

ÉPIDÉMIOLOGIE ET BIOSTATISTIQUE

**Une introduction
programmée**

R.F.Morton
J.R.Hebel

ÉPIDÉMIOLOGIE ET BIOSTATISTIQUE

Une introduction programmée

Préface du Professeur A. Minkowski

Version française par :

A. Rougemont (Genève), **R. Pineault** (Montréal), **J. Lambert** (Montréal),
avec la participation de J. Drucker et H. Nivet (Tours).

Traduction de :

"A study guide to epidemiology and biostatistics including
100 multiple - choice questions "

R.F. Morton, J.R. Hebel

© 1977 by University Park Press

© 1983 by Doin Editeurs

DOIN ÉDITEURS
8, place de l'Odéon
75006 Paris

ISBN 2-7040-0427-7

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite. Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, photographie, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Imprimé en France

Table des matières

| | |
|---|------------|
| Préface à l'édition française | 5 |
| Préface à l'édition originale | 7 |
| Comment utiliser l'ouvrage | 9 |
| Objectifs | 11 |
| Chapitre 1 L'enquête épidémiologique | 15 |
| Chapitre 2 Mesures de la mortalité | 37 |
| Chapitre 3 Incidence et prévalence | 47 |
| Chapitre 4 La mesure du risque | 53 |
| Auto-évaluation 1 | 59 |
| Chapitre 5 Variabilité biologique | 67 |
| Chapitre 6 Probabilité | 79 |
| Chapitre 7 Dépistage | 87 |
| Chapitre 8 Echantillonnage | 99 |
| Chapitre 9 Signification statistique | 107 |
| Chapitre 10 Corrélation | 117 |
| Auto-évaluation 2 | 127 |
| Chapitre 11 Etudes rétrospectives | 135 |
| Chapitre 12 Etudes prospectives | 147 |
| Chapitre 13 Essais cliniques randomisés | 157 |
| Chapitre 14 Association et causalité | 165 |
| Auto-évaluation 3 | 175 |
| Auto-évaluation finale | 183 |
| Corrigé des auto-évaluations | 195 |
| Index | 197 |
| Lexique Anglais-Français des termes statistiques et épidémiologiques | 199 |

Préface à l'édition française

C'est avec plaisir que j'accepte de présenter le remarquable ouvrage « Epidémiologie et biostatistique » de R.F. Morton et J.R. Hebel, mis à la disposition des lecteurs francophones par un groupe d'enseignants québécois, suisses et français.

Il faut tout d'abord remarquer que l'épidémiologie n'est pas suffisamment développée en France. En effet, en dehors de l'Unité INSERM du Professeur D. Schwartz à Villejuif, tout le reste des activités demeure quelque peu artisanal.

Or, on ne peut se passer de la méthode épidémiologique dans les pratiques médicales et sanitaires d'aujourd'hui. Un exemple tout à fait remarquable de cette démarche et de cette nécessité est illustré par l'activité du C.A.R.E.P.S. (Centre Alpin de Recherche Épidémiologique et de Prévention Sanitaire). L'équipe de cette formation possède un usage rigoureux de l'épidémiologie.

Par ailleurs, la formation des personnels médicaux et paramédicaux, du personnel social, du personnel P.M.I. et de celui de la D.D.A.S.S. passe par l'acquisition de cette forme de pensée.

La qualité dominante de ce livre, outre sa concision, est de permettre l'auto-apprentissage en raison de son excellente conception pédagogique. Un chapitre qui a particulièrement retenu mon attention est celui consacré à « Association et Causalité », qui, avec le reste de l'ouvrage, permettra au lecteur de développer son raisonnement et de vérifier la cohérence de ses conclusions, démarche qui caractérise tout travail de recherche.

Pour toutes ces raisons, je salue ce livre comme une étape essentielle pour faire passer la médecine de la simple observation à la véritable rigueur scientifique.

Professeur A. MINKOWSKI.

Préface à l'édition originale

L'épidémiologie et la biostatistique sont de plus en plus utilisées pour résoudre des problèmes de santé.

Ce livre est une initiation programmée et coordonnée à ces deux disciplines. Il est destiné aux étudiants en médecine, santé publique, art dentaire, soins infirmiers, pharmacie... Il correspond à un enseignement donné en deuxième année de médecine à l'université du Maryland, où il sert principalement de guide pour l'auto-enseignement et pour les travaux dirigés. Son niveau et la matière couverte sont adaptés aux besoins de tous ceux qui abordent les problèmes relatifs aux sciences de la santé, à l'université ou dans les écoles professionnelles.

L'ouvrage comprend trois éléments : le premier élément est le texte d'enseignement bref et concis. Il doit permettre à l'étudiant d'apprendre les notions de base en lui donnant la possibilité de se référer aux manuels plus complets cités en référence à la fin de chaque chapitre. Il n'est donc pas question d'entrer en compétition avec ces ouvrages, mais, au contraire, d'en faciliter l'usage. Le deuxième élément est constitué des exercices qui accompagnent le texte ; ils visent à inciter l'étudiant à mettre immédiatement en application ses nouvelles connaissances en favorisant ainsi leur acquisition. Les réponses aux exercices sont données en insistant sur les points qui engendrent habituellement des difficultés. Le troisième élément est l'auto-évaluation par des questions à choix multiples ; leur niveau et la matière couverte correspondent à ceux que l'étudiant doit s'attendre à trouver aux examens.

Le lecteur a donc la possibilité d'évaluer ses acquisitions progressivement et globalement à la fin de l'ouvrage.

Comment utiliser l'ouvrage

Pour l'enseignant

Ce livre peut servir aussi bien de fil conducteur pour un enseignement magistral que de référence pour la discussion approfondie d'exemples choisis dans le cadre d'un enseignement par séminaires ou ateliers. Pour l'étudiant, il sert de base au travail personnel. Il facilite l'acquisition des notions fondamentales et l'abord systématique des ouvrages plus complets.

Dans tous les cas, la banque de questions est un instrument original qui permet l'évaluation permanente des progrès accomplis. Les faiblesses et lacunes ponctuelles peuvent ainsi être décelées et les mesures pour y remédier immédiatement mises en œuvre.

Pour l'étudiant

Nous conseillons d'aborder chaque chapitre par une lecture attentive du texte qui, selon les besoins, sera complétée par les chapitres recommandés des ouvrages cités en référence.

A la fin de chaque chapitre, il est recommandé de répondre par écrit aux questions des exercices et ce avant de consulter les solutions proposées. A la fin du chapitre 4, une auto-évaluation de vingt questions à choix multiples permet une évaluation quantitative des nouvelles acquisitions. On ne devrait pas passer aux chapitres suivants avant d'avoir atteint un score de 60 p. 100 de réponses correctes. Au cas où ce niveau ne serait pas atteint à la première tentative, il faudrait reprendre les points litigieux avant de poursuivre. On procédera de la même manière à l'issue des chapitres 10 et 14.

L'évaluation finale qui couvre l'ensemble des objectifs peut ensuite être abordée. Le niveau suffisant est de 75 réponses correctes sur le total de 100 questions; 90 p. 100 de bonnes réponses représente un excellent résultat.

Objectifs

Objectifs généraux

1. Appliquer les méthodes de l'épidémiologie pour évaluer la distribution et les déterminants des maladies dans les populations
2. Utiliser les principes de la biostatistique pour le traitement et l'interprétation de données épidémiologiques.

Objectifs intermédiaires

1. Interpréter les modalités de la distribution des maladies dans une population en fonction du temps, du lieu et des individus.
2. Décrire les éléments constitutifs d'un taux en termes de numérateurs et de dénominateurs; expliciter leurs relations mutuelles; préciser l'usage des taux dans un but comparatif.
3. Définir et calculer un taux d'attaque et l'utiliser pour identifier l'agent responsable de la transmission d'une maladie à source unique.
4. Définir :
 - a) un taux brut de mortalité;
 - b) un taux spécifique de mortalité selon l'âge, le sexe, la race et la cause;
 - c) un taux de létalité;
 - d) un taux de mortalité proportionnel.

Citer un exemple d'usage correct de chacun des taux ci-dessus et interpréter les informations qu'ils apportent.

5. Enoncer les raisons de standardiser les taux et interpréter les informations apportées par cette standardisation.
6. Définir l'incidence et la prévalence; expliquer la relation entre ces deux notions; identifier les facteurs susceptibles d'influencer leur mesure; définir leur usage respectif.

12 ÉPIDÉMIOLOGIE ET BIOSTATISTIQUES

7. Définir le risque absolu, le risque relatif et le risque attribuable; expliciter l'usage de ces notions.
8. Expliquer l'usage des distributions de fréquences relatives et relatives cumulées pour un ensemble de données biologiques.
9. Définir les notions de moyenne, mode, médiane et percentile et décrire comment ils caractérisent une distribution.
10. Différencier les caractéristiques d'une distribution dite « normale » ou « gaussienne » et d'une distribution asymétrique.
11. Expliquer pourquoi la notion de « moyenne ± 2 écarts types » est souvent utilisée pour exprimer « l'étendue normale » et quelles difficultés il faut s'attendre à rencontrer lors de son utilisation pratique.
12. Déterminer des probabilités en utilisant une distribution de fréquences.
13. Expliquer la notion de « probabilité conditionnelle ».
14. Calculer la probabilité d'événements complexes en appliquant les règles additives et multiplicatives.
15. Définir la sensibilité et la spécificité d'un examen de dépistage et calculer les indices correspondant à l'aide des données appropriées.
16. Justifier le choix du critère utilisé dans un examen de dépistage en fonction de l'histoire naturelle de la maladie recherchée.
17. Utiliser l'erreur type pour calculer un intervalle de confiance à 95 p. 100 d'une moyenne ou d'une proportion et interpréter cette notion d'intervalle de confiance.
18. Définir la notion d'erreur d'échantillonnage et expliquer pourquoi et comment une procédure aléatoire peut permettre d'éviter ce biais dans le recueil des données.
19. Distinguer l'écart type de l'erreur type et donner un exemple de l'usage de chacune des deux notions.
20. Interpréter la notion de signification statistique dans les comparaisons entre moyennes ou entre fréquences et expliquer ce que l'on entend par $p < 0,05$.
21. Faire la distinction entre un résultat statistiquement significatif et son importance dans la pratique clinique.
22. Interpréter la relation entre deux variables telle qu'elle apparaît sur un diagramme de dispersion; faire la distinction entre corrélations positives, négatives et nulles.

23. Expliciter les informations fournies par une équation de régression et par un coefficient de corrélation.
24. Interpréter la notion de signification statistique appliquée au coefficient de corrélation.
25. Faire la distinction entre une étude expérimentale et une étude descriptive.
26. Caractériser les types d'études épidémiologiques suivants :
 - a) cas témoins;
 - b) prospective;
 - c) transversale;
 - d) essai clinique « randomisé ».
27. Définir une cohorte et reconnaître l' « effet de cohorte » dans l'interprétation des données d'une étude transversale.
28. Illustrer à l'aide d'un exemple le concept de cause multifactorielle d'une maladie.
29. Définir les termes :
 - « artéfactuel »;
 - non causal;
 - causal.
30. Faire la distinction entre association et causalité et énumérer cinq critères qui permettent d'envisager une relation causale.

CHAPITRE 1

L'enquête épidémiologique

OBJECTIFS

1. Interpréter les modalités de la distribution des maladies dans une population en fonction du temps, du lieu et des individus.
2. Décrire les éléments constitutifs d'un taux en termes de numérateurs et de dénominateurs; expliquer leurs relations mutuelles; préciser l'usage des taux dans un but comparatif.
3. Définir et calculer un taux d'attaque et l'utiliser pour identifier l'agent responsable de la transmission d'une maladie aiguë épidémique à source unique.

L'épidémiologie est l'étude de la distribution de la maladie et des facteurs qui la déterminent. Il s'agit d'identifier ceux qui sont atteints d'une maladie et de trouver les raisons expliquant l'apparition de cette maladie.

Par exemple, une maladie est-elle plus fréquente chez l'homme que chez la femme, chez les individus jeunes que chez les plus âgés, chez les Noirs que chez les Blancs ? Est-ce que ceux qui sont atteints d'une maladie le sont à cause d'une exposition à des agents agresseurs en milieu de travail, ou bien à cause d'habitudes de vie nocives pour la santé, telle que la cigarette ?

L'épidémiologie, comme discipline, diffère de la médecine clinique sous deux aspects importants : premièrement, les épidémiologistes étudient des groupes de personnes et non des individus; deuxièmement, les épidémiologistes font porter leur analyse sur les individus en bonne santé comme sur les malades, pour essayer de trouver la différence qui distingue ceux qui sont frappés par la maladie de ceux qui sont épargnés. Quel élément retrouve-t-on chez la plupart des malades que l'on ne retrouve que très rarement chez les individus en bonne santé ? L'épidémiologie mesure et compare. Pour savoir si une étude est de nature épidémiologique, il faut qu'elle comporte un groupe de contrôle ou de comparaison. Pour établir une comparaison, il faut établir des taux.

Un taux est calculé de la façon suivante :

$$\frac{\text{événements}}{\text{population exposée au risque}}$$

Le taux exprime donc généralement la fréquence d'un événement rapportée à mille individus ou à tout autre dénominateur approprié.

Le numérateur est simplement le nombre d'individus pour lesquels l'événement s'est produit (par exemple, contracter la maladie ou mourir) dans la population exposée au risque. Le numérateur est généralement compris dans le dénominateur (en est un sous-ensemble). Le dénominateur (la population exposée au risque) doit représenter tous les individus « à risque » pour l'événement. Pour la mortalité, le dénominateur est la population entière, la mort étant considérée comme un risque pour tous; pour une mesure telle que le taux de fécondité, seules les femmes en âge de procréer apparaîtront au dénominateur.

Taux d'attaque

Le taux d'attaque mesure dans une population la proportion des individus qui développent une maladie par rapport à tous les individus de cette population exposés au(x) risque(s) prédisposant à cette maladie.

$$\text{Taux d'attaque} = \frac{\text{nombre de personnes malades}}{\text{nombre de personnes exposées au risque}}$$

Dans le cas d'une intoxication alimentaire, les taux d'attaque sont calculés pour chacun des aliments ingérés. Ces taux d'attaque sont établis pour les individus qui ont été exposés (c'est-à-dire ceux qui ont consommé l'aliment en question), et également pour ceux qui n'ont pas été exposés (c'est-à-dire ceux qui n'ont pas consommé l'aliment en question). Le tableau 1 illustre ce point (d'après Tong J.L. et coll., 1962).

Si on examine seulement les taux d'attaque de ceux qui ont ingéré des aliments spécifiques, il est impossible d'incriminer une source unique. Par contre, la comparaison des taux d'attaque entre ceux qui ont mangé et ceux qui n'ont pas mangé un aliment spécifique fournit plus d'information. La dernière colonne à droite montre la différence dans les taux d'attaque.

Pour distinguer entre la dinde et les « pommes de terre + sauce », qui tous deux montrent des différences importantes entre leurs taux d'attaque respectifs, il faut procéder à des classifications croisées illustrées au tableau 2. L'analyse de ce tableau permet d'incriminer d'une façon très claire la dinde comme source suspecte de transmission de l'infection.

Tableau 1 : Différences entre les taux d'attaque établis en fonction des aliments ingérés lors d'une intoxication alimentaire collective.

| Aliment | <i>Personnes ayant consommé un aliment donné</i> | | | <i>Personnes n'ayant pas consommé un aliment donné</i> | | | Différence dans les taux d'attaque |
|-------------------------|--|-------------------|--------------------|--|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Nombre | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) | Nombre | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) | |
| Dinde | 133 | 97 | 73 | 25 | 2 | 8 | +65 |
| Vinaigrette | 121 | 88 | 73 | 37 | 11 | 30 | +43 |
| Pommes de terre + sauce | 127 | 92 | 72 | 31 | 7 | 22 | +50 |
| Pois | 105 | 77 | 73 | 53 | 22 | 41 | +32 |
| Petits pains | 66 | 50 | 76 | 92 | 49 | 53 | +23 |
| Margarine | 66 | 50 | 76 | 92 | 49 | 53 | +23 |
| Salades | 4 | 1 | 25 | 154 | 98 | 64 | -39 |
| Desserts | 36 | 22 | 61 | 122 | 77 | 63 | -2 |
| Sandwich | 11 | 1 | 9 | 147 | 98 | 67 | -7 |
| Café | 98 | 59 | 60 | 60 | 40 | 67 | -58 |
| Lait | 18 | 12 | 67 | 140 | 87 | 62 | +5 |

Tong J.L., Engle M., Cullingford J.S., Shimp D.T. and Love C.E. Am. J. Pub. Health., 1962, 52 : 976.

Tableau 2 : Taux d'attaque pour différentes combinaisons d'aliment.

| | <i>Ont mangé de la dinde</i> | | | <i>N'ont pas mangé de la dinde</i> | | | |
|--|------------------------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------|--|
| | Nombre | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) | Nombre | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) | |
| Ont mangé des pommes de terre et de la sauce | 127 | 92 | 72 | 0 | 0 | 0 | |
| N'ont pas mangé de pommes de terre ni de sauce | 6 | 5 | 83 | 25 | 2 | 8 | |

Adapté d'après Tong et coll., 1962.

Enquête sur une épidémie

On parle d'épidémie lorsqu'il apparaît plus de cas d'une maladie que le nombre auquel on aurait pu s'attendre sur la base de l'expérience passée et compte tenu du lieu, du temps et de la population concernée. La maladie qui survient chez un individu peut être considérée comme le résultat de l'interaction de trois facteurs : l'agent, l'hôte et l'environnement. Une triade temps, lieu et personne est également utilisée pour étudier l'évolution d'une maladie dans une communauté.

Les cas de maladie peuvent être classifiés selon ces trois catégories :

1. Le temps, incluant le moment du début de la maladie.
2. Le lieu, incluant le lieu de résidence et de travail des individus.
3. Les caractéristiques personnelles des individus, incluant l'âge, le sexe.

L'analyse des résultats selon ces catégories permet d'identifier les caractéristiques qui sont communes aux individus malades et qui apparaissent rarement chez les individus sains.

Courbe épidémique

La courbe épidémique est une représentation graphique d'une épidémie; elle permet de tirer un nombre limité de déductions. Dans le cas d'une épidémie à source unique, comme l'intoxication alimentaire discutée plus haut, le temps entre l'exposition commune (le repas) et le sommet de la courbe, représente approximativement la période d'incubation de la maladie. Il n'y a que peu ou pas de cas secondaires et la courbe est unimodale (fig. 1).

Cependant, dans le cas d'une maladie infectieuse typique comme la rougeole, qui se transmet d'individu à individu, le tableau de la propagation représentée par une courbe épidémique n'est pas aussi clair. Pour des populations fermées comme une école, un camp militaire, ou un bateau, on peut retracer des vagues successives de propagation, chacune représentant une poussée de nouveaux cas séparée du sommet précédent par la période d'incubation. L'épidémie cesse lorsque le réservoir d'individus susceptibles d'être atteints est épuisé.

Analyse des données

Une fois recueillies, les données peuvent être analysées de la façon suivante :

- a) On trace la courbe épidémique. Les périodes d'incubation peuvent être estimées si les moments d'exposition sont connus;

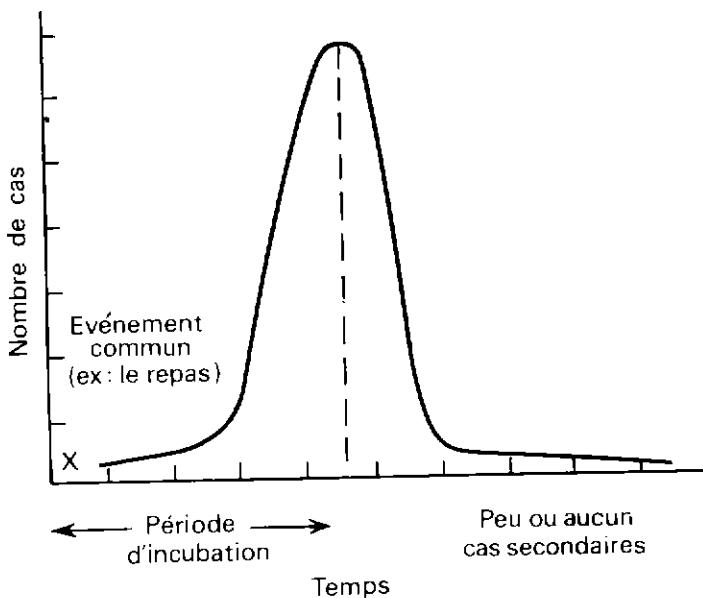


Figure 1 : Eclosion d'une maladie provenant d'une source commune.

- b) On calcule les taux d'attaque pour les différentes catégories selon l'âge, le sexe et la profession;
- c) On représente la distribution des cas selon les lieux de résidence et de travail.

L'analyse selon a, b et c peut permettre d'identifier une source suspecte. Les taux d'attaque peuvent ensuite être calculés pour les individus exposés et les non exposés à cette source. Cependant, une telle procédure est parfois impossible à suivre.

Ainsi, dans le cas d'une enquête menée dans un restaurant très fréquenté, le nombre total d'individus exposés à un aliment particulier est souvent inconnu. Dans ce cas, il faut comparer les proportions de ceux qui ont été exposés à la source suspecte parmi les malades et parmi les individus sains (un échantillon de ces derniers). Ce point est bien illustré par l'exemple suivant :

Lors d'une intoxication alimentaire dans un restaurant, 30 individus sont touchés parmi lesquels 24 (80 p. 100) déclarent avoir mangé des moules. Cette proportion, par elle-même, n'est pas suffisante pour incriminer les

moules. Il faut également recueillir la même information auprès d'un échantillon de ceux qui ont pris le même repas sans être incommodés. Imaginons que, parmi les 30 individus bien portants, seulement trois, c'est-à-dire 10 p. 100, ont mangé des moules. Un tel résultat constitue un élément convaincant pour incriminer les moules. Notez, en passant, qu'ici la comparaison est établie entre les taux d'exposition chez les individus malades et chez les bien portants, alors qu'au tableau 1 la comparaison est établie par rapport au taux d'attaque entre les exposés et les non exposés.

Exercices

Apparition de cas de jaunisse dans une communauté rurale *.

INTRODUCTION

Le vendredi 17 mai 1968, on sollicite l'aide de l'unité des hépatites du Centre pour le contrôle des maladies (C.D.C.) d'Atlanta, en Géorgie (Etats-Unis).

On apprend, en effet, qu'entre le 30 avril et le 16 mai 1968, environ 32 cas d'hépatite infectieuse ont été rapportés dans le district n° 2 du Département de la santé à North Trail dans le Michigan.

- 1. Cette information est-elle suffisante pour conclure que le problème a atteint une ampleur épidémique ? Pourquoi ?**

INFORMATION DE BASE

Le comté du Lac (voir fig. 2) est situé dans la partie nord de la basse péninsule du Michigan. Il a une superficie d'environ 1 500 km² et une population (recensement de 1960) de 9 860 dont 2 025 résidents dans la ville de North Trail, le chef-lieu du comté. Le territoire est à prédominance rurale, où alternent fermes et forêts.

L'enquête est dirigée sur la ville de North Trail qui se trouve dans la portion sud-ouest du comté. Il y a seulement deux autres communautés de taille relativement importante dans le comté du Lac : Spruce City qui compte 435 habitants et Basco qui en compte 308.

Le reste du territoire est divisé en 14 unités dont la population est en grande partie de faible niveau socio-économique. Durant l'été, il y a une grande population de touristes.

Sept cas d'hépatite infectieuse ont été rapportés au Département de la santé du district n° 2 l'année précédente avant avril 1968. Quatre de ces cas étaient survenus dans une famille en août 1967. Les trois autres cas étaient dispersés dans le temps et aucune relation n'a pu être établie entre eux.

- 2. a) Les 32 cas représentent-ils une fréquence excessive par rapport au nombre attendu ?**
- b) Comment peut-on établir si ce nombre est plus élevé que le nombre attendu ?**

* Schoenbaum S.C., Baker O. and Jezek Z. : Am. J. Epidemiol. 1976, 104 : 74-80. (Les noms des endroits ont été changés dans le texte original.)



Figure 2 : Emplacement du comté du Lac dans l'Etat du Michigan.

L'ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Le 19 mai, 39 cas d'hépatite ont été rapportés. Le 25 mai, le nombre s'élève à 61 et le 1^{er} juin les deux derniers cas sont déclarés, portant à 63 le nombre total de cas.

La première étape de l'enquête consiste à interroger tous les individus pour lesquels une déclaration d'hépatite a été enregistrée. Tous les interrogatoires ont été menés à domicile par les deux mêmes enquêteurs.

Les patients ont été questionnés sur la date du début de leur maladie, leurs symptômes, les contacts antérieurs possibles avec des malades atteints

d'hépatite, les séjours en dehors de leur communauté et la possibilité d'injections de dérivés du sang. De plus, on a interrogé tous les autres membres de la famille sur leurs maladies récentes et sur l'administration de gamma-globulines. Les patients et leur famille ont été questionnés sur la distribution de l'eau, la provenance du lait et de la nourriture, sur leur participation à des réunions publiques. Au moment de l'interview, un échantillon d'eau du robinet a été prélevé dans chaque maison pour analyse bactériologique.

3. Dans l'idéal, quelle information supplémentaire aurait dû être recueillie ?

LES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉPIDÉMIE

Le temps

Au total 63 cas d'hépatite infectieuse ont été rapportés dans le comté du Lac entre le 1^{er} avril et le 8 mai 1968. Parmi eux, 61 situent le début de leur maladie entre le 28 avril et le 26 mai (voir la fig. 3 qui est une courbe endémique).

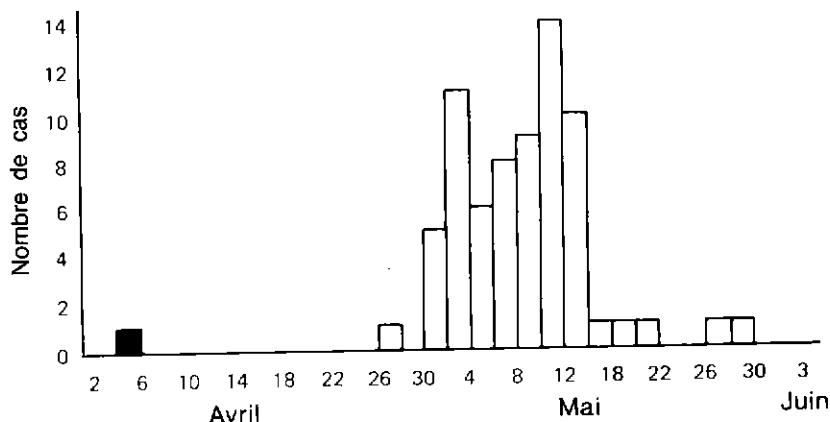


Figure 3 : Nombre de cas d'hépatite infectieuse, avril-mai 1968, comté du Lac.

4. Que peut-on tirer de ces données concernant le moment probable de l'exposition initiale à l'infection ?

Les personnes

Le tableau 3 présente les taux d'attaque spécifiques selon l'âge et selon le sexe des individus dont les cas ont été rapportés au comté du Lac. La date du début de leur maladie se situe entre le 28 avril et le 26 mai. Dans l'ensemble, le taux d'attaque des hommes est presque le double de celui des femmes : respectivement 8,1/1 000 contre 4,5/1 000.

**Tableau 3 : Taux d'attaque selon l'âge et le sexe pour les cas d'hépatite infectieuse.
Comté du Lac, 28 avril au 26 mai.**

| Groupe d'âges | Total de la population par âge | Nombre de cas | | | Taux d'attaque pour 1 000 habitants | | |
|---------------|--------------------------------|---------------|--------|-------|-------------------------------------|--------|-------|
| | | Hommes | Femmes | Total | Hommes | Femmes | Total |
| 0-4 | 1 740 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 5-9 | 1 000 | 2 | 2 | 4 | 3,7 | 4,5 | 4,0 |
| 10-14 | 989 | 12 | 6 | 18 | 22,2 | 13,4 | 18,2 |
| 15-19 | 868 | 16 | 7 | 23 | 35,9 | 16,6 | 26,5 |
| 20-24 | 494 | 1 | 3 | 4 | 4,2 | 11,8 | 8,1 |
| 25-29 | 455 | 0 | 1 | 1 | 0,0 | 4,6 | 2,2 |
| 30-34 | 435 | 3 | 0 | 3 | 14,1 | 0,0 | 6,9 |
| 35-39 | 545 | 1 | 2 | 3 | 4,0 | 6,7 | 5,5 |
| 40-44 | 540 | 2 | 0 | 2 | 7,4 | 0,0 | 3,7 |
| 45-49 | 588 | 1 | 0 | 1 | 3,4 | 0,0 | 1,7 |
| 50-54 | 526 | 2 | 0 | 2 | 7,6 | 0,0 | 3,8 |
| 55 + | 1 500 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Totaux | 9 680 | 40 | 21 | 61 | 8,1 | 4,5 | 6,3 |

Quarante-trois (70 p. 100) des cas du comté du Lac ont été enregistrés chez les enfants d'âge scolaire, et le reste dans la population d'enfants d'âge post-scolaire. 36 des 43 enfants d'âge scolaire ont fréquenté l'école publique de North Trail. D'autres cas sont survenus à l'école Saint-Luc, à l'école de Spruce City et à l'école de Basco. Un seul cas est rapporté chez un écolier du comté du Lac qui fréquente une école du comté voisin de Penton.

- Combien d'individus atteints sont-ils âgés de moins de cinq ans ?
- Dans quelle décennie retrouve-t-on le taux d'attaque le plus élevé ?
- A ce point de l'enquête, quelle hypothèse relative au temps et aux personnes peut-on poser ?

Le lieu

Le comté du Lac comprend 4 districts scolaires. Deux de ces districts débordent sur le comté voisin de Penton. Le district le plus important est celui qui dessert l'école publique de North Trail (un bâtiment unique situé près du centre ville) accueillant 1 525 élèves de la maternelle à la 12^e année. 70 p. 100 des élèves ont recours au service des autobus scolaires. North Trail possède aussi une école paroissiale catholique romaine de 240 élèves du niveau élémentaire jusqu'à la 8^e année. Cette école utilise les mêmes bus que l'école publique. Le tableau 4 présente les taux d'attaque selon le niveau scolaire pour l'école publique de North Trail et pour l'école Saint-Luc. Les taux d'attaque sont faibles de façon uniforme jusqu'à la 6^e année. A partir de la 7^e année, le taux d'attaque augmente à l'école publique. Le taux d'attaque le plus élevé, 8,6 p. 100, a été observé pour la 10^e année. Les taux d'attaque pour les 11^e et 12^e années sont plus bas. Les taux d'attaque pour la 7^e et la 8^e année sont nettement différents entre l'école publique et l'école paroissiale.

Tableau 4 : Taux d'attaque par classe et par école pour l'hépatite infectieuse. Comté du Lac, 28 avril au 26 mai.

| <i>Ecole publique</i> | | | | <i>Ecole privée Saint-Luc</i> | | | |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Niveau | Nombre par classe | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) | Niveau | Nombre par classe | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) |
| Maternelle | | | | | | | |
| 1 | 126 | 2 | 1,6 | | | | |
| 1 | 128 | 0 | 0,0 | 1 | 37 | 1 | 2,7 |
| 2 | 121 | 0 | 0,0 | 2 | 41 | 1 | 2,4 |
| 3 | 107 | 0 | 0,0 | 3 | 37 | 0 | 0,0 |
| 4 | 106 | 2 | 1,9 | 4 | 26 | 0 | 0,0 |
| 5 | 120 | 1 | 0,8 | 5 | 30 | 0 | 0,0 |
| 6 | 111 | 1 | 0,9 | 6 | 32 | 0 | 0,0 |
| 7 | 110 | 3 | 2,7 | 7 | 26 | 0 | 0,0 |
| 8 | 120 | 6 | 5,0 | 8 | 21 | 0 | 0,0 |
| 9 | 143 | 7 | 4,9 | | | | |
| 10 | 128 | 11 | 8,6 | | | | |
| 11 | 112 | 1 | 0,9 | | | | |
| 12 | 93 | 2 | 2,2 | | | | |

6. Que peut-on conclure, avec cette information, à propos de la distribution des cas selon le lieu ?

ANALYSE SELON L'ÂGE

Noter que le tableau 3 donne la distribution des cas d'hépatite selon l'âge et que le tableau 4 fournit les mêmes données selon l'école et le niveau.

7. Pourquoi est-il important de calculer les taux d'attaque selon l'âge ?

Noter encore une fois que la majorité des cas au tableau 3 se situe à l'intérieur du groupe d'âge 10-19 ans, comme le montrent les taux d'attaque élevés pour cette catégorie.

8. Quelles conclusions peut-on tirer en utilisant l'information sur le lieu et les personnes ?

SOURCE DE L'ÉPIDÉMIE

A partir des informations concernant le temps, le lieu et les personnes, des données supplémentaires concernant la population d'âge scolaire ont été recueillies.

Les enfants de la maternelle à la 6^e année ne quittent pas l'école à midi. Ils mangent à la cantine de l'école ou apportent un repas de la maison. Les enfants de la 7^e à la 12^e année de l'école de North Trail peuvent quitter l'école à midi. Comme l'école est située à un coin de la rue principale de North Trail, certains élèves se rendent au centre ville pour le repas de midi. L'école Saint-Luc n'autorise aucun de ses élèves, de la 1^e à la 8^e, à quitter les lieux à midi. Tous les écoliers de l'école catholique doivent donc manger à la cafétéria de l'école ou apporter leur repas de la maison.

Tableau 5 : Histoire de l'exposition de 41 personnes atteintes d'hépatite, âgées de 10 à 19 ans. Comté du Lac, mai 1968.

| Aliment ou eau | Oui | Non | Indé-terminé | Pourcentage d'exposition parmi les cas connus |
|---|-----|-----|--------------|---|
| Restaurant A | 15 | 25 | 1 | 36,6 |
| Restaurant B | 17 | 23 | 1 | 41,5 |
| Dairy Queen de North Trail | 28 | 12 | 1 | 68,3 |
| Dairy Queen de Spruce City | 8 | 32 | 1 | 19,5 |
| Pâtisserie de North Trail | 37 | 3 | 1 | 90,2 |
| Distribution municipale en eau potable de North Trail | 36 | 5 | 0 | 87,8 |

Convaincus d'une source unique d'exposition, les enquêteurs commencent à chercher la source de transmission. Les premières sources explorées sont la nourriture et l'eau. Le tableau 5 reproduit l'histoire de l'exposition de 41 individus atteints d'hépatite dont l'âge se situe entre 10 et 19 ans en mai 1968.

9. a) *D'après l'information fournie au tableau 5, quelle hypothèse peut-on élaborer concernant la source d'infection ?*
- b) *Ce type de données est-il suffisant en lui-même pour identifier une source unique ?*

HISTOIRE ALIMENTAIRE DES INDIVIDUS BIEN PORTANTS

Jusqu'ici l'enquêteur a porté son effort sur les individus malades dans la population. Les taux d'exposition ont été calculés pour des sources spécifiques d'aliments. Pour avoir un point de comparaison, il faut maintenant

Tableau 6 : Comparaison de l'exposition de 41 personnes atteintes d'hépatite dans le groupe d'âge 10-19 ans avec celle d'un groupe de 56 individus bien portants du même âge et appartenant aux mêmes familles que les malades.

| | Oui (nombre) | Non (nombre) | Indé- terminé (nombre) | Pourcentage d'exposition parmi les cas connus |
|--|-----------------|-----------------|------------------------------|--|
| <i>Atteints d'hépatite</i> | | | | |
| Restaurant A | 15 | 25 | 1 | 36,6 |
| Restaurant B | 17 | 23 | 1 | 41,5 |
| Dairy Queen de North Trail | 28 | 12 | 1 | 68,3 |
| Dairy Queen de Spruce City | 8 | 32 | 1 | 19,5 |
| Pâtisserie de North Trail | 37 | 3 | 1 | 90,2 |
| Eau de North Trail | 30 | 5 | 0 | 87,8 |
| <i>Autres membres de la famille n'ayant pas d'hépatite</i> | | | | |
| Restaurant A | 22 | 31 | 3 | 39,3 |
| Restaurant B | 15 | 39 | 2 | 26,8 |
| Dairy Queen de North Trail | 39 | 17 | 0 | 69,6 |
| Dairy Queen de Spruce City | 6 | 50 | 0 | 10,7 |
| Pâtisserie de North Trail | 26 | 29 | 1 | 46,4 |
| Eau de North Trail | 51 | 4 | 1 | 91,1 |

examiner les sources d'alimentation chez les bien portants. En comparant les taux différentiels d'exposition aux différentes sources entre les bien portants et les individus malades, il sera possible d'aller de l'avant dans l'identification de la source véritable de l'infection.

10. a) *Examiner le tableau 6. En comparant les six points d'exposition, lequel présente la différence la plus grande entre les bien portants et les malades ?*
- b) *Expliquer les taux d'exposition élevés à l'eau chez les individus malades et chez les bien portants.*

Le lait

Tout le lait commercial vendu dans le comté du Lac provient de laiteries situées en dehors du comté. Par ailleurs, la distribution du lait du Michigan n'est pas limitée au comté du Lac.

11. *Quelles conclusions peut-on tirer concernant la possibilité pour le lait d'être une source de contamination ?*

La provenance des aliments

Une exposition commune à un aliment pourrait expliquer les caractéristiques de cette épidémie à source unique. Les seuls aliments préparés et consommés sur place sont les aliments servis dans les restaurants, les salades vendues dans les charcuteries, la crème glacée dans les Dairy Queen et les aliments cuits. La plupart de ces produits ont été ingérés à un moment donné par les résidents de l'endroit. Presque tous les cas déclarés dans le comté du Lac ont prétendu avoir ingéré des aliments cuits provenant de la pâtisserie de North Trail. Cependant, il est impossible à partir de cette seule information de déterminer si la pâtisserie en question est bien la source de l'épidémie ou si elle est simplement un établissement très populaire dans cette ville.

12. *Examiner attentivement la figure 4. Dans quelle mesure ces données aident-elles la poursuite de l'enquête ?*

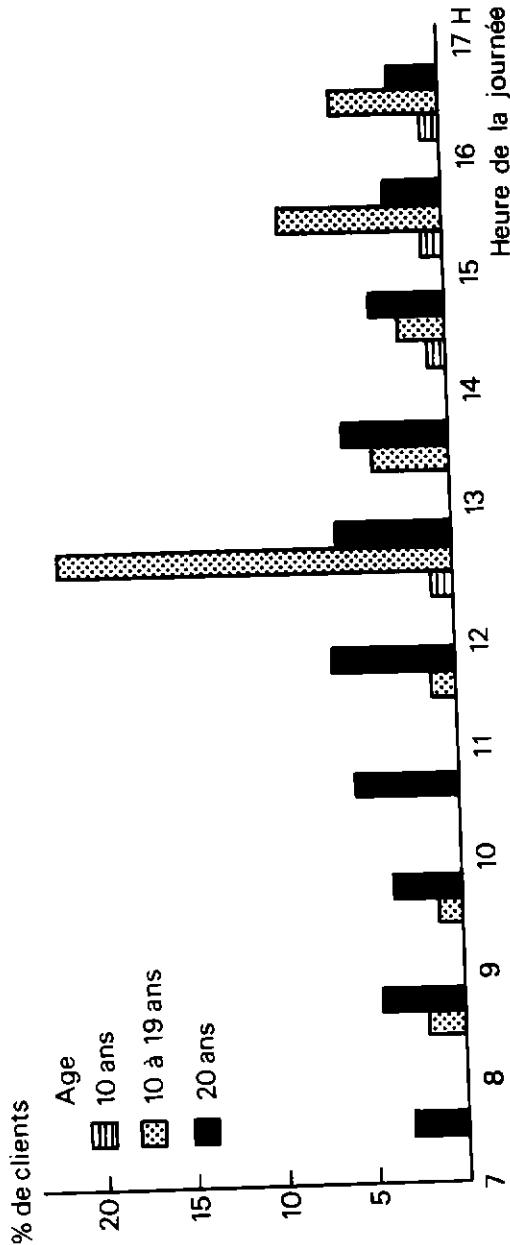


Figure 4 : Graphique de la fréquentation de la clientèle de la pâtisserie de North Trail, en fonction de l'âge et de l'heure de la journée.

Revue des observations

Pour pousser plus loin l'analyse du problème, les enquêteurs ont prêté attention aux individus atteints qui résident en dehors du comté du Lac. Dans ce genre d'enquêtes, le détail des observations amène souvent des éléments utiles.

Cas n° 1

Il s'agit d'une femme de 45 ans, institutrice, qui vit à Purley, une ville située sur le bord du lac Huron, à 100 km de North Trail. Les seuls contacts qu'elle a eus avec le comté du Lac sont limités à son passage à North Trail le 20 mars, le 5 avril et le 14 avril, pour rendre visite à son père qui vit sur le bord du Lac Michigan. Elle ne s'y est arrêtée qu'à deux occasions : le 20 mars pour prendre une tasse de café dans un restaurant de North Trail et le 5 avril pour acheter des petits gâteaux et un cake parfumé au café. Le 5 mai, elle a commencé à manifester des symptômes d'hépatite.

Cas n° 2

Une femme de 35 ans, ménagère qui vit à Detroit, Michigan.

Cas n° 3

Une petite fille de 8 ans, dont la mère est le cas n° 2.

Cas n° 4

Une ménagère de 49 ans qui vit à Potomac. Elle est la belle-sœur du cas n° 2 et la tante du cas n° 3. Les familles du cas n° 2 et du cas n° 4 possèdent des chalets d'été au comté du Lac (16 à 25 km de North Trail). Ils se sont rendus à leur chalet les 8, 9 et 10 avril afin de les préparer pour les vacances. A aucun moment, les cas n°s 3 et 4 ne se sont rendus dans la ville de North Trail ou ses environs. Le 9 avril, le cas n° 4 a gardé l'enfant du cas n° 2 pendant que celle-ci se rendait à la ville pour affaires. A ce moment, le cas n° 2 a acheté quelques pâtisseries à la pâtisserie de North Trail et les a rapportées au chalet.

Les trois cas ont mangé le même type de beignets glacés. Le cas n° 2 et le cas n° 3 sont tombés malades le 7 mai et le cas n° 4 le 11 mai. Aucun autre membre des deux familles n'a mangé de telles pâtisseries et n'a rapporté de maladies depuis qu'elles se sont établies dans le comté du Lac.

Cas n° 5

C'est une femme de 35 ans, mère de six enfants, qui a acheté une variété de pâtisseries glacées ou nappées à la pâtisserie de North Trail le 6 avril. Elle a rapporté ces produits à la maison; ses deux filles, cas n°s 6 et 7, et

elle-même en ont mangé. Ses deux fils, cas n°s 8 et 9, sont retournés à la maison un peu plus tard dans la journée et ont goûté à toutes les pâtisseries sauf les glacées. Plus tard, le cas n° 10, une fillette et son jumeau de 5 ans, sont arrivés à la maison et, après une dispute, le cas n° 10 s'est emparé de la dernière pâtisserie nappée. Elle est tombée malade mais son frère jumeau a été épargné. Le père, à son retour du travail, n'a consommé aucun produit de la pâtisserie et n'a pas été malade.

13. Est-ce que les données fournies ci-dessus sont compatibles avec une source commune de contamination que serait la pâtisserie ?

Le cas n° 1 représente l'exemple du cas d'hépatite infectieuse qui se déclare un mois après une exposition directe à la pâtisserie de North Trail. Les cas n°s 3 et 4 démontrent que seul un contact avec les produits de la pâtisserie peut être associé avec l'hépatite infectieuse, parce que ces derniers n'ont eu aucun contact avec le système d'alimentation en eau de North Trail, avec aucun des restaurants de North Trail, ni aucun établissement de cet endroit où il y a manipulation d'aliments. Aucun de ces 4 cas n'a rapporté d'histoire de contact avec des personnes atteintes d'hépatite infectieuse et de jaunisse. Aucun non plus n'a d'histoire d'infection ou de transfusion durant les 6 derniers mois précédent le début de la maladie. Enfin, aucun n'a rapporté d'histoire d'ingestion récente de crustacés.

14. Quelle sera la prochaine étape dans l'enquête ?

L'un des cas d'hépatite du comté du Lac est un commis du pâtissier. Cet homme, âgé de 34 ans, est connu comme étant physiquement et mentalement handicapé. Le 6 avril 1968, il rend visite à son médecin, se plaignant de vomissements et de rhume. Son épouse se rend chez le même médecin deux jours plus tard avec les mêmes symptômes, nausées et maux de tête généralisés. Le patient continue de travailler jusqu'au 11 avril, alors que le diagnostic d'hépatite infectieuse est confirmé. Ses compagnons de travail à la pâtisserie rapportent qu'il avait une urine foncée pendant au moins les 4 jours qui ont précédé son arrêt de travail. Il n'est pas retourné au travail avant le 23 avril. La figure 3 donne le tableau complet de l'épidémie. Remarquez que le commis du pâtissier est le cas initial (en noir).

15. a) La courbe épidémique permet-elle de déduire la période d'incubation pour l'hépatite ?

b) Cette courbe est-elle compatible avec l'hypothèse d'une source commune d'infection ?

16. Etant donné que le virus de l'hépatite infectieuse est détruit par la chaleur, quelle démarche complémentaire devrait-on effectuer pour confirmer l'hypothèse du virus comme source d'infection ?

ENQUÊTE A LA PÂTISSERIE

La pâtisserie de North Trail dessert la région depuis 34 ans. Elle fabrique une grande variété de pains, de pâtisseries, de beignets, de biscuits, de tartes et de gâteaux. En plus de la vente au comptoir, au centre ville de North Trail, la pâtisserie approvisionne également chacun des restaurants de North Trail et les épiceries du comté du Lac en petits pains, beignets et pain.

Le commis du pâtissier participe activement à toutes les étapes de la production. Il est responsable, en particulier, de la fabrication et de l'application du glaçage et du nappage sur les beignets et sur les pâtisseries. Les enquêteurs ont noté que le glaçage était étendu sur les pâtisseries à la main et que les produits à napper étaient trempés dans le sucre à la main. Comme la pâtisserie n'est pas cuite après le glaçage ou le nappage, ces procédés constituent des points de contamination possible. Le sucre de glaçage et de nappage peut être conservé pendant plusieurs jours et les quantités restantes peuvent être utilisées pour en produire de nouvelles. Les produits de la pâtisserie qui ne sont pas vendus dans la journée peuvent être vendus le jour suivant comme des pâtisseries d'un jour ou bien être congelés pour être vendus une ou deux semaines plus tard. Dès lors, les produits contaminés peuvent être disponibles pour la consommation pendant une période de plusieurs jours ou de plusieurs semaines. Au cours de l'enquête épidémiologique, il devient de plus en plus évident que la pâtisserie est une source possible de contamination. Un prélèvement de sang a été fait à chacune des personnes qui travaillent dans la pâtisserie afin de déterminer si oui ou non il y a des cas d'hépatite présents à ce moment-là parmi les employés de la pâtisserie. Le dosage des transaminases n'a révélé aucune anomalie. Comme la courbe épidémique montre que l'élosion des cas était terminée à ce moment (3 juin) et parce qu'il n'y a aucune anomalie biologique de la fonction hépatique parmi les employés, on décide de ne pas fermer la pâtisserie.

- 17. Etes-vous d'accord avec cette décision ? Justifiez la réponse.**
- 18. Puisqu'aucun employé de la pâtisserie ne semblait malade, pourquoi a-t-on fait les tests hépatiques ?**

MESURES DE PROTECTION

Des gamma-globulines furent proposées à tous les résidents de North Trail, 7 000 à 8 000 doses furent distribuées après le 3 juin 1968.

- 19. a) Puisque l'épidémie était terminée, pourquoi a-t-on administré des gamma-globulines ?**
- b) Comment auriez-vous évalué l'efficacité de cette mesure de protection ?**

Réponses aux exercices

1. On ne peut déterminer si 32 cas de jaunisse constituent ou ne constituent pas une épidémie sans une estimation du nombre de cas attendus en fonction du lieu et de l'époque.
2. a) Oui.
 - b) Pour être certain que ces cas sont en excès par rapport au nombre attendu, on pourrait faire un calcul statistique. Cependant, en général (dans la pratique), le fait d'enregistrer 4 fois plus de cas que le nombre annuel total durant une très courte période de temps suffit pour justifier une enquête.
3. Les informations complémentaires nécessaires sont les mêmes que pour le groupe des bien portants.
4. On peut supposer que ces cas ont été exposés pendant et autour de la première semaine d'avril, environ 30 jours avant que le sommet de la courbe épidémique soit atteint.
5. a) Aucun cas en dessous de 5 ans.
 - b) Les individus du groupe 10-19 ans ont le taux d'attaque le plus haut.
 - c) Le taux d'attaque est plus élevé chez les hommes. Les cas ont été enregistrés pendant une période limitée de temps. L'épidémie semble due à une source commune à laquelle les enfants d'âge pré-scolaire n'ont pas été exposés.
6. A l'exception de huit cas, tous les autres sont apparus dans un district scolaire de North Trail. Cela suggère que la caractéristique commune à la plupart des cas est la fréquentation des écoles de North Trail.
7. L'âge et le lieu peuvent être un indice révélateur sur le mode de transmission et sur l'origine de l'épidémie. L'âge indique aussi l'état immunitaire résultant d'expositions antérieures.
8. L'épidémie est survenue principalement dans l'école de North Trail et chez les enfants des classes élémentaires et secondaires.
9. a) Aucune conclusion ne peut être tirée à partir des données du tableau 5 puisqu'il n'existe pas de groupe de comparaison constitué d'individus sains, avec leur histoire d'exposition. On peut se demander si les sources incriminées ne sont pas celles où on note les taux d'attaque les plus élevés, par exemple, le Dairy Queen, la pâtisserie ou l'eau. Il se peut également que tous les individus, malades ou bien portants,

aient utilisé de l'eau et des produits de la pâtisserie, ce qui expliquerait les hauts pourcentages. Il faut explorer ces trois éléments plus en détail.

b) Non.

10. a) L'enquêteur a utilisé des membres bien portants de la famille comme groupe de contrôle et n'a trouvé aucune différence entre les sources d'eau et l'exposition au Dairy Queen, mais une grande différence entre l'exposition des sujets atteints et celle des témoins à la pâtisserie de North Trail.
b) L'anamnèse de consommation d'eau est élevée dans tous les groupes puisque toutes les personnes d'une même famille ont une source commune d'alimentation en eau, sauf, éventuellement, dans les régions rurales où des puits sont utilisés.
11. Les produits laitiers ne sont pas à incriminer car :
 - Aucun cas n'est rapporté chez les jeunes enfants qui ont aussi consommé du lait;
 - Aucune épidémie n'est signalée dans les autres comtés où les mêmes produits laitiers sont vendus.
12. La figure 4 indique qu'à midi et également après l'école, beaucoup de clients de la pâtisserie sont des adolescents entre 10 et 19 ans.
13. Oui, tous les cas en dehors du comté peuvent être reliés à une source connue d'exposition aux produits de la pâtisserie. On peut noter, dans la discussion, que deux cas n'ont été exposés à aucun autre produit en provenance de North Trail.
14. L'étape suivante est de déterminer la source dans la pâtisserie même.
15. a) A partir de la courbe, on peut conclure que la période d'incubation se situe entre 24 et 28 jours.
b) Oui.
16. Déterminer si le cas initial a manipulé des produits de la pâtisserie qui n'auraient pas été cuits. Est-ce que les individus atteints ont consommé des produits non cuits de la pâtisserie ?
17. Comme cela arrive généralement au moment de l'enquête, l'épidémie est déjà terminée; il n'y a aucun signe de maladie active parmi les employés actuels. Cependant, on devrait avertir les responsables de la pâtisserie des dangers inhérents aux procédures de glaçage et de nappage en vue de diminuer les risques.
18. L'élévation des transaminases peut indiquer des troubles de la fonction hépatique, évoquant un cas subclinique d'hépatite.

19. a) Les gamma-globulines ont été administrées afin de prévenir toutes transmissions secondaires d'hépatite. Il y a eu très peu de cas après la mi-mai; ainsi l'administration de gamma-globulines au début de juin est peut-être un peu tardive. Cependant, l'épidémie aurait pu se poursuivre à un niveau très bas, pendant plusieurs mois par des contacts à l'intérieur des familles.
- b) Comparez les individus exposés qui ont et qui n'ont pas reçu de gamma-globulines afin de déterminer le nombre de cas d'hépatite clinique et subclinique.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : Epidémiologie. Principes, techniques, applications (sections 3.1 et 13.1), Ste Hyacinthe et Paris, Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : Epidemiology of the Health Sciences, chap. 3 et 4, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory text, chap. 3, 4 et 12, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. Fox J.P., Hall C.E. et Elveback L.R. : Epidemiology : man and disease, chap. 9, 10 et 11, The MacMillan Company, New York, 1970.
5. MacMahon B. et Pugh T.F. : Epidemiology. Principles and methods, chap. 7, 8, 9 et 10, Little, Brown and Co. Inc., Boston, 1970.
6. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : foundations and applications, chap. 7 et 11, Oxford University Press, New York, 1976.

CHAPITRE 2

Mesures de la mortalité

OBJECTIFS

4. Définir :

- un taux brut de mortalité;
- un taux spécifique de mortalité selon l'âge, le sexe, la race et la cause;
- un taux de létalité;
- un taux de mortalité proportionnel.

Citer un exemple d'usage correct de chacun des taux ci-dessus et interpréter les renseignements qu'ils contiennent.

5. Expliciter les raisons de standardiser les taux et les interpréter dans le contexte de leur application.

Taux brut de mortalité

$$\frac{\text{Tous les décès durant l'année du calendrier}}{\text{population au milieu de l'année}} \times 1\,000 = \text{Décès pour 1 000 habitants}$$

Le taux brut exprime le taux de mortalité réel observé dans une population étudiée et il devrait toujours être le point de départ pour calculer par la suite des taux standardisés. Le taux brut de mortalité est la mesure de la proportion de la population qui décède chaque année c'est-à-dire du nombre total de décès enregistrés dans une communauté durant l'année par rapport à sa population totale (par convention, on prend généralement le chiffre de la population au milieu de l'année) *.

* Si l'on ne dispose pas précisément de ce chiffre, on prend la moyenne des effectifs au 1^{er} janvier de l'année considérée et au 1^{er} janvier de l'année suivante (N.d.T.).

38 ÉPIDÉMIOLOGIE ET BIOSTATISTIQUES

Il est important de comprendre que le taux brut de mortalité est le résultat de l'effet de deux facteurs :

- La probabilité des décès à chaque âge (ce facteur est mesuré précisément par les taux de mortalité spécifiques pour l'âge qui seront expliqués plus loin) et
- la composition selon l'âge de la population étudiée.

Comme le taux brut de mortalité est une mesure composite reflétant l'effet de deux facteurs, les taux de mortalité spécifiques et les caractéristiques d'âge de la population, il est nécessaire de bien isoler l'effet respectif de ces facteurs sur les taux de mortalité si l'on veut établir des comparaisons entre différentes populations.

Mortalité et âge

L'âge est l'élément le plus important dans la distribution des maladies. Avant de comparer les phénomènes liés à la maladie dans deux populations, il faut prendre en considération les différences dans leur composition respective (âge, sexe). Par exemple, en 1973, les taux bruts de mortalité étaient de 10,6 p. 1 000 habitants dans le Maine et de 4,4 p. 1 000 habitants en Alaska. Selon ces chiffres, le taux du Maine est 141 p. 100 plus élevé que celui de l'Alaska; cette différence est vraisemblablement due au fait que le Maine a une population plus vieille que celle de l'Alaska, qui est exceptionnellement jeune.

TAUX DE MORTALITÉ SPÉCIFIQUES

Taux de mortalité spécifique selon l'âge

En raison de l'influence déterminante de l'âge sur la mortalité, il faut calculer des taux de mortalité pour chaque groupe d'âge et utiliser ces taux spécifiques dans les comparaisons. Le tableau 7 présente le taux brut de mortalité et les taux de mortalité spécifiques selon l'âge dans la ville de Baltimore. La situation est paradoxale. Les Blancs de Baltimore ont un taux brut de mortalité plus élevé que les Noirs : 15,2 et 9,8 respectivement. Pourtant, les Noirs affichent des taux de mortalité spécifiques plus élevés dans chacun des groupes d'âge.

L'explication de cette apparence contradiction est la distribution des tranches d'âge. La population blanche de Baltimore comprend une plus grande proportion de personnes âgées que la population noire.

Tableau 7 : Taux de mortalité pour 1 000 habitants, selon l'âge et la race.
 Ville de Baltimore, 1972.

| | Tous âges confondus | Moins de 1 an | 1-4 | 5-17 | 18-44 | 45-65 | 65 et plus |
|--------|---------------------------|---------------------|-----|------|-------|-------|------------------|
| Blancs | 15,2 | 13,5 | 0,6 | 0,4 | 1,5 | 10,7 | 59,7 |
| Noirs | 9,8 | 22,6 | 1,0 | 0,5 | 3,6 | 18,8 | 61,1 |

Source : statistiques de la ville de Baltimore.

Taux de mortalité standardisée pour l'âge

Lorsqu'il y a des différences dans la composition selon l'âge entre les groupes que l'on veut comparer, il faut avoir recours à des taux standardisés pour l'âge. Afin de bien comprendre ce que veut dire un taux de mortalité standardisé pour l'âge, il faut d'abord comprendre qu'un taux brut de mortalité représente la moyenne pondérée des taux de mortalité spécifique de chacun des groupes d'âge d'une population.

Chaque élément de cette somme prend donc la forme suivante :

$$\text{Proportion de la population dans un groupe d'âge} \times \text{Taux de mortalité spécifique de ce groupe d'âge}$$

Lorsque l'on veut standardiser un taux brut de mortalité pour l'âge, on remplace le premier facteur de chacun des produits par la proportion correspondante observée dans une population dite standard (souvent, on prend la population totale d'une année récente du pays étudié).

L'exemple suivant éclaire cette démarche :

La communauté A a une population composée de 50 p. 100 d'individus jeunes et de 50 p. 100 d'individus plus âgés. Dans la communauté B, les deux tiers de la population sont constitués par des individus plus jeunes et les individus plus âgés comptent pour le tiers de la population. Les taux spécifiques de mortalité selon l'âge dans les deux communautés sont :

Taux spécifique de mortalité selon l'âge pour 1 000 habitants

| Communauté | Jeunes | Personnes âgées |
|------------|--------|-----------------|
| A | 4 | 16 |
| B | 5 | 20 |

A partir de l'information fournie, on peut calculer les taux bruts de mortalité de la façon suivante :

Le taux brut de mortalité pour A : $(1/2)(4) + (1/2)(16) = 10$ p. 1 000

Le taux brut de mortalité pour B : $(2/3)(5) + (1/3)(20) = 10$ p. 1 000

Noter que même si le risque de mourir est plus faible pour A dans les deux groupes, les taux bruts de mortalité sont identiques. Cela parce que la communauté A a une population plus vieille que la communauté B.

Ajustons maintenant les taux de mortalité pour l'âge en choisissant arbitrairement une population standard dont la composition selon l'âge est un tiers d'individus jeunes et deux tiers de personnes âgées. La démarche est la suivante :

Taux de mortalité standardisé pour l'âge dans la communauté A : $(1/3)(4) + (2/3)(16) = 12$ p. 1 000

Taux de mortalité standardisé pour l'âge dans la communauté B : $(1/3)(5) + (2/3)(20) = 15$ p. 1 000

Les taux standardisés pour l'âge reflètent uniquement le risque pour un membre de ces communautés de décéder et, ainsi, la comparaison n'est pas affectée par la composition selon l'âge des deux populations.

Taux de mortalité spécifique selon le sexe

Les hommes ont un taux de mortalité plus élevé que les femmes. En 1973, le taux de mortalité standardisé selon l'âge (pour 1 000) chez les hommes aux Etats-Unis étaient de 9,1, presque moitié moins chez les femmes avec 5,1. Comme ces taux sont standardisés pour l'âge, l'écart entre les hommes et les femmes ne peut être expliqué par des différences d'âge, il est donc vraiment attribuable à des différences entre les deux sexes. La surmortalité masculine prévaut aussi bien chez les Blancs que chez les Noirs. Chez les Blancs, le taux est de 8,7 pour les hommes contre 4,8 chez les femmes; chez les Noirs, il est de 12,1 pour les hommes et de 7,4 pour les femmes. La surmortalité masculine s'explique par une mortalité supérieure des hommes par rapport aux femmes pour les causes majeures de décès : maladies cardio-vasculaires et maladies respiratoires, cancers et accidents.

Taux de mortalité spécifique selon la race

Les Noirs ont une mortalité supérieure à celle des Blancs, autant chez les hommes que chez les femmes. Cette surmortalité se retrouve pour les maladies cardio-vasculaires, particulièrement les maladies cérébrovasculaires

et l'hypertension. La surmortalité des Noirs est retrouvée également pour le cancer, les accidents et les homicides. Cette différence entre Noirs et Blancs persiste même lorsque les taux sont standardisés pour l'âge et le sexe.

Taux de mortalité spécifique selon la cause

Les taux de mortalité pour une maladie donnée, comme les maladies cardio-vasculaires, peuvent être établis soit pour une population entière, soit pour un groupe particulier selon l'âge, la race ou le sexe. Les taux de mortalité spécifiques sont alors calculés de la façon suivante :

$$\frac{\text{Nombre de décès attribuables à la maladie en question dans une population donnée pour une année choisie}}{\text{Effectif total de cette population au milieu de l'année}} \times 100\ 000$$

Le taux s'exprime donc par le nombre de décès annuels pour 100 000 habitants. Les maladies cardio-vasculaires se comportent de la même façon que plusieurs autres maladies dans le sens qu'elles sont caractérisées par une surmortalité masculine. Afin de représenter ces différences selon le sexe, on peut affiner davantage l'expression des taux de mortalité spécifique selon la cause et les présenter séparément pour chacun des deux sexes :

Maladies ischémiques du cœur, USA, 1973 — Taux de mortalité
 Hommes : 370/100 000.
 Femmes : 276/100 000.

En résumé, la standardisation des taux vise à contrôler l'effet de la composition (âge, sexe, race) des populations considérées. Cependant, il faut toujours chercher d'abord le taux brut de mortalité car lui seul représente des événements réels. La standardisation permet une comparaison des taux entre eux, mais ne révèle pas les événements contenus dans le taux brut.

Taux de létalité

$$\frac{\text{Nombre de décès attribuables à une maladie donnée durant une période définie}}{\text{Nombre de cas de cette maladie durant la même période}} \times 100$$

Cette mesure exprime la probabilité de décès parmi les cas diagnostiqués ou le potentiel létal d'une maladie. L'utilisation de cette mesure est particulièrement intéressante dans le cas des maladies infectieuses. Pour les maladies chroniques (même lorsqu'elles sont de nature infectieuse comme la

tuberculose), le taux de létalité est d'un intérêt limité, parce que l'évolution de la maladie est généralement longue et variable. Le taux de létalité, pour une même maladie, peut varier d'une épidémie à l'autre, si l'équilibre entre l'agent, l'hôte et l'environnement est modifié. Par exemple, la virulence d'un micro-organisme peut changer (c'est le cas du virus de la grippe qui subit des mutations); la résistance de l'hôte peut aussi augmenter ou diminuer. Il est bien évident qu'une épidémie de choléra au Bangladesh risque d'avoir un taux de létalité plus élevé qu'aux Etats-Unis.

Le taux de mortalité proportionnel (TMP)

Cette mesure sert à représenter la proportion de la mortalité totale qui peut être attribuée à une cause spécifique.

La définition du TMP est la suivante :

$$\frac{\text{Nombre de décès attribuables à une maladie donnée durant l'année}}{\text{Nombre total de décès dans la population durant la même année}} \times 100$$

Ce taux sert à mesurer le pourcentage de décès dus à une cause donnée, par exemple, pour un certain groupe caractérisé selon l'âge et le sexe, par rapport à un autre groupe du même sexe mais d'âges différents. Ainsi, on peut comparer les hommes de race blanche du groupe d'âge 20-24, qui ont un taux proportionnel de mortalité pour les accidents de véhicules à moteur de 37 p. 100 et le TMP brut pour les maladies ischémiques du cœur de 2 p. 100, aux hommes de race blanche du groupe d'âge 50-54 ans qui ont un taux de mortalité proportionnel pour les accidents de véhicules à moteur de 2,4 p. 100 et un TMP pour les maladies ischémiques du cœur de 40 p. 100. Le TMP sert à illustrer l'importance de la mortalité due à une cause spécifique par rapport à la mortalité générale. Ainsi, aux Etats-Unis en 1973, la mortalité proportionnelle pour les maladies du cœur était de 38,4 p. 100. Ce chiffre signifie que 38,4 p. 100 de tous les décès, indépendamment de l'âge, du sexe ou de la race sont attribuables aux maladies du cœur.

De tels résultats, évidemment, classent les maladies du cœur au premier rang des causes de décès avec un TMP plus de deux fois supérieur à celui du cancer qui vient en seconde place, avec un TMP de 17,8 p. 100. Noter cependant que ces statistiques n'indiquent pas les chiffres réels de mortalité.

Exercices

1. 1 921 990 décès ont été enregistrés aux Etats-Unis en 1969. Quelles données supplémentaires faut-il pour calculer le taux brut de mortalité ?
2. En 1970, le taux brut de mortalité en Guyana (ancienne Guyane britannique, pays d'Amérique du Sud) était de 6,8 p. 1 000, alors qu'aux Etats-Unis il était de 9,4 p. 1 000.
 - a) Pourrait-on expliquer le taux de mortalité brut plus faible de la Guyana par le fait que les Etats-Unis ont une population plus nombreuse ? Expliquer la réponse.
 - b) Quelle est l'explication la plus probable pour le faible taux de mortalité de la Guyana ?
3. Voici les taux bruts et les taux standardisés pour l'âge (pour 100 000 habitants) dus aux « maladies artériosclérotiques et dégénératives du cœur » pour deux pays, en 1967 : le Chili et les Etats-Unis :

| | Taux brut | Taux standardisés selon l'âge |
|----------------------|-----------|-------------------------------|
| Chili | 67,4 | 58,2 |
| Etats-Unis | 316,3 | 131,4 |
| Rapport U.S.A./Chili | 4,7 | 2,3 |

Lequel des deux taux faut-il utiliser pour comparer la mortalité due aux maladies du cœur dans les deux pays ? Pourquoi ? Pourquoi les rapports Etats-Unis/Chili diffèrent-ils pour le taux brut et le taux standardisé selon l'âge.

4. La population d'une ville se compose de 100 000 personnes (45 000 hommes et 55 000 femmes). 1 000 personnes décèdent chaque année (600 hommes et 400 femmes). Il y a 50 cas de cancer du poumon par année (40 hommes et 10 femmes) parmi lesquels 45 meurent (36 hommes et 9 femmes).

Calculer :

- a) le taux brut de mortalité;
- b) le taux spécifique de mortalité selon le sexe;
- c) le taux spécifique de mortalité pour le cancer du poumon;
- d) le taux de létalité pour le cancer du poumon;
- e) le taux de mortalité proportionnel pour le cancer du poumon.

Réponses aux exercices *

1. Il manque le chiffre de la population totale américaine en 1969, estimé à 202 314 736.
On obtient un taux brut de mortalité de $1\ 921\ 990/202\ 314\ 736$ ou 9,5 p. 1 000.
2. a) Le fait que la population des Etats-Unis soit plus importante que celle de la Guyana ne peut expliquer la différence observée dans les taux, parce que le taux de mortalité se rapporte au nombre de décès pour 1 000 habitants dans les deux pays.
b) Les taux spécifiques selon l'âge sont plus élevés en Guyana mais sa population est plus jeune. Les taux spécifiques plus élevés dans les groupes d'âge les plus jeunes — situation généralement rencontrée dans les pays en voie de développement — correspondent à une population jeune puisque peu d'individus atteignent le grand âge. Cela contribue donc à un défaut relatif de personnes âgées. De façon paradoxale, le taux de mortalité dans les pays en voie de développement est faible, en dépit des taux spécifiques de mortalité selon l'âge élevés, parce qu'il y a une faible proportion de personnes âgées.
3. Les taux standardisés selon l'âge sont préférables. Les taux bruts de mortalité reflètent non seulement les taux de mortalité spécifique selon l'âge mais également la composition de la population. Le Chili, comme la Guyana, a une population plus jeune que les Etats-Unis. Pour comparer le risque de mortalité dû aux maladies cardiaques dans les deux pays, il faut donc utiliser des taux standardisés selon l'âge. Lorsque les différences dues à la composition selon l'âge sont contrôlées par la standardisation, le taux de mortalité dû aux maladies cardiaques aux Etats-Unis n'est que 2,3 fois celui du Chili au lieu de 4,7.
4. a) $1\ 000/100\ 000 = 10$ p. 1 000;
b) $600/45\ 000 = 13,3$ p. 1 000 (hommes);
 $400/55\ 000 = 7,3$ p. 1 000 (femmes);
c) $45/100\ 000 = 0,45$ p. 1 000;
d) $45/50 = 90$ p. 100;
e) $45/1\ 000 = 4,5$ p. 100.

* Pour l'ensemble de l'ouvrage, les réponses aux exercices reflètent l'opinion des auteurs mais peuvent faire l'objet de discussions (N.d.T.).

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : *Epidémiologie. Principes, techniques et applications* (sections 3.2 et 6.1.4), Ste Hyacinthe et Paris, Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : *Epidemiology of the Health Sciences*, chap. 2 et appendice, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : *Epidemiology. An introductory Text*, chap. 7, 8 et 9, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. Fox J.P., Hall C.E. et Elveback L.R. : *Epidemiology : man and disease*, chap. 7, The MacMillan Company, New York, 1970.
5. MacMahon B. et Pugh T.F. : *Epidemiology principles and Methods*, chap. 5 et 6, Little, Brown & Co. Inc., Boston, 1970.
6. Lilienfeld A.M. : *Epidemiology : foundations and applications*, chap. 4, 5 et 6, Oxford University Press, New York, 1976.
7. Rumeau-Rouquette C., Breart G. et Padieu R. : *Méthodes en épidémiologie*, chap. 18, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1981.

CHAPITRE 3

Incidence et prévalence

OBJECTIFS

6. — Définir l'incidence et la prévalence;
- Expliquer la relation entre ces deux notions;
- Enumérer les facteurs susceptibles d'influencer leur mesure;
- Définir leur usage respectif.

L'incidence et la prévalence sont les deux mesures principales de la distribution d'une maladie.

Le taux d'incidence sert à mesurer l'apparition d'une maladie chez des individus sains durant une période de temps donnée. L'incidence représente donc le nombre de nouveaux cas d'une maladie qui surviennent dans une population pendant une période donnée. Le taux de prévalence représente le nombre de personnes atteintes d'une maladie dans une population, à un moment donné. La définition de ces taux est la suivante :

$$\text{Taux d'incidence} = \frac{\text{nombre de nouveaux cas d'une maladie}}{\text{durant une période donnée}} \\ \text{population soumise au risque}$$

$$\text{Taux de prévalence} = \frac{\text{nombre de cas d'une maladie à un moment donné}}{\text{population totale}}$$

L'incidence mesure l'apparition d'une maladie alors que la prévalence mesure la présence de la maladie.

L'incidence se rapporte aux NOUVEAUX cas.

La prévalence se rapporte à TOUS les cas.

L'incidence ne reflète que le rythme d'apparition de la maladie. Le changement dans l'incidence d'une maladie signifie une modification dans l'équilibre des facteurs étiologiques, des fluctuations naturelles ou de l'efficacité de l'application d'un programme de prévention. L'incidence est une mesure importante pour le chercheur intéressé à l'étiologie d'une maladie.

La prévalence dépend de deux facteurs, l'incidence et la durée de la maladie. Ainsi, un changement dans la prévalence d'une maladie peut refléter des modifications de son incidence ou de sa durée ou des deux à la fois. Par exemple, si un nouveau traitement plus efficace prévient les décès, sans produire une guérison complète, la prévalence d'une maladie peut augmenter, paradoxalement.

La diminution de la prévalence peut être le résultat non seulement d'une diminution de l'incidence mais également du raccourcissement de la durée de la maladie, à cause d'une guérison plus rapide ou d'un décès prématuré. Si la durée de la maladie est suffisamment réduite, la prévalence peut diminuer malgré une augmentation concomitante de l'incidence. La figure 5 illustre comment la prévalence (tous les cas) est augmentée par l'incidence (nouveaux cas) et réduite par la guérison et la mort.

La prévalence est le produit de l'incidence par la durée de la maladie. Cette relation se vérifie surtout pour une maladie chronique peu évolutive. Dans ce cas, l'incidence peut être déduite si la prévalence et la durée de la maladie sont connues.

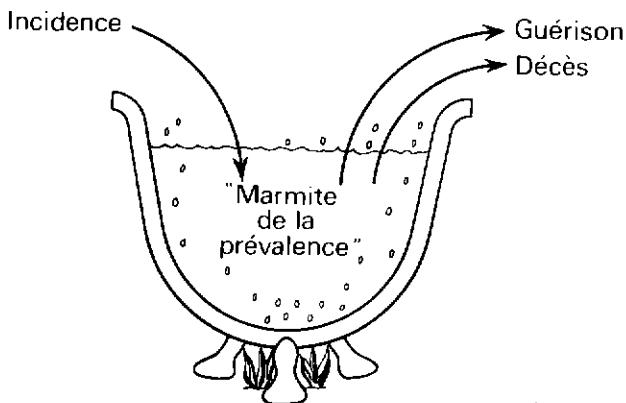


Figure 5 : La relation entre incidence et prévalence.

La prévalence est utilisée par les planificateurs de la santé parce qu'elle exprime le besoin en traitements, en lits d'hôpitaux, etc. Elle sert à la planification des besoins en ressources physiques et humaines dans le domaine de la santé. La prévalence peut être obtenue par une seule enquête. L'incidence, au contraire, est beaucoup plus difficile à obtenir. Une population

définie, au départ exempte de la maladie en question, est étudiée pendant une période de temps donnée afin de déterminer le taux d'apparition des nouveaux cas. L'incidence sert à établir la probabilité ou le risque associé à une maladie. Les taux d'incidence d'une maladie sont comparés dans des populations qui ont des expositions différentes aux facteurs de risque ou des caractéristiques différentes et ce dans le but de déterminer l'influence de ces facteurs sur l'apparition de la maladie. On peut ainsi connaître le risque relatif (voir chap. 4).

Exercices

1. A la figure 6, chaque trait noir épais représente un épisode de mononucléose infectieuse. Chaque ligne représente une personne, de sorte que la population considérée est de 20 personnes. Calculer pour la mononucléose, en 1971 :
 - a) l'incidence;
 - b) la prévalence;
 A supposer qu'une enquête soit menée en juillet 1971, quelle serait la prévalence de la maladie ?
2. A partir des données du tableau 8, calculer la durée moyenne en années des cinq maladies chroniques du système nerveux représentées.
3. Supposons que la prévalence de la maladie coronarienne diminue après l'âge de 70 ans, alors que son incidence continue à augmenter avec l'âge. Quelle est l'explication la plus probable à la différence entre ces taux ?

Tableau 8 : Prévalence et incidence de certaines maladies neurologiques à Rochester, Minnesota.

| | Taux pour 100 000 habitants | |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|
| | Prévalence | Incidence |
| Epilepsie | 376 | 30,8 |
| Sclérose en plaques | 55 | 5,0 |
| Maladie de Parkinson | 157 | 20,0 |
| Maladie du neurone moteur | 7 | 1,7 |
| Tumeurs du système nerveux central | 69 | 17,3 |

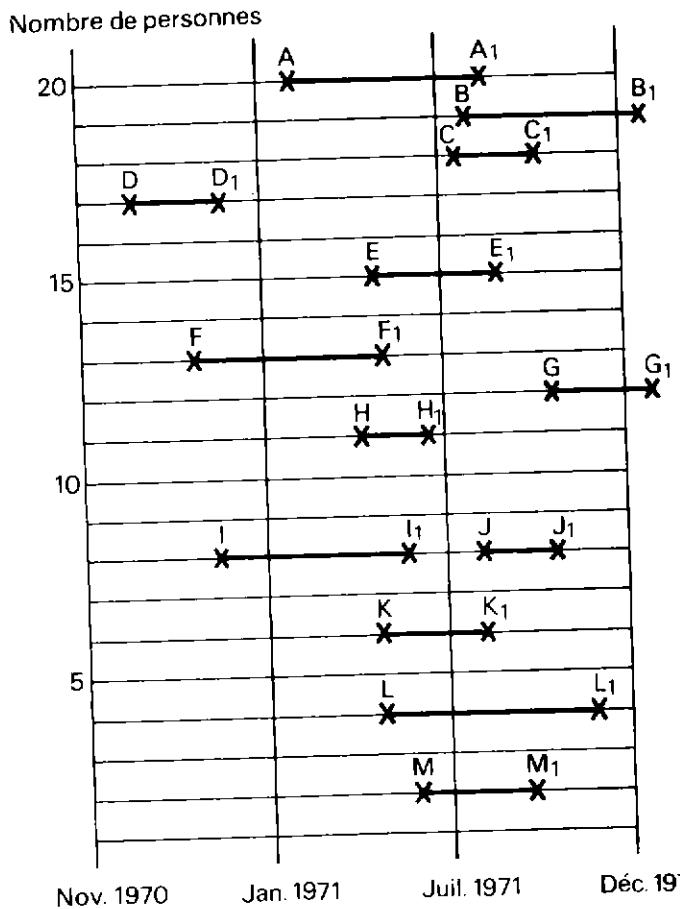


Figure 6 : Épisodes de mononucléose infectieuse dans un groupe de 20 personnes.

Réponses aux exercices

1. a) 10/20 ou 50 p. 100 (l'épisode J-J, est imputé à l'année 1971 bien qu'il semble être un cas de réinfection).
- b) On dénombre 10 nouveaux cas et 1 cas ancien, 11 cas au total sur une population de 20 personnes. La prévalence pour 1971 est donc de $11/20 = 55$ p. 100.
La prévalence en juillet 1971 : 5 cas/20 = 25 p. 100.
Dans ce cas, il s'agit de la prévalence dite instantanée, c'est-à-dire le nombre de cas au 1^{er} juillet, alors qu'en B il s'agit de la prévalence pour une certaine période (l'année 1971).
2. Epilepsie : 12,2; sclérose en plaques : 11; Parkinson : 7,8; maladie du neurone moteur : 4,1; tumeur du système nerveux central : 4,0.
3. Les patients âgés de plus de 70 ans atteints de maladie coronarienne ont une durée de survie plus courte que les patients moins âgés.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : Epidémiologie. Principes, techniques et applications (section 3.1.2), Ste Hyacinthe et Paris, Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : Epidemiology of the Health Sciences. Chap. 2 et appendice, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory text. Chap. 7, 8 et 9, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. Fox J.P., Hall C.E. et Elveback L.R. : Epidemiology : Man and Disease, chap. 7, The MacMillan Company, New York, 1970.
5. MacMahon B. et Pugh T.F. : Epidemiology Principles and Methods, chap. 5 et 6, Little, Brown & Co. Inc., Boston, 1970.
6. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : Foundations and applications. Chap. 4, 5 et 6, Oxford University Press, New York, 1976.

CHAPITRE 4

La mesure du risque

OBJECTIFS

7. Définir le risque absolu, le risque relatif et le risque attribuable et expliciter l'usage de ces notions.

Risque relatif et risque attribuable

Le risque relatif et le risque attribuable sont deux mesures de l'association qui existe entre un facteur auquel sont exposés les individus et le risque d'un certain événement.

$$\text{Risque relatif} = \frac{\text{taux d'incidence chez les exposés}}{\text{taux d'incidence chez les non-exposés}}$$

$$\text{Risque attribuable} = \text{taux d'incidence chez les exposés} - \text{taux d'incidence chez les non-exposés}$$

Le risque attribuable est parfois exprimé par le pourcentage du risque attribuable au facteur étudié. On appelle cette mesure la fraction attribuable du risque.

$$\frac{\text{Taux d'incidence chez les exposés} - \text{taux d'incidence chez les non-exposés}}{\text{taux d'incidence chez les exposés}} \times 100$$

Le risque absolu est synonyme d'incidence et exprime donc le taux d'apparition de la maladie. C'est à partir de ce taux que l'on peut calculer le risque relatif et le risque attribuable. Il est utile pour le clinicien de connaître le risque relatif qui est l'expression du risque encouru par un groupe exposé à un facteur donné (par exemple le fait d'être un homme, d'être hypertendu, fumeur, etc.), par rapport au risque encouru par un groupe témoin qui n'est pas exposé à un tel facteur (par exemple, femme, normotendu, non fumeur,

etc.). Le risque relatif est le rapport entre l'incidence chez les sujets exposés à ce facteur et l'incidence chez les individus qui ne sont pas exposés à ce facteur. Cette mesure n'est donc pas en soi un taux mais simplement un rapport (ratio). Elle n'exprime pas l'incidence d'une maladie mais elle indique au clinicien dans quelle mesure le risque pour son patient, par exemple un fumeur, est augmenté comparativement à un non-fumeur. Son patient peut se trouver dans une catégorie d'individus à risque élevé pour une maladie (par exemple le fait de fumer pour le cancer du poumon ou la maladie coronarienne) et, dans ce cas, certains examens peuvent être indiqués pour déceler précocement une maladie asymptomatique. Le risque relatif indique le bénéfice que pourrait retirer le patient si le facteur en question était éliminé. En d'autres termes, le risque relatif permet d'apprecier la diminution du risque auquel on pourrait s'attendre en compensation du sacrifice qu'implique un changement de comportement (arrêter de fumer). Cependant le risque relatif n'exprime pas la probabilité pour un individu exposé au facteur de risque en question, de développer la maladie. Ainsi, à supposer que le risque relatif associé à la présence du facteur soit 10, ce chiffre signifie simplement que la probabilité de contracter la maladie est 10 fois plus élevée que si le facteur était absent. L'individu exposé au facteur peut courir un risque très faible si la maladie est rare. Par exemple, on a démontré que les femmes qui ont pris une contraception orale pendant une longue période ont un risque relatif élevé pour l'adénome du foie. Cependant, l'incidence de cette maladie est tellement faible que l'augmentation du risque chez ces femmes est négligeable comparativement au bénéfice gagné. Il faut garder ce point en mémoire surtout lorsque le risque relatif est déterminé par une étude rétrospective (chap. 2). En effet, dans ce type d'étude, on ne peut obtenir des taux d'incidence pour les exposés et les non-exposés; par conséquent, l'estimation du risque relatif chez les exposés dans ce cas est simplement un multiple d'un taux d'incidence inconnu chez les non-exposés.

Le risque relatif mesure également la force de la relation entre un facteur et l'événement qui en résulte *.

Le risque attribuable mesure la « quantité de risque absolu » (à relier à la notion d'incidence) qui peut être attribuée à un facteur en particulier (habitude de fumer). On le calcule en soustrayant du taux d'incidence chez les individus exposés, le taux d'incidence chez les non-exposés. Dans le cas des fumeurs, par exemple, la différence entre ces deux taux constitue le risque attribuable (ou dû) à la cigarette.

Ce taux est généralement important pour les organismes de santé publique car il reflète le bénéfice éventuel auquel on peut s'attendre en réduisant l'exposition à un facteur de risque dans la population.

* Ainsi, un risque relatif important constitue un argument en faveur d'une causalité, notion utile dans la recherche étiologique (chap. 14).

IMPLICATIONS CLINIQUES

Même si le risque relatif pour un facteur à l'égard d'une maladie est élevé, l'impact sur la population peut être négligeable si la maladie est rare. Ainsi, les patients atteints de polyposé familiale ont un risque relatif (RR) très élevé de cancer du côlon (RR = 20). En d'autres termes, la probabilité chez eux qu'un cancer du côlon se développe est 20 fois plus grande que chez les individus sans polyposé familiale, mais l'incidence du cancer du côlon chez les individus atteints de polyposé familiale n'est pas élevée parce que cette dernière maladie est rare. Bref, pour qu'un facteur de risque ait un certain impact dans la population, il faut que le risque relatif soit élevé et que la maladie soit fréquente dans la population.

L'estimation d'un risque est une notion probabiliste. A cet égard, il faut se rappeler :

1. que la maladie ne se développe pas nécessairement chez un individu exposé à un facteur, mais que seule la probabilité de contracter la maladie est plus grande chez cet individu;
2. que ceux qui n'ont pas été exposés au risque peuvent néanmoins contracter la maladie.

Exercices

Taux de mortalité dû au cancer
du poumon par 1 000 personnes
de 35 ans et plus, par année

| | |
|-------------|------|
| Non-fumeurs | 0,07 |
| Fumeurs | 0,96 |

1. *A partir de ces données, calculer :*
 - a) *le risque relatif des fumeurs par rapport aux non-fumeurs;*
 - b) *le risque attribuable des fumeurs par rapport aux non-fumeurs.*
2. *Explicitez vos réponses.*
3. *Quelle est l'utilité du risque relatif :*
 - a) *pour le clinicien ?*
 - b) *pour le chercheur ?*
4. *Quelle est l'utilité du risque attribuable :*
 - a) *pour le médecin responsable d'un programme de prévention ?*
 - b) *pour le planificateur ?*
5. a) *Que représente le risque absolu ?*
b) *Quand l'utilise-t-on ?*
6. *Les hommes de 35 ans, gros fumeurs, ont un risque relatif pour le cancer du poumon de 14. Calculer la probabilité annuelle chez un homme de 35 ans, gros fumeur, de développer un cancer du poumon.*

Réponses aux exercices

1. a) $0,96/0,07 = 13,7$;
b) $0,96 - 0,07 = 0,89$.
 2. a) Les fumeurs de cigarettes de 35 ans et plus ont un risque 13,7 fois plus élevé de mourir du cancer du poumon que les non-fumeurs.
b) Du chiffre total de 0,96 correspondant au taux de mortalité par cancer du poumon chez les fumeurs, 0,89 est attribuable à la cigarette; la fraction attribuable du risque du cancer du poumon due à la cigarette est :
- $$\frac{0,89}{0,96} \times 100 = 93 \text{ p. } 100.$$
3. a) Le risque relatif indique aux cliniciens le risque que court son patient s'il est exposé à un certain facteur (par exemple hypertension ou cholestérolémie élevée) comparativement à un patient qui n'est pas exposé à un tel facteur. Le clinicien peut, de cette façon, identifier les individus à risque élevé pour une affection. Par contre, il ne peut pas en apprécier le risque absolu.
b) Le risque relatif mesure la force d'une association. En conséquence, un risque relatif élevé suggère une association causale, voire la causalité elle-même.
 4. a) Le risque attribuable mesure l'impact que l'élimination d'un certain facteur pourrait avoir sur l'incidence d'une maladie. Ainsi, des programmes de prévention peuvent être justifiés sur la base d'un risque attribuable élevé.
b) L'identification du risque attribuable pour différents facteurs d'exposition liés à certaines maladies peut aider à établir une planification rationnelle pour les services de santé (établissement de priorités en particulier).
 5. a) Il représente l'incidence;
b) Il peut être utilisé au même titre que la notion d'incidence.
 6. Au moyen du seul risque relatif, il est impossible de calculer un tel taux. Si on savait, par contre, que le risque absolu (l'incidence) du cancer du poumon pour les hommes de 35 ans, non-fumeurs, est $0,1/1\,000$ alors l'incidence pour les gros fumeurs serait $0,1 \times 14$ ou $1,4/1\,000$.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : Epidémiologie. Principes, techniques, applications (sections 7.2 et 7.4), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : Epidemiology of the Health Sciences, chap. 8 et 9, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory Text, p. 316-337, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. MacMahon B. et Rugh T.F. : Epidemiology Principles and Methods, p. 232-277, Little, Brown et Co. Inc., Boston, 1970.
5. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : foundations and applications, p. 179-201, Oxford University Press, New York, 1976.
6. Rumeau-Rouquette C., Breart G. et Padieu R. : Méthodes en épidémiologie, chap. 25, Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 1981.

Auto-évaluation 1

OBJECTIFS 1 À 7

Choisir la meilleure réponse; un seul choix possible.

Des cas de gastrite apparaissent sur un bateau de croisière. Les données suivantes sont recueillies peu après le début de l'épidémie, par un questionnaire individuel.

| Aliment | Nombre de personnes ayant consommé l'aliment | | Nombre de personnes n'ayant pas consommé l'aliment | |
|----------------------|--|---------------|--|---------------|
| | Malades | Bien portants | Malades | Bien portants |
| Hareng | 200 | 800 | 100 | 900 |
| Poulet | 650 | 350 | 100 | 900 |
| Soufflé aux épinards | 200 | 800 | 500 | 500 |
| Moules | 300 | 700 | 400 | 600 |
| Mousse au chocolat | 600 | 400 | 450 | 550 |

Utiliser ces données pour répondre aux questions 1 et 2.

1. Quel aliment est la source probable de l'infection ?

- a) le hareng;
- b) le poulet;
- c) le soufflé aux épinards;
- d) les moules;
- e) la mousse au chocolat.

2. Quel est le risque relatif de contracter une gastrite pour ceux qui ont mangé du hareng ?
- a) 0,5;
 - b) 2,0;
 - c) 2,3;
 - d) 8,0;
 - e) le risque relatif ne peut être calculé à partir des données obtenues.
3. Les statistiques recueillies par le service de police des autoroutes en Californie montrent qu'il y a eu plus d'accidents pour les voitures bleues que pour les voitures de toute autre couleur. Conclure, à partir de ces données, qu'un individu conduisant une voiture bleue court un risque plus élevé d'accident que lorsqu'il conduit une voiture de toute autre couleur est :
- a) juste;
 - b) faux parce que la comparaison ne repose pas sur des taux;
 - c) faux parce qu'aucun groupe contrôle ou de comparaison n'a été utilisé;
 - d) faux parce qu'aucun test statistique de signification n'a été fait;
 - e) faux parce que la prévalence est utilisée au lieu de l'incidence.
4. Dans une étude de 500 cas d'une maladie et de 500 témoins, le facteur étiologique suspect est retrouvé chez 400 des cas et 100 des témoins. Le facteur est :
- a) 80 p. 100;
 - b) 40 p. 100;
 - c) 16 p. 100;
 - d) 20 p. 100;
 - e) le risque absolu ne peut être calculé à partir de ces données.
5. En 1945, 1 000 femmes qui travaillaient dans une manufacture de montres ont été répertoriées. Leur travail consistait à poser une peinture à base de radium sur le cadran des montres. L'incidence du cancer des os chez ces femmes jusqu'en 1975 a été comparée à celle de 1 000 femmes qui travaillaient comme téléphoniste en 1945. Entre 1945 et 1975, 20 travailleuses de la manufacture de montres ont fait un cancer des os contre 4 chez les opératrices du téléphone. Le risque relatif de cancer des os pour les travailleuses à la manufacture de montres est :
- a) 2;
 - b) 4;
 - c) 5;
 - d) 8;
 - e) On ne peut calculer le risque relatif à partir des données.

6. La meilleure définition d'une épidémie est :
- a) Une maladie dont le taux d'incidence est faible mais qui est constamment présente dans une communauté ou dans une région.
 - b) Un taux d'attaque supérieur à 10 p. 1 000 habitants.
 - c) L'apparition de maladies de même nature dont la fréquence est nettement supérieure au chiffre attendu pour cette population, à ce moment-là.
 - d) Des maladies du système respiratoire qui surviennent de façon saisonnière.
 - e) La fréquence annuelle des cas pour 100 000 habitants.
7. Lorsque l'introduction d'un nouveau traitement pour une maladie empêche d'en mourir sans la guérir complètement, la situation suivante se produit :
- a) la prévalence de la maladie diminue;
 - b) l'incidence de la maladie augmente;
 - c) la prévalence de la maladie augmente;
 - d) l'incidence de la maladie diminue;
 - e) l'incidence et la prévalence de la maladie diminuent.

Régionville est une communauté de 100 000 personnes. En 1960, on a enregistré 1 000 décès, toutes causes réunies. Tous les cas de tuberculose durant cette année ont été recherchés, au total 300 cas dont 200 hommes et 100 femmes. Pendant la même année, 60 décès dus à la tuberculose ont été rapportés dont 50 hommes.

Les questions 8 à 12 portent sur ces données.

8. Le taux de mortalité brut à Régionville est de :
- a) 300 p. 100 000;
 - b) 60 p. 1 000;
 - c) 10 p. 1 000;
 - d) 100 p. 1 000;
 - e) ne peut pas être calculé à partir de ces données.
9. La mortalité proportionnelle due à la tuberculose est de :
- a) 20 p. 100;
 - b) 30 p. 100;
 - c) 6 p. 100;
 - d) 3 p. 100;
 - e) ne peut pas être calculé à partir des données fournies.
10. Le taux de létalité pour la tuberculose est de :
- a) 6 p. 100;
 - b) 20 p. 100;
 - c) 2 p. 100;
 - d) égal pour les hommes et les femmes;
 - e) ne peut pas être calculé à partir des données fournies.

11. Le taux de mortalité spécifique pour la tuberculose est de :
- 60 p. 100 000;
 - 300 p. 100 000;
 - 200 p. 1 000;
 - 20 p. 100;
 - ne peut être calculé à partir des données fournies.
12. Le taux de mortalité spécifique selon le sexe pour la tuberculose chez les hommes est de :
- 0,5 p. 100;
 - 25 p. 100;
 - plus élevé chez les hommes que chez les femmes;
 - 50 p. 300;
 - ne peut être calculé à partir des données fournies.
13. Les communautés P et Q ont des taux de mortalité standardisés pour l'âge qui sont identiques. La communauté P a un taux de mortalité brut plus bas que la communauté Q. A partir de ces données, on peut conclure que :
- les deux communautés ont une distribution selon l'âge identique;
 - le diagnostic est plus précis dans la communauté P que dans la communauté Q;
 - P a une population plus vieille que Q;
 - le diagnostic est moins précis en Q qu'en P;
 - P a une population plus jeune que Q.
14. Dans trois séries de cas d'une maladie, la distribution selon le sexe est la suivante :

| Séries | Nombre de cas chez les hommes | Nombre de cas chez les femmes |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 200 | 100 |
| 2 | 250 | 50 |
| 3 | 450 | 150 |
| Total | 900 | 300 |

Le taux d'incidence de cette maladie selon le sexe est :

- 2 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes;
- 3 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes;
- 5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes;
- de 2 à 5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes;
- ne peut être calculé à partir des données fournies.

Dans une étude sur le cancer de la vessie et la cigarette à Boston, on obtient les données suivantes :

Taux de cancer de la vessie
pour 100 000 hommes

| | |
|-------------|------|
| Fumeurs | 48,0 |
| Non-fumeurs | 25,4 |

Les questions 15 et 16 portent sur ces données.

15. Le risque relatif de cancer de la vessie chez les fumeurs de sexe masculin comparativement aux non-fumeurs est de :

- a) 48,0;
- b) $48,0 - 25,4 = 22,6$;
- c) $48,0/25,4 = 1,89$;
- d) 48,0 - 25,4;
48,0

e) ne peut être calculé à partir des données fournies.

16. Le risque attribuable du cancer de la vessie à la cigarette chez les fumeurs de sexe masculin est de :

- a) $48,0/25,4 = 1,89$;
- b) $48,0 - 25,4 = 22,6$ p. 100 000;
- c) 48,0;
- d) $48,0/100\ 000 = 0,00048$;

e) ne peut être calculé à partir des données fournies.

Le tableau 9 donne le nombre total de personnes qui ont mangé deux aliments qui auraient pu contenir du streptocoque du groupe A. Le tableau 10 montre le nombre de personnes malades (d'une angine par exemple) parmi celles qui ont mangé les différentes combinaisons d'aliments.

Tableau 9 : Nombre total de personnes
qui ont mangé chaque combinaison d'aliments.

| | <i>Ont mangé du faisan</i> | <i>N'ont pas mangé du faisan</i> |
|---------------------------|------------------------------------|--|
| Ont mangé du caviar | 100 | 100 |
| N'ont pas mangé du caviar | 100 | 100 |

Tableau 10 : Nombre de personnes malades qui ont mangé chaque combinaison d'aliments.

| | <i>Ont mangé du faisan</i> | <i>N'ont pas mangé du faisan</i> |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <i>Ont mangé du caviar</i> | 50 | 20 |
| <i>N'ont pas mangé du caviar</i> | 50 | 25 |

Les questions 17 et 18 portent sur ces données.

17. Quel est le taux d'attaque de l'angine chez les personnes qui ont mangé du faisan et du caviar ?
- 50/50;
 - 50/70;
 - 50/75;
 - 50/100;
 - 50/200.
18. A partir des données fournies aux tableaux 9 et 10, quel aliment ou combinaison d'aliments est la source probable de l'infection ?
- le faisan seul;
 - le caviar seul;
 - ni le faisan ni le caviar;
 - le caviar et le faisan;
 - ne peut être calculé à partir des données.

Pour les questions 19 et 20, choisissez une des combinaisons suivantes :

- 1, 2 et 3 sont correctes;
- 1 et 3 sont correctes;
- 2 et 4 sont correctes;
- 4 seule est correcte;
- les 4 réponses sont correctes.

19. Un taux de prévalence peut être :

- Le nombre d'épisodes d'angine dont souffre un enfant de 3 ans pendant une année.
- Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate pour 100 000 hommes et par an.
- Le nombre de cas de diabète dans une école secondaire.
- Le nombre total des cas de sclérose en plaques pour 100 000 habitants par année.

20. 112 personnes tombent malades à la suite d'un pique-nique qui rassemblait 250 personnes dont 80 hommes et 170 femmes. Parmi les 112 malades, 76 sont des femmes et 36 des hommes.
1. Le taux d'attaque spécifique selon le sexe pour les hommes est de 0,32.
 2. Le taux d'attaque spécifique selon le sexe pour les hommes est de 0,45.
 3. Le taux d'attaque spécifique selon le sexe pour les femmes est de 0,68.
 4. Le taux d'attaque général est de 0,45.

à noter :

$$36/112 = 0,32$$

$$36/250 = 0,14$$

$$36/ 80 = 0,45$$

$$122/250 = 0,45$$

$$72/112 = 0,68$$

$$76/250 = 0,30$$

$$76/170 = 0,45$$

CHAPITRE 5

Variabilité biologique

OBJECTIFS

8. Expliquer l'usage des distributions de fréquences relatives et relatives cumulées pour un ensemble de données biologiques.
9. Définir une moyenne, un mode, une médiane et un percentile, et décrire comment chacun caractérise une distribution.
10. Différencier les caractéristiques d'une distribution dite « normale » ou « gaussienne », d'une distribution asymétrique.
11. Expliquer pourquoi la notion de « moyenne \pm 2 écarts types » est souvent utilisée pour exprimer « l'étendue normale » et quelles difficultés peuvent être rencontrées lors de son utilisation pratique.

La variabilité est inhérente à toutes les données d'observation. Les mesures biologiques sont particulièrement sensibles à cette variabilité : d'un individu à l'autre, lorsque plusieurs observations sont recueillies chez un même individu ou par différents observateurs, etc. Les techniques statistiques permettent d'appréhender les données biologiques en maîtrisant la variabilité.

Distributions de fréquences

Une distribution de fréquences, sous forme de tableau ou de graphique, permet de présenter les mesures recueillies de telle sorte qu'il soit possible visuellement de déterminer l'importance relative des valeurs de ces mesures. Le tableau 11 constitue un exemple de distribution de fréquences. Ce tableau est construit en regroupant les données suivant des classes bien définies (celles que présente la première colonne du tableau 11) et en additionnant le nombre d'observations, c'est-à-dire la fréquence, dans chacune de ces classes (deuxième colonne du tableau 11).

Dans ce tableau, les deux premières colonnes présentent donc la distribution de fréquences de l'acide urique sérique chez 267 donneurs de sang de sexe masculin. En divisant le nombre d'observations dans chaque classe par l'effectif total, on obtient ce que l'on appelle la fréquence relative (troisième colonne du tableau 11). Ces fréquences relatives sont exprimées en pourcentage. Notez que l'ensemble des fréquences relatives présente la distribution de fréquences sous une forme standardisée, donc comparable à tout autre ensemble de données similaires présentées sous forme de fréquences relatives mais d'effectifs différents.

**Tableau 11 : Distribution de fréquences
des taux d'acide urique sérique
chez 267 donneurs de sang du sexe masculin.**

| Acide urique (mg/100 ml) | Fréquences absolues | Fréquences relatives | Fréquences relatives cumulées |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 3,0-3,4 | 2 | 0,8 | 0,8 |
| 3,5-3,9 | 15 | 5,6 | 6,4 |
| 4,0-4,4 | 33 | 12,4 | 18,7 |
| 4,5-4,9 | 40 | 15,0 | 33,7 |
| 5,0-5,4 | 54 | 20,2 | 53,9 |
| 5,5-5,9 | 47 | 17,6 | 71,5 |
| 6,0-6,4 | 38 | 14,2 | 85,8 |
| 6,5-6,9 | 16 | 6,0 | 91,8 |
| 7,0-7,4 | 15 | 5,6 | 97,4 |
| 7,5-7,9 | 3 | 1,1 | 98,5 |
| 8,0-8,4 | 1 | 0,4 | 98,9 |
| 8,5-8,9 | 3 | 1,1 | 100,0 |

La quatrième colonne représente la distribution des fréquences relatives cumulées et permet de déterminer la proportion d'individus dont le taux sérique d'acide urique est situé en deçà ou au-delà d'une certaine limite. Par exemple, on peut constater ici qu'environ 92 p. 100 des individus ont un taux d'acide urique inférieur à 7 mg/100 ml.

La distribution des fréquences relatives est représentée à l'aide d'un graphique (fig. 7), appelé histogramme (ici, histogramme de fréquences relatives). Une courbe construite à partir de la distribution des fréquences relatives cumulées (fig. 8) est très utile lorsque l'on veut calculer les percentiles d'une distribution.

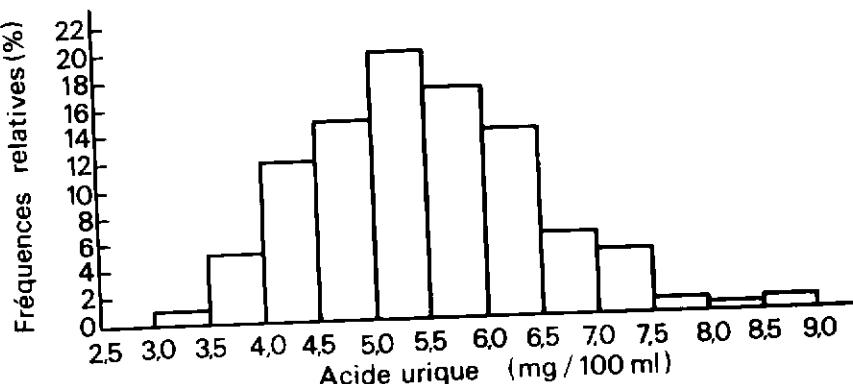


Figure 7 : Histogramme des données du tableau 11.

Un percentile est la valeur des mesures au-dessous de laquelle se situe une proportion (pourcentage) déterminée de l'ensemble des observations. Par exemple, de la figure 8, on déduit que 25 p. 100 des individus ont un taux d'acide urique inférieur à 4,7 mg/100 ml. Cette valeur de 4,7 mg/100 ml équivaut donc au 25^e percentile de cette distribution.

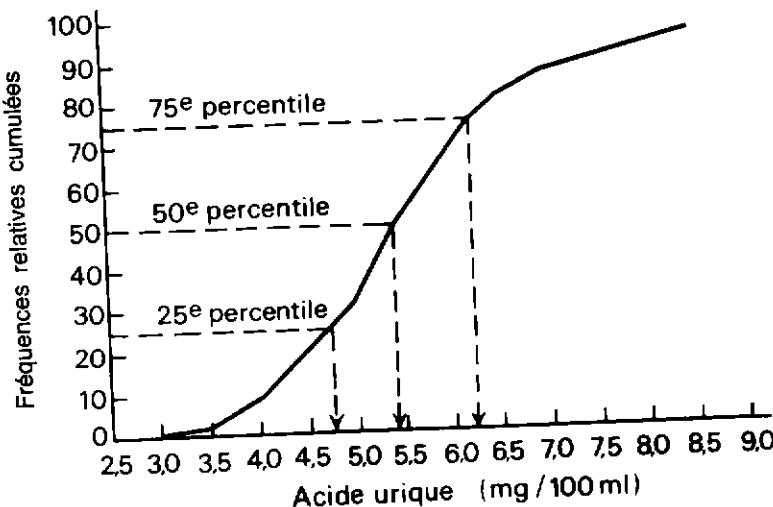


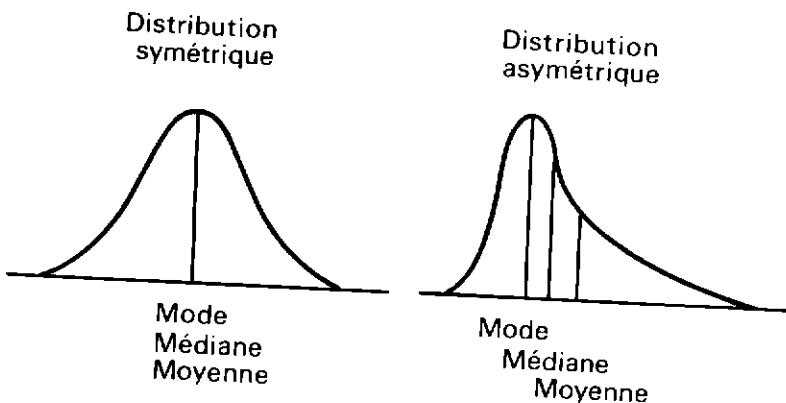
Figure 8 : Graphique de la distribution des fréquences relatives cumulées des données du tableau 11.

Indices de la tendance centrale (mode, médiane, moyenne)

Il est souvent utile d'avoir une mesure caractérisant dans sa totalité un ensemble de données. Cette mesure doit localiser le centre d'une distribution; trois mesures peuvent définir ce centre : le mode, la médiane et la moyenne.

- Mode : observation ou classe ayant la fréquence la plus élevée.
- Médiane : valeur des mesures au-dessous de laquelle se situe la moitié des observations (la médiane équivaut donc au 50^e percentile).
- Moyenne : sommes des valeurs observées/nombre d'observations.

Pour toute distribution symétrique, la moyenne, la médiane et le mode sont identiques. Par contre, dans une distribution asymétrique, ces mesures diffèrent, la médiane et surtout la moyenne étant déplacées vers les valeurs les plus élevées de la distribution*. L'exemple ci-dessous illustre ce phénomène :



Mesures de dispersion

En plus de la tendance centrale, il est fréquent de vouloir connaître l'étendue de la dispersion des observations dans une série, c'est-à-dire la différence entre les valeurs maximale et minimale observées. Cependant, l'écart type est le plus souvent utilisé à cause de ses propriétés mathématiques. L'écart type (ou déviation standard) représente la moyenne des écarts entre les observations

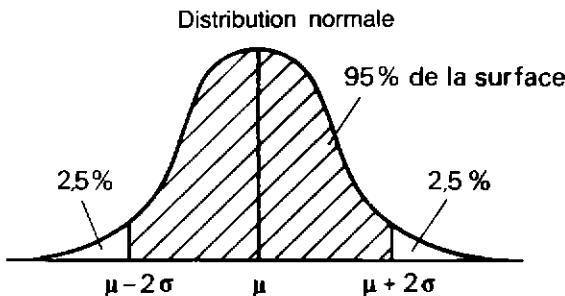
* Seule la moyenne dite « arithmétique » est ici prise en compte. La moyenne dite « géométrique » est utile lorsqu'il s'agit de distributions asymétriques (voir lectures complémentaires).

et la moyenne de la distribution. Son utilisation dans l'interprétation d'un ensemble de données repose surtout sur le fait qu'il constitue un paramètre de la distribution dite normale.

La courbe d'une distribution normale

La distribution normale (souvent appelée gaussienne ou loi de Laplace-Gauss) n'est qu'un modèle de distribution théorique, mais qui a l'avantage de bien représenter les distributions de fréquences d'un grand nombre de phénomènes naturels.

L'utilisation de ce modèle théorique ne nécessite que la connaissance de la moyenne et de l'écart type associés à ce modèle, qui sont représentés respectivement par les signes μ et σ . La distribution normale a l'apparence d'une cloche de forme symétrique, centrée en μ et contenant environ 95 % des observations dans l'intervalle $\mu \pm 2\sigma$.



On retrouve environ 68 p. 100 des observations dans l'intervalle $\mu \pm \sigma$ et presque toutes les observations (99,7 p. 100) dans l'intervalle $\mu \pm 3\sigma$.

L'étendue normale

Il est de pratique courante en médecine d'utiliser comme « limites normales » les 2,5^e et 97,5^e percentiles de la distribution des mesures recueillies dans une population saine. Si l'on peut présumer que cette distribution suit une loi normale, on peut exprimer ces limites ainsi :

$$\text{Limites normales} = \text{moyenne} \pm 2 \text{ écarts types}$$

Par contre, si la distribution semble très asymétrique, les 2,5^e et 97,5^e percentiles devront être calculés autrement. Une solution consiste à les évaluer à l'aide de la courbe représentant la distribution des fréquences relatives cumulées (fig. 8).

Exercices

CHOLESTÉROL SÉRIQUE CHEZ LES ENFANTS

Les taux de cholestérol sérique ont été dosés chez 2 033 patients d'un pédiatre de Scottsdale en Arizona (Friedman et Goldberg, 1973 *). Cette population a été décrite par les auteurs comme étant de race blanche, de milieu socio-économique moyen et provenant d'une communauté de

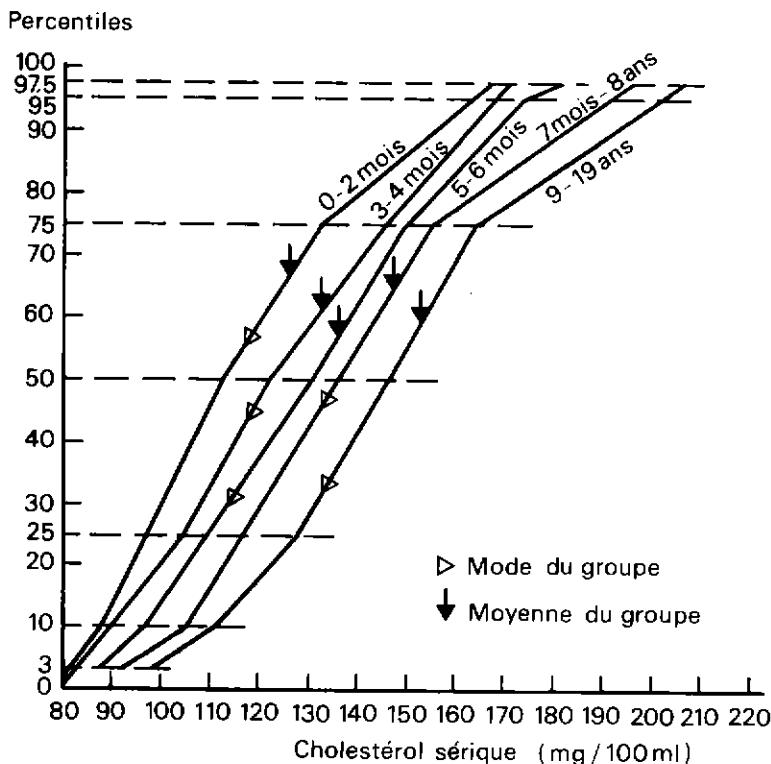


Figure 9 : Taux de cholestérol sérique obtenus chez les enfants de Scottsdale en Arizona.

* Friedman G., Goldberg S.J., 1973 : Normal serum cholesterol values. JAMA 226 : 610-612.

banlieue. Les échantillons de sang furent obtenus par ponction capillaire au cabinet du pédiatre. Les données recueillies sont représentées par groupes d'âge sous forme de distributions de fréquences relatives cumulées (fig. 9).

1. *Quel pourcentage d'enfants, âgés de 7 mois à 8 ans, a un taux de cholestérol sérique supérieur à 120 mg/100 ml ?*
2. *Quelle est la médiane du taux de cholestérol sérique pour les enfants âgés de 9 à 19 ans ?*
3. *Quel serait le taux de cholestérol sérique au-dessus duquel on ne retrouverait que 5 p. 100 des enfants âgés de 2 mois ou moins ?*
4. *Déterminez parmi les enfants suivants ceux qui pourraient être classés « anormaux » pour le taux de cholestérol sérique.*

| Patient | Age | Cholestérol sérique (mg/100 ml) |
|-----------|------------|------------------------------------|
| Amy S. | 3 ans | 164 |
| George C. | 4 mois | 183 |
| Kerry H. | 3 semaines | 150 |
| David H. | 5 ans | 138 |
| Julie K. | 12 ans | 185 |
| Gary M. | 1 mois | 180 |
| Laura V. | 7 ans | 182 |

5. *Qu'apporte la figure 9, dans la relation entre le taux de cholestérol sérique et l'âge ?*
6. *En vous référant à la figure 9, que pouvez-vous dire de la forme des distributions, en fonction de l'âge et du cholestérol sérique ?*
7. *Quelle est la raison pour laquelle il est préférable d'utiliser la distribution de fréquences relatives cumulées plutôt que la règle $\mu \pm 2\sigma$ pour déterminer les limites normales dans cet exemple ?*

PLOMB SANGUIN ET URÉE SÉRIQUE

Dans une étude sur l'exposition au plomb (Campbell et coll., 1977 *), on a voulu savoir dans quelle mesure des concentrations élevées de plomb sanguin pouvaient être associées à l'insuffisance rénale. Les distributions de

* Campbell B.C., Beattie A.D., Moore M.R., Goldberg A. and Rei A.G. Renal insufficiency associated with excessive lead exposure. Br Med J, 1977, 482 : 485.

concentration du plomb sanguin chez 54 sujets présentant une concentration d'urée sérique élevée et chez 54 sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe aux sujets précédents sont représentées figure 10. La moyenne, la médiane et le mode pour chacun des groupes sont les suivants :

Mesures de la tendance centrale ($\mu\text{mol/litre}$)

| | Sujets avec une concentration élevée d'urée sérique | Sujets témoins |
|---------|---|----------------|
| Moyenne | 1,73 | 1,33 |
| Médiane | 1,44 | 1,31 |
| Mode | 1,25 | 1,25 |

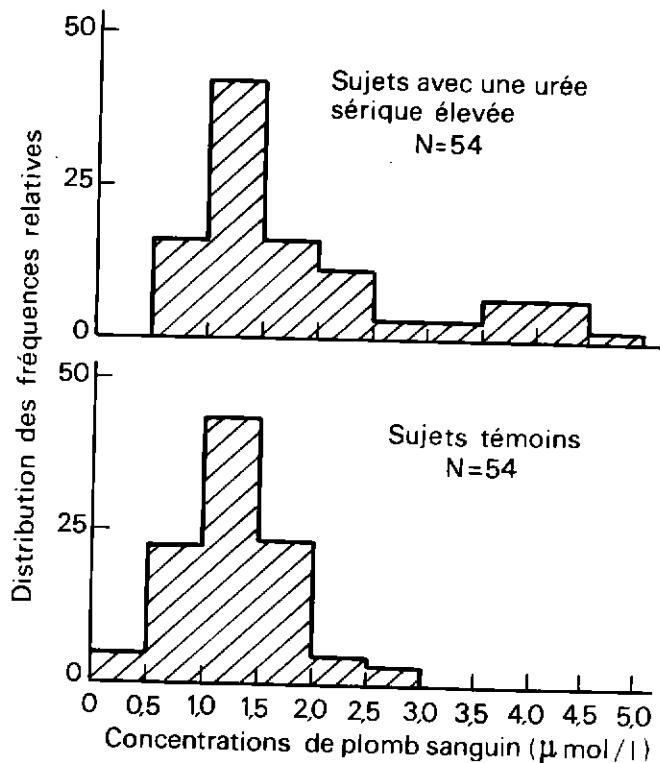


Figure 10 : Distributions des concentrations de plomb sanguin chez des sujets à concentration d'urée sérique élevée ($>6,6 \mu\text{mol/l}$, soit $39,8 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) et chez des sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe.

8. Commentez la forme de ces distributions de fréquences.
9. En vous référant aux mesures de tendance centrale, que pouvez-vous conclure de la forme de ces distributions de fréquences ?
10. Pourquoi est-il hasardeux d'utiliser la moyenne comme mesure de tendance centrale lorsqu'on est en présence d'une telle distribution de fréquences ?

Réponses aux exercices

1. 70 p. 100.
2. 145 mg/100 ml.
3. 160 mg/100 ml.
4. En se basant sur les limites définies comme normales, c'est-à-dire les 2,5^e et 97,5^e percentiles, George C. et Gary M. pourraient être classés comme ayant un taux de cholestérol sérique anormal.
5. On note une augmentation du taux de cholestérol sérique avec l'âge. Cette augmentation semble plus prononcée chez les enfants en bas âge.
6. Les distributions de fréquences sont asymétriques (plus étalées à droite). On peut le constater en observant que les moyennes sont toujours plus élevées que les médianes et que ces dernières, dans quatre cas, sont supérieures aux modes.
7. En présence de distributions asymétriques, la règle $\mu \pm 2\sigma$ ne donnerait plus les 2,5^e et 97,5^e percentiles.
8. La distribution de fréquences chez les sujets à concentration d'urée sérique élevée est très asymétrique vers la droite. Par contre, chez les sujets témoins, la distribution de fréquences est pratiquement symétrique.
9. Les mesures de tendance centrale observées chez les deux groupes confirment l'interprétation donnée à la réponse 8. En effet, chez les sujets pathologiques, la médiane, et à plus forte raison la moyenne, s'éloignent sensiblement du mode vers la droite, caractérisant une asymétrie droite. Par contre, chez les sujets témoins, ces écarts sont beaucoup moins importants, ce qui porterait à penser que la distribution de fréquences est proche d'une distribution symétrique.
10. La moyenne, basée sur l'ensemble des valeurs individuelles, sera très influencée par les valeurs extrêmes. En particulier, dans une asymétrie droite, les valeurs extrêmement élevées tendront à éléver la moyenne, lui faisant perdre ainsi sa caractéristique de mesure de tendance centrale. Par contre, la médiane, par définition, ne sera pas influencée par des valeurs extrêmes et préservera sa caractéristique de mesure de tendance centrale.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Geller S. : Abrégé de statistique, chap. 1 et 2, Masson édit., Paris, New York, Barcelone, Milan, 1979.
2. Schwartz D. : Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes, chap. 10 et 11, Flammarion édit., Paris, 1980.
3. Duncan R.C., Knapp R.G. et Miller M.C. : Introductory biostatistics for the Health Sciences, chap. 1, John Wiley et Sons, New York, 1977.
4. Colton T. : Statistics in Medicine, chap. 2, Little, Brown and Co. Inc., Boston, 1974.
5. Massé L. et G. : Introduction à la statistique de Santé publique. Publication de l'Ecole Nationale de Santé Publique, 35043 Rennes Cedex, 1983.

CHAPITRE 6

Probabilité

OBJECTIFS

12. Déterminer des probabilités en utilisant une distribution de fréquences.
13. Expliquer la notion de « probabilité conditionnelle ».
14. Calculer la probabilité d'événements complexes en appliquant les règles additives et multiplicatives.

La probabilité d'un événement est une expression quantifiée de la prévision de sa survenue. La notion de probabilité est bien définie en termes de fréquence relative. La probabilité d'un événement A est donnée par :

$$\Pr(A) = \frac{\text{Nombre de fois où } A \text{ se produit}}{\text{Nombre total de fois où } A \text{ peut se produire}}$$

Dans l'exemple d'une épidémie par intoxication alimentaire décrit au chapitre 1, 99 cas d'intoxication avaient été observés parmi les 158 convives. La probabilité d'intoxication d'un convive choisi au hasard parmi les 158 est :

$$\Pr(\text{intoxication}) = \frac{99}{158} = 0,63 \text{ (ou 63 p. 100)}$$

Pour des raisons pratiques, une probabilité peut être exprimée en pourcentage ou en fraction décimale. Notons qu'une probabilité doit toujours se situer entre 0 et 1 (ou 0 et 100 en pourcentage). Ainsi :

$$\Pr(\text{que } A \text{ ne se réalise pas}) = 1 - \Pr(\text{que } A \text{ se réalise})$$

Probabilité conditionnelle

Dans l'exemple de l'intoxication alimentaire, la probabilité d'intoxication était de 0,63 pour un individu choisi au hasard. Cette probabilité de 0,63 pourrait

être modifiée en sachant quel aliment un individu a consommé. Cela introduit la notion de probabilité conditionnelle, c'est-à-dire la probabilité qu'un événement A se réalise sachant qu'un événement B s'est réalisé. La probabilité conditionnelle pour A connaissant B est définie comme suit :

$$\text{Pr}(A|B) = \frac{\text{Nombre de fois où A et B se réalisent conjointement}}{\text{Nombre de fois où B se réalise}}$$

En se référant au même exemple, supposons que l'on veuille déterminer la probabilité d'intoxication chez les individus qui ont consommé de la dinde. En termes de probabilité conditionnelle, on aura :

$$\text{Pr}(\text{Intoxication}|\text{ayant consommé de la dinde}) = \frac{\text{Nombre d'individus ayant mangé de la dinde et ayant été intoxiqués}}{\text{Nombre d'individus ayant mangé de la dinde}} = 97/133 = 0,73 \text{ (ou } 73 \text{ p. 100)}$$

Si les événements A et B sont indépendants, c'est-à-dire si la survenue de l'un n'influe pas sur celle de l'autre, alors :

$$\text{Pr}(A|B) = \text{Pr}(A)$$

Événements complexes

Des événements complexes sont définis par des combinaisons particulières (A et B par exemple), soit des alternatives particulières (A ou B) :

$$\text{Pr}(A \text{ et } B) = \text{probabilité que A et B se réalisent conjointement}$$

Si A et B ne peuvent se réaliser conjointement, on dira qu'ils sont mutuellement exclusifs et on aura :

$$\text{Pr}(A \text{ et } B) = 0$$

$$\text{Pr}(A \text{ ou } B) = \text{probabilité que A se réalise, que B se réalise, ou que A et B se réalisent conjointement (c'est-à-dire, probabilité qu'au moins un des événements se réalise).}$$

Pour calculer efficacement la probabilité associée à un événement complexe, on a défini ce que l'on appelle les règles multiplicatives et additives qui permettent la combinaison des probabilités.

La règle multiplicative

La règle multiplicative est définie de la façon suivante :

$$\Pr(A \text{ et } B) = \Pr(A|B) \times \Pr(B)$$

Si A et B sont des événements indépendants, on aura :

$$\Pr(A \text{ et } B) = \Pr(A) \times \Pr(B)$$

Par exemple, les effets secondaires d'un médicament surviennent chez 10 p. 100 des patients. Si un médecin traite deux patients avec ce médicament, quelle est la probabilité pour ces deux patients d'avoir conjointement des effets secondaires ?

Dans ce cas, on peut supposer que les deux événements sont indépendants. En effet, il est peu probable que le développement d'effets secondaires chez un des patients puisse affecter la survenue d'effets secondaires chez l'autre. Ainsi :

$$\begin{aligned}\Pr(\text{d'apparition d'effets secondaires chez les 2 patients}) \\ = 0,1 \times 0,1 = 0,01 \text{ (ou 1 p. 100)}\end{aligned}$$

La règle additive

La règle additive est définie de la façon suivante :

$$\Pr(A \text{ ou } B) = \Pr(A) + \Pr(B) - \Pr(A \text{ et } B)$$

Si A et B sont des événements mutuellement exclusifs, on aura :

$$\Pr(A \text{ ou } B) = \Pr(A) + \Pr(B)$$

Dans l'exemple qui nous intéresse, quelle est la probabilité qu'au moins un des deux patients ait des effets secondaires ?

Sachant que ces deux événements ne sont pas mutuellement exclusifs, la réponse sera :

$$\Pr(\text{qu'au moins l'un des deux patients développe des effets secondaires}) = 0,1 + 0,1 - 0,01 = 0,19 \text{ (19 p. 100)}$$

Exercices

TAUX D'ACIDE URIQUE SÉRIQUE CHEZ DES INDIVIDUS SAINS DE SEXE MASCULIN

En utilisant le tableau 11 du chapitre précédent, où l'on présentait la distribution de fréquences des taux d'acide urique sérique chez 267 adultes sains de sexe masculin, répondez aux questions suivantes :

1. *Quelle est la probabilité pour un homme en bonne santé d'avoir un taux d'acide urique sérique compris entre 4,0 et 5,9 mg/100 ml ?*
2. *d'avoir un taux inférieur à 4,0 mg/100 ml ?*
3. *d'avoir un taux inférieur à 4,0 mg/100 ml ou supérieur à 5,9 mg/100 ml ?*

LÉSION ORGANIQUE CHEZ LES HYPERTENDUS

Une étude sur les lésions organiques irréversibles (Entwistle et coll., 1977 *) a été entreprise chez des hypertendus traités dans un service spécialisé. Le tableau 12 montre des résultats obtenus chez 306 cas d'hypertension récemment diagnostiqués; ces résultats sont classés selon la présence (+) ou l'absence (-) d'une lésion organique irréversible et selon la gravité de l'hypertension.

4. *Quelle est la probabilité pour un nouveau cas d'hypertension entrant dans la clinique d'avoir un antécédent d'angine de poitrine ?*
5. *Quelle est la probabilité pour cet individu d'avoir un antécédent d'angine de poitrine si son hypertension est sévère ?*
6. *Quelle est la probabilité pour un nouveau cas d'hypertension d'avoir un ECG normal en entrant à la clinique ?*
7. *Quelle est la probabilité pour ce deuxième individu d'avoir une hypertension sévère si son ECG est normal ?*
8. *Quelle est la probabilité pour un nouveau cas d'hypertension d'avoir à la fois un antécédent d'angine de poitrine et un ECG normal ?*

* Entwistle G., Apostolides A.Y., Hebel J.R. and Henderson M.M. : Target damage in black hypertensives. Circulation, 1977, 55 : 792-796.

Tableau 12

| | | Gravité de l'hypertension | | |
|---|---|---------------------------|--------|-------|
| | | Légère à modérée | Sévère | Total |
| Antécédents d'angine de poitrine | + | 18 | 7 | 25 |
| | - | 243 | 38 | 281 |
| | | Total | 261 | 45 |
| | | | | 306 |
| Antécédents d'accidents cérébro-vasculaires | + | 4 | 1 | 5 |
| | - | 257 | 44 | 301 |
| | | Total | 261 | 45 |
| | | | | 306 |
| Anomalie à l'ECG | + | 56 | 22 | 78 |
| | - | 205 | 23 | 228 |
| | | Total | 261 | 45 |
| | | | | 306 |

9. Quelle est la probabilité pour un nouveau cas d'hypertension d'avoir soit un antécédent d'angine de poitrine, soit un ECG anormal ?
10. Deux nouveaux cas d'hypertension se présentent à la clinique le même jour. Quelle est la probabilité pour les deux individus d'avoir un ECG anormal ?
11. Quelle est la probabilité pour qu'au moins l'un des deux individus ait un antécédent d'angine de poitrine ?

Réponses aux exercices

1. 0,652 ou 65,2 p. 100.
2. 0,064 ou 6,4 p. 100.
3. 0,348 ou 34,8 p. 100.

Cette dernière probabilité peut être obtenue à l'aide de la règle additive :

$\Pr(\text{inférieur à } 4,0 \text{ mg/100 ml}) + \Pr(\text{supérieur à } 5,9 \text{ mg/100 ml})$
 puisque ces deux événements sont mutuellement exclusifs.
 On pourrait également évaluer cette probabilité de la façon suivante :

$$1 - \Pr(\text{entre } 4,0 \text{ et } 5,9 \text{ mg/100 ml})$$

4. $25/306 = 0,082$ ou 8,2 p. 100.
5. $7/45 = 0,156$ ou 15,6 p. 100.
6. $228/306 = 0,745$ ou 74,5 p. 100.
7. $23/228 = 0,101$ ou 10,1 p. 100.
8. On ne peut pas évaluer cette probabilité puisque les deux événements ne sont pas indépendants. Donc :

$$\Pr(\text{antécédent d'angine et ECG normal}) \neq \\ \Pr(\text{antécédent d'angine}) \times \Pr(\text{ECG normal})$$

On aurait pu cependant utiliser

$$\Pr(\text{antécédent d'angine} | \text{ECG normal})$$

et obtenir la probabilité recherchée. Toutefois, les données, telles qu'elles sont présentées, ne permettent pas d'évaluer cette probabilité conditionnelle.

9. Encore une fois, on ne peut évaluer cette probabilité puisque les événements ne sont pas mutuellement exclusifs; on doit donc utiliser la formule complète de la règle additive, c'est-à-dire :

$$\Pr(\text{antécédent d'angine ou ECG anormal}) = \\ \Pr(\text{antécédent d'angine}) + \Pr(\text{ECG anormal}) - \Pr(\text{antécédent d'angine et ECG normal})$$

On voit donc que le dernier terme ne peut être évalué. Les raisons sont les mêmes que celles données à la réponse 8.

10. Ces deux événements sont indépendants. On obtient donc :

$$\frac{78}{306} \times \frac{78}{306} = 0,065 \text{ ou } 6,5 \text{ p. 100}$$

11. $0,082 + 0,082 - (0,082)^2 = 0,157 \text{ ou } 15,7 \text{ p. 100.}$

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Gellers S. : Abrégé de statistique, chap. 3 à 6, Masson édit., Paris, New York, Barcelone, Milan, 1979.
2. Duncan R.C., Knapp R.G. et Miller M.C. : Introductory Biostatistics for the Health Sciences, chap. 2, John Wiley et Sons, New York, 1977.
3. Colton T. : Statistics in Medicine, chap. 3, Little, Brown and Co. Inc., Boston, 1974.

CHAPITRE 7

Dépistage

OBJECTIFS

15. Définir la sensibilité et la spécificité d'un examen de dépistage et calculer les indices correspondants à l'aide des données appropriées.
16. Justifier le choix du critère utilisé dans un examen de dépistage en fonction de l'histoire naturelle de la maladie étudiée.

Dépistage

Un examen de dépistage sert à identifier dans une population apparemment en bonne santé, les sujets dont le risque d'avoir la maladie étudiée est élevé. De cette façon, ces sujets peuvent bénéficier d'investigations diagnostiques et, le cas échéant, d'un traitement.

Ce dépistage s'adresse à des groupes d'individus et ne concerne qu'une maladie particulière.

Les examens de dépistage reposent sur la notion de seuil de positivité d'un critère au-dessus duquel on admet que les sujets sont atteints de la maladie étudiée. L'interprétation d'un examen de dépistage dépend donc uniquement de ce critère objectif et non pas d'un jugement subjectif ou de l'évaluation d'un certain nombre de symptômes cliniques ou d'examens de laboratoire comme c'est le cas dans une démarche diagnostique. Le résultat d'un test de dépistage est arbitraire et définitif.

Les examens visant au diagnostic s'appliquent à un individu malade et explorent donc différentes maladies. Les résultats de ces examens ne sont pas univoques, mais interprétés en fonction d'autres éléments cliniques et biologiques. Le diagnostic est la somme de tous ces éléments. Ainsi dépistage et diagnostic représentent des démarches différentes, non concurrentielles qui font appel à des critères différents.

Validité

La validité est la capacité avec laquelle un examen de dépistage est en mesure d'identifier les sujets atteints de la maladie et les sujets sains. La validité a deux composantes : la sensibilité et la spécificité. La sensibilité est la capacité avec laquelle l'examen de dépistage pourra identifier correctement les sujets atteints, tandis que la spécificité représente son pouvoir de bien identifier les sujets sains. Ces deux composantes sont déterminées en confrontant les résultats du dépistage aux résultats définitifs obtenus à l'aide d'une procédure de diagnostic. En se basant sur le degré de concordance de ces deux types de résultats, on sera en mesure de définir des indices de sensibilité et de spécificité.

En termes plus techniques, l'indice de sensibilité d'un examen de dépistage est la probabilité d'identifier positivement un sujet réellement atteint. L'indice de sensibilité s'exprime généralement en pourcentage :

$$\text{Indice de sensibilité} = \frac{\text{Nombre de sujets atteints détectés par l'examen}}{\text{Nombre total de sujets atteints ayant subi l'examen}} \times 100$$

On pourrait penser que la sensibilité constitue le seul aspect important d'un examen de dépistage. En effet, l'identification correcte de tous les sujets atteints de la maladie pourrait suffire. Cependant il est également important que l'examen de dépistage n'identifie comme positifs que les sujets réellement atteints, d'où la notion de spécificité.

L'indice de spécificité d'un examen de dépistage est donc la probabilité d'identifier négativement un sujet sain. On l'exprime également en pourcentage :

$$\text{Indice de spécificité} = \frac{\text{Nombre de sujets sains avec résultats négatifs de l'examen}}{\text{Nombre total de sujets sains ayant subi l'examen}} \times 100$$

On comprendra plus facilement la nature de ces indices à l'aide de l'exemple suivant sur le glaucome, maladie caractérisée par une hypertension intra-oculaire.

En se référant à la figure 11, il s'agit, en premier lieu, de choisir un point de démarcation sur l'échelle des pressions intra-oculaires (abscisses), au-dessus duquel un sujet sera considéré comme glaucomateux (résultat positif de l'examen).

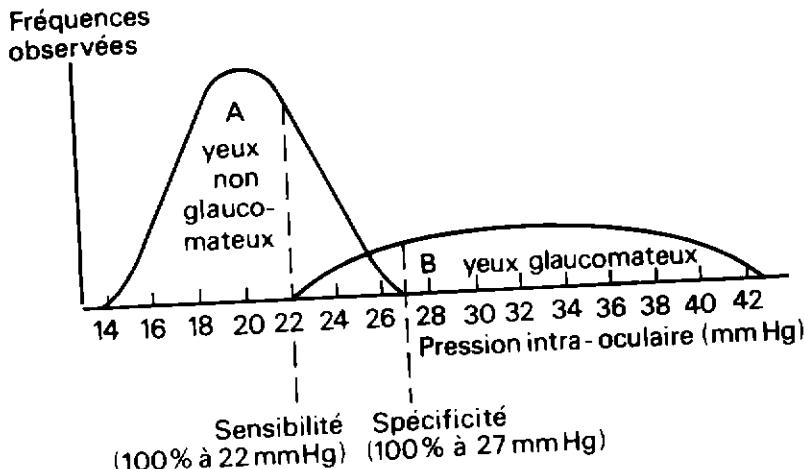


Figure 11 : Distributions des pressions intra-oculaires, mesurées par tonométrie chez des sujets glaucomateux et non glaucomateux (données fictives).
 (Adapté de Thorner et Remein, 1961 *.)

Pour détecter tous les sujets glaucomateux (indice de sensibilité de 100 p. 100), d'après la figure 11, le point de démarcation doit se situer à 22 mmHg. Une proportion très élevée de sujets non glaucomateux sont inclus également parmi les sujets positifs. Ces faux positifs ont une pression intra-oculaire comprise entre 22 et 27 mmHg, ce qui représente un indice de spécificité très inférieur à 100 p. 100.

Si maintenant on désire exclure des résultats positifs tous les sujets non glaucomateux (indice de spécificité de 100 p. 100), le point de démarcation devra se situer à la pression de 27 mmHg (fig. 11). Ainsi, les résultats n'incluront que les sujets glaucomateux. Toutefois, on remarque que, de cette façon, on « perd » une proportion importante de sujets glaucomateux, en l'occurrence tous ceux qui ont une pression intra-oculaire comprise entre 22 et 27 mmHg, ce qui correspond à un indice de sensibilité très inférieur à 100 p. 100.

* Thorner R.M. and Remein Q.R. : Principles and procedures in the evaluation of screening for disease. Public Health Monograph, 1961, # 67.

En pratique, il faut donc faire un compromis et choisir un point de démarcation situé entre ces deux extrêmes, par exemple une pression de 24 mmHg. En procédant de la sorte, les indices de sensibilité et de spécificité seront inférieurs à 100 p. 100, occasionnant respectivement de faux négatifs et de faux positifs, mais en nombre acceptable. D'après la figure 11, il est clair que ces indices ne peuvent atteindre simultanément 100 p. 100 puisque les distributions des sujets sains et malades se recoupent pour la pression intra-oculaire, critère utilisé dans le dépistage. Sachant que les résultats d'un examen de dépistage sont fonction d'un point de démarcation unique, il s'ensuit que les indices de sensibilité et de spécificité sont intimement liés entre eux dans la mesure où les deux distributions (sujets sains et sujets atteints) se recoupent.

Dans ce cas, l'amélioration d'un indice ne pourra se faire qu'au détriment de l'autre, en déplaçant le point de démarcation dans l'intervalle de recoupement.

Le choix d'un point de démarcation et sa répercussion sur les indices dépend des caractéristiques cliniques de la maladie étudiée. On doit connaître à la fois l'histoire naturelle de la maladie et l'efficacité relative d'une intervention précoce par rapport à une intervention plus tardive. Si une maladie présente une période latente asymptomatique durant laquelle elle peut être détectée par un examen de dépistage, celui-ci sera profitable dans la mesure où il améliorera le diagnostic. Si une maladie est très rare, l'indice de sensibilité doit être élevé, sinon les quelques sujets atteints risquent d'échapper au dépistage (la phénylcétonurie constitue un tel exemple). Si une maladie est particulièrement grave et que le dépistage précoce en améliore sensiblement le pronostic, un indice de sensibilité élevé sera aussi souhaitable. Les cancers en sont des exemples : cancer du col utérin et du sein dépistés par cytologie et par mammographie.

Dans ces conditions, une certaine proportion de faux positifs est acceptable alors que les faux négatifs doivent être évités autant que possible. Dans le cas d'une maladie fréquente, comme le diabète, dont l'évolution est moins influencée par le traitement, l'indice de spécificité doit être élevé. La détection précoce de certains cas ne se fera pas, mais on limitera la demande en matière de diagnostic.

Combinaison de plusieurs examens

Deux ou plusieurs examens peuvent être utilisés pour faciliter la procédure de dépistage. Le dépistage de la syphilis est un exemple où l'on utilise d'abord le test RPR (épreuve de la réagine plasmatique rapide); cet examen possédant un indice de sensibilité élevé n'engendrera que peu de faux négatifs mais un certain nombre de faux positifs. En second lieu, on applique le test FTA-ABS (épreuve de fixation des anticorps fluorescents) à tous les

sujets positifs au premier examen; ce second test possédant un indice de spécificité élevé éliminera une bonne partie des faux positifs engendrés par le premier test. Les sujets demeurés positifs auront donc une forte probabilité d'avoir la syphilis. La figure 12 illustre cette procédure.

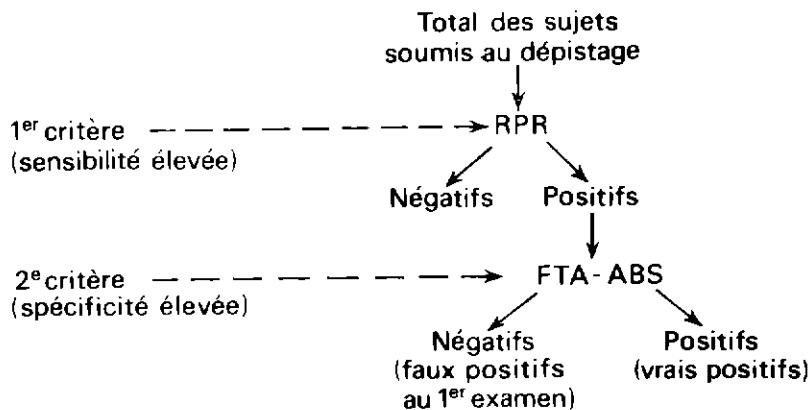


Figure 12 : Procédure de dépistage en deux temps pour la syphilis.

CALCUL DES INDICES DE SENSIBILITÉ ET DE SPÉCIFICITÉ

Au tableau 13, on voit que l'indice de sensibilité se calcule comme suit :

$$\text{Indice de sensibilité} = \frac{a}{a + c}$$

Cet indice est généralement calculé correctement. Par contre, l'indice de spécificité qui se calcule comme suit :

$$\text{Indice de spécificité} = \frac{d}{b + d}$$

est souvent, à tort, exprimé de la façon suivante :

$$\text{Indice de spécificité} = \frac{b}{b + d}$$

par fausse analogie avec l'indice de sensibilité.

Pour construire un tel tableau, il est préférable d'indiquer en premier les totaux et ensuite seulement les effectifs de chaque case.

Tableau 13 : Tableau de contingences 2×2 pour une situation de dépistage.

| Résultat du test | <i>Etat réel du sujet</i> | | Total |
|------------------|---------------------------|------------|----------------|
| | Malade | Non malade | |
| Positif | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>a+b</i> |
| Négatif | <i>c</i> | <i>d</i> | <i>c+d</i> |
| Total | <i>a+c</i> | <i>b+d</i> | <i>a+b+c+d</i> |

FAUX POSITIFS ET FAUX NÉGATIFS

Le clinicien se préoccupe principalement des faux positifs (*b*) et des faux négatifs (*c*). Un examen de dépistage ayant un indice de sensibilité élevé donnera peu de faux négatifs.

En effet, puisque l'indice de sensibilité s'exprime par $a/(a + c)$, *c* tendra vers zéro lorsque l'indice tendra vers 100 p. 100.

Par contre, un examen de dépistage ayant un indice de spécificité élevé donnera peu de faux positifs : plus l'expression $d/(b + d)$ se rapproche de 100 p. 100, plus *b* devient petit.

L'efficience d'un test de dépistage dépendra non seulement des indices de sensibilité et de spécificité propres à ce test, mais aussi de la prévalence de la maladie en question.

Afin d'augmenter l'efficience du dépistage, on s'adressera habituellement à des populations à risque élevé. Un premier dépistage permet généralement d'obtenir une estimation de la prévalence de la maladie, tandis que des dépistages subséquents permettront d'évaluer l'incidence de la maladie.

ACCEPTATION D'UN EXAMEN DE DÉPISTAGE

Pour toute procédure de dépistage, on doit tenir compte de son degré d'acceptation par la population cible. Par exemple, un frottis cervical dans le dépistage du cancer du col de l'utérus sera sûrement mieux accueilli qu'une sigmoïdoscopie dans le dépistage du cancer de l'intestin. Le choix des groupes à risque élevé est habituel dans un programme de dépistage. Ce sont précisément ces groupes qui sont le moins réceptifs aux examens de dépistage (par exemple, les gens très âgés ou d'un niveau d'éducation peu élevé).

Exercices

Distinguer, parmi les énoncés suivants, ceux qui s'appliquent à un examen de dépistage de ceux qui s'appliquent à un examen de diagnostic. Inscrivez dans l'espace approprié soit DE pour dépistage, ou DI pour diagnostic.

1. a) *Effectué chez des sujets apparemment sains;* ()
- b) *Effectué chez des sujets ayant des signes évocateurs de maladie;* ()
- c) *Utilisé dans des groupes;* ()
- d) *Utilisé chez des individus;* ()
- e) *Ne constitue pas une base pour l'établissement d'un traitement* ()
- f) *Sert de base à l'établissement d'un traitement;* ()
- g) *Relativement coûteux;* ()
- h) *Relativement peu coûteux;* ()
- i) *Acceptable pour le patient;* ()
- j) *Effectué par du personnel technique;* ()
- k) *Décision basée sur plusieurs critères;* ()
- l) *Décision arbitraire basée sur un seul critère.* ()

Le tableau 14 donne les résultats d'un examen de dépistage du diabète effectué chez 10 000 sujets. Le critère utilisé était le taux de glycémie, et la limite au-dessus de laquelle un sujet était considéré comme diabétique était fixée à 180 mg/100 ml.

Tableau 14 : Résultats d'un examen de dépistage, pour le diabète, effectué chez 10 000 sujets.

| Résultats de l'examen | <i>Diagnostic réel</i> | | Total |
|-----------------------|------------------------|----------------|--------|
| | Diabétique | Non diabétique | |
| Positif | 34 | 20 | 54 |
| Négatif | 116 | 9 830 | 9 946 |
| Total | 150 | 9 850 | 10 000 |

2. Calculez les indices de sensibilité et de spécificité pour l'examen de dépistage présenté au tableau 14.

Lorsque la limite admissible fut abaissée à 130 mg/100 ml, 98 des 164 sujets classés précédemment comme positifs ne l'étaient plus et se retrouvaient parmi les 9 850 non diabétiques.

- 3. Calculez les nouveaux indices de sensibilité et de spécificité pour ce nouveau seuil.**
- 4. Quelles sont les différences observées dans les proportions de faux positifs et de faux négatifs lorsque l'on abaisse le point de démarcation à 130 mg/100 ml.**
- 5. Même question pour les indices de sensibilité et de spécificité.**
- 6. Si l'on place maintenant la limite au-dessus de 180 mg/100 ml :**
a) comment les indices de sensibilité et de spécificité varieront-ils ?
b) comment les faux positifs et les faux négatifs varieront-ils ?
- 7. Vous avez la possibilité d'évaluer par une procédure de dépistage 1 000 personnes par semaine. Vous l'appliquez à une maladie dont la prévalence est de 2 p. 100. Sachant que les indices de sensibilité et de spécificité sont respectivement de 95 p. 100 et 90 p. 100 :**
a) combien de sujets positifs dépisterez-vous par semaine ?
b) parmi ces sujets positifs, combien seront-ils de vrais positifs et combien de faux positifs ?
- 8. Pour chacune des deux situations suivantes, suggérez une maladie pour laquelle un dépistage précoce influencerait favorablement l'évolution :**
a) pour un individu en particulier;
b) pour une communauté en général.

Réponses aux exercices

1. a) DE;
b) DI;
c) DE
d) DI;
e) DE;
f) DI;
g) DI;
h) DE;
i) DE;
j) DE;
k) DI;
l) DE.
2. Indice de sensibilité = $34/150$ ou $22,7$ p. 100.
Indice de spécificité = $9\ 830/9\ 850$ ou $99,7$ p. 100.
3. En utilisant une limite de 130 mg/100 ml, les résultats seraient les suivants :

Tableau 15

| Résultats du test de dépistage | <i>Diagnostic</i> | | Total |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| | Diabé- tique | Non diabétique | |
| Positif | 66 | 98 | 164 |
| Négatif | 84 | 9 752 | 9 836 |
| Total | 150 | 9 850 | 10 000 |

- Indice de sensibilité = $66/150$ ou 44 p. 100.
Indice de spécificité = $9\ 752/9\ 850$ ou 99 p. 100.
4. En abaissant la limite à 130 mg/100 ml, la proportion des faux positifs augmentera, tandis que la proportion des faux négatifs diminuera.
 5. Une amélioration de la sensibilité et une diminution de la spécificité.
 6. a) Une limite située au-dessus de 180 mg/100 ml aura comme effet de réduire la sensibilité tout en améliorant la spécificité du test.

- b) Les faux positifs diminueront tandis que les faux négatifs augmenteront.
7. Sachant que la prévalence est de 2 p. 100, on aura 20 sujets effectivement malades sur les 1 000 examinés chaque semaine.

Avec un indice de sensibilité de 95 p. 100, on aura :

$$\frac{a}{a+c} = \frac{95}{100}$$

avec $a + c = 20$, $a = 19$ et $c = 1$.

Un indice de spécificité de 90 p. 100 signifie que :

$$\frac{d}{b+d} = \frac{90}{100}$$

avec $b + d = 980$ on aura $b = 98$ et $d = 882$.

On a donc toute l'information nécessaire pour construire le tableau suivant :

Tableau 16

| Résultats de l'examen | Diagnostic réel | | Total |
|-----------------------|-----------------|---------|-------|
| | Positif | Négatif | |
| Positif | 19 | 98 | 117 |
| Négatif | 1 | 882 | 883 |
| Total | 20 | 980 | 1 000 |

- a) On devrait s'attendre à trouver 117 sujets positifs par semaine.
- b) A l'aide du tableau 16, on déduit que 19 sujets (ou 16,2 p. 100) seront de vrais positifs, tandis que 98 (ou 83,8 p. 100) seront de faux positifs.
8. a) Deux exemples de dépistages bénéfiques pour un individu en particulier :
1. Le dépistage du cancer du col par la cytologie chez les femmes de tous âges.
 2. Le dépistage du cancer du sein par mammographie chez les femmes âgées de 50 ans et plus.

b) Deux exemples de dépistages bénéfiques pour une communauté en général *.

1. Le dépistage de l'infection streptococcique comme prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu.
2. Le dépistage de l'infection tuberculeuse par intra-dermo-réaction.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R.: Epidémiologie. Principes, technologie, applications, (sections 2.3, 2.5 et 2.6), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory Test, Chap. 11, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
3. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : foundations and applications, Oxford University Press, New York, 1976, p. 130-138.

* Opinion des auteurs (N.d.T.).

CHAPITRE 8

Echantillonnage

OBJECTIFS

17. Calculer l'intervalle de confiance à 95 p. 100 d'une moyenne et d'une proportion en utilisant l'erreur type et interpréter cette notion d'intervalle de confiance.
18. Définir la notion d'erreur d'échantillonnage et expliquer pourquoi et comment une procédure aléatoire peut permettre d'éviter ce biais dans le recueil des données.
19. Distinguer l'écart type de l'erreur type et donner un exemple de l'usage de chacune des deux notions.

La population cible

Une population cible est un ensemble d'individus, de caractères, de mesures, etc., auquel on veut élargir les résultats d'observations faites sur un échantillon. On peut rarement obtenir des données sur l'ensemble de la population cible.

Le plus souvent, il faut s'appuyer sur l'information obtenue dans un échantillon. Afin de pouvoir généraliser les résultats de l'échantillon à la population cible, il est important de bien comprendre la relation existant entre ces deux entités.

L'erreur d'échantillonnage

L'erreur d'échantillonnage est la différence entre le résultat obtenu dans un échantillon et celui qu'on obtiendrait dans la population cible. Il est impossible de connaître cette erreur puisque la caractéristique de la population cible est toujours inconnue. Toutefois, à l'aide de procédures d'échantillonnage bien

déterminées, cette erreur peut être minimisée et ses limites probables calculées.

Deux facteurs contribuent à l'erreur d'échantillonnage :

- les biais de sélection;
- les variations aléatoires.

Un biais de sélection aboutit à un échantillon non représentatif de la population. L'erreur induite ne peut pas être définie. Toutefois, même un échantillon non biaisé ne peut pas constituer une réplique parfaite de la population cible, vu la présence constante de certaines variations liées au seul hasard. Dans ce cas, l'erreur d'échantillonnage n'aura qu'une constitutive aléatoire induite par ces variations que l'on retrouverait d'un échantillon à l'autre si l'on répétait la procédure d'échantillonnage plusieurs fois dans la même population.

Echantillonnage aléatoire

Un échantillonnage aléatoire est une procédure par laquelle chaque élément d'une population a une probabilité connue d'être choisi. Par exemple, dans un échantillon aléatoire simple, chaque élément aura une probabilité égale d'être choisi. Un échantillonnage aléatoire permettra :

- d'éliminer les biais de sélection,
- de définir le degré de précision et de fidélité des résultats obtenus.

C'est à cette seule condition que les résultats obtenus sur l'échantillon pourront être étendus à la population cible. L'erreur d'échantillonnage sera principalement due aux variations aléatoires, celles-ci étant occasionnées par l'hétérogénéité de la population cible et par l'effectif de l'échantillon.

Erreur type

Au même titre que l'écart type est utilisé pour représenter la variabilité des observations, on emploiera le terme d'erreur type pour illustrer la variabilité des résultats de calculs statistiques effectués sur un échantillon, comme une moyenne ou une proportion. Plus l'erreur type sera petite, plus le résultat sera précis. L'erreur type est utilisée principalement pour calculer l'intervalle de confiance.

L'INTERVALLE DE CONFIANCE

L'intervalle de confiance est très utile lorsque l'on veut porter un jugement sur un élément caractéristique d'une population à l'aide des résultats obtenus sur un échantillon. Par exemple, un intervalle de confiance à 95 p. 100 signifie qu'il y a 95 p. 100 de chance pour que la valeur réelle du caractère étudié soit incluse dans cet intervalle. Lorsque l'effectif de l'échantillon est assez élevé ($n \geq 30$), l'intervalle de confiance à 95 p. 100 peut s'exprimer comme suit : résultat obtenu sur l'échantillon \pm 2 erreurs types.

Exercices

ACCOUCHEMENTS PAR CÉSARIENNE DANS LA VILLE DE BALTIMORE

Afin de déterminer la proportion de césariennes parmi les accouchements de la ville de Baltimore, un échantillon aléatoire a été constitué à partir de dossiers des services d'obstétrique de l'hôpital Johns Hopkins et de l'hôpital universitaire. On a calculé un taux d'accouchements par césarienne de 20 p. 100. Par la suite, un recueil d'informations un peu plus exhaustif a révélé qu'en général les hôpitaux de la ville présentaient des taux d'accouchements par césarienne variant entre 10 et 12 p. 100.

- 1. Quelle est la population cible de cette étude ?***
- 2. Pourquoi peut-on considérer cet échantillon comme biaisé même si les dossiers obstétricaux ont été choisis de façon aléatoire ?***

SYMPTÔMES D'UNE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE

Dans le but d'évaluer la période s'écoulant entre l'apparition des symptômes d'une cardiopathie et le premier infarctus du myocarde, les dossiers de 330 patients ont été étudiés (Sigler, 1951 *). Les dossiers révèlent que tous les patients ont vu un médecin à ce propos durant la période précédant la crise. Les résultats de cette étude sont représentés au tableau 17.

- 3. Définir la population cible de cette étude.***
- 4. Quels types de cas auront tendance à être omis dans ce genre d'étude ?***
- 5. Deux autres méthodes d'investigation auraient pu être envisagées :***
 - Demander aux patients de se souvenir après leur(s) infarctus du myocarde, de la date d'apparition des premiers symptômes.
 - Suivre les patients à partir du moment où ils ont rapporté leurs symptômes au médecin (incluant ainsi les patients n'ayant pas eu d'infarctus par la suite).***Laquelle de ces deux approches procurerait l'information la plus fiable ?***

* Sigler L.H. : Prognosis of angina pectoris and coronary occlusion. JAMA, 1951, 146 : 998-1004.

Tableau 17 : Distribution de fréquences de la période s'écoulant entre l'apparition des symptômes d'une cardiopathie et le premier infarctus du myocarde.

| Période | Nombre de cas |
|----------------|---------------|
| 1 jour | 4 |
| 2-6 jours | 12 |
| 1-3 semaines | 20 |
| 1-2 mois | 28 |
| 3-6 mois | 54 |
| 7-11 mois | 45 |
| 1-2 ans | 50 |
| 3 ans | 23 |
| 4 ans | 22 |
| 5 ans | 16 |
| 6 ans | 12 |
| 7 ans | 8 |
| 8 ans | 12 |
| 9 ans | 4 |
| 10 ans et plus | 20 |
| Total | 330 |

6. Quels éléments pourraient expliquer les très longues périodes figurant au tableau 17 ?

HYPERTENSION LABILE

Julius et coll. (1974) * ont étudié le phénomène de l'hypertension artérielle labile chez des hommes pour lesquels on avait enregistré au cours d'une série de visites médicales :

- au moins une fois une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg et
- au moins une fois une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg.

On a utilisé comme groupe témoin des hommes du même âge chez lesquels on n'avait jamais enregistré une pression artérielle supérieure à

* Julius S., Ellis G.N., Pascual A.V., Matice M., Hansson L., Hunzor S.N. and Sandler L.N. : Home Blood pressure determination. JAMA, 1974, 229 : 663-666.

140/90 mmHg. On a ensuite identifié dans le groupe des hypertendus un sous-groupe de sujets dont la pression artérielle revenait à la normale lorsqu'elle était mesurée à domicile. L'étude porta sur l'identification de certaines caractéristiques pouvant distinguer ces sujets des sujets témoins.

7. Calculez l'intervalle de confiance à 95 p. 100 pour chacune des valeurs du tableau 18.

Tableau 18 : Caractéristiques cliniques (moyennes ou proportions \pm erreur type) des sujets cliniquement sains et des sujets avec une hypertension labile se normalisant à domicile.

| Caractéristique clinique | Sujets cliniquement sains (N = 49) | Sujets avec hypertension labile se normalisant à domicile (N = 31) |
|---|---------------------------------------|--|
| Poids (kg) | $70,6 \pm 1,5$ | $81,3 \pm 1,9$ |
| Fréquence cardiaque (battements/minute) | $70,9 \pm 1,4$ | $83,1 \pm 2,1$ |
| Antécédents familiaux (%) | $24,4 \pm 6,1$ | $41,9 \pm 8,9$ |

8. Quelles sont les caractéristiques des résultats obtenus dans les deux groupes, dont les différences semblent trop élevées pour n'être attribuées qu'à l'erreur d'échantillonnage ? Pourquoi ?

Un sujet avec une hypertension labile lors des visites médicales était classé comme normotendu si ses pressions artérielles systoliques et diastoliques à domicile n'excédaient pas la moyenne du groupe témoin de plus d'un écart type.

9. Sur quelles bases s'est-on appuyé pour établir cette classification ?

10. Distinguez l'usage de l'écart type et de l'erreur type dans ce problème.

Réponses aux exercices

1. Tous les accouchements de la ville de Baltimore.
2. L'échantillon est tiré dans deux hôpitaux à vocation universitaire. Il est dès lors permis de croire, comme l'ont démontré les résultats, que ces hôpitaux reçoivent une proportion particulièrement élevée de cas difficiles.
3. Pour généraliser les résultats de l'échantillon à une population cible, il semblerait logique de définir celle-ci comme l'ensemble des cas d'infarctus du myocarde qui présentaient antérieurement des symptômes de cardiopathie.
4. La principale source d'erreur serait les symptômes non rapportés. Les raisons pourraient en être les suivantes :
 - Décès lors du premier infarctus du myocarde;
 - Difficulté pour le sujet de reconnaître (ou rapporter) ces symptômes;
 - Oubli de la part du sujet.Ces omissions devraient se retrouver principalement chez les sujets n'ayant pu consulter leur médecin à temps, la période entre les premiers symptômes et l'infarctus étant trop courte.
5. La seconde approche est la meilleure. En effet, des renseignements précis sont plus difficiles à obtenir à la suite d'un infarctus du myocarde. L'état du patient pourrait compromettre sa capacité de se rappeler correctement ses symptômes antérieurs. Pour les cas de décès faisant suite à l'infarctus, l'information devrait provenir de la famille ou des amis.
6. Plus la période est longue, plus il est probable que certaines erreurs se glissent parmi les informations recueillies. Par exemple, il est possible que des épisodes antérieurs d'infarctus du myocarde n'aient pas été rapportés. On peut également supposer que plus la période est longue, moins les symptômes rapportés ont de lien avec la cardiopathie.

7.

Tableau 19 : Intervalles de confiance à 95 p. 100 pour les données du tableau 18.

| Caractéristique clinique | Sujets cliniquement sains | Sujets avec hypertension labile se normalisant à domicile |
|---|---------------------------|---|
| Poids (kg) | 67,6-73,6 | 77,5-85,1 |
| Fréquence cardiaque (battements/minute) | 68,1-73,7 | 78,9-87,3 |
| Antécédents familiaux (%) | 12,2-36,6 | 24,1-59,7 |

8. Les différences observées entre les deux groupes pour le poids et la fréquence cardiaque semblent trop élevées pour n'être dues qu'à l'erreur d'échantillonnage. En effet, on remarque que pour ces deux caractéristiques, les intervalles de confiance des deux groupes ne se recoupent pas. Par contre, pour les antécédents familiaux, il y a un recouplement considérable des intervalles de confiance.
9. Considérant que la distribution de la pression artérielle chez les sujets témoins est approximativement gaussienne et que ces sujets sont réellement normotendus, on est amené à accepter qu'un individu souffrant d'hypertension labile soit classifié comme hypertendu avec une probabilité de 0,16 de se tromper, c'est-à-dire une probabilité de 0,16 qu'il soit effectivement sain.
10. L'écart type exprime la variabilité d'un caractère individuel; il est donc utilisé pour une prise de décision concernant des individus (problème 9). L'erreur type par contre, décrit la variabilité d'une entité statistique dans un groupe (exemples : moyenne, proportion); elle est donc utilisée pour des déductions au niveau des groupes (problèmes 7 et 8).

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : Epidémiologie. Principes, techniques, applications (section 6.2), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Duncan R.C., Knapp R.G. et Miller M.C. : Introductory biostatistics for the health sciences, chap. 3, John Wiley and Sons, New York, 1977.
3. Bourke G.J. et McGibray J. : Interpretation and uses of medical statistics. Seconde édition, chap. 3, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.

CHAPITRE 9

Signification statistique

OBJECTIFS

20. Interpréter la notion de signification statistique dans les comparaisons entre des moyennes ou des fréquences et expliquer ce que l'on entend par « $p <0,05$ ».
21. Faire la distinction entre un résultat statistiquement significatif et son importance dans la pratique clinique.

Interprétation de la comparaison des résultats observés dans un échantillon

On rencontre souvent dans la littérature scientifique l'expression « statistiquement significatif ». Pourtant, le sens de cette expression reste encore mal compris. La signification statistique est déterminée par ce que l'on appelle un test statistique. Ce procédé est très utile pour interpréter des résultats comparatifs. Par exemple, dans un petit groupe de patients, supposons que la réponse moyenne à un médicament A soit supérieure à celle obtenue avec un médicament B. Le clinicien veut savoir si la différence observée dans cet échantillon de malades est valable pour l'ensemble des malades identiques. En d'autres termes, le clinicien veut s'assurer que la différence qu'il a observée n'est pas fortuite, seulement due au hasard de l'échantillonnage. Un test statistique est destiné à répondre à ce type de question.

Afin de bien comprendre ce qu'on entend par « signification statistique », il faut considérer trois éventualités susceptibles d'expliquer la différence observée entre les deux médicaments :

1. Le médicament A peut être réellement supérieur au médicament B.
2. Un facteur annexe non contrôlé dans le protocole d'étude, par exemple l'âge des patients, peut être responsable de cette différence (dans ce cas, il s'agit d'un biais de comparaison).
3. Les variations aléatoires dans la réponse aux médicaments peuvent également être à l'origine de la différence observée.

On ne peut conclure que le médicament A est plus efficace qu'après avoir éliminé les éventualités 2 et 3. Afin d'éliminer la deuxième, il faut soit utiliser un protocole d'étude qui permette d'éviter les biais provenant de facteurs extérieurs, soit contrôler les biais possibles lors du traitement des données, par exemple en ajustant les moyennes et les proportions en fonction de l'âge. Pour la troisième éventualité, on étudie la signification statistique des résultats. Si le test statistique montre que la différence observée est trop élevée pour n'être due qu'aux variations aléatoires (ou au hasard), on peut affirmer que la différence observée est statistiquement significative et conclure que le médicament A est supérieur au médicament B.

Les tests de signification statistique

Le concept d'hypothèse nulle est à la base de tout test de signification statistique. Lorsqu'un test de signification statistique analyse la comparaison de deux ou plusieurs groupes, l'hypothèse nulle consiste à supposer qu'il n'y a pas de différence entre les valeurs moyennes ou les proportions observées dans les différents groupes. En d'autres termes, l'hypothèse nulle sous-entend que la différence observée n'est due qu'aux variations aléatoires inhérentes à toute procédure d'échantillonnage. La décision statistique, à savoir l'acceptation ou le rejet de l'hypothèse nulle, repose sur la comparaison de la valeur statistique calculée par le test choisi à une valeur critique provenant d'une table construite à cet effet. Lorsque la valeur du test excède cette valeur critique, on rejette l'hypothèse nulle et on déclare que la différence observée est statistiquement significative.

Toute décision statistique menant au rejet de l'hypothèse nulle implique un certain risque d'erreur. Ce risque est dénommé seuil de signification du test. Si l'on effectue un test au seuil de signification de 5 p. 100, cela implique d'accepter une probabilité de 5 chances sur 100 de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie. Il est donc naturel de choisir le seuil de signification le plus bas possible, tout en sachant qu'il est exclu de faire disparaître complètement ce risque d'erreur, de la même manière qu'il est par définition impossible d'éliminer les variations aléatoires. On a donc coutume de choisir un seuil de signification de 5 p. 100 ou de 1 p. 100, choix qui dépendra de l'implication ou des risques pratiques de commettre cette erreur. Un énoncé comme « la différence est statistiquement significative au seuil de 5 p. 100 » signifie que l'hypothèse nulle a été rejetée au seuil de signification de 5 p. 100 ou encore que l'on n'a que 5 chances sur 100 de se tromper en affirmant que la différence observée n'est pas due au seul hasard.

La valeur de p

Bien souvent le chercheur indique le seuil de signification le plus bas qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Ce seuil ou degré de signification est appelé « valeur de p ». Il exprime la probabilité p d'obtenir, par pur hasard, une différence plus grande ou égale à celle observée. Par exemple, un énoncé tel que « la différence est statistiquement significative : $p = 0,031$ » signifie que l'hypothèse nulle est rejetée avec un risque d'erreur de 3,1 p. 100, ce qui est plus précis que l'indication du seuil de signification. Cependant, on voit plus souvent des expressions telles que « $p < 0,01$ » qui signifient que la probabilité p d'obtenir, par hasard, une différence plus grande ou égale à celle observée est inférieure au seuil de signification choisi (0,01). Par conséquent, on rejette l'hypothèse nulle à ce seuil de signification et on déclare que les résultats sont statistiquement significatifs. De même, l'énoncé « $p > 0,01$ » signifie que l'on n'a pas rejeté l'hypothèse nulle; la différence observée est donc probablement due aux variations aléatoires et, par conséquent, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Signification clinique et signification statistique

Il est important de se rappeler qu'un résultat statistiquement significatif n'implique pas nécessairement une signification du point de vue clinique*. Dans de grands échantillons, il est très fréquent d'observer de petites différences qui, tout en étant statistiquement significatives, n'ont que peu ou pas d'importance clinique. Les implications cliniques des résultats d'une étude ne se mesurent donc pas uniquement en fonction de critères statistiques mais font appel à d'autres critères de jugement.

* Ou, plus généralement, « pratique » dans une perspective de santé publique. (N.d.T.)

Exercices

MORTALITÉ PROPORTIONNELLE CHEZ DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS AU CHLORURE DE VINYLE

En février 1974, quatre décès par cancer du foie sont observés chez les travailleurs d'une usine de polymérisation du chlorure de vinyle (Monson et coll., 1974 *). Le tableau 20 donne une analyse de la mortalité proportionnelle pour tous les décès survenus chez les travailleurs de cette industrie entre 1947 et 1974.

Tableau 20 : Décès observés et prévisibles chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle **.

| Cause du décès | Fréquence observée (O) | Fréquence attendue (A) | O/A |
|--|------------------------|------------------------|------|
| Ensemble des cancers | 41 | 27,9 | 1,5 |
| Système digestif | 13 | 8,3 | 1,6 |
| Foie et voies biliaires | 8 | 0,7 | 11,0 |
| Poumons | 13 | 7,9 | 1,6 |
| Cerveau | 5 | 1,2 | 4,2 |
| Système lymphatique et hématopoïétique | 5 | 3,4 | 1,5 |
| Autres localisations | 5 | 7,1 | 0,7 |
| Affections cérébro-vasculaires | 8 | 9,5 | 0,8 |
| Affections circulatoires | 66 | 68,6 | 1,0 |
| Causes externes | 22 | 24,3 | 0,9 |
| Suicides | 10 | 5,3 | 1,9 |
| Autres causes de décès | 24 | 30,5 | 0,8 |
| Total | 161 | 161,0 | 1,0 |

* Monson R.R., Peters J.M. and Johnson M.N. : Proportional mortality among vinyl-chloride workers. Lancet, 1974, 2 : 397-398.

** Les fréquences attendues sont calculées à l'aide des ratios spécifiques (âge, date, cause) de mortalité proportionnelle chez des Blancs de sexe masculin vivant aux Etats-Unis.

Dans le but de déterminer si la surmortalité par cancer n'est attribuable qu'aux variations aléatoires, on utilise ici un test de signification appelé test du chi-carré * (χ^2).

| Cause du décès | Observé | Attendu |
|----------------|---------|---------|
| Cancer | 41 | 27,9 |
| Autres causes | 120 | 133,1 |

La valeur du test du chi-carré se calcule comme suit :

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - A)^2}{A}$$

$$\chi^2 = \frac{(41 - 27,9)^2}{27,9} + \frac{(120 - 133,1)^2}{133,1} = 7,44$$

Cette valeur du test possède un seul degré de liberté (dl) car une seule des fréquences attendues peut être déterminée indépendamment du nombre total de décès. Pour déterminer le degré de signification p , il faut se référer à une table *ad hoc*. Le tableau 21 représente une forme abrégée d'une table de chi-carré. On remarque que la valeur « 7,44 » excède celle du chi-carré pour $p = 0,01$ (6,63 pour un degré de liberté). On déclare donc que $p < 0,01$.

Tableau 21 : Forme abrégée d'une table de chi-carré.

| Degré de liberté (dl) | Valeurs de p | | | | |
|-----------------------|--------------|------|------|-------|-------|
| | 0,50 | 0,10 | 0,05 | 0,02 | 0,01 |
| 1 | 0,46 | 2,71 | 3,84 | 5,41 | 6,63 |
| 2 | 1,39 | 4,61 | 5,99 | 7,82 | 9,21 |
| 3 | 2,37 | 6,25 | 7,82 | 9,84 | 11,34 |
| 4 | 3,36 | 7,78 | 9,49 | 11,67 | 13,28 |

1. Peut-on conclure que l'excès de mortalité par cancer est statistiquement significatif ? Pourquoi ?
2. La valeur de chi-carré pour les décès dus à des maladies vasculaires du système nerveux central est de 0,04 (1 dl).

* Le test de chi-carré est aussi appelé chi-deux. (N.d.T.)

A l'aide du tableau 21, déterminer le degré de signification p. Que peut-on conclure à partir de cette valeur de chi-carré de la différence obtenue entre les fréquences observées et attendues dans cette catégorie de maladies ?

3. *Quelles sont les principales lacunes d'une analyse de mortalité proportionnelle utilisée comme moyen de détection du potentiel cancérigène du chlorure de vinyle ?*

Contraceptifs oraux et malformations congénitales

L'exposition à des stéroïdes exogènes durant la grossesse a été étudiée chez 108 mères d'enfants nés avec des malformations congénitales des membres et chez 108 mères d'enfants sains prises comme témoins (Janerich et coll., 1974 *). L'utilisation accidentelle de contraceptifs oraux au début de la grossesse a constitué la source principale d'exposition. On a dénombré 15 mères exposées dans le groupe « malformations » et seulement 4 dans le groupe témoin.

4. *Exprimer les résultats de cette étude sous forme d'un tableau de contingence à 4 cases.*
5. *La valeur du chi-carré pour la comparaison des taux d'exposition entre cas et témoins est de 6,98 (1 dl) (consulter l'un des ouvrages cités en référence pour le calcul du chi-carré à partir d'un tableau à 4 cases). En utilisant le tableau 21 pour déterminer le degré de signification p, donnez votre interprétation des résultats.*

Cigarettes à faible teneur en goudron et nicotine

Durant trois périodes consécutives d'une semaine (Turner et coll., 1974 **), on a étudié chez dix volontaires la consommation de cigarettes qui contenaient progressivement moins de goudron et de nicotine. Les sujets relevaient quotidiennement le nombre de cigarettes fumées et une trentaine de mégots étaient recueillis pour chaque sujet durant chaque période. Les moyennes de la consommation de cigarettes et de la longueur des mégots sont exprimées au tableau 22.

* Janerich D.T., Piper J.M. and Glebatis D.M. : Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. N Engl J Med, 1974, 291 : 697-700.

** Turner J.A.M., Sillett R.W. and Ball K.P. : Some effects of changing to low-tar and low-nicotine cigarettes. Lancet, 1974, 2 : 737-739.

Tableau 22 : Consommation de cigarettes et longueur des mégots selon la teneur en goudron et nicotine (moyennes \pm 2 erreurs types).

| | <i>Teneur en goudron et nicotine</i> | | |
|---|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | Moyenne | Faible | Très faible |
| Consommation quotidienne de cigarettes (nombre) | $25,7 \pm 6,50$ | $30,9 \pm 8,30$ | $29,2 \pm 6,20$ |
| Longueur des mégots (mm) | $8,84 \pm 2,96$ | $7,20 \pm 2,82$ | $4,54 \pm 2,22$ |

Les points suivants ont été soulignés dans l'article : « En passant d'une teneur moyenne à une teneur faible, neuf sujets ont augmenté leur consommation de cigarettes, tandis qu'un sujet la réduisait légèrement, les moyennes passant de 25,7 à 30,9 cigarettes ($p < 0,01$). On n'a observé aucun changement significatif dans la consommation lorsque la teneur est passée de faible à très faible.

« Les longueurs moyennes de mégots ont été respectivement de 8,84, 7,20, 4,54 durant les périodes avec teneurs moyenne, faible et très faible. La différence observée entre les longueurs moyennes des mégots pour les périodes à faible et très faible teneurs est statistiquement significative ($p < 0,01$). »

6. *Peut-on dire que ces sujets ont modifié leurs habitudes de tabagisme en utilisant des cigarettes à plus faible teneur en goudron et en nicotine ? De quelle manière ? Peut-on conclure qu'une plus faible teneur en goudron et en nicotine incite les fumeurs à consommer plus de tabac ?*
7. *Dans cette étude, les sujets avaient été informés de la teneur en goudron et en nicotine des cigarettes qu'ils fumaient durant chaque période. Quels problèmes cela peut-il créer ? Comment aurait-on pu procéder afin d'éviter ces problèmes ?*

Traitements de la maladie de Parkinson par le propranolol

On a étudié chez 18 patients atteints de maladie de Parkinson l'effet du propranolol par comparaison à un placebo. Tous les patients étaient traités depuis au moins trois mois par des doses stables de levodopa, mais manifestaient toujours des tremblements (Marsden et coll., 1974 *). Chaque

* Marsden C.D., Parker J.D. and Rees J.E. : Propranolol in Parkinson's disease. Letter to the Editor. Lancet, 1974, 2 : 410.

patient a reçu du propranolol durant quatre semaines et un placebo durant une période identique, sans toutefois connaître la nature du traitement reçu. Un médecin non informé du plan de traitement a classé chaque patient selon un score établi en fonction des caractères suivants : incapacité totale, tremblements, rigidité, akinésie, posture, écriture, dessin d'un cercle. Les résultats obtenus sont indiqués au tableau 23.

Tableau 23 : Etude comparative du propranolol (120 mg/jour) et d'un placebo chez 18 patients atteints de maladie de Parkinson et déjà sous levodopa.

| | Score initial ^a | Placebo | Propranolol | Signification ^b |
|--------------------|----------------------------|---------|-------------|----------------------------|
| Incapacité totale | 27,80 | 25,70 | 27,60 | N.S. ^c |
| Tremblements | 2,67 | 2,86 | 2,19 | N.S. |
| Rigidité | 4,25 | 2,92 | 2,94 | N.S. |
| Akinésie | 6,58 | 6,06 | 6,75 | N.S. |
| Posture | 3,53 | 4,11 | 3,86 | N.S. |
| Écriture | 1,58 | 1,56 | 1,28 | $p < 0,02$ |
| Dessin d'un cercle | 1,81 | 1,94 | 1,36 | $p < 0,02$ |

^a Un score élevé indique une incapacité sévère.

^b Comparaison entre le propranolol et le placebo.

^c Résultats non significatifs.

8. Identifiez les effets apparemment bénéfiques d'un traitement au propranolol.

9. Les auteurs ont conclu que les changements observés n'étaient pas cliniquement significatifs et ont arrêté le traitement au propranolol chez tous les patients. Compte tenu que certains résultats étaient statistiquement significatifs, sur quels éléments les auteurs ont-ils pu se baser pour arriver à une telle conclusion ?

Réponses aux exercices

1. Oui. Le degré de signification, inférieur à 0,01 ($p < 0,01$), implique qu'on a observé une très faible probabilité ($< 0,01$) que cet excès de décès soit dû aux variations aléatoires. On considère généralement comme statistiquement significatifs des résultats pour lesquels $p < 0,05$.
2. Puisque la valeur du chi-carré est inférieure à la valeur de la table pour $p = 0,50$ (c'est-à-dire 0,46), on conclut que les résultats ne sont pas significatifs en indiquant que $p > 0,50$. Cela signifie que la petite différence entre les fréquences observées et attendues a de grandes chances d'être due au hasard.
3. Il existe deux problèmes majeurs :
 - a) Une analyse de la mortalité proportionnelle ne tient pas compte du risque absolu de décès dans la population étudiée. Il est donc possible que le taux de mortalité chez ces travailleurs soit inférieur à celui de la population de référence (Etats-Unis) même si on a observé dans ce groupe une fréquence de décès par cancer particulièrement élevée.
 - b) Un ratio élevé de décès observés/décès attendus peut être dû soit à l'influence excessive d'une cause de décès soit au manque d'influence d'une autre cause.
4. On peut représenter les résultats comme suit :

| | Exposés | Non exposés | Total |
|---------|---------|-------------|-------|
| Cas | 15 | 93 | 108 |
| Témoins | 4 | 104 | 108 |
| Total | 19 | 197 | 216 |

5. On conclut que les taux d'exposition sont significativement différents au seuil de 0,01 (c'est-à-dire $p < 0,01$). Cette différence est, par conséquent, trop élevée pour n'être due qu'au hasard.
Notons toutefois que ces résultats ne démontrent pas que les contraceptifs oraux sont la cause des malformations congénitales (relation de causalité), mais qu'ils révèlent tout simplement l'existence d'une relation (voir chap. 14).
6. Les résultats indiquent que ces fumeurs ont consommé plus de tabac en fumant des cigarettes à teneur en goudron et nicotine de plus en plus faible. On observe, en effet, que la première réaction a été d'augmenter

le nombre de cigarettes en passant des teneurs moyennes aux teneurs faibles ($p < 0,01$). Par la suite, ce nombre est demeuré stable, mais on a noté une combustion plus complète de chaque cigarette (longueur des mégots) en passant des teneurs faibles à très faibles ($p < 0,01$).

7. Il se peut que les sujets connaissant le type de cigarettes qu'ils fumaient durant chaque période aient modifié leur consommation. Par exemple, si les sujets avaient une idée préconçue quant à la satisfaction qu'ils peuvent tirer de cigarettes à faible teneur en goudron et en nicotine, ils ont pu augmenter le nombre de cigarettes fumées et la combustion de chacune durant l'expérience. On peut éviter ce type de biais en évitant d'informer les sujets de l'étude sur la teneur en goudron et nicotine et en distribuant au hasard l'ordre des trois types de cigarettes chez chaque sujet (chap. 13).
8. On n'observe des différences significatives que pour les critères « écriture » et « dessin d'un cercle » ($p < 0,02$). Les moyennes des scores nous indiquent donc que le propranolol a amélioré la performance des patients pour ces deux critères.
9. Même en présence de résultats significatifs, les auteurs ont pris en considération :
 - la nature de changements et
 - leur ampleur.D'un point de vue clinique, les auteurs ont estimé que les résultats obtenus, par rapport à ces deux critères, s'avéraient insuffisants pour justifier le maintien du traitement par le propranolol.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Geller S. : Abrégé de statistique, chap. 9 à 14, Masson édit., Paris, New York, Barcelone, Milan, 1979.
2. Schwartz D. : Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes, chap. 3, Flammarion, Paris, 1980.
3. Duncan R.L., Knapp R.G. et Miller M.C. : Introductory Biostatistics for the Health Sciences, chap. 4 et 7, John Wiley et Sons, New York, 1977.
4. Colton T. : Statistics in Medicine, chap. 4 et 5, Little, Brown and Co. Inc., Boston, 1974.
5. Massé L. et G. : Introduction à la statistique de Santé publique. Publication de l'Ecole Nationale de Santé Publique, 35043 Rennes Cedex, 1983.

CHAPITRE 10

Corrélation

OBJECTIFS

22. Interpréter la relation entre deux variables telle qu'elle apparaît sur un diagramme de dispersion; faire la distinction entre des corrélations positive, négative et nulle.
23. Expliciter les informations fournies par une équation de régression et par un coefficient de corrélation.
24. Interpréter la notion de signification statistique appliquée au coefficient de corrélation.

Relation entre deux variables

Les études scientifiques ont souvent recours à une description de la relation entre deux variables. Dans ces cas, on suppose généralement que l'une des variables est influencée par l'autre. Y désigne la variable dépendante, c'est-à-dire celle qui subit l'influence étudiée et X la variable indépendante. La valeur de X et de Y va être mesurée sur une série d'individus afin de décrire la relation entre X et Y.

La façon la plus simple de représenter la relation entre X et Y est un graphique appelé diagramme de dispersion. Dans ce diagramme chaque sujet est représenté par un point dont la position est déterminée par la valeur de Y en ordonnée et la valeur de X en abscisse. La dispersion des points indique comment Y varie en fonction de X. Un exemple est présenté à la figure 13.

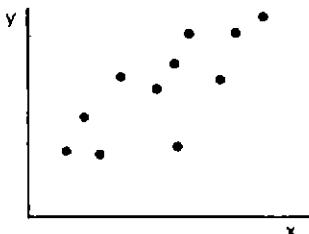


Figure 13 :
Diagramme de dispersion.

Le diagramme de dispersion est très utile pour obtenir une première impression visuelle de la relation entre X et Y. Cependant, pour décrire de façon plus quantitative cette relation, on fait appel à deux types de méthodes :

1. La régression.
2. La corrélation.

L'équation de régression

La méthode de la régression est appropriée si l'on veut développer un modèle « prédictif », c'est-à-dire une description qui permette de prédire la valeur de Y pour telle ou telle valeur de X.

Considérons par exemple une épreuve à l'angiotensine (substance qui élève la pression artérielle). Si l'on veut prédire les modifications de la pression artérielle en fonction des différents débits d'une perfusion d'angiotensine, on peut mesurer quatre débits et répéter à quatre reprises la mesure de la pression artérielle pour chacun des débits. Les résultats sont illustrés à la figure 14.

La droite de régression de la figure 14 permet de prédire l'augmentation de la pression artérielle pour un débit de perfusion situé dans l'intervalle étudié. Cette droite est construite à l'aide d'un procédé appelé méthode des moindres carrés qui permet d'obtenir la valeur minimum pour la somme des carrés des écarts entre les points et leurs projections sur la droite (voir références).

L'équation de cette droite est appelée équation de régression qui s'exprime sous la forme : $y = ax + b$. La constante « b » est appelée ordonnée à l'origine et correspond à la valeur de y lorsque x est égal à zéro. « a » représente la pente de la droite, c'est-à-dire la variation de y lorsque x varie d'une unité. Les constantes a et b sont déterminées par la méthode des moindres carrés. La pente est généralement l'élément le plus important car elle indique l'amplitude et la direction des changements de y lorsque x varie.

En donnant une valeur particulière à x dans l'équation de régression, on peut donc prédire la valeur de y . On constate (fig. 14) qu'il existe une certaine variabilité des valeurs de la pression artérielle pour un débit de perfusion donné. Dans ce cas, la droite de régression ne prédit donc pas de façon précise l'augmentation de la pression artérielle mais permet plutôt d'obtenir une valeur moyenne de l'augmentation de la pression artérielle pour un débit de perfusion donné.

Le coefficient de corrélation

Le coefficient de corrélation, habituellement exprimé par la lettre « r », est un indice qui mesure le degré d'association entre deux variables. Il peut varier

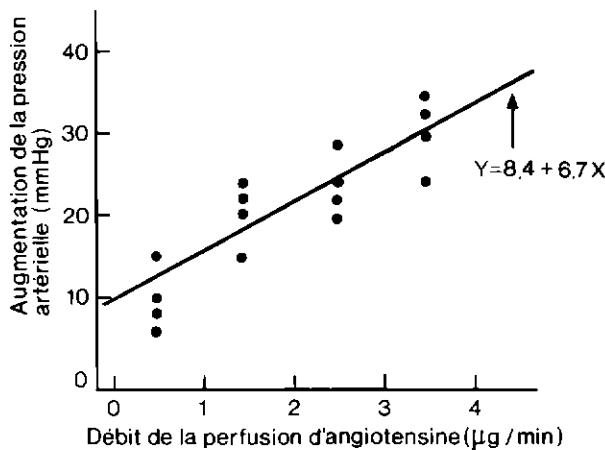


Figure 14 : Exemple de l'ajustement d'une droite de régression à un ensemble de points.

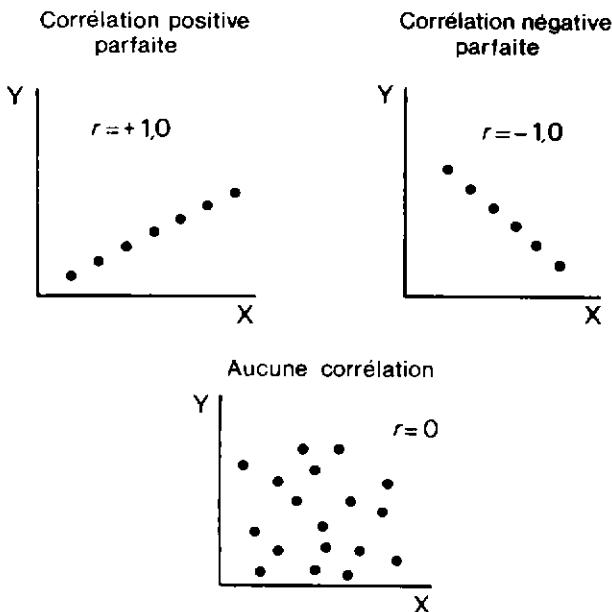


Figure 15 : Valeurs extrêmes du coefficient de corrélation selon la présence ou l'absence d'association linéaire.

de -1,0 à +1,0, en fonction du degré de l'association. Un coefficient de corrélation égal à zéro indique qu'il n'existe aucune association linéaire entre les deux variables.

Le tableau suivant donne une indication pour l'interprétation du coefficient de corrélation :

| <i>r</i> | Degré d'association |
|-----------|---------------------|
| 0,8 à 1,0 | Important |
| 0,5 à 0,8 | Modéré |
| 0,2 à 0,5 | Faible |
| 0 à 0,2 | Négligeable |

Les valeurs négatives de *r* indiquent une corrélation dite négative où Y varie en raison inverse de X.

L'interprétation est la même pour les corrélations négatives que pour les corrélations positives.

La figure 16 exprime la corrélation entre le temps de survie et la taille du foie chez 23 enfants atteints de leucémie aiguë. On observe ici un degré d'association modéré. La corrélation négative indique qu'un court temps de survie est associé à un foie de grande taille et vice versa.

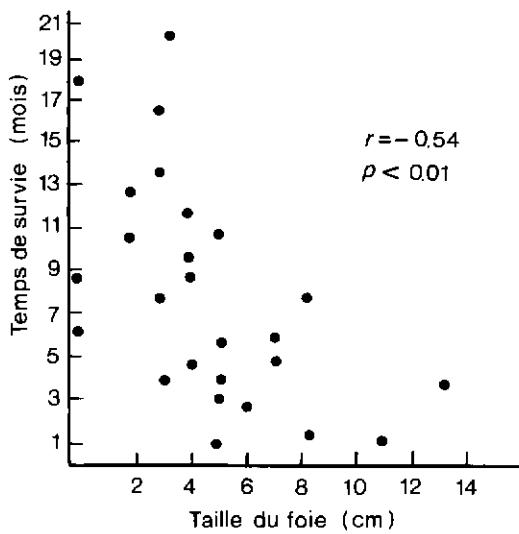


Figure 16 : Exemple d'une corrélation statistiquement significative (adapté de Halikowski, Armata et Garwicz, 1966 *).

* Halikowski K., Armata J. and Garwicz S. : Low-protein purine-free diet in treatment of acute leukaemia in children : preliminary communication. Br Med J, 1966, 1 : 519.

Comme tout indice statistique, le coefficient de corrélation est sujet à une erreur d'échantillonnage. Il peut donc se produire qu'un échantillon révèle une corrélation alors que dans la population elle n'existe pas (fig. 17).

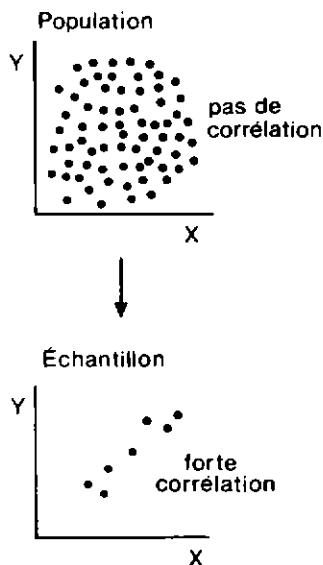


Figure 17 : Corrélation dans la population générale et dans un échantillon.

Afin d'éliminer la possibilité que la corrélation observée ne soit due au hasard, on peut tester statistiquement l'hypothèse nulle (aucune corrélation dans la population). Dans ce cas, le degré de signification représente la probabilité p d'obtenir dans l'échantillon un coefficient de corrélation plus grand ou égal à celui observé lorsque dans la population ce coefficient est égal à zéro. Dans l'exemple de la figure 16, on conclut que le coefficient de corrélation est significatif au seuil de signification de 1 p. 100, et on écrira $p < 0,01$. On peut dès lors considérer que la probabilité que cette association négative entre le temps de survie et la taille du foie a une faible chance de n'être due qu'au hasard.

Exercices

ICTÈRE HÉMOLYTIQUE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS

Des études récentes ont remis en question l'opinion que les nouveau-nés atteints d'ictère hémolytique avec test de Coombs positif avaient un volume sanguin anormalement élevé (Brans et coll., 1974 *). La solution de cette controverse est primordiale pour évaluer des pratiques médicales courantes telles que l'opposition à une transfusion placentaire, la phlébotomie et le maintien d'un volume sanguin déficitaire après une exsanguinotransfusion.

Dans cette étude, les auteurs ont tenté de démontrer qu'en tenant compte de l'hématocrite, le volume sanguin d'un nouveau-né atteint d'un ictère hémolytique avec test de Coombs positif n'était pas exceptionnellement élevé.

L'hématocrite, les volumes plasmatique et sanguin ont été mesurés chez 32 nouveau-nés atteints de cette maladie. La relation observée entre les volumes plasmatique et sanguin d'une part et l'hématocrite d'autre part a été exprimée par l'équation de régression et les coefficients de corrélation suivants :

$$\text{Volume plasmatique} = 70,3 - 0,39 \times \text{hématocrite}$$

$$r = -0,538, p < 0,005$$

$$\text{Volume sanguin} = 60,8 + 0,79 \times \text{hématocrite}$$

$$r = 0,616, p < 0,001.$$

- 1. Décrivez la nature de l'association dans chaque cas.**
- 2. Qu'indiquent les valeurs de p ?**
- 3. Les points de la figure 18 figurent le volume sanguin des nouveau-nés ictériques en fonction de leur taux d'hématocrite. La droite de régression (trait plein) ± 1 écart type (traits pointillés) des mêmes paramètres chez des enfants sains est aussi représentée avec son équation. Comparer le volume sanguin des enfants ictériques et des enfants sains.**

* Brans Y.W., Milstead R.R., Bailey P.E. and Cassady G.: Blood volume estimates in Coombs-test-positive infants. N Engl J Med, 1974, 290 : 1450-1452.

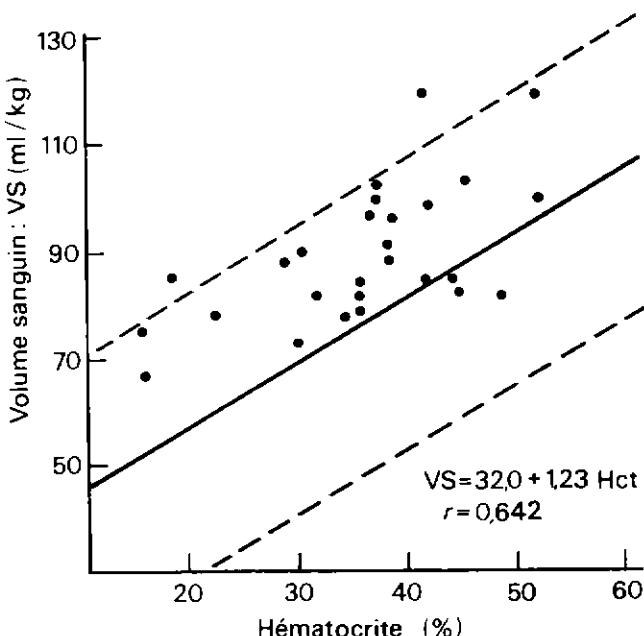


Figure 18 : Diagramme de dispersion de la relation volume sanguin/hématocrite chez des nouveau-nés atteints d'un ictere hémolytique avec en superposition les variations de ces mêmes paramètres (droite de régression \pm un écart type) chez des nouveau-nés normaux.

CANCER DU CÔLON ET CHOLESTÉROL SANGUIN

Dans une étude basée sur des données internationales, Rose et coll. (1974) * ont observé une association positive entre les taux de mortalité par cancer du côlon et par maladie coronarienne (fig. 19).

* Rose G., Blackburn H., Keys A., Taylor H.L., Karmel W.B., Oglesby P., Reid D.D. and Stamler J. : Colon cancer and blood-cholesterol. Lancet, 1974, 1 : 181-183.

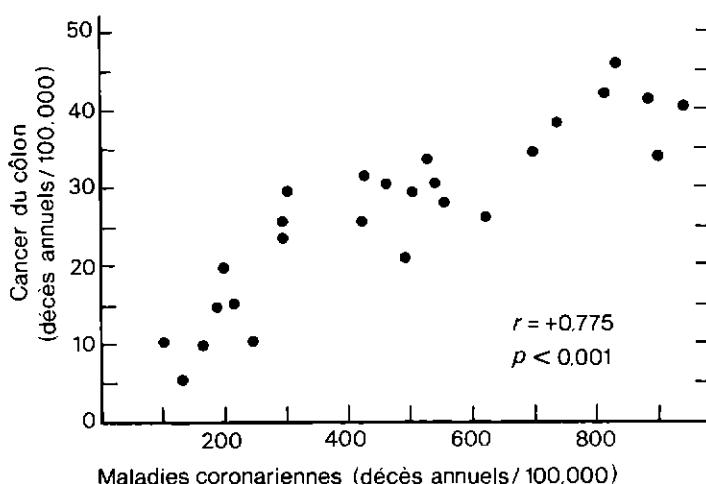


Figure 19 : Taux de mortalité par affection coronarienne (classification internationale des maladies O.M.S., 8^e révision, A.83) et par cancer de l'intestin, sans le rectum (O.M.S., 8^e révision, A.48), dans plusieurs pays pour l'année 1969. Les résultats ne sont pas indiqués pour les pays où l'un ou l'autre des taux est basé sur moins de 50 décès.

4. *Quelle est l'implication d'une telle association entre deux maladies apparemment sans relation ?*
5. *Cette corrélation n'est-elle due qu'au hasard ?*
6. *Une forte corrélation positive a également été observée entre les maladies coronariennes et le taux de cholestérol sanguin. Que suggère cette association entre le taux de cholestérol sanguin et le cancer du côlon ?*
7. *Une analyse des tests de dépistage effectués chez 90 patients décédés ultérieurement d'un cancer du côlon a révélé que la majorité d'entre eux avait un taux de cholestérol sanguin inférieur aux taux attendus compte tenu de l'âge et du sexe. Quel type d'association entre le taux de cholestérol sanguin et le cancer du côlon ces résultats vous suggèrent-ils ?*

Réponses aux exercices

1. Les résultats montrent une association négative entre le volume plasmatique et l'hématocrite, c'est-à-dire qu'un volume plasmatique élevé se retrouve principalement chez le nouveau-né dont le taux d'hématocrite est bas. Par contre, il existe une association positive entre le volume sanguin et l'hématocrite. Dans ce cas, un volume sanguin élevé se retrouve principalement chez le nouveau-né dont le taux d'hématocrite est élevé.
2. Dans les deux cas, le degré de signification est très bas, ce qui indique que les probabilités p d'obtenir par hasard des coefficients de corrélation plus grands ou égaux à ceux observés sont très faibles.
3. La figure 18 montre que les nouveau-nés atteints d'ictère hémolytique ont tendance à avoir un volume sanguin plus élevé que celui des nouveau-nés normaux. Toutefois, lorsque l'on tient compte de l'hématocrite, on remarque que presque tous se situent dans les limites de la normale (régression \pm un écart type).
4. Une telle association pourrait suggérer que ces deux maladies, apparemment indépendantes, partagent un ou plusieurs facteur(s) étiologique(s), autrement dit, possèdent un ou plusieurs facteur(s) de risque commun(s).
5. La faible valeur de p indique qu'il y a très peu de chances que cette association ne soit due qu'au hasard.
6. Ces résultats pourraient suggérer qu'il existe une association positive entre le taux de cholestérol sanguin et le taux de mortalité par cancer du côlon.
7. Une association négative. La contradiction apparente à propos de l'éventuelle corrélation entre le taux de cholestérol sanguin et le taux de mortalité par cancer du côlon pourrait amener à formuler l'une des deux hypothèses suivantes :
 - a) certaines associations ne pourraient être que des artefacts ou
 - b) la nature de la causalité est d'un type particulièrement complexe.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Geller S. : Abrégé de statistique, chap. 16, Masson édit., Paris, New York, Barcelone, Milan, 1979.
2. Schwartz D. : Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes, chap. 20 à 23, Flammarion édit., Paris, 1980.
3. Duncan R.C., Knapp R.G. et Miller M.C. : Introductory biostatistics for the Health Sciences, chap. 5, 1977, John Wiley et Sons, New York.
4. Colton T. : Statistics in Medicine, chap. 6, 1974, Little Brown and Co. Inc., Boston.
5. Bourke G.J. et MacGibray J. : Interpretation and uses of Medical Statistics, 1975, second edition, chap. 5, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
6. Massé L. et G. : Introduction à la statistique de Santé publique. Publication de l'Ecote Nationale de Santé Publique, 35043 Rennes Cedex, 1983.

Auto-évaluation 2

OBJECTIFS 8 À 24

Choisir la meilleure réponse; un seul choix possible.

Dans un programme de dépistage de l'hypertension artérielle, dans une population urbaine de 1 500 individus de sexe masculin, âgés de 30 à 69 ans, les résultats suivants ont été obtenus :

| Pression diastolique (mmHg) | Fréquence absolue | Fréquence relative (%) |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------|
| <65 | 60 | 4 |
| 65-74 | 270 | 18 |
| 75-84 | 540 | 36 |
| 85-94 | 420 | 28 |
| 95-104 | 150 | 10 |
| 105-115 | 45 | 3 |
| >115 | 15 | 1 |
| Total | 1 500 | 100 |

Ces données concernent les problèmes 21 à 24.

21. Les individus dont la pression diastolique était supérieure ou égale à 95 mmHg ont été considérés comme hypertendus et sélectionnés pour des explorations complémentaires. On a donc retenu les individus se situant :
- a) au-dessus du 86^e percentile;
 - b) au-dessus du 97,5^e percentile;
 - c) au-dessus du 95^e percentile;
 - d) au-dessous du 14^e percentile;
 - e) au-dessous du 28^e percentile.

22. En supposant que les sujets concernés par le dépistage soient représentatifs de la population urbaine masculine de 30 à 69 ans, la probabilité qu'un homme choisi au hasard ait une pression diastolique de 105 mmHg ou plus est de :
- a) 0,03;
 - b) 0,04;
 - c) 0,14;
 - d) 0,86;
 - e) 0,96.
23. La moyenne et la médiane de cette distribution des pressions diastoliques sont voisines de 83 mmHg, tandis que l'écart type est d'environ 12 mmHg. Ces mesures permettent d'énoncer les propositions suivantes sauf :
- a) Environ 95 p. 100 des hommes ont une pression se situant entre 59 et 107 mmHg;
 - b) La distribution des pressions diastoliques est à peu près symétrique;
 - c) Les limites de confiance à 95 p. 100 pour la moyenne chez les hommes âgés de 30 à 69 ans dans la population cible sont respectivement 59 et 107 mmHg;
 - d) Environ 50 p. 100 des hommes ont une pression supérieure à 83 mmHg;
 - e) La moyenne n'est que peu influencée par les valeurs des pressions diastoliques très élevées.
24. La distribution des pressions diastoliques chez 800 femmes provenant de la même population urbaine est approximativement symétrique et l'écart type est pratiquement identique à celui calculé chez les hommes. La moyenne se situe toutefois à 79 mmHg. On peut dès lors conclure que :
- a) la médiane de cette distribution sera égale à celle déterminée chez les hommes;
 - b) l'étendue normale sera égale à celle déterminée chez les hommes;
 - c) l'erreur type de la moyenne sera égale à celle calculée chez les hommes;
 - d) il y aura une plus forte proportion d'hypertendus chez les femmes que chez les hommes;
 - e) il y aura une plus faible proportion d'hypertendus chez les femmes que chez les hommes.
25. Une corrélation entre deux variables mesure le degré avec lequel elles sont :
- a) mutuellement exclusives;
 - b) reliées de façon causale;
 - c) associées;
 - d) statistiquement significatives;
 - e) reliées par l'effet de l'une sur l'autre.

26. La moyenne du poids à la naissance chez des premiers-nés de 23 mères qui fumaient plus d'un paquet de cigarettes par jour durant leur grossesse était de 200 g inférieure à celle obtenue chez des premiers-nés de 16 mères non fumeuses. Cette différence est statistiquement significative au seuil de signification de 5 p. 100 ($p < 0,05$). Cela signifie que :
- fumer durant la grossesse retarde la croissance fœtale;
 - la différence observée entre les moyennes du poids à la naissance est trop élevée pour n'être due qu'au hasard d'échantillonnage;
 - la différence observée entre les moyennes du poids à la naissance a pu se produire simplement au hasard d'échantillonnage;
 - le nombre de nouveau-nés étudiés est insuffisant pour obtenir un résultat concluant;
 - fumer pendant la grossesse n'influence pas la croissance fœtale.

Un test de dépistage du cancer du sein a été effectué chez 400 femmes atteintes d'un cancer du sein confirmé par biopsie et chez 400 femmes non atteintes. Les résultats du test ont été positifs chez 100 femmes parmi les cas confirmés et chez 50 femmes non atteintes.

Ces données concernent les deux questions suivantes :

27. La sensibilité du test est de :
- 87 p. 100;
 - 67 p. 100;
 - 25 p. 100;
 - 33 p. 100;
 - 12 p. 100.
28. La spécificité du test est de :
- 87 p. 100;
 - 67 p. 100;
 - 25 p. 100;
 - 33 p. 100;
 - 12 p. 100.
29. On détecte 5 p. 100 d'infection des voies urinaires parmi les femmes enceintes qui se présentent pour la première fois à une consultation prénatale. Parmi les femmes n'ayant pas d'infection lors de cette première visite, 4 p. 100 développeront une infection avant l'accouchement. La probabilité qu'une femme ait une infection des voies urinaires durant sa grossesse est donc donnée par la formule :
- $0,04 \times 0,95 = 0,038$;
 - 0,05;
 - $0,04 + 0,05 = 0,09$;
 - $0,05 + (0,04 \times 0,95) = 0,088$;
 - $0,04 \times 0,05 = 0,002$.

30. Les individus qui ont une hyperlipoprotéinémie à molécules de haute densité (HDL) semblent être moins sujets à développer une maladie coronarienne. Dans le but d'élucider ce phénomène, on a recherché chez 293 hommes sains, des facteurs pouvant être associés à la concentration plasmatique d'HDL.

Le tableau ci-dessous montre pour certains facteurs le coefficient de corrélation et le degré de signification p associé à l'hypothèse qu'il n'existe aucune corrélation entre chaque facteur recherché et le caractère étudié. On a recueilli toute l'information nécessaire au même moment pour chacun des 293 participants.

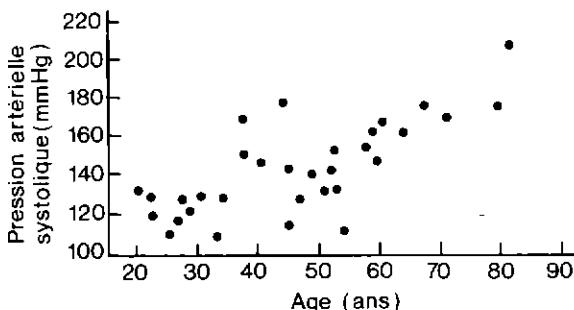
| | r | p |
|-------------------------------|-------|--------|
| Triglycérides plasmatiques | -0,42 | <0,001 |
| Consommation d'alcool | 0,24 | <0,001 |
| Glucose sérique | -0,19 | <0,001 |
| Indice de la masse corporelle | -0,11 | >0,05 |
| Pression diastolique | 0,04 | >0,05 |

Lequel des énoncés suivants s'applique aux triglycérides plasmatiques ?

- a) On peut éléver le taux des lipoprotéines HDL en élevant le taux des triglycérides plasmatiques;
 - b) On peut éléver le taux des lipoprotéines HDL en abaissant le taux des triglycérides plasmatiques;
 - c) On retrouve une hyperlipoprotéinémie HDL chez des individus ayant un faible taux de triglycérides plasmatiques;
 - d) On retrouve une hypolipoprotéinémie HDL chez des individus ayant un faible taux de triglycérides plasmatiques;
 - e) Le degré de signification p est trop faible pour conclure à autre chose qu'une manifestation due au hasard.
31. Des titres élevés dans un test de dépistage sont associés à une certaine maladie. Si on abaisse le seuil de dilution pour lequel le test est considéré comme positif (par exemple 1/40 au lieu de 1/640), on induit :
- a) une augmentation de la sensibilité et de la spécificité;
 - b) une augmentation de la sensibilité et une diminution de la spécificité;
 - c) une diminution de la sensibilité et une augmentation de la spécificité;
 - d) une diminution de la sensibilité et de la spécificité;
 - e) une augmentation de la sensibilité associée, selon les circonstances, soit à une augmentation, soit à une diminution de la spécificité.
32. Dans une étude cas-témoins basée sur deux groupes de 50 sujets, la différence observée pour un facteur étiologique donné d'une maladie n'était pas statistiquement significative. On peut donc conclure que :
- a) il n'y a aucune association entre le facteur et la maladie;
 - b) la différence peut être cliniquement importante;

- c) la différence peut n'être due qu'au hasard;
d) la comparabilité des cas et témoins a été établie;
e) les biais d'observation ou d'interrogatoire ont été éliminés.
33. A l'âge de 65 ans, les probabilités de survie dans les cinq années à venir sont respectivement de 0,8 et 0,9 pour les hommes et femmes nord-américains de race blanche. Dans un couple où les deux conjoints sont âgés de 65 ans et de race blanche, la probabilité que la femme soit veuve cinq ans plus tard est de :
a) 0,90;
b) 0,20;
c) 0,18;
d) 0,10;
e) 0,08.
34. La probabilité qu'il y ait au moins un survivant dans le couple cinq ans plus tard est de :
a) 0,98;
b) 0,90;
c) 0,72;
d) 0,28;
e) 0,10.
35. La valeur moyenne d'une donnée de laboratoire est de 18 g/100 ml avec un écart type de 1,5 g/100 ml. Ces résultats signifient que :
a) la valeur moyenne réelle se situe entre 16,5 et 19,5 g/100 ml;
b) la valeur moyenne réelle se situe entre 15,0 et 21,0 g/100 ml;
c) l'erreur est trop élevée pour que la détermination d'une valeur moyenne réelle soit valable;
d) 95 p. 100 des données se situent entre 15,0 et 21,0 g/100 ml;
e) la valeur moyenne réelle a une probabilité de 0,05 de se situer en dessous de 16,5 ou au-dessus de 19,5 g/100 ml.
36. Afin d'évaluer les besoins en soins dentaires des enfants d'une communauté socio-économiquement défavorisée, des responsables de la santé publique ont effectué une enquête basée sur un échantillon aléatoire d'enfants tiré des listes d'inscription aux écoles publiques et ont observé que seul un enfant sur cinq avait consulté un dentiste durant les cinq dernières années. Cependant, après l'installation d'une clinique dentaire dans cette communauté, on a constaté que près de la moitié des enfants qui venaient consulter avaient déjà vu un dentiste durant les cinq dernières années. Les responsables de la santé publique ont donc conclu que les besoins de la communauté n'étaient pas aussi élevés que semblait l'indiquer leur enquête. Choisissez l'énoncé qui décrit le mieux la raison pour laquelle vous seriez en désaccord avec ces responsables.

- a) L'échantillon était biaisé puisqu'il n'incluait que les enfants inscrits à des écoles publiques;
- b) Les enfants ne se rappellent probablement pas quand ils ont vu un dentiste pour la dernière fois;
- c) L'échantillon était biaisé puisqu'il tendait à exclure les enfants absents de l'école à cause de problèmes dentaires sérieux;
- d) Les enfants qui utilisent les services de la clinique représentent vraisemblablement une partie de la communauté ayant une bonne hygiène dentaire;
- e) L'effectif de l'échantillon était probablement insuffisant.
37. On représente, dans le diagramme de dispersion ci-dessous, la relation entre la pression artérielle systolique et l'âge, chez 33 femmes.



Lequel des coefficients de corrélation ci-dessous représente-t-il le mieux la situation illustrée dans le diagramme de dispersion ?

- a) +1,20;
 b) -0,22;
 c) +0,70;
 d) -0,85;
 e) 0,00.

Pour les questions 38 à 45, choisir l'une des combinaisons suivantes :

- a) Les réponses 1, 2 et 3 sont exactes;
 b) Les réponses 1 et 3 sont exactes;
 c) Les réponses 2 et 4 sont exactes;
 d) Seule la réponse 4 est exacte;
 e) Les quatre réponses sont exactes.
38. Lorsqu'une série de mesures provenant d'une population saine présente une distribution très asymétrique, on dit que :
 1. l'étendue normale ne peut pas être calculée;
 2. les 2,5° et 97,5° percentiles doivent, de préférence, se calculer à partir de la distribution cumulative des observations;

3. les 2,5^e et 97,5^e percentiles ne représentent plus l'étendue normale;
 4. en présence d'observations extrêmes, la moyenne perd de son intérêt comme mesure de tendance centrale.
39. Dans un échantillon aléatoire de 500 écoliers de la ville de Baltimore, on a observé que 27 p. 100 n'avait jamais fait la rougeole. L'erreur type de ce taux a été évalué à 2 p. 100. On peut conclure que :
1. il existe une probabilité de 95 p. 100 que le taux de susceptibilité pour tous les écoliers de la ville de Baltimore se situe entre 25 p. 100 et 29 p. 100;
 2. l'échantillon est biaisé;
 3. les données doivent être ajustées selon l'âge;
 4. Il existe une probabilité de 95 p. 100 que le taux de susceptibilité pour tous les écoliers de la ville de Baltimore se situe entre 23 p. 100 et 31 p. 100.
40. On a comparé les réponses à un questionnaire de 50 diabétiques traités à l'insuline et d'un groupe témoin de 50 non diabétiques. On a observé un taux plus élevé de réponses névrotiques chez les diabétiques ($p < 0,005$). Ce résultat :
1. peut être dû à certaines caractéristiques individuelles non reliées au diabète;
 2. peut être influencé par certains effets secondaires de l'insuline;
 3. peut se produire si le diabète est la source de manifestations névrotiques;
 4. semble plutôt dû au hasard de l'échantillonnage.
41. Dans un programme de dépistage du diabète, on a fixé le seuil de « normalité » de la glycémie à 160 mg/100 ml pour le test A et à 130 mg/100 ml pour le test B. Cela signifie que :
1. la sensibilité du test A est supérieure à celle du test B;
 2. la spécificité du test A est supérieure à celle du test B;
 3. le nombre de faux positifs est plus grand avec le test A qu'avec le test B;
 4. le nombre de faux négatifs est plus grand avec le test A qu'avec le test B.
42. Au cours d'un examen médical de routine, on a trouvé un taux d'uricémie de 7,8 mg/100 ml chez un homme âgé de 35 ans. L'étendue normale des taux d'uricémie pour le laboratoire d'où provient l'analyse est de 3,4 à 7,5 mg/100 ml. Si l'individu ne manifeste aucun symptôme de goutte, on peut supposer que :
1. cet homme fait partie d'une petite proportion de gens sains qui présentent un taux élevé d'uricémie lors d'un examen;
 2. son taux d'uricémie se situe en deçà de deux écarts types par rapport à la moyenne pour les individus sains;
 3. les symptômes de la goutte ne se sont pas encore manifestés;
 4. la déviation de son taux d'uricémie à l'extérieur de l'étendue normale n'est pas statistiquement significative.

43. Chez un groupe de 16 diabétiques récemment diagnostiqués et traités à la phenformine durant un an, on a déterminé la régression suivante :

$$P = -15,4 + 0,29 I$$

où P représente la perte de poids un an après le début du traitement et I le poids initial. En se basant sur cette information, on peut conclure que :

1. tous les patients ont perdu au moins 15,4 kg durant la première année du traitement;
2. dans un diagramme de dispersion, la droite de régression de la perte de poids (P) en fonction du poids initial (I) aurait une pente positive;
3. la corrélation entre la perte de poids et le poids initial est positive et très forte (près de +1,0);
4. les patients les plus lourds au début du traitement ont perdu en moyenne plus de poids que les autres patients durant la première année.

44. Le rapport d'un essai clinique visant à comparer un nouveau médicament à un placebo a révélé un taux de succès plus élevé avec le nouveau médicament qu'avec le placebo. Cette conclusion est étayée par le résultat suivant : $\chi^2 = 4,72$ et $p < 0,05$. A la lumière de ces informations, on peut conclure que :

1. le nouveau médicament sera inefficace chez moins d'un malade sur 20;
2. la probabilité que le nouveau médicament soit inefficace pour un malade donné est inférieure à 5 p. 100;
3. si le nouveau médicament est réellement efficace, la probabilité d'observer un tel résultat est inférieure à 0,05;
4. si le nouveau médicament n'est pas efficace, la probabilité d'observer un tel résultat est inférieure à 0,05.

45. Une étude de l'incidence de l'hypertension dans une agglomération urbaine a été menée pendant cinq ans. A cette fin, un échantillon aléatoire d'individus sans hypertension représentant environ 15 p. 100 de la population a été examiné et suivi durant cette période. Parmi les propositions ci-dessous, laquelle ou lesquelles est(sont) la(les) plus pertinente(s) pour éviter les biais dans l'estimation de l'incidence de l'hypertension dans cette agglomération ?

1. Plusieurs tentatives doivent être effectuées afin de joindre les sujets de l'échantillon difficiles à recontacter durant cette période.
2. Les certificats de décès des sujets de l'échantillon doivent être étudiés durant cette période afin de déterminer les décès liés à l'hypertension.
3. On doit s'efforcer de localiser les sujets de l'échantillon qui ont quitté l'agglomération durant cette période afin de déterminer leur pression artérielle.
4. Les sujets de l'échantillon qui refusent la mesure de leur pression artérielle durant cette période doivent être remplacés par des sujets plus coopératifs.

CHAPITRE 11

Etudes rétrospectives

OBJECTIFS

25. Faire la distinction entre une étude expérimentale (ou d'intervention) et une étude descriptive (ou d'observation).
26. a) Décrire une étude dite « cas témoins ».

Etudes expérimentales et études d'observation

Les études expérimentales (ou d'intervention) sont les plus faciles à décrire car le chercheur possède le contrôle d'un certain facteur dont la variation va provoquer des effets différents. C'est la situation habituelle des études sur l'animal où l'on peut contrôler, par exemple, le régime alimentaire et mesurer ensuite la croissance et/ou les indices de reproduction.

Chez l'homme, l'application de la méthode expérimentale est limitée par des considérations éthiques et le chercheur doit utiliser l'approche descriptive par observation. Dans ce cas, aucune forme d'intervention n'est envisagée et les résultats sont observés dans les conditions naturelles puis analysés en fonction des facteurs dits d'« exposition ».

Certains sujets possèdent tel caractère, par exemple le groupe sanguin A; ils sont exposés à tel ou tel facteur, comme un contraceptif oral. L'apparition de telle ou telle maladie, qui pourrait être en rapport avec l'exposition étudiée, est ensuite relevée dans le groupe présentant le caractère « groupe sanguin A » et comparée aux sujets qui ne présentent pas le caractère en question.

La difficulté de ce type d'études vient du fait que les groupes sur lesquels porte la comparaison peuvent différer l'un de l'autre par d'autres facteurs que le groupe sanguin, ce qui peut fausser la comparaison.

En règle générale, on peut considérer comme expérimentale toute étude dans laquelle le chercheur contrôle tel ou tel caractère. Dans les autres cas, qui représentent la majorité des études chez l'homme, il s'agit d'études d'observation.

Séquence des démarches visant à établir l'étiologie d'une maladie

La recherche étiologique en épidémiologie est souvent issue d'observations cliniques. Par exemple, en 1961, Gregg, un ophtalmologiste australien, a publié la description d'un nouveau type de cataracte congénitale qu'il reliait subjectivement à la rubéole durant la grossesse de la mère. Après la Seconde Guerre mondiale, les chirurgiens ont remarqué que beaucoup de patients atteints de cancers pulmonaires étaient de gros fumeurs. Ce type d'observations utilisé comme point de départ permet de formuler des hypothèses qui sont tout d'abord testées par des études rétrospectives (cas témoins), puis, le cas échéant, par des études prospectives (études de cohorte) afin d'identifier les facteurs de risque; des études d'intervention peuvent ensuite être entreprises pour s'assurer que la modification des facteurs d'exposition est bien suivie d'une réduction de la morbidité.

Conception d'une étude

La majorité des études épidémiologiques aboutissent à des tables de contingences à quatre cases (tabl. 24).

Tableau 24

| | | <i>Maladie</i> | |
|-------------------|----------|----------------|----------|
| | | Présente | Absente |
| <i>Exposition</i> | Présente | <i>a</i> | <i>b</i> |
| | Absente | <i>c</i> | <i>d</i> |

Le terme exposition est ici utilisé dans un sens très général pour désigner tout caractère ou attribut pouvant avoir un rôle étiologique (exemple : élévation de la tension artérielle, consommation d'un médicament, inhalation de monoxyde de carbone...).

Le terme maladie peut désigner tout effet observé : maladie, handicap, survie...

Dans le cas d'une approche rétrospective, le chercheur commence par les cases $a + c$. Un groupe témoin $b + d$ est ensuite sélectionné. On aboutit ainsi au tableau 25.

Les sujets sont ensuite répartis dans les deux lignes « exposition » qui complètent le tableau. L'analyse se poursuit par la comparaison des taux

Tableau 25

| | | <i>Maladie</i> | |
|------------|----------|----------------|---------|
| | | Présente | Absente |
| Exposition | Présente | ? | ? |
| | Absente | ? | ? |
| | Total | $a + c$ | $b + d$ |

d'exposition dans le groupe des sujets atteints (appelés aussi cas) et dans le groupe des témoins :

- Taux d'exposition chez les sujets atteints = $\frac{a}{a + c}$
- Taux d'exposition chez les sujets témoins = $\frac{b}{b + d}$

Dans une approche prospective, on commence avec la ligne du total $a + b$ (groupe exposé) et celle du total $c + d$ (groupe non exposé) et l'on obtient le tableau 26.

Tableau 26

| | | <i>Maladie</i> | | Totaux |
|------------|----------|----------------|---------|---------|
| | | Présente | Absente | |
| Exposition | Présente | ? | ? | $a + b$ |
| | Absente | ? | ? | $c + d$ |

Les sujets sont ensuite suivis durant une période déterminée, jusqu'à ce qu'ils se retrouvent dans l'une des colonnes « malades » ou « non malades »; le tableau est ainsi complété de façon prospective. La comparaison des taux de survenue (incidence) de la maladie dans les groupes exposés et non exposés est ensuite effectuée à l'aide des taux suivants :

- Incidence dans le groupe des sujets exposés = $\frac{a}{a + b}$
- Incidence dans le groupe des sujets non exposés = $\frac{c}{c + d}$

Les études rétrospectives ont l'avantage de pouvoir être utilisées pour des maladies rares dont on peut *a posteriori* rassembler les cas survenus dans une collectivité, hospitalière par exemple, et que l'on peut comparer avec un groupe de sujets non atteints. La méthode prospective, par contre, nécessite de définir et de travailler sur une cohorte d'individus au départ non atteints par la maladie en question et de rechercher son apparition chez certains de ses membres. Avec une maladie peu fréquente, le nombre de sujets atteints peut rester petit et la cohorte nécessaire pour obtenir des résultats significatifs peut être très importante.

Une étude rétrospective peut aussi fournir des résultats dans un délai relativement court. Cela peut être important par exemple lorsqu'on soupçonne qu'un médicament est à l'origine d'une certaine pathologie.

Cependant les biais sont bien plus importants dans les études rétrospectives que dans les études prospectives.

Les biais

Un biais est une erreur systématique qui provoque une sur- ou sous-estimation de la force d'une association. La validité de toute étude dépend de la précision avec laquelle les sujets ont été répartis dans les catégories *a*, *b*, *c* ou *d* (tabl. 24). Une mauvaise classification peut avoir pour origine des erreurs de diagnostic par défaut ou par excès. Lorsqu'une entité pathologique est bien définie, comme par exemple le cancer du poumon où la procédure de diagnostic est uniforme et bien établie, où pratiquement tous les cas viennent consulter et sont hospitalisés, les erreurs de classification sont minimes.

Dans un cas comme le syndrome thrombo-embolique, par contre, les choses se compliquent. Le diagnostic n'est pas aisé; il peut survenir comme complication d'une autre affection, médicale ou chirurgicale, et les critères de diagnostic sont loin d'être uniformes.

De même, la présence ou l'absence de notion d'exposition peut influencer l'attitude de celui qui décide; ainsi, si le médecin se trouve en face d'une femme jeune, qui prend la pilule et qui se plaint de douleurs dans une jambe, il aura plus facilement tendance à l'hospitaliser que si elle ne prenait pas la pilule.

Le groupe témoin est représenté par les sujets de la colonne *b + d*. Il faut être certain que la maladie en question n'existe pas dans ce groupe, ce qui peut être évident pour le cancer du poumon, mais beaucoup moins dans le cas du syndrome thrombo-embolique. D'un autre côté, l'échantillon des cas étudiés peut ne pas représenter tout le spectre de la maladie en question. Les cas hospitalisés peuvent ne pas comporter les formes modérées ou, à l'inverse, les cas qui décèdent avant leur admission, comme c'est le cas pour les maladies cardio-vasculaires.

La construction du tableau 24 suppose aussi que l'exposition est présente ou absente, les deux catégories étant mutuellement exclusives. Mais l'exposition peut être difficile à définir et à mesurer; ainsi en est-il de certains types psychologiques considérés comme des facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires; elle peut aussi être difficile à se remémorer, comme c'est le cas pour la consommation de médicaments. De plus, l'exposition peut n'être effective que d'une manière intermittente, comme pour l'usage des contraceptifs oraux. Ainsi, la ligne $a + b$ peut sur- ou sous-représenter l'exposition dans l'échantillon. Si l'information recherchée est constante et généralement disponible, comme par exemple le groupe sanguin, le biais sera minime. Mais, dans la majorité des cas, l'information requise n'est pas immédiatement disponible; elle est alors recherchée par un interrogatoire ou un questionnaire. Les événements situés dans un passé plus ou moins lointain peuvent être imprécis et même sérieusement biaisés. Un phénomène de remémoration (souvenance) sélective peut s'observer chez les sujets atteints par rapport aux sujets témoins. En effet, les premiers qui, nécessairement, savent qu'ils sont ou ont été malades, peuvent associer leur état à la notion d'exposition. De même, la personne qui procède à l'interrogatoire en sachant quels sont les cas et les témoins peut focaliser son attention sur les premiers en recherchant une association. Pour minimiser ce biais, l'interrogateur ne devrait pas avoir connaissance de l'identité des cas et des témoins, mais cette condition est difficile à remplir dans une étude rétrospective.

Un autre biais peut survenir dans la sélection des témoins, principalement parmi les malades hospitalisés. Il est essentiel que le groupe témoin soit aussi semblable que possible du groupe malade et proche aussi de la population cible si les conclusions doivent être étendues à celle-ci. Les témoins pris dans un milieu hospitalier ne sont pas représentatifs de la population générale vis-à-vis de certains caractères tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme, par exemple. Il est de même évident que la présence d'une maladie systémique grave tel qu'un cancer chez les témoins sélectionnés peut sérieusement être lié à l'exposition au facteur étiologique supposé.

Appariement

La comparaison entre les cas et les témoins peut révéler une différence dans les taux d'exposition et l'apparition de la maladie étudiée peut être attribuée à cette différence pourvu que, par ailleurs, les deux groupes soient comparables en tous points.

Dans le but d'atteindre cette comparabilité, les groupes sont fréquemment appariés en fonction de caractères connus pour leur influence sur la

distribution de la maladie. Ainsi, l'âge est un puissant déterminant de la maladie en général; c'est pourquoi, dans le but d'éliminer l'effet de l'âge dans la comparaison, les témoins sont appariés aux sujets atteints en fonction de l'âge. Il en va de même pour les catégories socio-économiques (CSE) du fait que les hasards de l'environnement et les comportements liés aux modes de vie sont aussi des déterminants de la maladie. Il faut cependant insister sur le fait que, lorsque les groupes sont appariés en fonction d'un certain caractère, celui-ci ne peut plus être étudié puisque, par définition, les cas et les témoins sont identiques.

Tester une hypothèse

Prenons comme hypothèse que le tabagisme est associé au cancer du poumon. Prenons 100 cas de cancer du poumon et choisissons 100 sujets témoins non cancéreux dans la population générale, les deux groupes étant appariés pour l'âge, le sexe et la catégorie socio-économique. La situation est schématisée à la figure 20 a. Etudions maintenant la répartition des fumeurs et non-fumeurs dans les deux groupes. Le schéma 20 b montre une association entre le fait de fumer et le cancer pulmonaire.

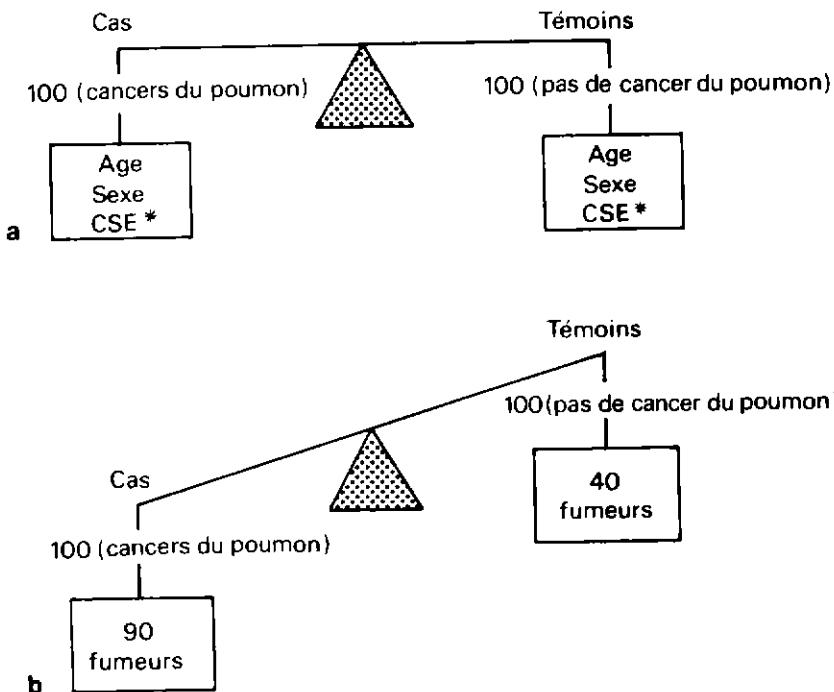
Analyse des résultats

Au début de notre étude, le tableau à 4 cases est incomplet :

Tableau 27

| | Sujets | Témoins |
|-------------|--------|---------|
| Fumeurs | ? | ? |
| Non-fumeurs | ? | ? |
| Total | 100 | 100 |

Au cours de l'étude, nous avons rétrospectivement déterminé le nombre de fumeurs et de non-fumeurs dans les deux groupes et nous avons obtenu les effectifs des cases a, b, c et d (tabl. 28).



* CSE = catégorie socio-économique.

Figure 20 : Tester une hypothèse
en appariant les témoins et les cas (a)
et en recherchant ensuite un facteur étiologique possible (b).

Tableau 28

| | Sujets | Témoins |
|-------------|--------|---------|
| Fumeurs | 90 | 40 |
| Non-fumeurs | 10 | 60 |
| Total | 100 | 100 |

Ainsi, nous pouvons comparer les taux d'exposition pour les sujets et les témoins :

$$\text{Sujets : } \frac{a}{a+c} = \frac{90}{100} \text{ ou } 90 \text{ p. } 100.$$

$$\text{Témoins : } \frac{b}{b+d} = \frac{40}{100} \text{ ou } 40 \text{ p. } 100$$

$p < 0,001$ (déterminé par un test de chi-carré).

Estimation du risque relatif

Ayant choisi une étude rétrospective, nous ne pouvons pas déterminer l'incidence de la maladie chez les fumeurs et les non-fumeurs. Malgré cela, il est possible d'estimer le risque relatif pour peu que les deux conditions suivantes soient remplies :

- La maladie en question a une incidence faible dans la population générale, ce qui est le cas pour la plupart des maladies chroniques.
- Le groupe témoin est représentatif de la population générale pour la fréquence du caractère étudié.

Ainsi, le risque relatif s'exprime par la proposition ad/bc ; dans notre cas :

$$\text{RR} = \frac{90 \times 60}{10 \times 40} = 13,5$$

Exercices

1. a) *Les sujets (cas) d'une étude sont représentés par 100 femmes atteintes de cancer du sein. Quelle est la principale condition prérequisée pour constituer le groupe de contrôle (sujets témoins) ?*
b) *Comment tester l'hypothèse que le jeune âge lors de la première grossesse exerce un effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein. Doit-on appairier les cas et les témoins pour la « catégorie socio-économique » ? Donner les raisons de cette décision.*
c) *Est-il possible de vérifier l'hypothèse que le taux de cancer du sein est plus élevé chez les femmes célibataires que chez les femmes mariées en utilisant les mêmes groupes ?*
d) *Supposons que l'on observe 80 p. 100 des cas de cancer du sein chez les femmes mariées; cela signifie-t-il que le mariage augmente le risque de développer un cancer du sein ?*
e) *Supposons que 90 p. 100 des sujets témoins soient mariées. Estimer le risque relatif du cancer du sein pour les femmes célibataires.*
2. *On veut tester l'hypothèse que les alcooliques ont une incidence plus élevée d'accidents d'automobile mortels. Décrire une étude cas témoins pour tester cette hypothèse en répondant aux questions suivantes :*
a) *Le diagnostic des cas est-il difficile ou non ? Où trouver les cas ?*
b) *Définir la population d'où seront tirés les témoins;*
c) *Enumérer les critères d'appariement pour les témoins;*
d) *Quelle caractéristique doit-on déterminer pour chaque sujet de l'étude ?*
e) *Quelles difficultés pourrait-on rencontrer en tentant de déterminer cette caractéristique ?*

Réponses aux exercices

1. a) Les témoins ne doivent pas être suspects de cancer du sein.
- b) Oui. La catégorie socio-économique (CSE) influence l'âge de la première grossesse chez une femme; dans ces conditions, si l'on constate une association, elle pourrait être due à la CSE, à moins que l'on ait apparié cas et témoins en fonction de ce critère.
- c) Oui, il faut vérifier la proportion de femmes célibataires dans chaque groupe.
- d) Non, il faut aussi comparer le caractère « mariage » dans le groupe témoin.
- e)

| | Cas | Témoins |
|--------------|-----|---------|
| Célibataires | 20 | 10 |
| Mariées | 80 | 90 |
| Total | 100 | 100 |

Estimation du risque relatif (RR) :

$$RR = \frac{20 \times 90}{10 \times 80} = 2,25$$

2. a) Peu de difficultés à diagnostiquer la mort par accident d'automobile. Il est possible de trouver les « cas » dans les services médico-légaux, de police ou dans les statistiques des accidents de la route.
- b) Chez les automobilistes non accidentés. A noter que les témoins doivent être des conducteurs car les alcooliques peuvent être sur-représentés dans la population des non-conducteurs à cause des retraits de permis en particulier.
- c) Age, sexe, catégorie socio-économique (CSE), ainsi que toute autre caractéristique qui peut être en rapport avec les accidents mortels de la circulation, à l'*exception* de l'usage de l'alcool qui est le caractère étudié.
- d) Une estimation quantitative de la consommation d'alcool chez les sujets de l'étude.
- e) Une telle estimation peut se révéler difficile chez les conducteurs décédés; les témoins sont souvent enclins à donner des informations incorrectes.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : Epidémiologie. Principes, techniques, applications (sections 4.4, 7.3 et 7.4), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : Epidemiology of the Health Sciences, chap. 6, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory Text, chap. 13, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. Fox J.P., Hall C.E. et Elveback L.R. : Epidemiology : man and disease, chap. 6, 7 et 12, The MacMillan Company, New York, 1970.
5. MacMahon B. et Pugh T.F. : Epidemiology Principles and Methods, chap. 12, Little Brown & Co. Inc., Boston, 1970.
6. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : Foundations and Applications, chap. 8, Oxford University Press, New York, 1976.

CHAPITRE 12

Etudes prospectives

OBJECTIFS

26. Caractériser les études épidémiologiques suivantes :
 - b) études prospectives;
 - c) études transversales.
27. Définir une cohorte et reconnaître l' « effet de cohorte » dans les données des études transversales.

Plusieurs termes différents sont utilisés pour désigner les études prospectives : études de cohortes, études d'incidence, études prospectives, études longitudinales. Chacun de ces qualificatifs met l'accent sur un aspect particulier de l'étude. Le terme cohorte désigne le groupe étudié; le terme incidence est utilisé, car ce ratio (incidence, risque absolu) peut être déduit de ce type d'étude, ce qui n'est pas possible dans une étude cas témoin; le terme prospective sous-entend que le groupe étudié est suivi dans le temps, contrairement à une étude rétrospective qui recherche les événements dans le passé; le terme longitudinal signifie que les sujets de l'étude, une fois identifiés, sont suivis individuellement durant toute l'étude. Dans les études rétrospectives (cas témoin), tous les événements significatifs (maladies ou facteurs d'exposition) se sont déjà produits lorsque débute l'étude. Dans les études prospectives, les facteurs d'exposition se sont déjà manifestés, mais pas encore les maladies qui sont censées en résulter.

Le chercheur commence par rassembler un groupe de volontaires (cohorte) et les examine afin de s'assurer qu'aucun ne présente la maladie en question au début de l'étude (fig. 21).

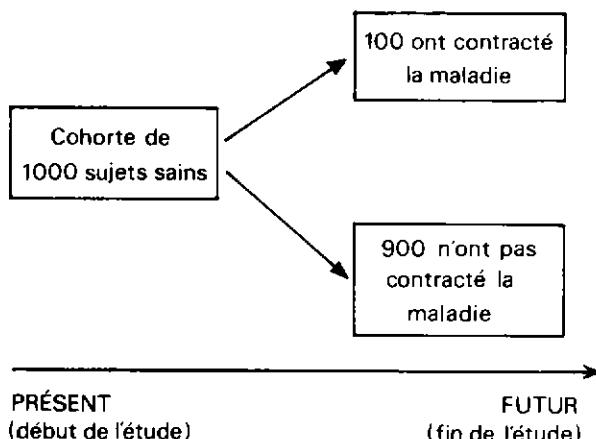


Figure 21 : Schéma d'une étude prospective.

De nombreux éléments d'information (variables) sont ensuite collectés : données démographiques (y compris situation professionnelle), médicales, sociales...

Ces variables doivent bien entendu comprendre celles qui sont supposées être impliquées dans l'étiologie de la maladie.

De par sa nature même, une étude prospective permet d'éviter deux des principaux biais inhérents à l'approche rétrospective :

- le biais de sélection (involontaire) des témoins et
- le biais lié à la certitude de l'exposition.

Dans le premier cas, le groupe témoin est constitué de personnes qui ne subissent pas l'exposition suspectée et qui, de ce fait, ne sont pas « sélectionnés » par le chercheur. Dans le second cas, comme l'exposition précède nécessairement la survenue de la maladie, le biais lié à la certitude de l'exposition est moindre du fait que ni les sujets ni l'observateur ne sont conditionnés par le fait de savoir *a priori* qui est atteint de la maladie et qui ne l'est pas.

L'une des limitations principales de l'approche prospective réside dans la nécessité de réexaminer à intervalles réguliers les sujets volontaires, afin de déceler le développement éventuel de la maladie et les variations des facteurs d'exposition qui sont enregistrés.

Des groupes de salariés, tels que les fonctionnaires, sont fréquemment choisis car ils sont relativement faciles à suivre durant plusieurs années.

Cependant, il faut savoir qu'ils sont différents des sujets sans travail ou de ceux dont la sécurité d'emploi est plus précaire (commerce, industrie privée...). Ces derniers, en effet, peuvent être exposés à des stress différents et plus nombreux constituant autant de biais par rapport au reste de la population. Les résultats d'études réalisées dans des groupes de salariés ne peuvent donc être appliqués qu'à d'autres groupes similaires et ne sont pas forcément extrapolables à l'ensemble de la population.

Prenons maintenant l'exemple d'une cohorte d'individus apparemment sains, examinés et classifiés en fonction de certains caractères (variables) qui intéressent l'épidémiologiste. Dans le cas d'une étude portant sur l'incidence des maladies coronariennes, les sujets seront tout d'abord examinés pour exclure ceux qui pourraient être atteints d'une telle affection avant le début de l'étude.

Les sujets du groupe (cohorte) sont ensuite suivis de telle manière que le développement éventuel de la maladie en question (ici la maladie coronaire) puisse être enregistrée. De cette façon, on peut déterminer l'incidence de la maladie étudiée aussi bien chez les sujets qui présentent le caractère (ou attribut) étudié que chez ceux qui ne le présentent pas.

Pour prendre un autre exemple, il est possible d'établir l'incidence du cancer pulmonaire sur dix ans chez les sujets qualifiés de fumeurs au début de l'étude et de la comparer à celle obtenue chez ceux qui ne fument pas.

Sujets « perdus » au cours de la période d'observation (follow-up)

Dans la plupart des études prospectives, les sujets doivent se présenter à des examens périodiques ou tout au moins compléter un formulaire d'observation à intervalles réguliers. Si l'étude dure plusieurs années, un certain nombre d'entre eux seront, pour diverses raisons, « perdus » en cours de route.

On estime généralement que ces sujets sont comparables à ceux qui restent dans l'étude, en particulier en ce qui concerne l'incidence de la maladie étudiée. Mais cette hypothèse peut être fausse. En effet, les sujets qui développent la maladie peuvent avoir quitté la région précisément pour se faire traiter, ou, au contraire, être moins enclins à se déplacer que ceux qui ne développent pas la maladie. Dans le premier cas, l'incidence de la maladie sera sous-estimée; elle sera sur-estimée dans le second cas.

L'érosion provoquée par ce phénomène doit être maintenue dans des limites minimales acceptables pour que les résultats de l'étude demeurent valables; c'est précisément la crainte de perdre trop de sujets qui pousse beaucoup d'épidémiologistes à choisir des groupes de salariés plutôt que des groupes issus de la population générale.

Analyse des résultats

Considérons une cohorte de 2 000 personnes parmi lesquelles 800 sont des fumeurs et 1 200 des non-fumeurs. Au début de l'étude, notre table de contingence 2×2 se présente comme suit :

| | Cancer du poumon | Pas de cancer du poumon | Totaux |
|-------------|------------------|-------------------------|--------|
| Fumeurs | a | b | 800 |
| Non-fumeurs | c | d | 1 200 |
| Totaux | a + c | b + d | 2 000 |

L'ensemble de la cohorte est suivi sur 20 ans, période durant laquelle 100 sujets développent un cancer du poumon. Parmi ceux-ci 90 sont des fumeurs et 10 des non-fumeurs.

On peut donc compléter le tableau comme suit :

| | Cancer du poumon | Pas de cancer du poumon | Totaux |
|-------------|------------------|-------------------------|--------|
| Fumeurs | 90 | 710 | 800 |
| Non-fumeurs | 10 | 1 190 | 1 200 |
| Totaux | 100 | 1 900 | 2 000 |

On peut alors comparer les taux d'incidence chez les fumeurs et les non-fumeurs.

| FUMEURS | NON-FUMEURS |
|---|---|
| $\frac{a}{a+b} = \frac{90}{800} = 112,5 \text{ p. 1 000}$ | $\frac{c}{c+d} = \frac{10}{1 200} = 8,3 \text{ p. 1 000}$ |
| $p < 0,001$ | |

Le degré de signification statistique est établi par le test de chi-carré.

Risque relatif

Dans une étude prospective, il est possible de déterminer directement les taux d'incidence chez les sujets exposés au risque et chez les non-exposés. On peut donc calculer le risque relatif qui est le rapport des deux incidences :

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

Dans notre exemple :

$$RR = \frac{\frac{90}{800}}{\frac{10}{1200}} = 13,5$$

Comparaison entre études rétrospectives et prospectives

Avantages et inconvénients (+ et -)

RÉTROSPECTIVES

- + L'étude nécessite peu de temps
- + Faible coût
- + Particulièrement adaptée pour les maladies rares
- + Peu de problèmes éthiques
- Biais fréquents dans la sélection des témoins
- + Volontariat non indispensable
- Recueil des données souvent biaisé
- + Nécessite relativement peu de sujets
- + Pas de problème de déperdition de sujet en cours d'étude
- On ne peut pas déterminer l'incidence de la maladie
- Approximation dans le calcul du risque relatif

PROSPECTIVES

- L'étude nécessite une longue période d'observation
- Très coûteuse
- Ne convient qu'aux maladies relativement communes
- Beaucoup de problèmes éthiques qui peuvent influencer toute la conception de l'étude
- + Moins de biais dans la sélection des témoins
- Volontariat indispensable
- + Moins de biais dans le recueil des données
- Nombreux sujets nécessaires
- Problème de déperdition en cours d'étude
- + On peut déterminer l'incidence de la maladie
- + Le risque relatif peut être calculé avec précision

En fait, les études prospectives et rétrospectives ont chacune leur fonction spécifique. Les observations cliniques et les études de prévalence peuvent apporter un premier élément suggérant une association entre l'exposition à tel ou tel facteur et la survenue d'une maladie. De telles hypothèses sont ensuite testées par des études rétrospectives. Si l'association est confirmée par ce moyen, une étude prospective est ensuite entreprise.

Le problème des cohortes

Une cohorte est un groupe de gens qui vivent une même expérience durant une certaine période. Le plus souvent, il s'agit de cohortes de « contemporains » (gens nés durant la même période : mois, année...), mais beaucoup d'autres cohortes peuvent être imaginées et utilisées en épidémiologie : classes scolaires, survivants d'infarctus du myocarde une certaine année, etc. En suivant de tels groupes en vue de déceler la survenue des maladies ou des complications, on peut distinguer l'influence de l'âge et celle, sous-jacente, des tendances séculaires.

Il est très important de reconnaître un « effet de cohorte » dans les données provenant d'études transversales où, très souvent, apparaissent des tendances qui peuvent être dues uniquement à un tel effet. Ainsi, par exemple, une étude transversale rétrospective chez des praticiens de Caroline du Nord qui, entre autres, contenait des informations sur la fréquence de lecture des journaux médicaux, avait montré (tabl. 29) que plus ils avançaient en âge, moins les praticiens lisraient de journaux médicaux; impression incorrecte car il s'agissait précisément d'un effet de cohorte. En effet, les praticiens âgés de plus de 50 ans lisraient probablement moins de journaux car ils avaient achevé leur formation à une époque où les journaux médicaux étaient beaucoup moins nombreux. Si l'on veut déterminer comment les habitudes de lecture varient avec l'âge, il est indispensable de procéder d'une manière prospective en suivant une cohorte.

Tableau 29

| Groupe d'âge des médecins | Nombre de sujets | Nombre moyen de journaux achetés |
|---------------------------|------------------|----------------------------------|
| Moins de 30 ans | 5 | 4,5 |
| 30-39 ans | 34 | 4,2 |
| 40-49 ans | 27 | 4,6 |
| 50-59 ans | 21 | 3,6 |
| 60 ans et plus | 6 | 2,3 |

Etudes transversales

L'objectif de ce type d'études est de déterminer la prévalence et non l'incidence. Elles sont utilisées davantage dans un but descriptif (détermination de la prévalence) que dans un but d'enquête étiologique. Par exemple, pour déterminer la prévalence de l'hypertension artérielle dans la ville de Baltimore, on a mesuré la tension artérielle dans un groupe d'adultes. L'âge, le sexe, la race, l'activité professionnelle... des sujets ont été relevés. Il est ainsi possible de déterminer quelle relation existe entre la prévalence de l'hypertension et les variables mesurées. Une telle étude apporte donc des éléments sur la distribution de la maladie dans la population mais pas sur son origine. Les données concernant la distribution peuvent suggérer des hypothèses étiologiques qui pourront par la suite être testées par des études cas témoins et des études prospectives.

Exercices

1. Une étude transversale effectuée en 1976 révélait que la prévalence de l'usage des contraceptifs oraux (co) variait avec l'âge de la façon suivante :

| Age (ans) | Prévalence de l'usage des co (%) |
|-----------|----------------------------------|
| 15-19 | 15 |
| 20-24 | 25 |
| 25-29 | 22 |
| 30-34 | 15 |
| 35-39 | 7 |
| 40-44 | 3 |

La conclusion, tirée de ces données, était que, au fur et à mesure que les femmes avancent en âge, elles abandonnent l'usage des contraceptifs oraux. Cette hypothèse est-elle :

- a) juste;
- b) fausse car un taux est indispensable pour étayer l'observation;
- c) fausse car il n'y a pas de groupe témoin;
- d) fausse car il s'agit d'un effet de cohorte;
- e) fausse car on utilise la prévalence là où il faudrait utiliser l'incidence.

Attribuer à chacune des situations décrites en 2, 3, 4, 5 et 6 l'un des types d'études ci-dessous :

- A. Observations non contrôlées.
- B. Etude transversale ou de prévalence.
- C. Etude expérimentale.
- D. Etude prospective.
- E. Etude rétrospective ou cas témoin.

2. Quatre rats ont été trouvés morts dans une cage de l'animalerie de l'université. Dans la cage voisine, un rat a convulsé avant de mourir, deux rats sont tombés malades mais ont survécu; un quatrième rat était malade. Le vétérinaire consulté a déclaré qu'il s'agissait d'une épizootie (= épidémie chez les animaux).

3. 1 500 hommes adultes, travaillant pour la firme Lockheed, ont été examinés une première fois en 1951 pour une maladie coronarienne. Ils ont ensuite été examinés tous les trois ans en vue de déceler les nouveaux cas survenus; les taux d'incidence ont été calculés pour chaque année dans différents sous-groupes.
4. Un échantillon aléatoire d'hommes adultes sédentaires a été sélectionné sur la base de quatre formulaires de recensement; chaque sujet a été examiné à la recherche d'une maladie cardio-vasculaire (MCV). Tous ceux qui présentaient des signes évidents de MCV ont été exclus de l'étude. Tous les autres ont été répartis soit dans un groupe qui réaliserait un programme de deux ans comportant de l'exercice physique, soit dans un groupe contrôle, sans exercice physique. Chaque groupe a été réexamинé bisannuellement pour déterminer les différences éventuelles dans l'incidence des MCV.
5. 100 personnes ayant présenté une hépatite ont été appariées à 100 sujets témoins sans hépatite et questionnées sur leur consommation de coquillages durant les trois mois précédents.
6. Des questionnaires ont été envoyés à une personne sur dix dans l'annuaire téléphonique. On demandait à chaque personne, en plus de l'âge et du sexe, des renseignements sur sa consommation de cigarettes et d'éventuels symptômes respiratoires durant la semaine écoulée. Plus de 90 p. 100 des questionnaires furent complétés et retournés. La prévalence des symptômes respiratoires a été déterminée sur cette base.

Adénocarcinome du vagin

L'adénocarcinome du vagin chez les femmes jeunes a rarement été signalé avant la publication de 8 cas traités dans un hôpital de Boston entre 1966 et 1969. L'apparition de cette tumeur inhabituelle chez 8 patientes nées dans des hôpitaux de Nouvelle-Angleterre entre 1946 et 1951 a suscité une recherche durant laquelle une attention particulière a été portée à l'éventuelle absorption d'œstrogènes durant la grossesse chez la mère des patientes.

7. Quel genre d'étude épidémiologique serait approprié dans ce cas et pourquoi ?

Réponses aux exercices

1. d) La conclusion pourrait être correcte, mais ne saurait être dérivée des données transversales disponibles ici car un effet de cohorte pourrait être la cause des différences observées.
2. A. Observation non contrôlée.
3. D. Etude prospective.
4. C. Etude expérimentale.
5. E. Etude rétrospective ou cas témoins.
6. B. Etude transversale ou de prévalence.
7. Une étude rétrospective (cas témoins) serait appropriée car :
 - la maladie est très rare;
 - la précision du diagnostic est bonne;
 - les cas ont peu de chances d'être ignorés;
 - l'histoire de l'exposition au facteur suspect devrait pouvoir être obtenue relativement facilement par une enquête auprès des mères;
 - le risque relatif peut être estimé.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : Epidémiologie. Principes, techniques, applications (sections 4.4, 7.3 et 7.4), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : Epidemiology of the Health Sciences, chap. 6, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory Text, chap. 13. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. Mac Mahon B. et Pugh T.F. : Epidemiology Principles and Methods, chap. 11, Little, Brown & Co. Inc., Boston, 1970.
5. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : foundations and applications, chap. 9, Oxford University Press, New York, 1976.

CHAPITRE 13

Essais cliniques randomisés

OBJECTIFS

26. d) Décrire un essai clinique randomisé *.

L'expérimentation est le moyen le plus efficace de tester une hypothèse dans un travail scientifique. Dans les sciences physiques, la méthode expérimentale est la plus habituelle. Les expérimentations sur l'animal sont fréquentes en biologie; mais, lorsque des sujets humains sont impliqués, les possibilités d'expérimentation sont forcément limitées.

On a vu, dans les deux chapitres précédents, que le but des études prospectives et rétrospectives était de déterminer l'étiologie d'une maladie. Les études expérimentales qui vont être décrites ici ont un objectif différent qui consiste à déterminer quel traitement est le meilleur parmi plusieurs mis à l'épreuve (fig. 22).

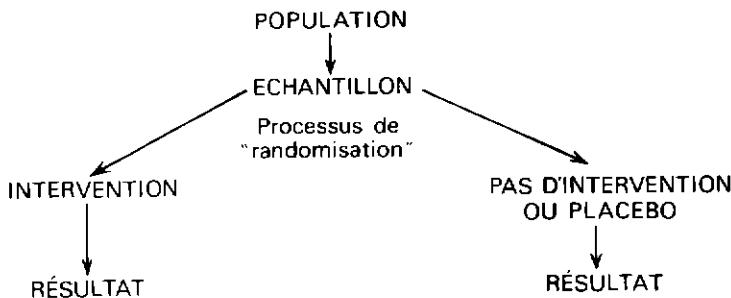


Figure 22 : Schéma d'un essai clinique randomisé.

* L'équivalent français correct de « randomized clinical trial » serait « essai clinique avec répartition aléatoire des sujets et des témoins dans les différents groupes »; cette expression nous paraît trop fastidieuse pour un usage technique et, faute de mieux, le qualificatif anglais a été simplement francisé. (N.d.T.)

Cela implique une répartition aléatoire des patients dans les différents groupes de traitement (randomisation), caractéristique qui constitue le signe distinctif des essais cliniques.

Ce type d'études est, par nature, prospective, du fait qu'il faut suivre les sujets, pendant et après l'administration du ou des traitements. Elles sont aussi expérimentales car l'observateur intervient sur les groupes de sujets au moyen de différents traitements ou absence de traitement connus *a priori* ou *a posteriori*. Cette particularité distingue les essais cliniques randomisés des autres types d'études vus jusqu'ici où le chercheur se contentait d'observer sans intervenir.

Dans la mesure où un certain traitement est appliqué à un groupe et pas à un autre, tous les sujets doivent être volontaires; or, la personnalité — et peut-être d'autres caractères — de ceux qui acceptent de participer à l'étude seront probablement différente de celle des sujets qui refusent. Malgré cette limitation, les essais cliniques randomisés apportent des éléments qui ne pourraient pas être obtenus par d'autres moyens.

Répartition aléatoire (randomisation) des sujets

La répartition aléatoire des sujets dans les groupes expérimentaux et les groupes contrôles permet de s'assurer avec le maximum de confiance que les groupes sont comparables.

Cette randomisation donne la certitude que les groupes sont globalement semblables au début de l'étude, aussi bien pour les facteurs de risque connus qu'inconnus. Ce point est essentiel à retenir dans la conception de telles études.

En effet, lorsque deux traitements différents sont appliqués à deux groupes de sujets, on ne peut affirmer (avec un certain degré de probabilité) que les différences observées dans les résultats sont le fait des traitements que si les patients ont été répartis selon une procédure strictement aléatoire. Il faut reconnaître que le processus de randomisation n'est pas naturel pour le clinicien dont la formation et l'activité sont tout entières conçues pour lui permettre d'énoncer des critères de sélection, de discrimination et de jugement avant d'entreprendre tout traitement; il faudra donc tenir compte de cette difficulté.

Elimination des biais

Les observateurs, comme les sujets de l'étude, ont tendance à apprécier les résultats des traitements en fonction de leur propre opinion sur l'efficacité du traitement. Afin de réduire ce biais, on utilise les techniques dites « à

l'aveugle » ou « à l'insu ». Lors d'un essai en « double aveugle ou double insu », ni les sujets ni les observateurs ne sont au courant du groupe auquel ils appartiennent. Les observateurs ignorent quel traitement ils donnent et les sujets quel traitement ils reçoivent. Cette précaution est essentielle pour les essais dont les résultats sont appréciés subjectivement, en termes par exemple « d'amélioration », de « sans changement » ou « d'aggravation ». Si l'on étudie des paramètres plus objectifs, tels que « décès » ou « infarctus », une telle précaution n'est pas indispensable.

Exercices

Un essai clinique randomisé a été entrepris pour évaluer différentes méthodes de traitement du diabète.

Parmi les éléments essentiels de cet essai, il faut citer :

- a) l'établissement d'un protocole commun en vue de réunir des données comparables;
- b) la répartition aléatoire des patients dans les différents groupes de traitement;
- c) la constitution d'un groupe traité par un placebo;
- d) l'évaluation en double aveugle des traitements par les antidiabétiques oraux;
- e) l'observation des sujets durant une longue période;
- f) la centralisation du recueil, du contrôle et de la publication des données.

Les patients sélectionnés pour cette étude sont des sujets atteints d'un diabète de la maturité, qui ne nécessitent pas d'insuline; ce type de diabète constitue près de 90 p. 100 de tous les diabètes.

- 1. Dans quelle mesure le choix de ce type de diabète peut-il affecter l'applicabilité des conclusions de l'étude ?**
- 2. A quel moment l'évaluation en double aveugle est-elle la plus nécessaire ? La moins nécessaire ? Qu'est-ce que cela implique ?**

Les objectifs principaux de l'étude étaient les suivants :

- a) Evaluer l'efficacité des traitements hypoglycémiants dans la prévention des complications vasculaires grâce à une étude clinique prospective à long terme.
- b) Etudier l'histoire naturelle des atteintes vasculaires dans le diabète de la maturité non insulino-dépendant.

Les traitements suivants furent appliqués :

- Traitement modulé à l'insuline; l'insuline est donnée à des doses variables nécessaires pour le maintien de la glycémie dans des limites acceptables (IVAR).
- Traitement standard à l'insuline; de l'insuline lente est donnée à raison de 10 à 16 unités par jour en fonction de la surface corporelle (ISTD).
- Traitement au tolbutamide : 1,5 g par jour par la bouche (TOLB).
- Placebo : lactose sous une forme galénique semblable au tolbutamide (PLBO).

Tous les groupes ont reçu le même régime diététique pour diabétique.

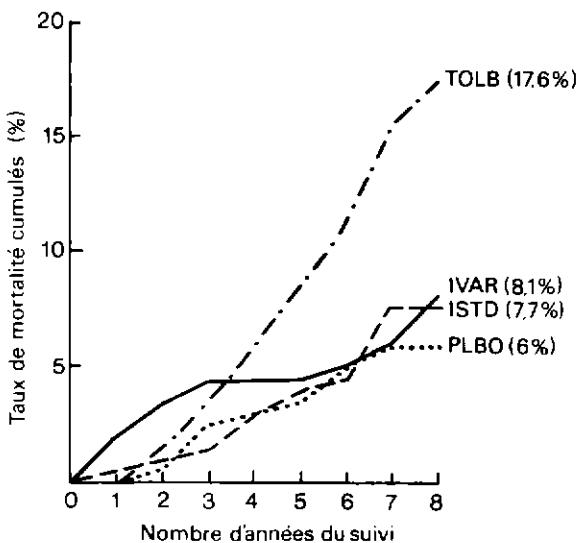


Figure 23 : Taux de mortalité cumulés pour 100 sujets exposés au risque en fonction de la durée du suivi (années). Décès cardio-vasculaires seulement (d'après Klint et coll., 1970).

Résultats

L'étude a abouti à des conclusions parfois surprenantes :

- a) L'insuline (quelle que soit la dose) n'est pas plus efficace que le régime seul dans la prolongation de la vie des diabétiques de ce type.
- b) Le régime associé au tolbutamide (médicament le plus couramment utilisé dans ce but) n'est pas plus efficace que le régime seul pour la prolongation de la vie des diabétiques de ce type.
- c) Il y a un excès significatif de décès par accident cardio-vasculaire chez les sujets prenant du tolbutamide comparés à ceux prenant le placebo (fig. 23).

3. *Etait-il éthique de traiter un groupe avec un placebo ?*

4. *Il serait plus difficile aujourd'hui d'entreprendre une telle étude. Pourquoi ?*

5. *Si le placebo n'avait pas été utilisé, de quelle conclusion nous serions-nous privés ?*

Les patients avaient été recrutés dans 12 établissements hospitaliers au début de 1961. Les quatre groupes comportaient au total 1 027 patients, tous répartis au hasard dans l'un ou l'autre des quatre groupes.

6. *Pourquoi la randomisation était-elle essentielle ?*

Réponses aux exercices

1. Tous les résultats de cette étude — comme pour toute autre étude — ne seront applicables qu'à des populations semblables à celle de l'étude. Dans le cas particulier, la limitation n'est pas très importante car les patients étudiés étaient représentatifs d'une large tranche de malades atteints de diabète de la maturité.
2. L'évaluation en double insu était nécessaire pour éliminer les biais liés à l'observateur et aux sujets. Ce procédé est d'autant plus essentiel que les résultats s'expriment en termes subjectifs du type : « amélioration », « pas de changement », « aggravation ». Cela aurait été moins indispensable dans le cas de manifestations comme le décès ou une incapacité permanente. Cela implique aussi la répartition des sujets et l'évaluation des résultats « à l'aveugle ».
3. Le « consentement éclairé » de tous les sujets a pu être obtenu; de plus, ceux-ci étaient très soigneusement suivis en vue de déceler toute complication qui pouvait survenir. Les spécialistes impliqués dans la conception de l'étude ont estimé que le risque supplémentaire pour le groupe placebo était minime. La suite leur a donné plus que raison !
4. Aujourd'hui, cependant, cet essai n'aurait peut-être pas reçu l'approbation d'un comité d'éthique, précisément à cause du groupe placebo.
5. Les conclusions les plus importantes n'auraient pas pu être établies si le groupe placebo avait été omis; ainsi, on n'aurait pas pu affirmer que l'insuline n'était pas supérieure au placebo et que le tolbutamide était associé à un risque accru de mort par accident cardio-vasculaire par rapport au placebo.
6. La randomisation est essentielle pour avoir la possibilité d'affirmer que les différences observées sont effectivement le fait du traitement et non de facteurs qui différencient les groupes les uns des autres (composition par âge, sexe, gravité du diabète; complications déjà présentes...). La randomisation permet d'obtenir une répartition aléatoire et non biaisée de ces facteurs. C'est ce principe qui constitue la base même des essais contrôlés randomisés.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux R. : *Epidémiologie. Principes, techniques, applications*, (sections 9.2, 9.3 et 9.4), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Mausner J.S. et Bahn A.K. : *Epidemiology. An introductory Text*, chap. 6, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
3. MacMahon B. et Rugh T.F. : *Epidemiology Principles and Methods*, chap. 13, Little, Brown and Co. Inc., Boston, 1970.
4. Lilienfeld A.M. : *Epidemiology : Foundations and Applications*, chap. 10, Oxford University Press, New York, 1976.
5. Klimt C.R., Knatterud G.L., Meiner G.L. et Prout T.E. : University group diabetes program : a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes, *Diabetes*, 1970, 19 (suppl 2) : 747-782.
6. Schwartz D., Flamant R., Lellouch J. : *L'essai thérapeutique chez l'homme*, Flammarion Médecine Sciences, 2^e ed., 1981.
7. Peto R., Pike M.C., Armitage P., Breslow N.E., Cox D.R., Howard S.V., Mantel N., McPherson K., Peto J. et Smith P.G. : Organisation et analyse des essais thérapeutiques comparatifs comportant une longue surveillance des malades. *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 1979, 27, 167-255.

CHAPITRE 14

Association et causalité

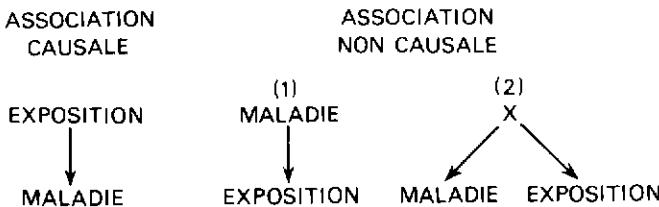
OBJECTIFS

28. Illustrer à l'aide d'un exemple le concept de cause multifactorielle de la maladie.
29. Définir les termes :
 - « artéfactuel » (fallacieux);
 - causal;
 - non causal.
30. Faire la distinction entre association et causalité et énumérer cinq critères qui permettent d'envisager une relation causale.

Les études épidémiologiques permettent de mettre en évidence des associations statistiques entre une maladie et certains facteurs d'exposition. Cela ne constitue qu'une première étape; il est ensuite nécessaire d'interpréter la signification de la relation observée. Une association peut être « artéfactuelle », causale ou non causale.

Une association « artéfactuelle » ou fallacieuse peut être observée à cause d'un biais dans l'étude. Les sources possibles de biais sont envisagées au chapitre 11. Une association non causale peut s'observer dans deux circonstances :

- La maladie peut être la cause de l'exposition (et non pas le contraire).
- La maladie aussi bien que l'exposition peuvent être associées à un troisième facteur X, connu ou inconnu (voir fig. 24). Dans ce cas, en mesurant l'exposition on aura, par inadvertance, mesuré X.

**Figure 24 : Associations causale et non causale.**

Voici un exemple du second type d'association non causale.

Une association positive, statistiquement significative, entre le taux de mortalité par maladie coronarienne (MC) et la consommation de café a été mise en évidence.

Considérons les résultats suivants :

| Consommation de café (tasses par jour) | Mortalité par MC chez les hommes de 55-64 ans (décès pour 1 000 par an) |
|--|---|
| 0 | 6 |
| 1-5 | 8 |
| 6 + | 12 |

On a pu cependant constater que les sujets buveurs de café avaient aussi tendance à être des fumeurs de cigarettes; on sait que la consommation de cigarettes est fortement associée à la mortalité par MC :

| Consommation de cigarettes (paquets par jour) | Mortalité par MC chez les hommes de 55-64 ans (décès pour 1 000 par an) |
|---|---|
| 0 | 4 |
| 1-2 | 10 |
| 3 + | 15 |

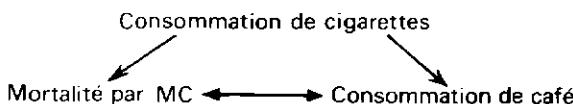
Ainsi, pour isoler l'effet de la consommation de café, il faut opérer une classification croisée des taux de mortalité par MC en fonction des deux variables associées (tabl. 30).

On voit alors que, pour une consommation constante de cigarettes, l'effet de la consommation de café disparaît. On peut donc dire que l'association entre la consommation de café et la mortalité par MC n'est pas causale, l'habitude de fumer jouant le rôle de « médiateur ». Cela signifie que, si la consommation de café varie indépendamment de la consommation de cigarettes, les taux de mortalité par MC restent inchangés.

Tableau 30

| Consommation de café (tasses/jour) | Mortalité par MC | | | Ensemble | |
|--|--|-----|-----|----------|--|
| | Consommation de cigarettes (paquets par jour) | | | | |
| | 0 | 1-2 | 3 + | | |
| 0 | 4 | 9 | 15 | 6 | |
| 1-5 | 6 | 10 | 13 | 8 | |
| 6 + | 5 | 9 | 16 | 12 | |
| Ensemble | 4 | 10 | 15 | | |

En résumé :



Si le résultat d'une étude est influencé par de multiples variables et si l'on veut évaluer l'effet de l'une d'entre elles, il faut pratiquer un ajustement en fonction des effets de toutes les autres. Un autre exemple est l'ajustement pour l'âge, pratiqué en vue de contrôler l'effet de l'âge sur la mortalité. Une technique simple pour isoler l'effet spécifique d'une seule variable est de considérer les taux obtenus pour différentes valeurs de la variable considérée en maintenant constantes les autres variables. C'est ce que l'on appelle un classement croisé. Une méthode plus sophistiquée consiste à utiliser les techniques de régression multiple qui permettent d'évaluer l'effet respectif de l'influence d'un certain nombre de variables sur le résultat de l'étude.

La médecine offre de nombreux exemples de causalité multiple. La mortalité maternelle, par exemple, est influencée positivement par l'âge et la parité (nombre d'enfants nés de la mère). Pour mettre en évidence l'effet de l'âge, il faut donc observer des femmes de parité différente, par exemple ayant eu 1, 2-4, 5-6, 6+ enfants, et considérer au sein de ces quatre groupes, la relation entre l'âge et la mortalité maternelle. Dans le cas particulier, on constate que l'effet de l'âge sur la mortalité persiste dans les quatre groupes et que cet effet est très marqué. Réciproquement, si on examine la parité par groupes d'âge (moins de 20, 20-30, 31-40, plus de 40), on constate que l'augmentation de la parité exerce, dans chaque groupe d'âge, un effet sur la mortalité maternelle moins marqué que celui de l'âge.

Association causale

La recherche de l'étiologie d'une maladie postule qu'une fois trouvée la cause, des mesures préventives pourront être prises. La causalité peut être affirmée lorsqu'on a pu prouver qu'un facteur contribuait au développement de telle ou telle maladie et que son élimination diminuait la fréquence de la maladie. Ce concept de causalité est différent de ceux appliqués en philosophie ou en droit. En effet, dans le domaine de la prévention, on se contente d'identifier un facteur d'exposition sans forcément chercher à identifier la cause ultime de la maladie. Si l'on prend l'exemple de la fumée de cigarette, reconnue responsable de l'augmentation de la fréquence des cancers pulmonaires et d'autres cancers, de maladies cardio-vasculaires et pulmonaires, il n'est pas besoin d'identifier quel composant de la fumée est, en définitive, responsable des maladies produites avant de prendre des mesures préventives.

Etablissement de la causalité

La méthode statistique en elle-même ne peut pas établir la preuve de la relation causale dans une association. L'interprétation d'une association doit être l'objet d'une démarche systématique (fig. 25).

Cinq critères doivent être satisfaits pour être autorisés à parler de causalité d'une association * :

1. La consistance (= permanence, reproductibilité) de l'association.
2. L'intensité (le degré) de l'association.

* Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, 1964. « Smoking and health ». PHS Publication n° 1103, p. 182-189. Public Health Service, Washington, DC.

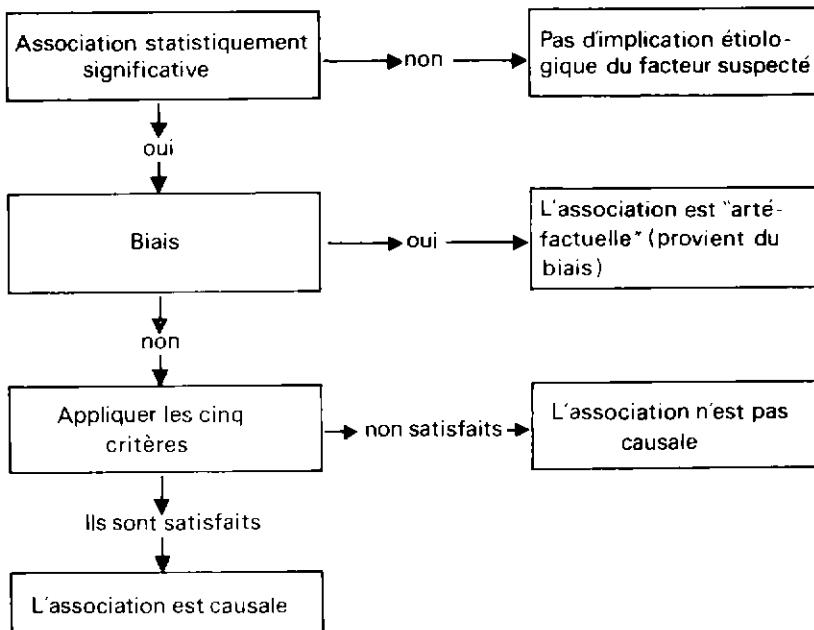


Figure 25 : Interprétation des résultats d'une étude épidémiologique.

3. La spécificité de l'association.
4. L'antériorité de l'exposition par rapport à la maladie (relation temporelle).
5. La cohérence de l'association.

Ces cinq critères peuvent être définis de la façon suivante :

1. La consistance signifie que des études différentes doivent trouver une association identique même si elles ont été conçues différemment dans des populations différentes et dans des lieux différents.
2. L'intensité a trait à la grandeur du risque relatif que l'on aura pu déterminer; plus le risque relatif est élevé, plus la causalité est probable. De plus, si un gradient de réponse à l'exposition peut être déterminé, la probabilité de la causalité se trouve renforcée. Un tel gradient peut s'observer soit en fonction d'une certaine quantité par unité de temps (nombre de cigarettes par jour), soit en fonction d'une certaine durée de l'exposition (nombre d'années durant laquelle le sujet a fumé, a pris des contraceptifs oraux...).

3. La spécificité fait référence au fait qu'un facteur d'exposition donné produit toujours une maladie donnée. Si le facteur d'exposition produit différents troubles, la probabilité de causalité s'en trouve affaiblie.
4. La relation temporelle s'explique d'elle-même.
5. La cohérence signifie que la causalité doit être biologiquement plausible, si possible établie par une expérimentation chez l'animal.

En l'absence de possibilité d'essai contrôlé, ces cinq critères sont utiles pour établir l'étiologie d'une affection, mais ils ne peuvent prétendre se substituer à celui-ci.

Exercices

- 1. Les tableaux 31 a-c montrent les résultats d'une étude sur les facteurs associés à la participation à un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus. De ces résultats, peut-on conclure que :**

Tableau 31 a : Participation au programme selon la classe sociale.

| Classe sociale | Pourcentage de participation |
|-------------------------|------------------------------|
| Favorisée | 75 |
| Défavorisée | 46 |
| Toutes classes sociales | 53 |

Tableau 31 b : Participation selon le statut matrimonial.

| Etat matrimonial | Pourcentage de participation |
|---------------------|------------------------------|
| Mariées | 82 |
| Célibataires | 68 |
| Veuves ou divorcées | 43 |
| Total | 53 |

Tableau 31 c : Pourcentage de participation par sous-groupes (classe sociale × état matrimonial).

| Classe sociale | Mariées | Célibataires | Veuves et/ou divorcées | Total |
|-------------------------|---------|--------------|------------------------|-------|
| Favorisée | 83 | 67 | 43 | 75 |
| Défavorisée | 81 | 69 | 43 | 46 |
| Toutes classes sociales | 82 | 68 | 43 | 53 |

- a) les femmes mariées participent mieux ?
- b) On ne peut rien tirer de ces tableaux car on n'y indique pas le statut matrimonial des femmes des classes sociales favorisées et défavorisées.
- c) les femmes mariées ont un taux de participation plus élevé que les célibataires ou les veuves parce qu'elles appartiennent en majorité aux classes favorisées.
- d) On ne peut rien tirer de ces tableaux car on ne sait pas s'il s'agit d'une étude transversale ou longitudinale.
2. Dans une étude transversale sur l'obésité et la pression artérielle, les résultats suivants ont été observés :

| Groupes | Relation entre l'obésité et la pression artérielle (nombre de sujets) | | | Total |
|---------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|-------|
| | Pression arté-rielle basse | Pression artérielle inter-médiaire | Pression arté-rielle élevée | |
| Obèses | 50 | 50 | 100 | 200 |
| Poids normal | 170 | 30 | 100 | 300 |
| Minces (non obèses) | 380 | 20 | 100 | 500 |
| Total | 600 | 100 | 300 | 1 000 |

- A partir de ces données, quelle est la conclusion correcte ?
- a) $50/100 = 50$ p. 100 des sujets ayant une pression artérielle intermédiaire sont obèses;
- b) $100/1 000 = 10$ p. 100 de ceux qui ont une pression élevée sont obèses;
- c) $50/200 = 25$ p. 100 des obèses ont une tension artérielle basse;
- d) $100/500 = 20$ p. 100 des sujets avec une tension artérielle élevée sont minces.
3. L'association entre la consommation de cigarettes et le cancer du poumon a été l'objet de nombreuses discussions. Le(s)quel(s) parmi les éléments suivants renforce(nt) à la fois l'association et suggère(nt) le plus une relation de causalité ?
- a) Le risque de cancer pulmonaire augmente quand la consommation quotidienne de cigarettes augmente et/ou lorsque l'habitude de fumer dure depuis longtemps.

- b) *Les ex-fumeurs ont une incidence du cancer du poumon intermédiaire entre celle des non-fumeurs et des fumeurs actuels.*
 - c) *L'expérimentation animale a montré l'apparition de lésions pré-cancéreuses après inhalation de fumée.*
 - d) *Les résultats des études prospectives et rétrospectives concordent à ce sujet.*
4. *Les études rétrospectives ont montré un plus haut niveau de stress dans l'année qui précède une crise cardiaque chez les survivants que chez les témoins. Peut-on en conclure que le stress est une cause de crises cardiaques ?*
5. *Des études transversales ont montré une proportion plus grande de maladies respiratoires chez les habitants de l'Arizona que chez les habitants des autres états des U.S.A. Peut-on en conclure que vivre en Arizona provoque des maladies respiratoires ?*
6. *Une étude sur les mort-nés et les malformations congénitales a montré qu'une plus grande proportion des mères de tels enfants ont pris des stéroïdes durant leur grossesse par rapport à un groupe témoin de mères ayant eu des enfants normaux. Peut-on en conclure que le fait de prendre des stéroïdes durant la grossesse provoque des malformations congénitales et des mort-nés ?*

Réponses aux exercices

1. a) Les femmes mariées participent mieux, indépendamment de la classe sociale.
Le tableau 30a semble indiquer que la participation dépend de la classe sociale.
Le tableau 30b semble indiquer que la participation dépend du statut matrimonial.
Le tableau 30c montre que si la classe sociale est « maintenue constante », l'influence de l'état matrimonial persiste; la démarche inverse montre une disparition de l'influence de la classe sociale.
2. a et c sont les bonnes réponses.
3. a, b, c et d sont toutes des réponses correctes.
4. Non, on ne sait pas si le stress provoque des crises cardiaques ou si les crises cardiaques engendrent le stress ou si les deux éléments sont liés à un 3^e facteur inconnu. Il faudrait une étude prospective.
5. Pas nécessairement. Les gens qui souffrent de maladies respiratoires ont pu émigrer en Arizona à cause du climat, par exemple.
6. Pas nécessairement. La difficulté avec ces études provient du fait que des stéroïdes peuvent avoir été prescrits à cause d'une histoire de saignements ou de contractions utérines durant la grossesse ou aux mères ayant une histoire obstétricale problématique. L'association peut ne pas être causale.

LECTURES RECOMMANDÉES

1. Jenicek M. et Cleroux P. : Epidémiologie. Principes, techniques, applications (sections 7.1, 7.2, 7.3 et 13.3.3), Ste Hyacinthe et Paris : Edisem et Maloine, 1982.
2. Austin D.F. et Werner B. : Epidemiology of the Health Sciences, chap. 7, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974.
3. Mausner J.S. et Bahn A.K. : Epidemiology. An introductory text, chap. 5, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
4. Fox J.P., Hall C.E. et Elveback L.R. : Epidemiology : man and disease, chap. 9 et 12, The MacMillan Company, New York, 1970.
5. MacMahon B. et Pugh T.F. : Epidemiology Principles and methods, chap. 2, Little, Brown & Co. Inc., Boston, 1970.
6. Lilienfeld A.M. : Epidemiology : foundations and applications, chap. 12, Oxford University Press, New York, 1976.

Auto-évaluation 3

OBJECTIFS 25 À 30

Choisir la meilleure réponse, un seul choix possible.

46. Une étude transversale sur l'ulcère peptique dans une collectivité a montré que chez 80 p. 100 000 hommes de 35-49 ans et 90 p. 100 000 femmes de 35 à 49 ans se manifestaient des symptômes évocateurs d'ulcère peptique. La déduction qui consiste à dire que dans ce groupe d'âge les femmes présentent un plus grand risque de faire un ulcère peptique est :
 - a) juste;
 - b) fausse du fait de l'impossibilité de faire la distinction entre incidence et prévalence;
 - c) fausse car des taux ont été utilisés pour comparer hommes et femmes;
 - d) fausse du fait de l'impossibilité de déceler un effet de cohorte éventuel;
 - e) fausse car il n'y a pas de groupe témoin.
47. Les études épidémiologiques sur le rôle de tel ou tel facteur étiologique d'une certaine maladie peuvent être des études d'observation ou des études expérimentales. La différence essentielle entre une étude d'observation et une étude expérimentale est liée au fait que, dans les études expérimentales :
 - a) les groupes étudiés et les groupes témoins sont de taille égale;
 - b) l'étude est prospective;
 - c) les groupes étudiés et les groupes témoins sont toujours comparables;
 - d) le chercheur détermine qui sera exposé au facteur suspect et qui ne le sera pas;
 - e) on utilise des témoins dans les études expérimentales.
48. Lequel des facteurs suivants est le plus important pour la validité des conclusions d'un essai clinique ?
 - a) sujets traités et soumis au placebo en nombres égaux;
 - b) suivi de 100 p. 100 de tous les participants à l'étude (sujets et témoins);
 - c) randomisation effective de tous les participants;

- d) incidence relativement élevée de la maladie étudiée dans la population en question;
- e) présence, dans les deux groupes, de sujets de tous âges.
49. Dans une étude prospective sur une certaine maladie, la cohorte d'origine doit être composée :
- a) de gens atteints de la maladie en question;
- b) de gens non atteints de la maladie en question;
- c) de gens soumis au facteur que l'on étudie;
- d) de gens avec des antécédents de la maladie en question;
- e) de gens non soumis au facteur étudié.
50. Dans une étude sur les déterminants de la délinquance juvénile, on a obtenu les résultats suivants :

| Pourcentage de sujets délinquants en fonction des conditions familiales | | |
|---|----|------------|
| Enfants vivant dans un foyer désuni | 14 | |
| Enfants vivant dans un foyer uni | 5 | $p < 0,05$ |
| Pourcentage de sujets délinquants selon le statut socio-économique | | |
| Enfants issus d'un milieu socio-économique favorisé | 16 | |
| Enfants issus d'un milieu socio-économique défavorisé | 4 | $p < 0,05$ |

Que conclure de ces résultats ?

- a) Les ménages (foyers) désunis semblent être une cause de délinquance juvénile;
- b) Les foyers désunis et les classes socio-économiques favorisées sont, indépendamment les uns des autres, cause de délinquance juvénile;
- c) L'effet des ménages désunis sur la délinquance juvénile doit être examiné pour chaque classe socio-économique;
- d) Aucune des assertions ci-dessus n'est valable car la proportion d'enfants délinquants est trop faible dans cette étude;
- e) Le statut socio-économique est cause aussi bien de désunion des ménages que de délinquance juvénile.

51. L'étude d'un vaccin « en double aveugle » consiste à :
- a) administrer le vaccin à l'un des groupes et un placebo à l'autre;
 - b) ni les chercheurs ni les sujets ne connaissent la nature du placebo;
 - c) ni les chercheurs ni les sujets ne savent qui reçoit le vaccin et qui reçoit le placebo;
 - d) ni les sujets du groupe à l'étude ni ceux du groupe témoin ne connaissent l'identité des chercheurs;
 - e) les sujets du groupe témoin ne connaissent pas l'identité de ceux du groupe à l'étude.
52. L'une des faiblesses les plus importantes des études rétrospectives sur le rôle d'un facteur suspect dans l'étiologie d'une certaine maladie par rapport aux études prospectives est que :
- a) elles sont plus chères et demandent plus de temps;
 - b) il peut y avoir des biais dans la détermination de la présence ou de l'absence du facteur suspect;
 - c) il peut y avoir des biais dans la détermination de la présence ou de l'absence de la maladie censée résulter de l'exposition au facteur suspect;
 - d) il est plus difficile de trouver des sujets témoins;
 - e) il est plus difficile d'assurer la comparabilité des cas et des témoins.
53. Les sujets d'une cohorte doivent avoir :
- a) la même année de naissance;
 - b) été suivis durant un même intervalle de temps;
 - c) le même lieu de résidence;
 - d) été exposés à la même maladie;
 - e) une anamnèse identique.
54. Au cours de l'examen initial de l'étude de Framingham, une maladie coronarienne a été trouvée chez 5 p. 1 000 des hommes de 30-44 ans et chez 5 p. 1 000 des femmes âgées de 30 à 44 ans.
La conclusion suivante : « Dans ce groupe d'âge, les hommes et les femmes ont le même risque de développer une maladie coronarienne », est-elle :
- a) juste;
 - b) fausse du fait de l'impossibilité de distinguer entre incidence et prévalence;
 - c) fausse car on utilise un ratio plutôt qu'un taux;
 - d) fausse à cause de l'impossibilité de déceler un effet de cohorte éventuel;
 - e) fausse car il n'y a pas de groupe témoin ou de comparaison.

55. Lequel des éléments suivants constitue un avantage des études rétrospectives ?
- Il y a peu ou pas de biais quant à la certitude de l'exposition au facteur étudié;
 - Les conséquences multiples d'une exposition sélective à tel ou tel facteur peuvent être aisément étudiées;
 - On y est moins dépendant de la mémoire des sujets;
 - On peut déterminer le véritable taux d'incidence de la maladie;
 - On peut étudier l'étiologie d'une maladie rare.
56. Un chirurgien orthopédiste a publié les résultats du traitement de 204 patients atteints d'une fracture du col du fémur. Le tableau ci-dessous donne les chiffres concernant les patients qui ont été soumis soit à un traitement chirurgical, soit à un traitement conservateur.

| Nombre | Traitement chirurgical | Traitement conservateur | Total |
|---------------|------------------------|-------------------------|-------|
| Patients | 139 | 65 | 204 |
| Survivants | 103 | 34 | 137 |
| Décès | 36 | 31 | 67 |
| Mortalité (%) | 26,5 | 47,7 | 32,9 |

Chi-carré = 8,57 ($p < 0,01$).

L'Interprétation la plus raisonnable de ces données est :

- Le traitement chirurgical est l'attitude de choix pour les fractures du col du fémur (mortalité significativement moindre chez les patients opérés par rapport aux patients soumis au traitement conservateur);
 - Le grand nombre de patients traités chirurgicalement fausse les résultats;
 - On ne peut rien dire car il n'y a aucune indication sur les séquelles fonctionnelles dans les deux groupes;
 - Les patients soumis au traitement conservateur pourraient être plus vieux et plus malades que ceux sélectionnés pour le traitement chirurgical;
 - Les données sont sans intérêt car on ne sait rien des décès qui ont suivi la période d'hospitalisation.
57. En 1945, on a étudié 1 000 femmes qui travaillaient dans une usine où l'on utilisait de la peinture au radium pour les cadraux de montres. L'incidence des cancers osseux jusqu'en 1975 chez ces femmes a été comparée à celle de 1 000 femmes, opératrices du téléphone en 1945. 20 femmes exposées à

la peinture au radium ont développé un cancer osseux contre 4 chez les opératrices durant la même période.

Cette étude constitue un exemple :

- a) d'étude prospective;
- b) d'étude expérimentale;
- c) d'essai clinique;
- d) d'étude transversale;
- e) d'étude rétrospective.

58. Il semblait dangereux d'avoir d'autres enfants pour une femme ayant subi une certaine opération chirurgicale. On a constaté, après avoir étudié les dossiers d'un groupe de femmes qui avaient survécu à l'opération et dans lesquels on pouvait trouver le nombre d'enfants qu'elles avaient eu et le nombre d'années qu'elles avaient vécu après l'opération, que, dans l'ensemble, plus les femmes avaient eu d'enfants après l'opération, plus elles avaient vécu longtemps. On en conclut que l'opinion répandue n'était pas fondée.

La conclusion est néanmoins erronée car :

- a) l'échantillon était biaisé du fait qu'il ne comprenait que des femmes ayant survécu à l'opération;
- b) plus une femme vit longtemps après une opération, plus nombreux sont les enfants qu'elle est susceptible d'avoir;
- c) on aurait dû conclure que la croyance était fondée;
- d) les femmes les plus âgées de l'échantillon avaient probablement passé l'âge d'avoir des enfants;
- e) les plus âgées n'ont probablement pas survécu à l'opération.

59. Un vaccin contre une certaine maladie a été administré à 1 000 enfants de deux ans pris au hasard et suivis durant dix ans. Durant cette période, 80 p. 100 d'entre eux n'ont jamais présenté la maladie en question.

Que peut-on conclure concernant l'efficacité du vaccin :

- a) la vaccin est excellent du fait du taux élevé de protection qu'il confère;
- b) on ne peut rien dire car on n'a pas suivi d'enfants non vaccinés;
- c) le vaccin n'est pas très efficace car il aurait dû produire un taux de protection plus élevé;
- d) on ne peut rien dire sans test statistique;
- e) le taux d'acquisition de la maladie est de 20 p. 100.

60. Dans une étude visant à évaluer la fréquence des effets adverses mineurs en rapport avec l'administration d'un certain médicament :

- a) des sujets témoins ne recevant pas le médicament sont indispensables pour interpréter valablement les données;
- b) des sujets témoins recevant un placebo sont indispensables pour interpréter valablement les données;
- c) les sujets témoins peuvent induire l'observateur en erreur, en particulier si l'incidence des effets adverses est faible;

- d) la nécessité de disposer de sujets témoins dépend du type de réactions attendues;
- e) la nécessité de disposer de sujets témoins dépend de l'âge des sujets.
61. Dans une étude sur la prévalence de l'obésité en fonction de l'âge, on a obtenu les résultats suivants :

| Age (ans) | Pourcentage d'obèses |
|------------|----------------------|
| 20-39 | 19 |
| 40-59 | 25 |
| 60-79 | 15 |
| 80 et plus | 5 |

- La conclusion suivante : « En devenant plus vieux on devient aussi plus mince », est-elle :
- a) juste;
- b) fausse, car un taux serait nécessaire pour étayer les observations;
- c) fausse, car il n'y a pas de groupe témoin;
- d) fausse, car aucune conclusion ne peut être tirée des données d'une étude transversale;
- e) fausse, car on utilise la prévalence au lieu de l'incidence.
62. Laquelle des études suivantes peut être qualifiée de rétrospective ?
- a) Etude des tendances historiques de la mortalité et de la morbidité dans le but de prévoir la survenue des maladies dans le futur;
- b) Analyse des travaux de recherche à différents endroits et dans différentes circonstances afin de formuler des hypothèses basées sur la connaissance de tous les facteurs connus pour une maladie que l'on désire étudier;
- c) Etude de l'anamnèse et d'autres éléments d'information dans un groupe de cas connus d'une certaine maladie et dans un groupe témoin afin de déterminer la fréquence relative des caractères étudiés chez les premiers;
- d) Etude du risque relatif du cancer dans un groupe d'hommes ayant cessé de fumer et chez un groupe témoin.
- e) Etude de la prévalence d'une certaine maladie dans différents strates de la population.

Pour les questions 63 à 65, choisir l'une des combinaisons suivantes :

- a) Les réponses 1, 2 et 3 sont exactes;
 - b) Les réponses 1 et 3 sont exactes;
 - c) Les réponses 2 et 4 sont exactes;
 - d) Seule la réponse 4 est exacte;
 - e) Les quatre réponses sont exactes.
63. L'appariement, dans une étude cas témoins, est utilisé de telle façon que :
- 1. les caractères susceptibles d'influencer la répartition de la maladie étudiée soient contrôlés aussi bien chez les sujets que chez les témoins.
 - 2. l'influence des caractères appariés puisse être étudiée.
 - 3. les résultats ne puissent pas être attribués à l'influence des caractères appariés.
 - 4. les résultats de l'étude puissent inclure des déductions sur l'influence des caractères appariés préalablement définis.
64. Pour être relié d'une manière causale à une maladie donnée, le facteur étiologique doit satisfaire aux conditions suivantes :
- 1. il doit être retrouvé plus fréquemment chez les malades que chez les sujets non malades.
 - 2. l'exposition au facteur en question doit avoir précédé l'apparition de la maladie.
 - 3. l'élimination du facteur doit diminuer le risque de contracter la maladie.
 - 4. le facteur est retrouvé chez tous les cas de la maladie en question.
65. Des sujets témoins sont indispensables dans une étude rétrospective cas témoins car :
- 1. ils sont appariés aux cas pour les facteurs étiologiques suspectés.
 - 2. ils doivent être suivis afin de déterminer s'ils développent la maladie en question.
 - 3. ils augmentent la taille de l'échantillon et, de cette façon, le seuil de signification statistique peut être atteint.
 - 4. ils permettent de déterminer si une certaine caractéristique ou une exposition dans le passé chez les cas étudiés est ou n'est pas différente de celle observée chez des individus comparables dans une population épargnée par la maladie.

Auto-évaluation finale

OBJECTIFS 1 À 30

66. Le nombre de nouveaux cas de cancer (pour 100 000 habitants) par année et pour différentes localisations chez les hommes de 55-59 ans dans deux populations est le suivant :

| | Nombre de nouveaux cas pour 100 000 habitants par année | |
|-----------------|--|--------------|
| | Population A | Population B |
| Poumon | 40 | 55 |
| Côlon et rectum | 20 | 30 |
| Prostate | 12 | 15 |

En déduire que les hommes de 55-59 ans de la population B sont plus susceptibles de développer un cancer du poumon, du côlon, du rectum et de la prostate que ceux de la population A est :

- a) justifié;
 - b) injustifié, car il n'est pas possible ici de faire la distinction entre incidence et prévalence;
 - c) injustifié, car la mortalité proportionnelle en elle-même ne donne pas une estimation du risque;
 - d) injustifié, car il n'y a pas de standardisation en fonction de la composition par âge des deux populations;
 - e) injustifié, car il n'y a pas de groupe témoin ou de comparaison.
67. Lors d'une enquête sur une intoxication alimentaire collective au cours d'un banquet, un taux d'attaque élevé a été observé chez les convives qui ont mangé du rôti de bœuf ainsi que chez ceux qui ont consommé de la sauce aux champignons.

Les combinaisons des deux aliments ont été analysées au tableau suivant :

| | <i>Convives ayant mangé de la sauce aux champignons</i> | | | <i>Convives n'ayant pas mangé de la sauce aux champignons</i> | | |
|---------------------------|---|-------------------|--------------------|---|-------------------|--------------------|
| | Nombre | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) | Nombre | Nombre de malades | Taux d'attaque (%) |
| Ayant mangé du rôti | 150 | 105 | 70 | 72 | 2 | 3 |
| N'ayant pas mangé de rôti | 42 | 33 | 78 | 26 | 0 | 0 |

Ainsi, l'élément ayant le plus probablement causé l'intoxication est :

- a) la sauce aux champignons;
 - b) le rôti de bœuf;
 - c) la combinaison des deux;
 - d) la sauce sans le rôti;
 - e) ni le rôti ni la sauce.
68. La publicité pour une préparation d'auréomycine aromatisée à la framboise disait : « Sur 1 000 enfants traités pour une infection respiratoire par notre auréomycine aromatisée, 970 étaient asymptomatiques dans les 72 heures. » La déduction que chez les enfants atteints d'infection respiratoire l'auréomycine à la framboise est le médicament de choix est :
- a) juste;
 - b) fausse, car la comparaison n'est pas basée sur des taux;
 - c) fausse, car il n'y a pas de groupe témoin ou de comparaison;
 - d) fausse, car on n'a pas pratiqué de test statistique;
 - e) fausse, car il peut s'agir d'un effet de cohorte.
69. Une étude portant sur 300 enfants décédés d'un empoisonnement accidentel dans la ville A a montré que la proportion de ceux qui appartenaient à une classe socio-économique défavorisée par rapport à ceux issus d'un milieu favorisé était de 5 à 1. La déduction que les empoisonnements accidentels sont cinq fois plus fréquents chez les enfants de familles défavorisées que chez ceux des familles d'un niveau socio-économique élevé dans la ville A est :
- a) vraie;
 - b) fausse, car les groupes ne sont pas comparables ou adéquats;

- c) fausse, car l'interprétation de la signification statistique est incorrecte;
d) fausse, car la comparaison n'est pas basée sur des taux;
e) fausse, car les biais liés aux observateurs et aux enquêteurs peuvent avoir influencé le résultat.
70. Les collectivités A et B ont chacune un taux brut de mortalité cardio-vasculaire de 4 p. 1 000. Ajustés en fonction de l'âge, ces taux sont de 5 p. 1 000 en A et 3 p. 1 000 en B. On peut en conclure que :
a) la population A est plus jeune que la population B;
b) la population A est plus âgée que la B;
c) les deux collectivités ont une population également distribuée en fonction de l'âge;
d) le diagnostic est plus précis en A qu'en B;
e) le diagnostic est moins précis en A qu'en B.
71. Une seule des caractéristiques suivantes ne concerne pas une étude rétrospective :
a) elle est relativement peu coûteuse;
b) le risque relatif peut en être déduit;
c) les taux d'incidence peuvent être calculés;
d) on sélectionne des témoins indemnes de la maladie;
e) on n'est pas certain de l'exposition au facteur suspect dans le passé.
72. Le risque de contracter une maladie est mesuré par :
a) le taux d'incidence;
b) le taux d'incidence multiplié par la durée moyenne de l'affection;
c) le taux d'incidence divisé par le taux de prévalence;
d) le taux de prévalence;
e) le taux de prévalence multiplié par la durée moyenne de la maladie.
73. Une étude sur les accidents de la circulation dans l'état du Minnesota a montré que 61 p. 100 de ceux qui avaient été impliqués dans des accidents durant l'année précédente avaient leurs permis depuis plus de 10 ans, 21 p. 100 l'avaient depuis 6 à 10 ans et 17 p. 100 depuis 1 à 5 ans. Les experts en ont conclu que les années d'expérience rendaient les conducteurs plus imprudents. Laquelle des remarques suivantes démontre le mieux qu'une telle conclusion n'était pas justifiée ?
a) les taux n'ont pas été standardisés pour l'âge;
b) les données étaient incomplètes du fait des accidents non déclarés;
c) une comparaison aurait dû être faite avec des données similaires pour des conducteurs non impliqués dans des accidents;
d) aucun test statistique n'a été fait;
e) on a utilisé la prévalence au lieu de l'incidence.

74. La force d'une association entre un certain facteur et une maladie donnée est le mieux représentée par :
- la période d'incubation;
 - l'incidence de la maladie dans la population;
 - la prévalence du facteur;
 - le risque attribuable;
 - le risque relatif.
75. La fréquence relative des nouveaux cas de cancer pour différentes localisations dans deux populations est la suivante :

| Site | Pourcentage du total | |
|--------------------------|----------------------|--------------|
| | Population A | Population B |
| Poumon | 10,0 | 6,7 |
| Sein | 30,0 | 20,0 |
| Utérus | 25,0 | 16,7 |
| Autres (ensemble) | 35,0 | 56,6 |
| Toutes les localisations | 100,0 | 100,0 |

La conclusion selon laquelle la population A semble être plus exposée au cancer du poumon, de l'utérus et du sein que la population B est :

- juste;
 - fausse, car on ne fait pas la distinction entre incidence et prévalence;
 - fausse, car une proportion est utilisée alors qu'il faudrait un taux;
 - fausse, car on ne peut déceler un effet de cohorte éventuel;
 - fausse, car il n'y a pas de groupe témoin ou de comparaison.
76. Les recherches concernant une épidémie de diarrhée ont montré que la proportion de malades qui avaient mangé dans le restaurant A était de 85 p. 100, dans le restaurant B de 15 p. 100 et dans le restaurant C de 55 p. 100; par ailleurs, 95 p. 100 des malades avaient bu de l'eau du robinet. Laquelle des conclusions suivantes vous semble la plus valable au vu de ces données ?
- la source d'infection est le restaurant A car c'est là qu'a mangé la plus grande partie des malades;
 - la source d'infection n'est pas le restaurant B, car seule une faible proportion des malades y a mangé;
 - la source d'infection est l'eau du robinet, car c'est le point commun de la quasi-totalité des malades;
 - la source d'infection pourrait aussi bien être les restaurants A et C que l'eau du robinet;
 - aucune conclusion ne peut être tirée car il n'y a pas de comparaison entre les sujets exposés et les sujets non exposés.

77. Le taux de létalité pour une maladie donnée est :
- a) le taux brut de mortalité pour 100 000 habitants;
 - b) le taux spécifique de décès dus à la maladie en question;
 - c) l'issue fatale d'une quelconque maladie;
 - d) le pourcentage de décès parmi les cas patents de la maladie;
 - e) la proportion de décès dus à la maladie en question parmi tous les décès de toutes causes.
78. Un chercheur est intéressé par l'étiologie de l'ictère néonatal. Afin d'étudier ce problème, il a sélectionné 100 enfants avec ictère et 100 enfants nés durant la même période, dans le même hôpital, mais sans ictère. Il a ensuite passé en revue les renseignements disponibles sur la grossesse et l'accouchement des mères concernées, afin de rechercher les facteurs d'expositions pré et périnataux. Il s'agit d'un exemple d' :
- a) étude transversale;
 - b) étude rétrospective;
 - c) étude prospective;
 - d) essai clinique;
 - e) expérimentation.
79. Une étude portant sur toutes les femmes âgées de 20-25 ans, dans une vaste région industrielle, a montré que le taux annuel de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus chez celles qui utilisaient des contraceptifs oraux était de 5 p. 100 000 contre 2 p. 100 000 chez celles qui n'en utilisaient pas. Sur la base de ces données, la déduction que les contraceptifs oraux sont cause de cancer du col de l'utérus est :
- a) juste;
 - b) fausse, car la distinction n'est pas faite entre incidence et prévalence;
 - c) fausse, car on ne parle pas d'ajustement par rapport à l'âge des sujets qui prennent ou ne prennent pas la pilule;
 - d) fausse, car on utilise une proportion plutôt qu'un taux;
 - e) fausse, car les deux groupes peuvent différer par d'autres caractères en relation avec la maladie étudiée.
80. Laquelle des propositions suivantes décrit le mieux les avantages d'un essai clinique contrôlé randomisé ?
- a) il évite les biais liés à l'observateur;
 - b) il se prête de lui-même à justification sur le plan éthique;
 - c) il fournit des résultats applicables à d'autres patients;
 - d) il évite la possibilité d'autosélection des patients pour les différents groupes de traitement;
 - e) il n'implique que des patients représentatifs.
81. Une étude menée en Angleterre a révélé que, parmi 224 familles où l'on avait enregistré un cas de poliomyélite, 56 possédaient des perruches comme animal familier. Dans une autre étude, également anglaise, 30 sur 99 patients atteints de poliomyélite possédaient des perruches. La déduc-

tion qui consiste à envisager une relation entre la présence de perruches dans une maison et la survenue de cas de poliomyélite est :

- a) juste;
- b) fausse, car on ne fait pas la distinction entre incidence et prévalence;
- c) fausse, car une proportion est utilisée alors qu'il faudrait un taux;
- d) fausse, car on ne peut exclure un effet de cohorte;
- e) fausse, car il n'est pas question de groupe témoin ou de comparaison.

82. Une controverse s'est élevée entre les partisans de la thérapeutique médicamenteuse et de la thérapeutique par la lecture dans les cas de dyslexie. Comme argument, les partisans de la thérapeutique par la lecture ont déclaré que, parmi 119 patients dyslexiques traités, 97 avaient fait des progrès significatifs au cours du traitement.

La conclusion qui consiste à prétendre, sur cette base, que la thérapie par la lecture est la procédure de choix chez les patients dyslexiques est :

- a) juste;
- b) fausse, car la comparaison n'est pas basée sur des taux;
- c) fausse, car on n'a pas utilisé de groupe témoin;
- d) fausse, par manque de test statistique;
- e) fausse, car il n'est pas possible d'exclure un effet de cohorte.

83. Un chercheur a calculé que le coefficient de corrélation entre le taux de triglycérides et le degré d'athéromatose dans un échantillon de vaisseaux sanguins était de +1,67. Que conclure sur cette base :

- a) que le taux de triglycérides permet de prédire la survenue de l'athéromatose;
- b) que le taux de triglycérides ne permet pas de prédire la survenue de l'athéromatose;
- c) que les taux élevés de triglycérides sont cause d'athéromatose;
- d) que l'athéromatose produit des taux élevés de triglycérides;
- e) que le chercheur n'a pas correctement déterminé le coefficient de corrélation.

84. Le tableau suivant donne la survie de patients atteints de cancer traités par un nouveau médicament :

| Intervalle de temps | Patients vivants au début de l'intervalle de temps (1) | Patients décédés dans l'intervalle (2) | (1)/(2) * |
|---------------------|---|---|-----------|
| 0- 3 mois | 1 000 | 300 | 0,3 |
| 3- 6 mois | 700 | 140 | 0,2 |
| 6-12 mois | 560 | 112 | 0,2 |
| 12-18 mois | 448 | 224 | 0,5 |
| 18-24 mois | 224 | 90 | 0,4 |

* Proportion de patients vivants en (1) décédés dans l'intervalle considéré.

Ces données concernent aussi les questions 85 et 96.

La probabilité qu'un patient survive deux ans après le traitement s'il est toujours en vie après six mois est :

- a) $134/560 = 0,24$;
- b) $426/560 = 0,76$;
- c) $134/700 = 0,19$;
- d) $426/700 = 0,61$;
- e) ne peut être déterminée à l'aide de ces données.

85. La probabilité qu'un patient survive trois mois après le début du traitement est de :

- a) 0,3;
- b) 0,4;
- c) 0,5;
- d) 0,6;
- e) 0,7.

86. La probabilité qu'un patient meure dans les deux ans suivant le traitement est de :

- a) $90/224 = 0,4$;
- b) $866/1\,000 = 0,866$;
- c) $90/1\,000 = 0,09$;
- d) $224/1\,000 = 0,224$;
- e) ne peut être déterminée à l'aide de ces données.

87. Une étude a été entreprise pour évaluer une nouvelle technique chirurgicale destinée à réduire les complications post-opératoires. L'incidence des complications post-opératoires a été de 40 p. 100 chez 25 patients ayant bénéficié de la nouvelle technique et 60 p. 100 chez 20 patients opérés selon la méthode traditionnelle. Cette différence n'est pas statistiquement significative. De ce fait, on peut conclure que :

- a) la nouvelle technique réduit l'incidence des complications post-opératoires;
- b) la nouvelle technique ne réduit pas l'incidence des complications post-opératoires;
- c) l'échantillon est biaisé;
- d) le résultat est cliniquement significatif;
- e) les éléments de preuve sont insuffisants pour démontrer que la nouvelle technique est apte à réduire l'incidence des complications post-opératoires.

88. Un examen de dépistage de sensibilité et de spécificité connue est appliqué à deux populations. La prévalence de la maladie que l'on cherche à dépister

est de 10 p. 100 dans la population A et de 1 p. 100 dans la population B. Laquelle des affirmations suivantes est exacte ?

- a) le pourcentage de faux négatifs sera plus faible en A qu'en B;
 - b) la spécificité sera plus faible en A qu'en B;
 - c) la fiabilité sera meilleure dans la population A que dans la population B;
 - d) le pourcentage de faux positifs sera plus faible en A qu'en B;
 - e) la sensibilité sera meilleure en A qu'en B.
89. Deux protocoles pour le suivi du traitement des hypertendus nouvellement dépistés ont été appliqués dans une collectivité. Le protocole A concernait les circonscriptions est et sud de la région, alors que le protocole B était utilisé dans les circonscriptions nord et ouest.
Trois ans plus tard, on obtenait les résultats suivants :

| | Protocole A | Protocole B |
|--|-------------|-------------|
| Nombre d'hypertendus | 2 200 | 1 900 |
| Proportion d'hypertendus traités avec succès (%) | 41 | 45 |

La différence entre les taux de succès dans les deux protocoles est statistiquement significative ($p < 0,01$).

Les autorités sanitaires décidèrent néanmoins de ne rien changer dans les circonscriptions est et sud au « bénéfice » du protocole le moins efficace, à cause de la différence observée, à leurs yeux trop faible. Cela implique que :

- a) ils ont attribué la différence au seul hasard;
- b) ils ont estimé que les échantillons étaient trop petits pour justifier une décision en faveur du protocole B;
- c) ils ont trouvé que la valeur de p était trop petite pour prendre une décision en faveur de B;
- d) ils ont fait la distinction entre la signification statistique et l'importance pratique de la différence observée;
- e) ils ont estimé que le taux de succès aurait dû être supérieur à 50 p. 100.

Pour les questions 90 à 100, choisir l'une des combinaisons suivantes :

- a) les réponses 1, 2 et 3 sont exactes;
- b) les réponses 1 et 3 sont exactes;
- c) les réponses 2 et 4 sont exactes;
- d) seule la réponse 4 est exacte;
- e) les quatre réponses sont exactes.

90. Les quotients intellectuels (QI) d'une classe d'étudiants sont distribués selon une courbe gaussienne, moyenne 115, écart type 10. Cela signifie que :
1. 50 p. 100 des valeurs du QI sont inférieures à 115.
 2. 5 p. 100 des valeurs du QI sont inférieures à 105.
 3. 2,5 p. 100 des valeurs du QI sont supérieures à 135.
 4. 2,5 p. 100 des valeurs du QI sont supérieures à 125.
91. Afin de déterminer les taux d'attaque d'une maladie respiratoire d'origine inconnue parmi les participants à un congrès, la survenue éventuelle d'un épisode pulmonaire a été enregistrée dans un échantillon aléatoire de participants logeant dans différents hôtels. Dans la mesure où il n'était pas possible de suivre tous les participants au congrès, un échantillonnage aléatoire constituait la meilleure méthode car :
1. elle permettait d'identifier tous les cas de la maladie.
 2. elle permettait d'éviter les biais inhérents à toute sélection des sujets retenus pour l'étude.
 3. elle permettait d'éliminer l'erreur d'échantillonnage.
 4. elle donnait à chaque participant une chance égale d'entrer dans l'échantillon.
92. Une série de 1 000 femmes atteintes de cancer du sein comportait 32 patientes en état de grossesse. De cette constatation, on peut conclure que :
1. la grossesse est une complication fréquente du cancer du sein.
 2. à condition de procéder à un ajustement en fonction de l'âge, il est possible de déterminer le risque de cancer du sein durant la grossesse.
 3. le cancer du sein est une complication peu fréquente de la grossesse.
 4. dans cette série, 3,2 p. 100 des patientes étaient en état de grossesse.
93. Dans une étude visant à établir si l'ablation des amygdales est associée à l'apparition ultérieure d'une maladie de Hodgkin, on a pu estimer le risque relatif pour la maladie de Hodgkin après amygdalectomie à 2,9. On peut donc conclure que :
1. le taux de létalité est plus élevé chez les individus ayant précédemment subi une amygdalectomie.
 2. le taux de survenue de la maladie de Hodgkin est plus élevé chez les individus ayant précédemment subi une amygdalectomie.
 3. l'amygdalectomie semble jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie de Hodgkin.
 4. l'incidence de la maladie de Hodgkin chez les individus ayant précédemment subi une amygdalectomie est 2,9 fois plus élevée que chez les sujets ayant conservé leurs amygdales.

94. Pour être exactes, des affirmations concernant les études prospectives et rétrospectives doivent contenir la(les) proposition(s) suivante(s) :
1. Les études prospectives sont moins sujettes à des biais.
 2. Les études prospectives permettent de déterminer directement les taux d'incidence.
 3. L'approche rétrospective a l'avantage d'utiliser des données aisément disponibles pour des analyses rapides.
 4. L'approche prospective est souvent utilisée pour étudier des facteurs relatifs à des affections rares.
95. Dans un hôpital de la ville de Boston, on a trouvé qu'entre 1938 et 1952, l'incidence de la fibroplasie rétrolentale (FRL) en fonction du sexe des enfants concernés était :

| | Nombre d'enfants prématurés | Fibroplasie | |
|---------|-----------------------------------|-------------|-------------|
| | | Nombre | Pourcentage |
| Garçons | 260 | 45 | 17,3 |
| Filles | 321 | 54 | 16,8 |

La valeur du test de chi-carré est de 0,02 et celle de p supérieure à 0,1, ce qui implique que :

1. le sexe de l'enfant n'est probablement pas un facteur déterminant pour la FRL.
 2. il est probable que la différence observée entre l'incidence chez les filles et chez les garçons est due au seul hasard.
 3. la différence observée pour l'incidence de la FRL entre les sexes n'est pas statistiquement significative.
 4. la FRL est probablement associée au sexe de l'enfant.
96. En général, des dépistages devraient être organisés pour des maladies présentant les caractères suivants :
1. Maladies pour lesquelles il existe un moyen efficace de prévention primaire.
 2. Maladies hautement prévalentes dans certains groupes de population.
 3. Maladies diagnostiquables pour lesquelles il n'existe pas de traitement.
 4. Maladies dont l'évolution naturelle peut être influencée par une intervention médicale.
97. La comparaison des taux de mortalité dus au cancer de l'utérus en fonction de la prise ou non d'une médication œstrogénique a montré :

| <i>Taux de mortalité (p. 100 000) selon l'âge pour le cancer de l'utérus</i> | | |
|--|-------|-------|
| | 40-54 | 55-70 |
| Œstrogènes | 3,0 | 17,0 |
| Pas d'œstrogènes | 1,0 | 6,0 |

Les conclusions valables que l'on pourrait tirer de ces résultats comprennent :

1. Les taux de mortalité par cancer de l'utérus sont plus élevés chez les patients sous œstrogènes dans les deux groupes d'âge étudiés.
 2. Une relation causale est ainsi démontrée entre l'usage d'œstrogènes et l'incidence du cancer de l'utérus.
 3. La mortalité par cancer de l'utérus augmente avec l'âge indépendamment de l'usage d'œstrogènes.
 4. Le taux de mortalité est plus faible chez les non-utilisatrices que chez les utilisatrices d'œstrogènes du fait que les symptômes du cancer de l'utérus sont détectés plus tôt chez les premières.
98. Dans un hôpital, on a déterminé que la durée moyenne du séjour des patients était de dix jours et la médiane de huit. La durée la plus fréquente est de six jours. On peut conclure de ces données que :
1. approximativement 50 p. 100 des patients sont hospitalisés durant moins de six jours.
 2. la distribution de fréquence des durées d'hospitalisation n'est pas symétrique.
 3. l'écart type est de deux jours.
 4. la moyenne est influencée par les hospitalisations de longue durée.
99. Un échantillon aléatoire de patientes âgées de moins de 20 ans à la consultation prénatale d'un hôpital universitaire en 1973 présentait un taux d'hématocrite moyen de 29 avec une erreur type de 1,5. On peut en conclure que :
1. les valeurs « normales » pour l'hématocrite chez ces patientes se situent entre 26 et 32.
 2. On peut prévoir que 95 p. 100 des patientes âgées de moins de 20 ans auront un taux d'hématocrite compris entre 26 et 32.
 3. l'intervalle de 26 et 32 comprend 95 p. 100 de l'effectif des consultantes.
 4. la moyenne du taux d'hématocrite chez les patientes en question se situe dans l'intervalle 26 à 32 avec une probabilité de 95 p. 100.

100. Si la survie médiane des enfants leucémiques traités par une combinaison de chimio et de radiothérapie est de 28,2 mois, on peut en déduire que :

1. un enfant leucémique traité de cette manière peut espérer vivre encore 56,4 mois.
2. la moitié des enfants traités de cette façon vont survivre au-delà de 28,2 mois.
3. aucun des enfants dans cette situation ne survivra au-delà de 56,4 mois.
4. la moitié des enfants atteints de leucémie et traités par la combinaison chimio et radiothérapie survivra moins de 28,2 mois.

Corrigé des auto-évaluations

- | | | |
|--------------|--------------|--------------|
| 1. <i>b</i> | 22. <i>b</i> | 43. <i>c</i> |
| 2. <i>b</i> | 23. <i>c</i> | 44. <i>d</i> |
| 3. <i>b</i> | 24. <i>e</i> | 45. <i>a</i> |
| 4. <i>e</i> | 25. <i>c</i> | 46. <i>b</i> |
| 5. <i>c</i> | 26. <i>b</i> | 47. <i>d</i> |
| 6. <i>c</i> | 27. <i>c</i> | 48. <i>c</i> |
| 7. <i>c</i> | 28. <i>a</i> | 49. <i>b</i> |
| 8. <i>c</i> | 29. <i>d</i> | 50. <i>c</i> |
| 9. <i>c</i> | 30. <i>c</i> | 51. <i>c</i> |
| 10. <i>b</i> | 31. <i>b</i> | 52. <i>b</i> |
| 11. <i>a</i> | 32. <i>c</i> | 53. <i>b</i> |
| 12. <i>e</i> | 33. <i>c</i> | 54. <i>b</i> |
| 13. <i>e</i> | 34. <i>a</i> | 55. <i>e</i> |
| 14. <i>e</i> | 35. <i>d</i> | 56. <i>d</i> |
| 15. <i>c</i> | 36. <i>d</i> | 57. <i>a</i> |
| 16. <i>b</i> | 37. <i>c</i> | 58. <i>b</i> |
| 17. <i>d</i> | 38. <i>c</i> | 59. <i>b</i> |
| 18. <i>a</i> | 39. <i>d</i> | 60. <i>b</i> |
| 19. <i>d</i> | 40. <i>a</i> | 61. <i>d</i> |
| 20. <i>c</i> | 41. <i>c</i> | 62. <i>c</i> |
| 21. <i>a</i> | 42. <i>b</i> | 63. <i>b</i> |

- | | | |
|--------------|--------------|---------------|
| 64. <i>a</i> | 77. <i>d</i> | 90. <i>b</i> |
| 65. <i>d</i> | 78. <i>b</i> | 91. <i>c</i> |
| 66. <i>a</i> | 79. <i>e</i> | 92. <i>d</i> |
| 67. <i>a</i> | 80. <i>d</i> | 93. <i>c</i> |
| 68. <i>c</i> | 81. <i>e</i> | 94. <i>a</i> |
| 69. <i>d</i> | 82. <i>c</i> | 95. <i>a</i> |
| 70. <i>a</i> | 83. <i>e</i> | 96. <i>c</i> |
| 71. <i>c</i> | 84. <i>a</i> | 97. <i>b</i> |
| 72. <i>a</i> | 85. <i>e</i> | 98. <i>c</i> |
| 73. <i>c</i> | 86. <i>b</i> | 99. <i>d</i> |
| 74. <i>e</i> | 87. <i>e</i> | 100. <i>c</i> |
| 75. <i>c</i> | 88. <i>d</i> | |
| 76. <i>e</i> | 89. <i>d</i> | |

Index

- Acceptabilité (acceptation), 92
Aléatoire, 100, 157
Appariement, 139
« Artéfactuel » (fallacieux), 165
Attendu (escompté, calculé, prévisible), 110
- Biais, 100, 138
- Cas, 135, 138
Causal, 165
Chi-carré (χ^2), 111
Classification (classement) croisée, 16, 167
Cohorte, 152
Contrôle (groupe de —), 136
Corrélation (coefficient de —), 118
Courbe épidémique, 18, 23
- Degré de liberté, 111
Diagramme
 à barres, 29
 de dispersion, 117
Distribution de fréquences, 67
Double aveugle (insu), 159
- Ecart type, 70
Echantillon, 99
Effet de cohorte, 152
Epidémie, 18
Equation de régression, 118
Erreur
 d'échantillonnage, 99
 —type, 100
Essai clinique, 157
- Etude
 cas témoins, 137
 descriptive, 153
 expérimentale, 135
 longitudinale, 147
 prospective, 147
 rétrospective, 135
 transversale, 153
 à visée étiologique, 135
- Examen de dépistage, 87
Exposition, 136
- Facteur de risque, 53
Fraction attribuable du risque, 53
Fréquence
 absolue, 68
 cumulée, 68
 relative, 68
- Gaussienne (loi —), 71
- Histogramme, 69
Hypothèse nulle, 108
- Incubation (période d'—), 18
Indice (index), 88
Intervalle de confiance, 99
- Médiane, 70
Mode, 70
Moyenne, 70
- Normale
 étendue —, 71
 loi —, 71
- Ordonnée à l'origine, 118

- Pente (droite de régression), 118
Percentile, 69
Population
 cible, 99
 exposée au risque, 47
 fermée, 18
 standard, 39
Probabilité
 composée, 79
 conditionnelle, 79
 simple, 79
Randomisé, 157
Règle
 additive, 81
 multiplicative, 81
Régression (équation de —), 118
Représentativité (d'un échantillon), 100
Risque
 absolu, 53
 attribuable, 53
 relatif, 53
Sensibilité, 88
Signification statistique, 107
 degré de — (seuil de), 108
Spécificité, 88
Standardisation, 39
Suivi (période d'observation), 149
Tableau (table) de contingence, 136
Taux
 d'attaque, 16
 de fécondité, 16
 d'incidence, 47
 de létalité, 41
 de mortalité, 37
 de prévalence, 47
Témoins, 136
Test statistique, 108
Unimodale (courbe —), 70, 71
Validité, 88
Variations aléatoires, 100

Lexique Anglais-Français des termes statistiques et épidémiologiques

| | |
|-------------------------------|--|
| Adjustment | Standardisation |
| Association | Association |
| Attack rate | Taux d'attaque |
| Attributable risk | Risque attribuable |
| Bias | Biais |
| Carrier | Porteur (de germes) |
| Case Control Study | Etude cas-témoin |
| Case fatality | Létalité |
| Causal association | Relation de causalité |
| Chi-square | Chi-deux (chi carré) |
| Cohort effect | Effet de cohorte |
| Cohort study | Etude de cohortes |
| Coherent | Cohérent |
| Compliance | Observance |
| Confidence interval | Intervalle de confiance |
| Conditional probability | Probabilité conditionnelle |
| Consistent | Compatible (avec), conforme (à) |
| Control | Témoin |
| Cost benefit | Coût-avantage |
| Cost efficiency | Coût-efficacité |
| Cross infection | Infection croisée |
| Cross sectional study | Etude transversale |
| Crude rate | Taux brut |
| Cumulative frequency | Fréquence cumulée |
| Data | Données |
| Death rate | Taux de mortalité |
| Distribution curve | Courbe de distribution (de fréquences) |
| Double blind study | Essai en double aveugle |
| Effectiveness | Efficacité |
| Efficacy | Utilité |
| Efficiency | Rendement (efficience) |

| | |
|--|--|
| Epidemic curve | Courbe épidémique |
| Etiological fraction | Fraction étiologique (du risque) |
| Experimental study | Etude expérimentale |
| Food poisoning | Intoxication alimentaire |
| Herd immunity | Immunité collective (de groupe) |
| Historical prospective study | Etude prospective historique (dans le passé) |
| Incidence density | Densité de l'incidence |
| Incidence rate | Taux d'incidence |
| Incubation period | Période d'incubation |
| Information bias | Biais dans le recueil des données |
| Life expectancy | Espérance de vie |
| Likelihood ratio | Rapport de vraisemblance |
| Longitudinal study | Etude longitudinale |
| Lost to follow-up | Individus perdus de vue (dans une étude prospective) |
| Matching | Appariement |
| Missclassification | Erreur de classification |
| Morbidity | Morbidité |
| Mortality | Mortalité |
| Nativity | Natalité |
| Notification rate | Taux de déclaration |
| Observation bias | Biais dans le recueil des données |
| Odds ratio | Risque relatif (dans une étude cas-témoin) |
| Outbreak | Epidémie |
| Plot | Graphique |
| Population at risk | Population à risque |
| Predictive value | Valeur prédictive (d'un test ou d'un symptôme) |
| Prevalence rate | Taux de prévalence |
| Prospective study | Etude prospective |
| Proportional mortality ratio (PMR) | Taux de mortalité proportionnel |
| Random | Au hasard, aléatoire |
| Randomized clinical trial | Essai clinique randomisé |
| Ratio | Rapport, indice |
| Rate | Taux |
| Relative risk | Risque relatif |
| Retrospective study | Etude rétrospective |
| Risk factor | Facteur de risque |

| | |
|---|--|
| Sample | Echantillon |
| Screening | Dépistage |
| Secular trend | Tendance séculaire (évolution dans le temps) |
| Sensitivity | Sensibilité |
| Specificity | Spécificité |
| Sporadic | Sporadique |
| Standardization (direct-indirect) | Standardisation (directe, indirecte) |
| Standard Error | Erreur type |
| Standard Deviation | Ecart type |
| Skewness | Distorsion |
| Scatter diagram | Diagramme de dispersion |
| Temporal relationship | Relation temporelle |
| Trend | Tendance |
| Validity | Validité |

Doin, Editeurs, 8, place de l'Odéon, 75006 Paris.

SOULISSE et CASSEGRAIN, Imprimeurs, 79000 Niort.
Dépôt légal : Septembre 1983. N° 2110.