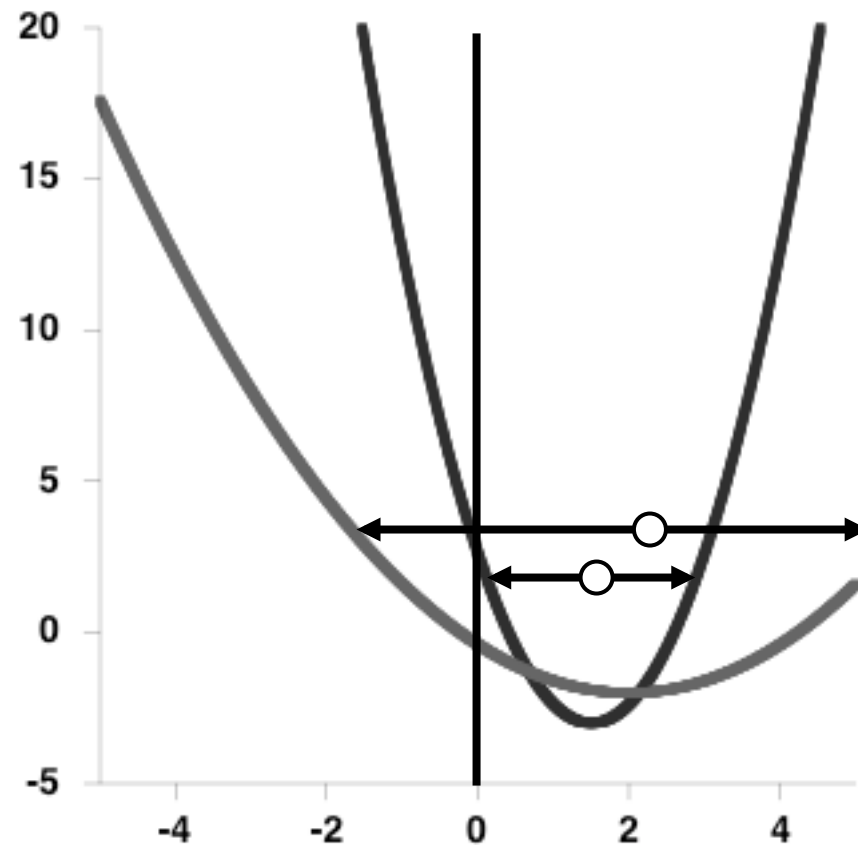
# conséquences sur $\beta^*$ et son intervalle de confiance

méthode classique

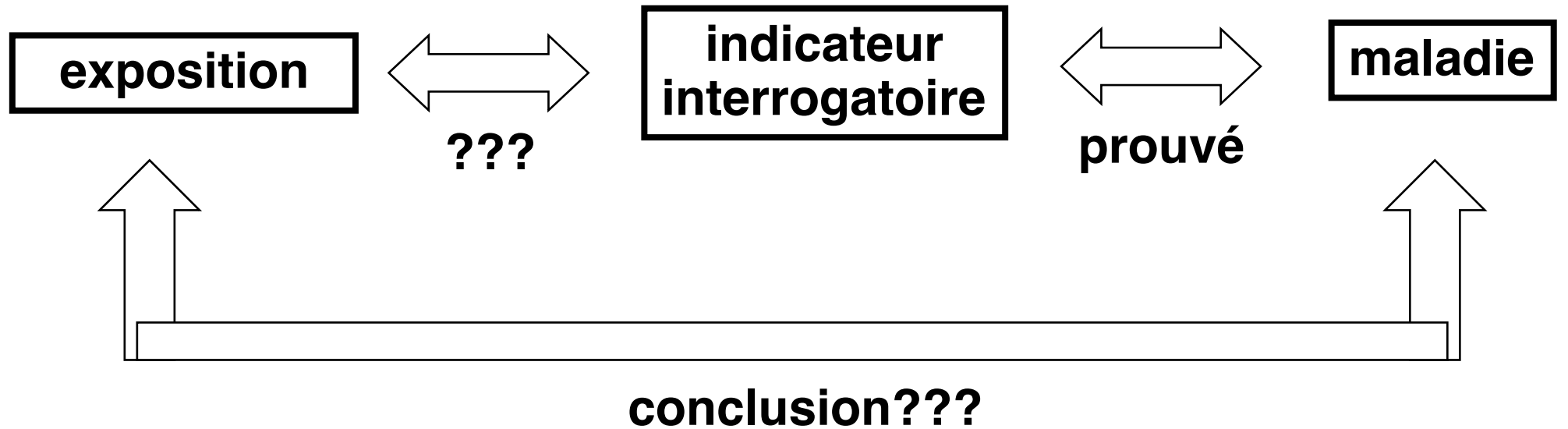
risque juste significatif

prise en compte  
de l'incertitude

risque non significatif

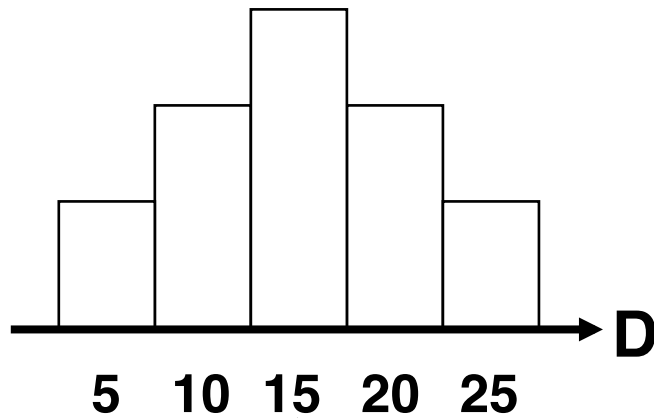


# les indicateurs d'exposition

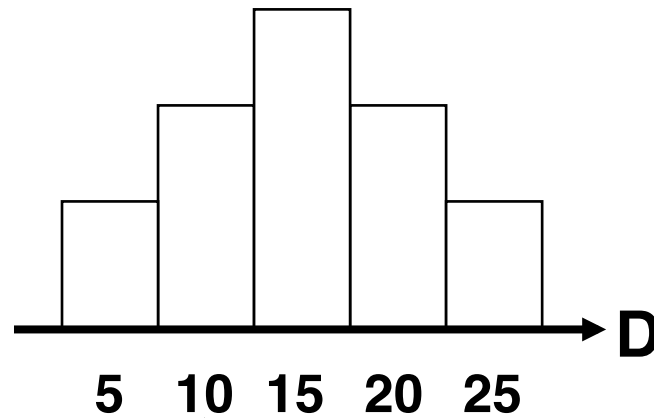


- radon
- essais nucléaires
- retombées Tchernobyl
- CEM 50-60 Hz
- portables
- pesticides

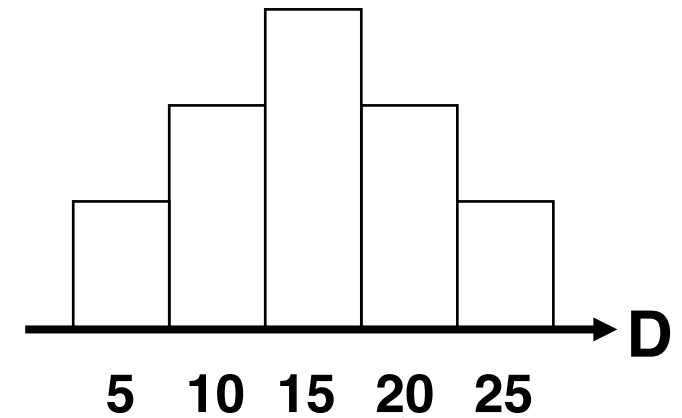
# biais d'anamnèse : probabilité R / E



non biaisé



sous estimé



surestimé

- biais différentiel cas-témoins
- prise en compte IMPOSSIBLE
- études de cohortes
- évaluation objective de l'exposition ?

## exemples

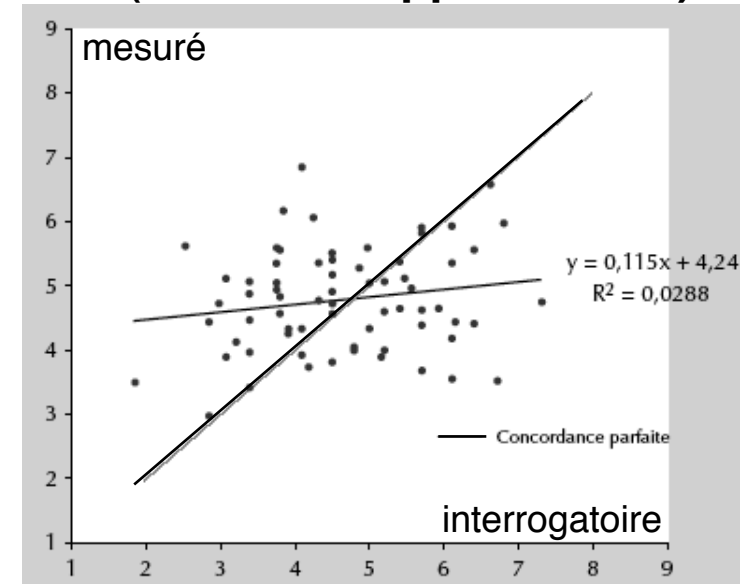
- essais nucléaires
- alcool
- portables
- tabac

# exemple

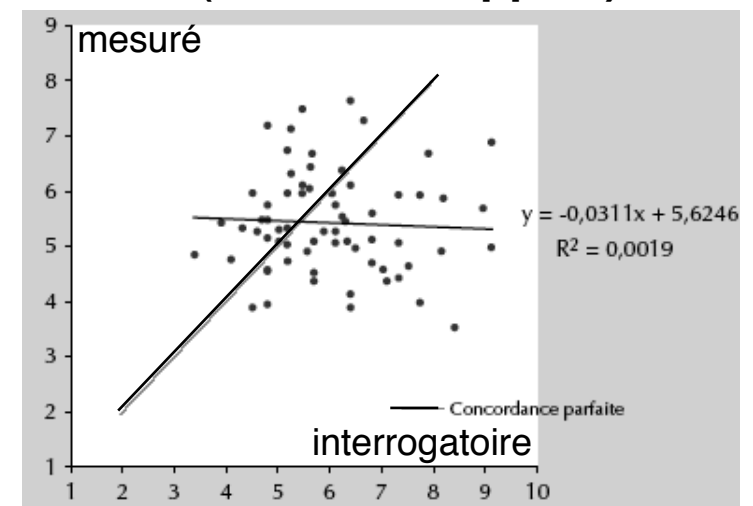
## Interphone

- rétrospective
- interrogatoire
- faits datant de plusieurs années
- incertitudes majeures
- biais d'anamnèse
- incertitude non prise en compte

### Ln(nombre d'appels / mois)



### Ln(durée des appels)



# multiplicité des tests

## vaccination hépatite B et SEP

- Mikaeloff, Tardieu. *Neurology 2008*
- aucun lien
- 12 sous-groupes
- 192 tests dont
  - compliant / vaccination
  - EngerixB®
  - délai > 3 ans
  - RR = 1,74 [1,03 - 2,95]

**99% « chances » sur 100  
de trouver un risque significatif**

## méthode de Bonferroni - Holm

**k tests au seuil a**

**risque alpha global =  $1 - (1-a)^k \approx ak$  (a  $\ll$  1)**

**prendre comme seuil :  $a / k$**

**risque alpha global  $\approx a$**

# facteurs de confusion

## tabac et radon

- **ERR en  $T^4 \times P^2$**
- **paramètres du tabagisme pris en compte  
T ou P ou 0**
- **lien durée tabagisme / exposition radon**

<b>Radon (Bq/m3)</b>	<b>RR</b>	<b>CI 95 %</b>
<b>&lt; 25</b>	<b>1.00</b>	<b>0.87 – 1.15</b>
<b>25 – 49</b>	<b>1.06</b>	<b>0.98 – 1.15</b>
<b>50 – 99</b>	<b>1.03</b>	<b>0.96 – 1.10</b>
<b>100 – 199</b>	<b>1.20</b>	<b>1.08 – 1.32</b>
<b>200 – 399</b>	<b>1.18</b>	<b>0.99 – 1.42</b>
<b>400 – 799</b>	<b>1.43</b>	<b>1.06 – 1.92</b>

**conséquences**

# **des conséquences parfois désastreuses**

## **historique**

- **interdiction du DDT**
- **étude épidémiologique erronée**
- **des millions de morts**

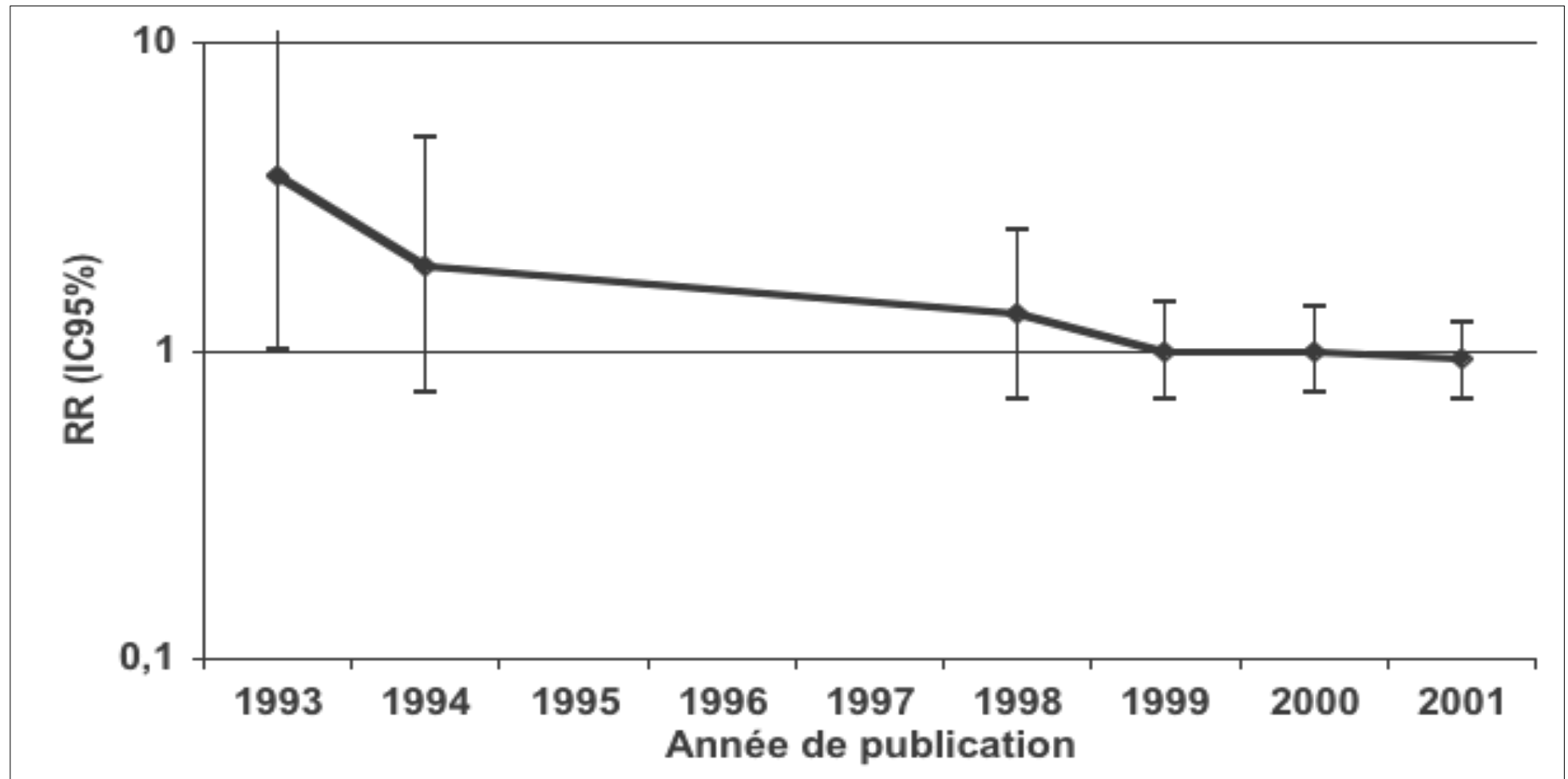
## **plus récente**

- **vaccination contre l'hépatite B**
- **cirrhose / cancer du foie / centaines de morts**

# méta-analyse cumulée exposition au DDE

(produit de dégradation du DDT)

- risque de cancer du sein
- année du dernier article pris en compte



# RMN ?

## Today's Random Medical News

from the New England Journal of Panic-Inducing Gobbledygook

W.B. BRIDMAN



# **pourquoi ?**

**tout risque évoqué est considéré *a priori* comme établi**

## **légitimation des insuffisances méthodologiques**

- un biais avoué est pardonné**
- facteurs de confusion négligés**
- incertitudes sur les expositions**
- résultats surinterprétés**
- puissance statistique insuffisante**

**études contradictoires à répétition**

**multiplication des études « perverses »**

# **une discipline essentielle**

- **prise de décision en santé publique**  
état sanitaire (morbi-mortalité), analyse de risques
- **prise de décision en médecine clinique**  
*evidence based medicine*
- **élaboration et évaluation de la politique de santé**

***un certain nombre de problèmes de très grande importance sociétale se posent, pour lesquels l'épidémiologie mathématique est la seule façon d'apporter des réponses rationnelles.***

***A.J. Valleron***

# conclusion

**Chaque année des milliers d'études sur les faibles risques.**

**Les contradictions viennent moins des incertitudes que de leur non prise en compte dans les analyses statistiques.**

**Les études cas-témoin sont particulièrement fragiles**

- évaluation rétrospective des expositions
- biais d'anamnèse

**Les données devraient être accessibles aux chercheurs après un délai raisonnable.**

**Certaines études n'auraient jamais dû être financées compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques évidentes.**

**Une grille d'évaluation des études épidémiologiques est nécessaire.**