

Epidémiologie : l'ère du soupçon

Société de Calcul Mathématique

André Aurengo
17 février 2010

une discipline essentielle

1592 Londres
recueil des données de mortalité

1760 Daniel Bernoulli
modèle épidémie variole : intérêt variolisation

1838 Pierre-Charles Louis
médecine numérique : épidémiologie clinique

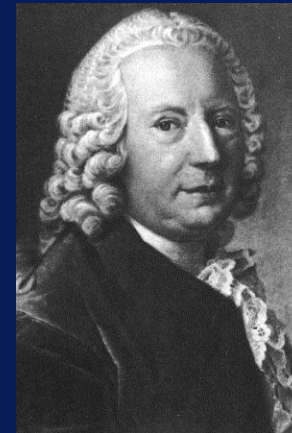
1847 Ignace-Philippe Semmelweis
fièvre puerpérale à Vienne : aseptie

1854 John Snow
choléra à Londres : pompage

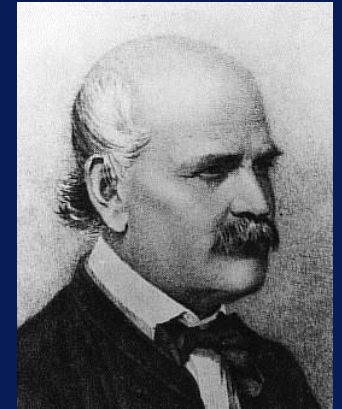
1952 Richard Doll
tabac et cancer broncho-pulmonaire

1950 Daniel Schwartz

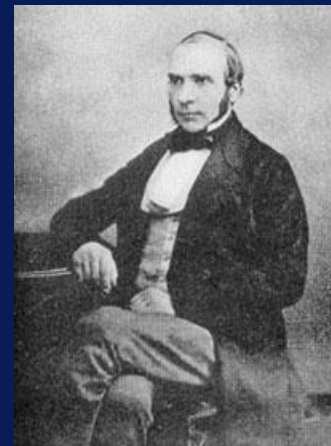
2001 Alain-Jacques Valleron



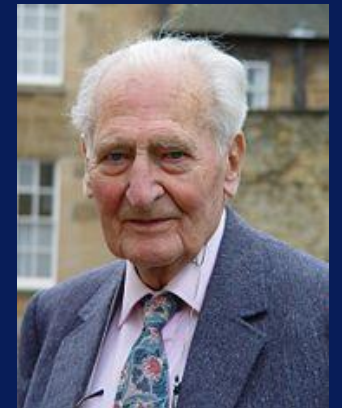
D. Bernoulli



I.P. Semmelweis



J. Snow



R. Doll

épidémiologie descriptive

- une grande faiblesse de l'épidémiologie française
- peu de données, éparpillés, fiabilité variable
INVS, INSERM, ORS, recherche épidémiologique
données = pouvoir
- étude difficiles ou impossibles
- inquiétude (public) et perplexité (décideurs)

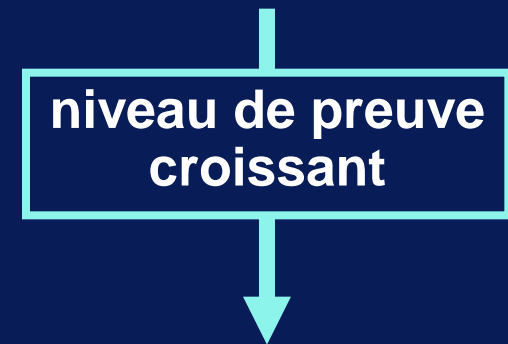
- registres (cancers...)
- consommation alcool / femmes
- incidence de la SEP / enfants
aucun suivi # 15 M vaccinés 1995

- cohortes
GREC 1967 athérome (7000)
PAQUID 2002 démence (4000)

épidémiologie analytique

- mise en évidence et quantification des facteurs de risque
- études de causalité
- fractions attribuables

- études écologiques
- études cas-témoins
- études de cohortes
- études expérimentales



une discipline essentielle

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

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

A.-J. Valleron

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

une discipline essentielle... mais

Gary Taubes

Epidemiology faces its limits

Science 1995

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

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

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

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

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

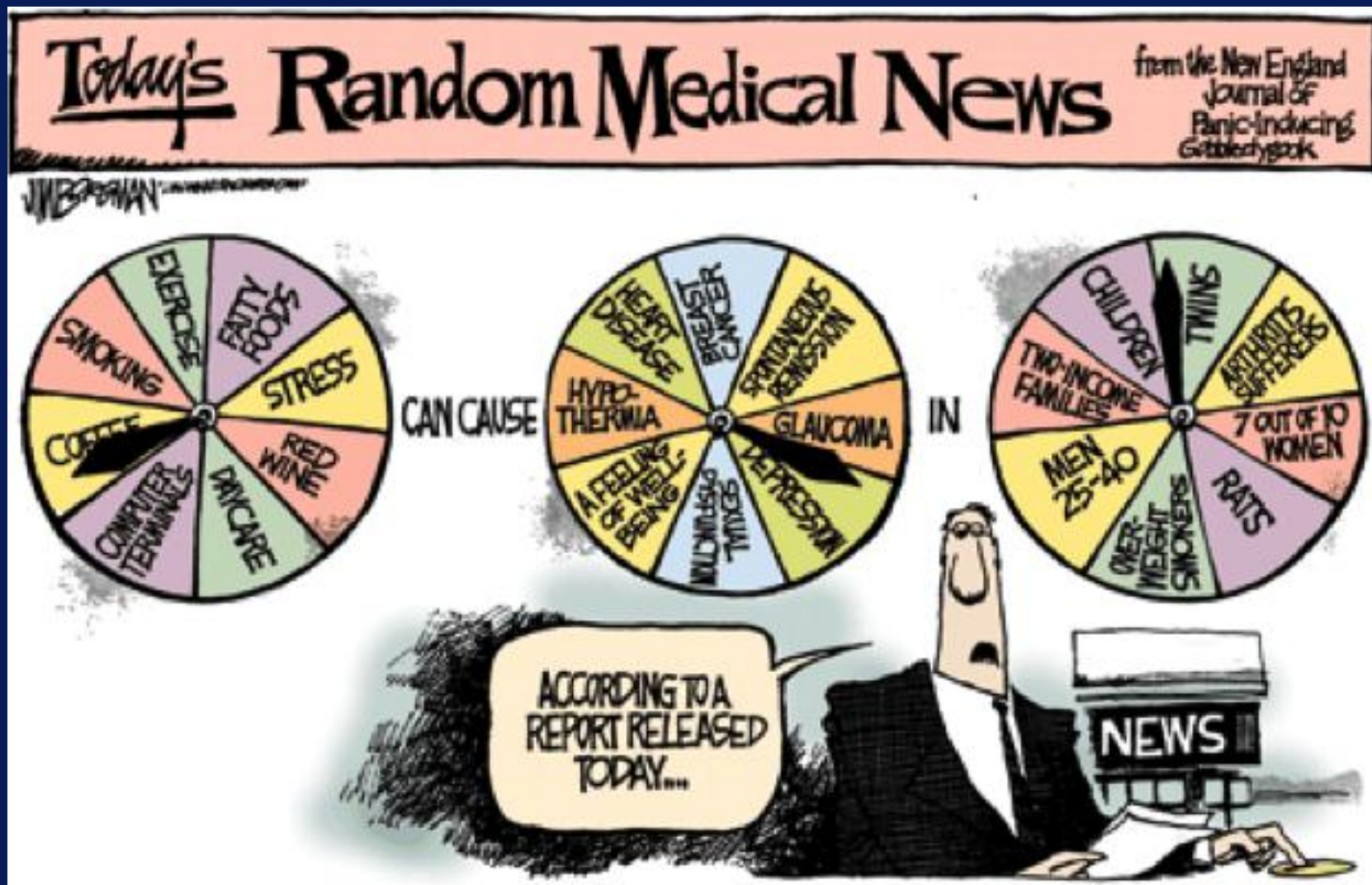
gagner en sensibilité = perdre en spécificité

Paolo Boffetta (CIRC)

***False-positive results in cancer epidemiology :
a plea for epistemological modesty***

J Natl Cancer Inst 2008

RMN ?



études épidémiologiques cas - témoins

- cas

300 enfants
leucémie

- « dose » D_C

- témoins

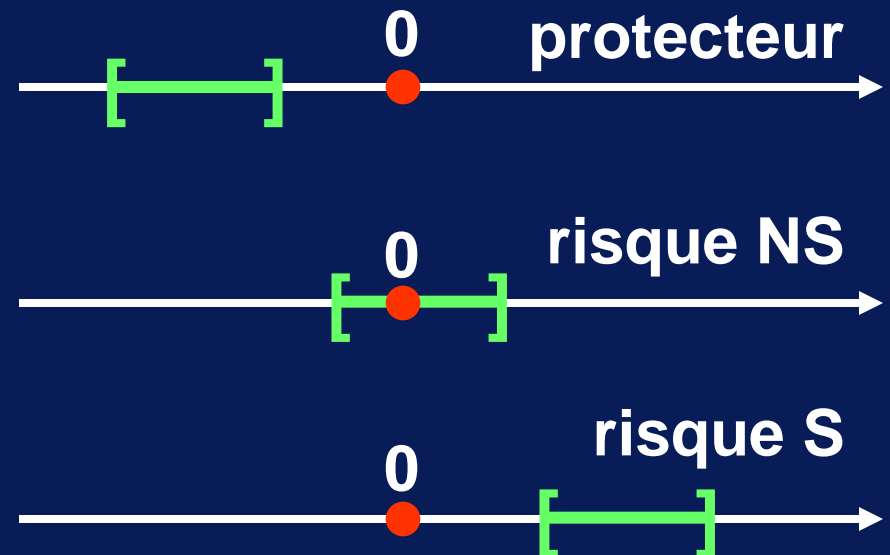
300 enfants
âge / sexe

- « dose » D_T

comparaison

$D_C // D_T$

ERR = excès risque relatif / U
IC = intervalle de confiance 95%



les études cas-témoins

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

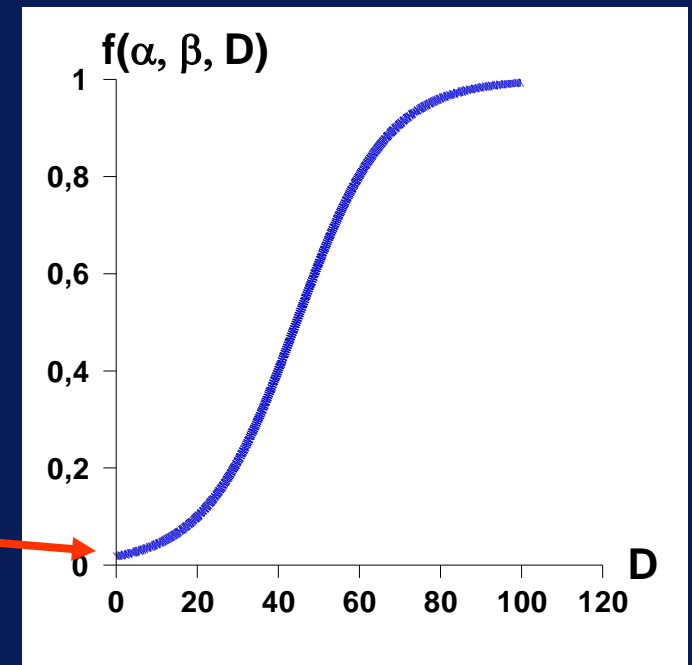
la régression logistique

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

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

- probabilité spontanée maladie

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



maximum de vraisemblance

- cas doses C_1, C_2, \dots, C_n

- témoins doses T_1, T_2, \dots, T_n

- vraisemblance

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

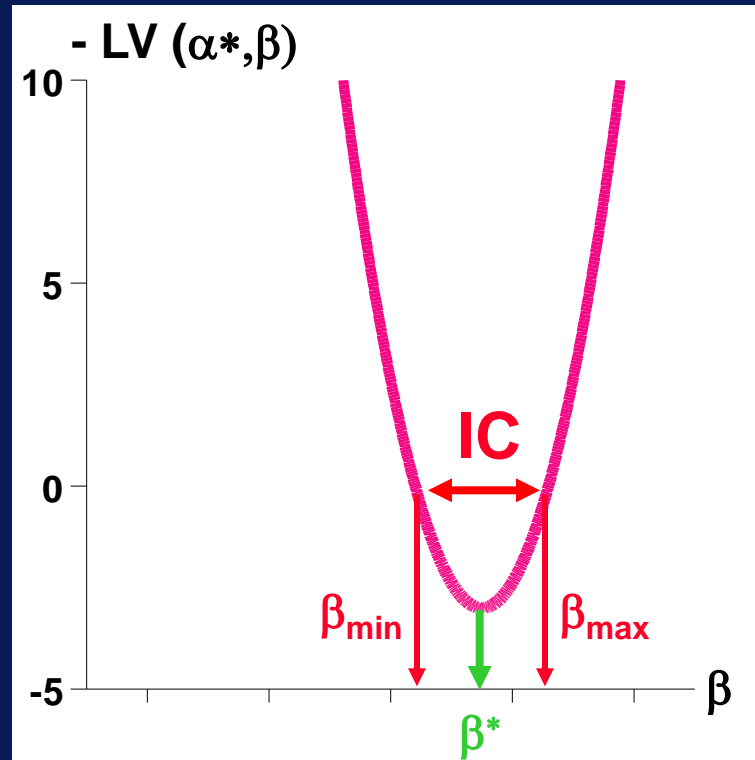
- logarithme de la vraisemblance $LV(\alpha, \beta) = \log(V(\alpha, \beta))$

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

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

intervalle de confiance sur β^*

- α^*, β^* minimisent - LV (α, β)



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

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

incertitude sur les doses

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

prise en compte de l'incertitude sur la dose

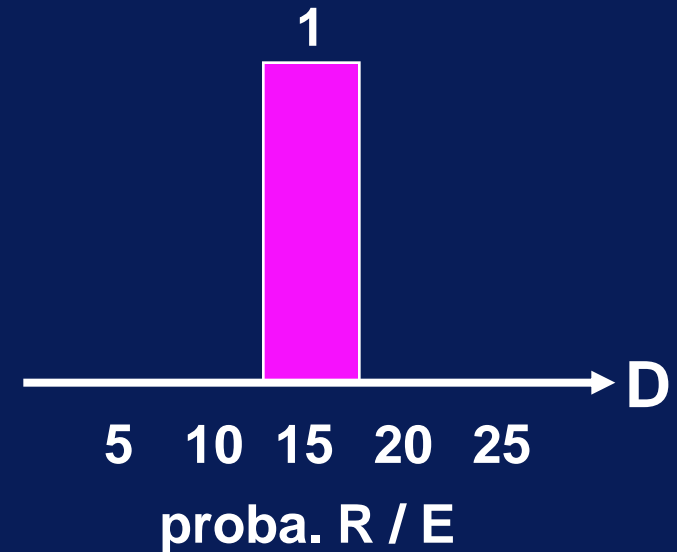
5 classes de dose : 5, 10, 15, 20, 25

$E = 15$

méthode classique

$R = 15$

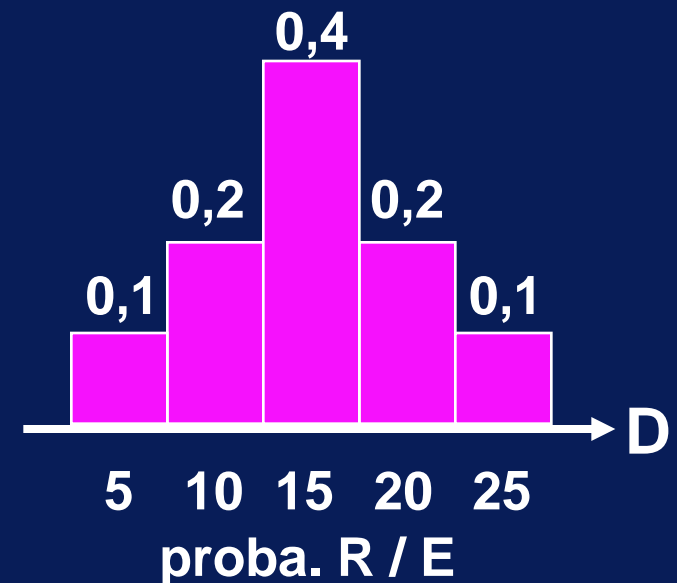
proba. maladie = $f(\alpha, \beta, 15)$



prise en compte de l'incertitude

proba. maladie / $E = 15$

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



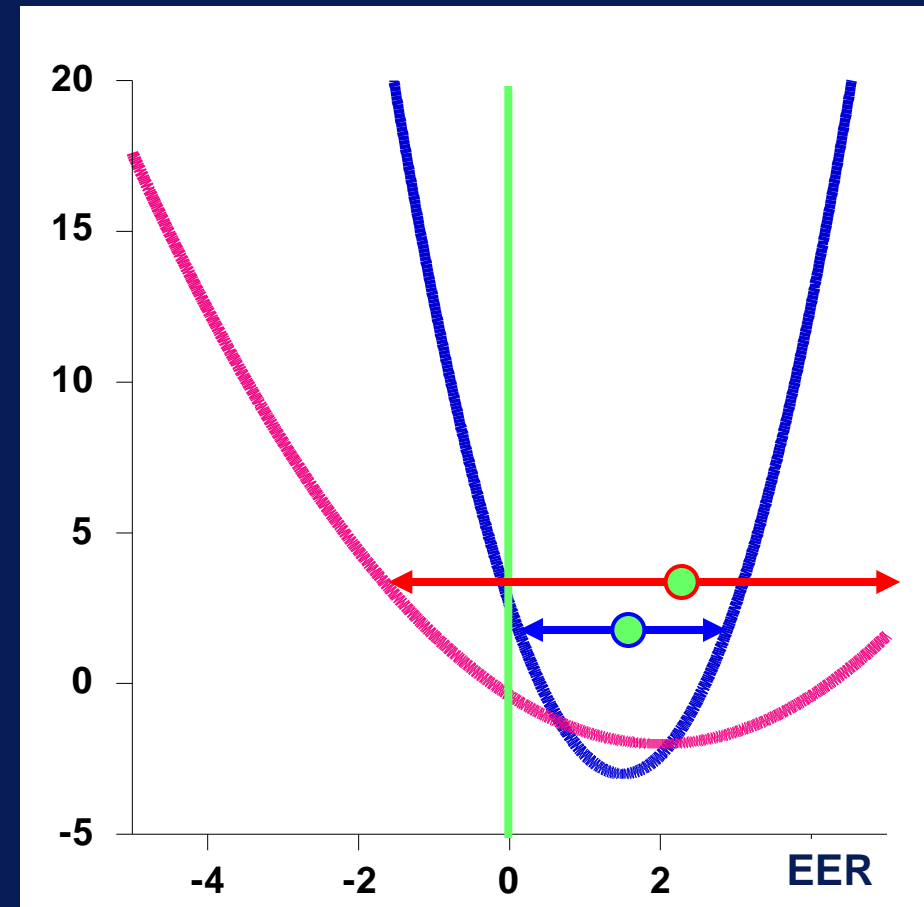
conséquences sur β^* et son intervalle de confiance

ce que l'on publie :
méthode classique

risque juste significatif

en réalité :
prise en compte
de l'incertitude

risque non significatif



les indicateurs d'exposition



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

exemple

Interphone

- rétrospective
- interrogatoire

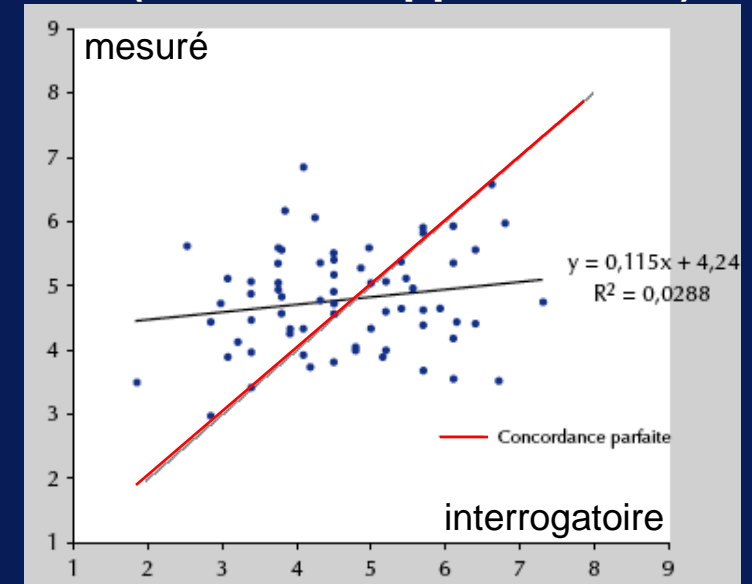
pré-étude de validation

- interrogatoire J - 6 mois

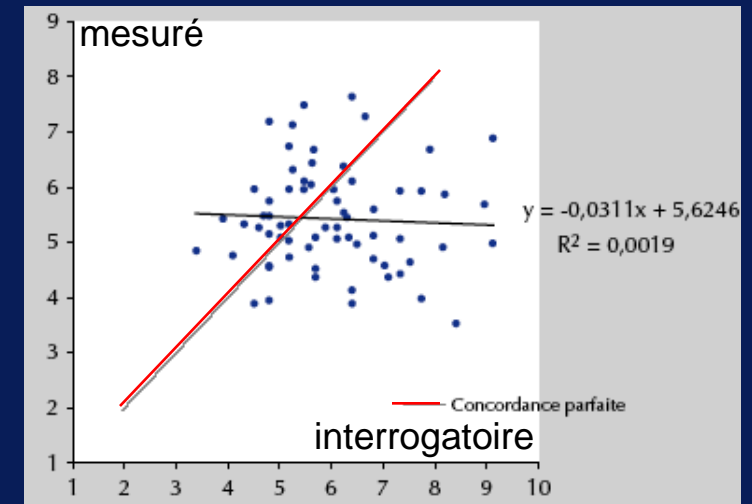
étude réelle

- interrogatoire ... J - 10 ans
- incertitudes majeures
- biais d'anamnèse
- incertitude non prise en compte

Ln(nombre d'appels / mois)



Ln(durée des appels)



Interphone

France : augmentation du risque de gliomes > 340 h

ERR # 0,02

IC 95% = [0,00 / 0,04]

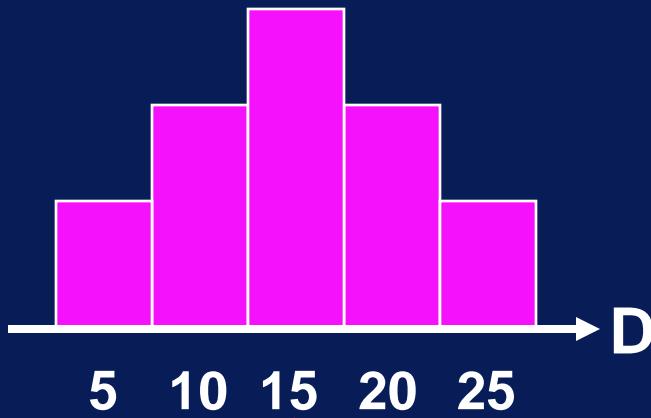
5 pays nord-européens : diminution du risque de méningiome

ERR # -0,24

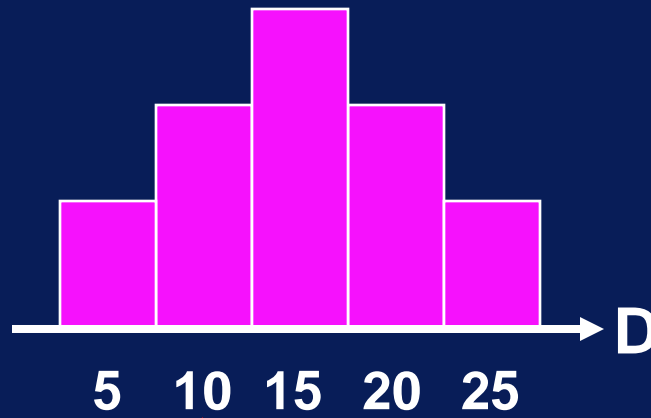
IC 95 % = [-0,35 / -0,11]

CONCLUSIONS: *Our results do not provide support for an association between mobile phone use and risk of meningioma.*

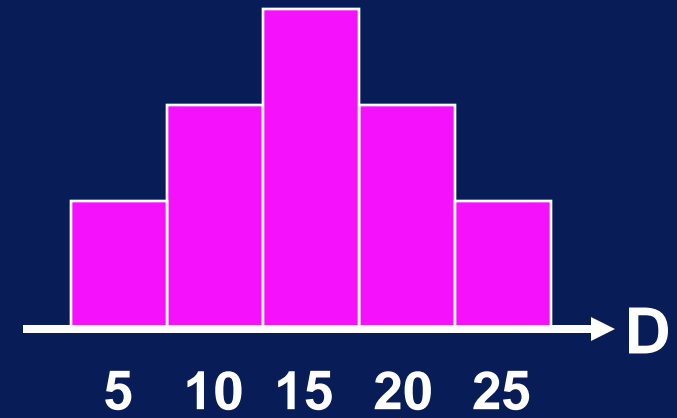
biais d'anamnèse : probabilité R / E



non biaisé



sous estimé



surestimé

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

exemples

- essais nucléaires
- alcool
- portables
- tabac

multiplicité des tests

le piège des sous-groupes

vaccination hépatite B et SEP

- Mikaeloff, Tardieu. *Neurology* 2008
 - aucun lien
 - 12 sous-groupes
 - 192 tests dont
 - observant pour les vaccinations
EngerixB®
délai vaccin - SEP > 3 ans
- ERR = 0,74 [0,03 - 1,95]**

+ de 90 « chances » sur 100
de trouver un risque significatif

méthode de Bonferroni - Holm

k tests au seuil α

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

prendre comme seuil : α / k

risque alpha global $\approx \alpha$

facteurs de confusion

tabac et radon

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

Radon (Bq/m3)	ERR	CI 95 %
< 25	0.00	-0,13 / 0.15
25 – 49	0.06	-0,02 / 0.15
50 – 99	0.03	-0,04 / 0.10
100 – 199	0.20	0.08 / 0.32
200 – 399	0.18	-0,01 / 0.42
400 – 799	0.43	0.06 – 0.92

causalité

critères de Hill 1965

- association forte
- relation dose-effet monotone
- cause précède l'effet
- association spécifique
- plausibilité biologique

THS et cancer du sein

- *million women study*
- chute de l'incidence (effet épigénétique)

causalité non démontrée

- exposition vs indicateur d'exposition

fraction attribuable

morts évitées / suppression facteur de risque

- risque avéré
- relation causale
- modèle validé
- incidence & population exposée & ERR

tabagisme masculin

- | | |
|--|--------|
| • risque relatif de cancer du poumon | 9,87 |
| • proportion de fumeurs (1985) | 48 % |
| • total cancers du poumon (2000) | 23 200 |
| • cancers du poumon dus au tabac | 19 200 |
| • proportion cancers du poumon / tabac | 83 % |

contre-exemple

- conséquence Tchernobyl en ex-URSS
- relation linéaire sans seuil / espérance de vie
- 4000 morts (???)

conséquences

des conséquences parfois désastreuses

historiques

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

plus récentes

- vaccination contre l'hépatite B
cirrhose / cancer du foie / centaines de morts
- retard au traitements insecticides
flambée de l'épidémie de Chikungunia
- coût des mesures de précaution excessives (H1N1)
- une justice incohérente (vaccins, antennes)

des « crises » en série

- retombées de Tchernobyl en France
- OGM
- chlordécone aux Antilles
- vaccination contre l'hépatite B
- téléphones portables « appel des 20 »
- eau du robinet / cancéreux
- antennes-relais / procès
- biberons en matière plastique / bisphénol A
- cosmétiques pour nourrissons
- vaccination contre la grippe H1N1
- lits de bébés

crocodile dans l'étang de Xertigny

« on ne pouvait pas ne pas tenir compte des témoignages de la semaine dernière, au nom du principe de précaution » (sic)

des points communs

- **pas d'alerte sanitaire**
- **coups médiatiques**
- **lanceurs d'alertes professionnels**
- **visé des entreprises réputées solvables**
- **argumentaire ténu, voire inexistant**
- **une recette bien rodée**
- **exploite une crise de confiance**
- **oreille complaisante des medias**
- **Internet**
- **réfutation complexe, peu médiatisée**

recette...

- 1** **attaquer l'expertise institutionnelle (OMS, Scenihhr, CIRC)**
études épidémiologiques surinterprétées (vaccin hépatite B)
rapports biaisés (e.g. BioInitiative)
accréditer l'idée d'un débat scientifique
- 2** **présenter le débat comme une controverse scientifique**
que l'expertise institutionnelle tente d'étouffer
évoquer une crise sanitaire majeure...
- 3** **exiger de la science la démonstration**
 - qu'il n'y a aucun risque**
 - qu'on n'en découvrira pas dans le futur**
- 4** **exiger une application dévoyée du principe de précaution**
 - démonter (antennes)**
 - arracher (OGM)**
 - interrompre (vaccinations)****au besoin avec l'aide de la justice**

confusions

aveuglement épidémiologique

tout risque évoqué est considéré *a priori* comme établi

légitimation des insuffisances méthodologiques

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

réfutation pratiquement impossible (données « privées »)

études contradictoires à répétition

multiplication des études « perverses »

risques avérés et hypothétiques

sacralisation du risque hypothétique

- il existe *a priori* et doit être prouvé comme faux
- renversement de la charge de la preuve
- risque hypothétique # risque avéré
- opinion, croyance # fait

risque avéré

- prévention

risque hypothétique

- recherche
- précaution

évaluation et gestion du risque

évaluation

- expertise collective
multidisciplinaire
transparente
référéncée
- niveau de risque le plus vraisemblable
- intervalle de confiance

gestion

- pose un problème de choix
- procédure scientifique, sociale, politique
- faisabilité, coût-bénéfice, coût-efficacité
- appropriation des connaissances
- représentativité des acteurs
- légitimité démocratique

Gérard Lasfargues

Expertise en santé environnement Afsset

L'environnement explique sans aucun doute la hausse de l'incidence actuelle des cancers

100 000 femmes 1980 - 2005

75 cancers de plus

- sein + 45
- thyroïde + 10
- poumons + 9
- mélanome + 5

100 000 hommes 1980 - 2005

98 cancers de plus

- prostate + 95

hausse de l'incidence des cancers

- cancer du sein : grossesses / allaitement / THS
- cancer de la thyroïde : dépistage (échographie)
- cancer de la prostate : dépistage (PSA)
- explicable sauf pour LNH et testicule

confusion science - politique

Rapport Afsset 2009 Radiofréquences

excellent rapport scientifique (*b* épidémiologie)

très rassurant pour la téléphonie mobile

- **non génotoxique**
- **mélatonine, radicaux libres, basses fréquences : RAS**
- **absence d'effet cancérogène ou co-cancérogène**
- **aucun effet sanitaire des portables < 10 ans**
- **Biointiative n'est pas un document scientifique**
- **« normes » à 0,6 V/m : pas de justification scientifique**

sélection des études biologiques et sur l'animal

226 études analysées

- méthodologie physique & biologique correcte : 97
- 86 ne montrent pas d'effet et 11 en rapportent

11 études rapportant un effet biologique

- aucune répliquée, plusieurs contradictoires
- DAS 5000 à 30.000 fois plus élevé / antenne 4,1 V/m
- effets thermiques
- voire ... effets bénéfiques !

« Quelques études isolées ont porté sur des effets ponctuels, ce qui ne permet pas de donner une conclusion valide.

Le groupe de travail recommande de répliquer quelques études qui montrent des effets biologiques probablement physiologiques (sur le débit sanguin cérébral, etc.) »

et les activistes ?

communiqué et conférence de presse

rapport scientifique

« ... aucune preuve convaincante d'un effet biologique particulier des radiofréquences n'est apportée... A ce jour, il ressort de cette analyse que, en conditions non thermiques, les radiofréquences supérieures à 400 MHz ne modifient pas les grandes fonctions cellulaires... »

communiqué de presse

« Le rapport de l'AFSSET met en évidence l'existence d'effets des radiofréquences sur des fonctions cellulaires, rapportées par une dizaine d'études expérimentales considérées par l'AFSSET comme incontestables ».

conférence de presse

« Il reste des effets sur la santé, sur le corps humain, qui sont tout à fait avérés...

Oui, il y a des effets biologiques et épidémiologiques »

peur de tout suspicion généralisée

**Pour chacun des domaines suivants,
estimez-vous que l'on dit la vérité sur les
dangers qu'il représente pour la
population ?**

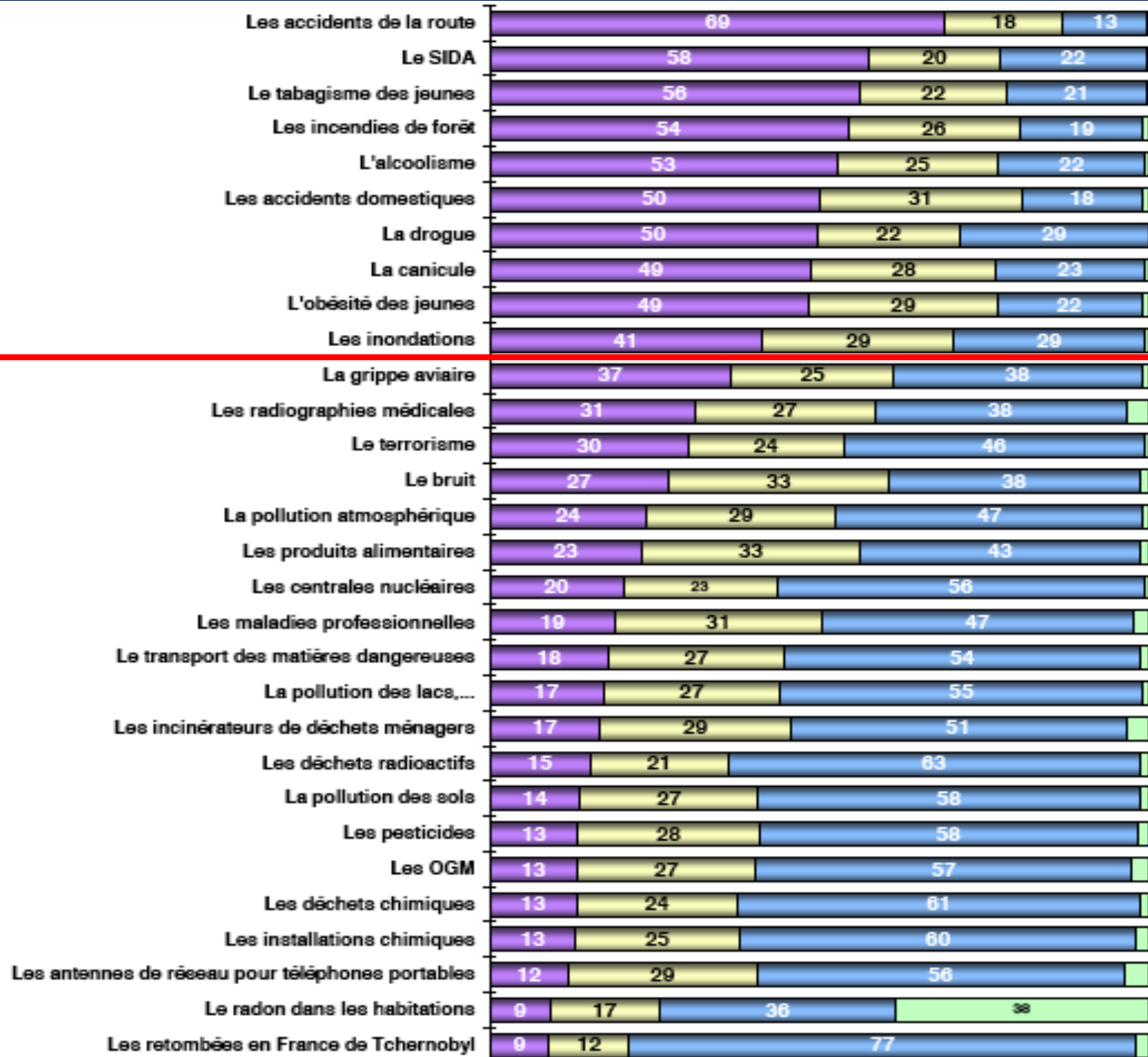
Baromètre IRSN - 2007

oui

+/-

non

nsp



Là où réside la nouveauté, c'est la déculpabilisation de la peur. La peur n'est plus présentée comme une peur honteuse, infantile, elle est présentée comme le premier pas de la sagesse.

Luc Ferry 28/9/2008

conclusion

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

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

Les études cas-témoin sont particulièrement fragiles

- évaluation rétrospective des expositions
- biais d'anamnèse

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

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

Une échelle de validité des études épidémiologiques est nécessaire.