

L'épidémiologie en santé au travail (III)

Clés pour une lecture efficace d'études épidémiologiques analytiques

Cet article, dernier d'une série de trois, vise à donner des clés pour la lecture critique d'une publication d'étude épidémiologique analytique en santé au travail. Le premier article, publié dans le n° 112 des Documents pour le Médecin du Travail (dernier trimestre 2007), rappelait un certain nombre de définitions en épidémiologie ⁽¹⁾. Le deuxième article (DMT n° 113, premier trimestre 2008) décrivait les grandes étapes d'une étude épidémiologique en milieu professionnel ⁽²⁾.

Cette série d'articles complète l'information du médecin du travail en épidémiologie initiée par le guide « Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires » publié par l'INRS et l'InVS en juin 2004.

En résumé

Lors de la lecture d'études épidémiologiques analytiques, le lecteur doit être en mesure d'identifier :

- l'objectif de l'étude situé dans sa problématique générale;
- le type d'étude épidémiologique adopté: étude cas-témoins (malades-non malades) ou étude de cohorte (exposés-non exposés);
- la population étudiée;
- la nature des données recueillies et les modalités de recueil.

Il doit également être en mesure de comprendre :

- l'analyse statistique des données;
- la discussion des résultats;
- la conclusion.

Titre et résumé

Le titre de l'article est le plus court et le plus précis possible. Il renseigne sur la nature de l'effet, le facteur de risque étudié, la population concernée par l'étude et éventuellement le type d'étude épidémiologique.

Exemples : *Bladder cancer and occupation: a case-control study in Northern Italy (cancer de la vessie et activité professionnelle: une étude cas-témoins dans le Nord de l'Italie)* [21]

Étude épidémiologique de la santé respiratoire des travailleurs de l'industrie européenne des fibres céramiques réfractaires [22].

Le résumé reprend la structure de l'article et en résume les points principaux. Il énonce les objectifs, précise les méthodes utilisées, présente les principaux résultats et les points essentiels de la discussion.

Des mots-clés permettent l'indexation de l'article dans les bases de données bibliographiques.

Introduction

L'introduction commence par une présentation générale du problème pour atteindre le contenu précis de l'étude.

E. BOURGKARD,
V. DEMANGE, C. AUBRY.

Département
Épidémiologie en
Entreprise, INRS

(1) *L'épidémiologie en santé au travail (I) : Définitions et concepts.* Bourgard E., Demange V., Aubry C. Doc Med Trav, 2007, 112, 477-86.

(2) *L'épidémiologie en santé au travail (II) : Les grandes étapes d'une étude épidémiologique en milieu professionnel.* Bourgard E., Demange V., Aubry C. Doc Med Trav, 2008, 113.

Dans leur pratique quotidienne, les médecins du travail sont régulièrement confrontés à des interrogations sur l'état de santé des salariés qu'ils suivent notamment sur les liens entre les pathologies observées et les conditions de travail. Les réponses à ces interrogations ne se situent pas toujours à l'échelle de l'individu mais à celle d'une population de salariés et nécessitent le recours à l'épidémiologie. L'objectif de cet article est de donner des éléments pour la lecture critique d'une publication d'étude épidémiologique analytique (*encadré 1 page suivante*). À cette fin, l'ensemble des différentes parties d'une publication sont analysées.

Principes élémentaires d'une étude épidémiologique analytique

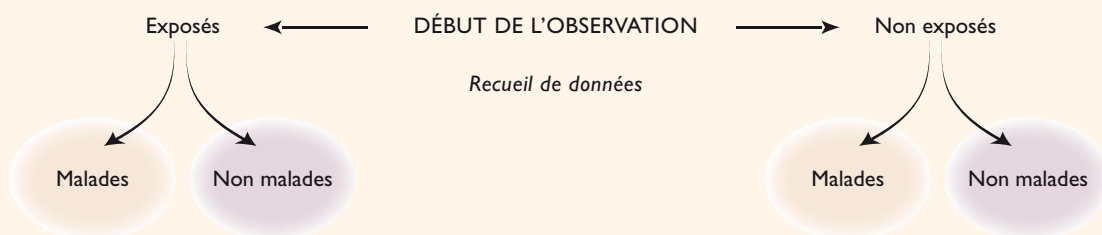
L'objectif d'une étude épidémiologique analytique est de rechercher, dans une population donnée, l'existence éventuelle d'une relation entre une exposition et un effet sur la santé et d'en estimer la force. Cependant, il est impossible de conclure à une association en observant uniquement les sujets atteints de la maladie. Pour considérer qu'un facteur de risque est très fréquent chez des malades, il faut comparer sa fréquence chez des non malades. De la même façon, il est nécessaire de comparer l'incidence de la maladie chez des sujets exposés par rapport à des sujets non exposés.

Exposés et non exposés

Au début de la période d'observation, les groupes de sujets exposés au facteur de risque et les sujets non exposés sont indemnes de la maladie. Le principe consiste à comparer entre les deux groupes d'exposition le nombre de maladies survenues au cours de la période d'observation. Plus la fréquence des maladies survenues (incidence) est élevée dans le groupe des sujets exposés par rapport au groupe des sujets non exposés, plus il y est vraisemblable que l'exposition soit liée à la maladie. Ce type d'étude est appelé étude **prospective** car on attend la survenue de la maladie au cours du temps.

Étude exposés - non exposés

Surveillance de l'apparition des nouveaux malades



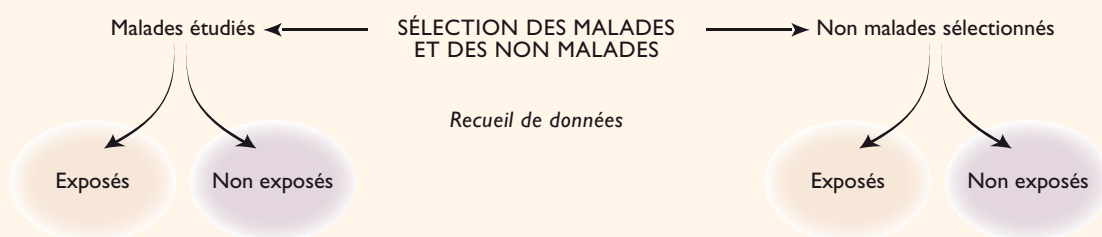
Malades et non malades

Ces enquêtes commencent après le diagnostic de la maladie. La fréquence de sujets exposés au facteur de risque est comparée entre un groupe de sujets atteints par la maladie et un groupe de sujets indemnes de cette maladie. Une fréquence plus élevée de sujets exposés parmi les cas indique un lien possible entre l'exposition et la maladie.

Les expositions au facteur de risque sont recherchées dans le passé des sujets, c'est pourquoi on nomme souvent ces études : études **rétro-prospectives**.

Étude cas - témoins

Recherche *a posteriori* de l'exposition antérieure à la maladie



Elle s'organise généralement de la façon suivante :

- généralités sur le sujet de l'étude : décrire le problème, montrer son importance,
- bref rappel bibliographique : permet de décrire les études déjà réalisées dans le domaine étudié,
- mise en évidence de ce qu'apporte l'étude, analogie aux études existantes,
- objectif de l'étude. La question est facilement identifiable. Elle se présente sous la forme : recherche d'une association entre un ou plusieurs effets sur la santé et une exposition à un ou plusieurs facteurs de risque. Le type d'étude et la population concernée peuvent être précisés.

Exemples : « Son objectif est de rechercher un éventuel excès de mortalité par cancer broncho-pulmonaire parmi les salariés de l'industrie de production de métaux durs à base de carbure de tungstène et de cobalt » [15].

« L'objectif de l'étude est de rechercher d'éventuelles relations entre la santé respiratoire des travailleurs de six usines européennes et leur exposition aux fibres céramiques réfractaires et aux poussières » [22].

« We present the results of a hospital based-case-control study that was carried out to evaluate the relation between bladder cancer and occupation in the Province of Brescia, Northern Italy » (nous présentons

les résultats d'une étude cas-témoins hospitalière menée pour évaluer la relation entre le cancer de la vessie et l'activité professionnelle dans la province de Brescia, Nord de l'Italie) [21].

Matériel et méthode

TYPE D'ÉTUDE

L'article indique le type d'étude choisi, en argumentant les raisons de ce choix.

Face à un objectif précis, plusieurs types d'étude peuvent être envisageables : études de cohorte (exposés - non exposés) ou études cas-témoins. Le choix final résultera d'un compromis entre les points forts et les points faibles de chaque type d'étude.

Une étude cas – témoins permet d'étudier diverses hypothèses étiologiques (facteurs de risque) concernant une maladie en interrogeant les sujets sur différentes expositions passées.

Exemple : *rechercher les facteurs de risque professionnels du cancer de la vessie.*

Une étude de cohorte (exposés – non exposés) permet de retrouver la conséquence d'une exposition donnée sur une ou plusieurs maladies.

Exemple : *rechercher un éventuel risque de cancer broncho-pulmonaire en relation avec des expositions professionnelles aux oxydes de fer dans la sidérurgie.*

Les arguments majeurs conditionnant le type d'étude à mettre en place sont la **fréquence de la maladie et la fréquence de l'exposition**. En effet, si la maladie est rare, une étude de cohorte nécessitera un grand nombre de sujets pour que la maladie soit suffisamment représentée et que la puissance statistique de l'étude soit suffisante. De même, si l'exposition est peu fréquente, une étude cas-témoins nécessitera un grand nombre de sujets : ceci est difficilement réalisable.

Le choix du type d'étude repose également sur le **temps de latence d'une maladie**, c'est-à-dire la durée qui sépare le début de l'exposition de la survenue de la maladie. Une étude de cohorte avec un suivi longitudinal serait le type d'étude le plus adapté pour surveiller l'apparition d'une maladie. Cependant, si le temps de latence de cette maladie est très long (le cancer par exemple), il faudra attendre plusieurs dizaines d'années avant d'obtenir des résultats. Cette attente est difficilement admissible, c'est pourquoi on préférera une étude cas-témoins ou une étude de cohorte rétrospective (historique).

La **durée de réalisation** et le coût de l'étude sont également des critères à intégrer dans la prise de décision. En effet, la réalisation des études de cohorte est généralement plus longue que celle des études cas-témoins. Elles peuvent également avoir un coût plus élevé.

POPULATION ÉTUDIÉE

L'article indique la population source c'est-à-dire la population d'où l'échantillon (population étudiée) a été extrait lors de la réalisation pratique de l'enquête. La population étudiée est définie de façon variable selon le type d'étude.

Études cas-témoins en population générale

Pour ce paragraphe, est pris l'exemple d'une étude cas-témoins, menée par Guenel et al. [4] en population générale dont l'objectif est de rechercher le rôle de l'exposition professionnelle aux rayonnements ultraviolets dans la survenue des mélanomes oculaires.

- Définition de la maladie (cas).

Exemple : *Mélanome oculaire.*

- Description de la population source pour les cas : ils doivent être représentatifs de l'ensemble des sujets ayant cette pathologie, pour l'exposition au facteur de risque.

Exemple : *Les sujets résidaient dans l'un des 10 départements couverts par les registres de cancer correspondant à une population de 6 millions d'habitants (Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn).*

- Critères d'inclusion et d'exclusion éventuels pour les cas.

Exemple : *Les cas inclus avaient un diagnostic de mélanome oculaire au cours des années 1995-1996 et étaient âgés de 35 à 70 ans au moment du diagnostic.*

- Description de la population source pour les témoins : ils doivent être représentatifs de la population dont sont issus les cas pour l'exposition au facteur de risque.

Exemple : *Les témoins ont été recrutés dans la population générale des mêmes départements que les cas.*

- Nombre de témoins par cas et critères d'appariement.

Exemple : *4 témoins par cas ont été recrutés, appariés sur le sexe, l'âge (± 5 ans) et le département.*

- Critères d'inclusion et d'exclusion éventuels pour les témoins.

Exemple : *Les témoins doivent être indemnes de la maladie.*

Études de cohorte

Ici est pris l'exemple d'une étude de cohorte historique menée dans une usine sidérurgique dont l'objectif était de rechercher une éventuelle association entre des expositions aux oxydes de fer et la mortalité par cancer broncho-pulmonaire [25].

- Description de la population source dans laquelle la cohorte est définie.

Exemple : *L'ensemble des salariés d'une usine sidérurgique.*

- Critères d'inclusion et d'exclusion éventuels des sujets.

Exemple : *La cohorte comprend tous les salariés (hommes et femmes) embauchés depuis la création de l'usine jusqu'à la date de recueil des données.*

- Dates de début et de fin de la période de suivi.

Exemple : *La période de suivi de la mortalité s'étend du 1^{er} janvier 1968 au 31 décembre 1998.*

- Nature et définition des populations de référence (référence externe et/ou référence interne).

Exemple : *Dans un premier temps, la mortalité par cause des salariés de l'usine a été comparée à celle de la population du département du Nord de la France, prise pour référence externe. Dans un second temps, la mortalité par cancer broncho-pulmonaire des sujets exposés aux oxydes de fer a été comparée à celle des sujets non exposés aux oxydes de fer, considérés dans ce cas, comme la population de référence interne.*

Études transversales

Ici est pris l'exemple d'une étude transversale menée parmi les maîtres nageurs sauveteurs (MNS) dont l'objectif était de rechercher l'existence d'une relation entre des symptômes respiratoires et oculaires observés chez des MNS qui travaillaient dans des piscines couvertes et les concentrations en trichlorure d'azote mesurées dans l'atmosphère de ces piscines [6].

- Description de la population source pour les sujets exposés et non exposés.

Exemple : *Les maîtres nageurs sauveteurs employés dans des piscines couvertes.*

- Critères d'inclusion et d'exclusion éventuels des sujets.

Exemple : *Les maîtres nageurs sauveteurs qui avaient déjà été exposés à des substances entraînant un risque respiratoire ont été exclus de l'étude.*

sur la santé, l'exposition au facteur de risque et les facteurs de confusion.

L'effet sur la santé

Dans les études cas-témoins, les cas (malades ou décédés) sont identifiés au moyen de questionnaires (auto questionnaire, interview directe ou téléphonique), d'une recherche auprès des registres de décès ou de maladies, de mesures biologiques (marqueurs individuels).

Dans les études de cohorte historique de mortalité, l'identification des décès et des causes de décès nécessitent un recueil de données d'état civil, une détermination de l'état vital (auprès des mairies des lieux de naissance et/ou de l'INSEE), et une recherche des causes de décès (auprès du CépiDc de l'INSERM).

Dans les études de cohorte prospective ou les études transversales, l'identification des sujets malades est réalisée de manière similaire par différents moyens : questionnaires, examen clinique, échelle de santé, tests fonctionnels, mesures biologiques...

L'exposition au facteur de risque

Dans les études cas-témoins, l'exposition est évaluée de manière rétrospective à l'aide de questionnaires, recherche dans les archives, mesures biologiques (marqueurs biologiques d'exposition), matrices emplois-expositions (pour les études sur le risque professionnel).

Dans les études de cohorte historique de mortalité, menées dans des cohortes professionnelles, l'estimation de l'exposition est souvent basée sur la carrière professionnelle des sujets de la cohorte (postes de travail et/ou emplois occupés au cours d'une vie professionnelle) et de la réalisation d'une matrice emplois-expositions.

Dans les études de cohorte prospective et les études transversales, les expositions peuvent être évaluées de manière similaire à partir d'un questionnaire, de mesures d'ambiance ou de mesures biologiques (marqueurs biologiques d'exposition).

Les facteurs de confusion

La nature des données recueillies dépend du facteur de confusion recherché et du type d'étude.

Exemple : *l'information sur la consommation de tabac des sujets d'une étude pourra être obtenue par l'intermédiaire de questionnaires dans les études cas-témoins, les études de cohorte prospective ou les études transversales. En revanche, elle sera recherchée dans les dossiers médicaux ou recueillie auprès des familles pour les études de cohorte historique de mortalité.*

DONNÉES RECUEILLIES

L'article décrit la nature des données recueillies et les modalités du recueil. Les données mesurent l'effet

ANALYSE STATISTIQUE

Ce paragraphe décrit la stratégie de l'analyse des données. Elle comprend, d'une part, une analyse descriptive de la population et des données, et d'autre part, une analyse plus détaillée permettant d'étudier le lien entre une exposition et une maladie (ou un décès) après prise en compte des facteurs de confusion. Le paragraphe «analyse statistique» décrit les principaux indices statistiques utilisés, différents selon le type d'étude.

Études transversales

- Prévalence (nombre de sujets malades rapportés au nombre de sujets présents dans la population à une période donnée).

- Moyennes.
- Analyse de la variance.
- Régressions linéaires (quand la variable à expliquer est quantitative comme par exemple la tension artérielle, la masse corporelle, les indices de la fonction respiratoire...) et logistiques (quand la variable à expliquer est dichotomique : être malade ou non malade dans les 5 ans par exemple).

Études de cohortes historiques

- Mortalité et taux de mortalité (nombre de décès observés pendant une période donnée rapporté au nombre total de sujets vivants au début de la période).

- Incidence et taux d'incidence (nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée rapporté au nombre total de sujets non malades au début de la période).

- Comparaison de la mortalité (SMR : Standardized Mortality Ratio) ou de l'incidence (SIR : Standardized Incidence Ratio) observée dans la population étudiée à une population de référence externe.

- Comparaison de la mortalité ou de l'incidence observée dans la population d'étude à une référence interne (Risque relatif: RR) en utilisant la régression de Poisson ou le modèle de Cox [7].

Études de cohortes prospectives

Les indices décrits ci-dessus pour les études transversales et les études de cohortes historiques peuvent également être utilisés.

Études cas-témoins

- Odds-ratio (OR)⁽³⁾ ;
- Régression logistique⁽⁴⁾.

Résultats: descriptifs, analytiques

Cette section sert de guide pour suivre l'analyse des données. Elle permet de souligner les résultats importants qui vont conduire à la réponse finale.

La présentation des résultats débute par une **description** de la population étudiée, des variables explicatives (exposition) et des facteurs de confusion: dénombrements, répartitions, moyennes, calcul de corrélations entre paramètres...

Des **relations brutes** entre les expositions étudiées et la maladie sont ensuite calculées dans le but de décrire avec précision l'échantillon étudié et d'apporter des éléments pour la stratégie d'analyse et l'interprétation des résultats.

Puis, sont présentés les résultats de **méthodes multivariées**, comme par exemple la régression logistique, permettant de mettre en évidence les **facteurs de risque** d'une maladie après ajustement sur un ou plusieurs facteurs de confusion.

MESURES D'ASSOCIATION ENTRE LE FACTEUR DE RISQUE ET LA MALADIE

Notion de risque relatif

Le **risque R** est la probabilité de survenue d'un événement (décès ou maladie) à un moment donné ou pendant un intervalle de temps. Cette probabilité est variable selon les individus.

Elle peut dépendre de certaines caractéristiques: âge, sexe, facteurs socio-économiques, facteurs professionnels (exposition à des agents chimiques par exemple). Ces facteurs sont appelés **facteurs de risque**.

Le calcul du **risque relatif (RR)** permet de quantifier une éventuelle relation entre une exposition et un effet sur la santé. Il correspond au rapport entre le risque de maladie ou de décès (incidence) observé dans le groupe exposé (R1), et celui observé dans le groupe non exposé (R0) : $RR = R1/R0$.

Études transversales et études de cohortes (études de type exposés/non exposés)

Les sujets exposés et non exposés de l'échantillon d'étude sont représentatifs respectivement des exposés et non exposés de la population source. Ainsi, R0 et R1 peuvent être estimés à partir de l'échantillon d'étude. Dans ce cas, la relation entre exposition et effet sur la santé est quantifiée par le calcul du RR.

(3) Voir encadré 1 de l'article paru dans les Documents pour le Médecin du Travail n° 112 page 478.

(4) La régression logistique est une technique statistique qui a pour objectif, à partir d'un fichier d'observations, de produire un modèle permettant de prédire les valeurs prises par une variable catégorielle, le plus souvent binaire, à partir d'une série de variables explicatives continues et/ou binaires.

L'absence d'association entre l'exposition et l'effet sur la santé est matérialisée par un RR dont la valeur ne diffère pas de 1. Si le RR est supérieur à 1, cela signifie que le facteur de risque entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie. S'il est inférieur à 1, il entraîne une diminution de cette probabilité.

Ainsi, un RR égal à 3 signifie que les sujets exposés au facteur de risque ont une probabilité (risque) 3 fois plus élevée d'avoir la maladie que les non exposés.

Études cas-témoins

L'échantillon d'étude peut comporter, par choix, 50 % de malades. De ce fait, cet échantillon ne permet pas d'estimer le risque de maladie dans la population source et donc de calculer un RR. Cependant, un odds-ratio (OR) peut être calculé :

$$OR = (P1/(1-P1)) / (P0/(1-P0))$$

où P1 et P0 sont les fréquences de l'exposition chez les malades et chez les non malades. Dans le cas où la maladie est rare dans la population source, l'OR est une bonne approximation du RR des taux d'incidence. Il s'interprète de la même façon.

Dans l'exemple de l'étude cas-témoins, réalisée en France, sur les facteurs de risque professionnels, les rayonnements ultraviolets et le mélanome oculaire [4], les auteurs montrent, chez les hommes, un risque fortement élevé de mélanome oculaire chez les soudeurs et les chaudronniers (par rapport à ceux n'ayant jamais été employés dans ce groupe professionnel) puisque l'OR est égal à 7,3 avec intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) compris entre 2,6 et 20,1.

Études de cohorte historique

Une enquête de cohorte historique consiste à reconstituer rétrospectivement une cohorte (ensemble d'individus suivis au cours du temps) à partir d'une date donnée définie dans le passé et à suivre celle-ci jusqu'à une date ultérieure, correspondant souvent à la date de recueil des données [8]. Une fois la cohorte reconstituée, il faut identifier tous les sujets ayant été malades ou décédés au cours de la période de suivi. Les seules informations accessibles dans les périodes passées sont les enregistrements systématiques de décès. C'est pourquoi, ces études de cohorte historiques sont essentiellement des études de mortalité. Cependant il existe dans certaines régions de France ou certains pays des registres d'incidence de cancer. Dans ce cas, des études d'incidence sur des cohortes historiques sont possibles.

L'analyse statistique des études de cohorte historiques est effectuée de deux façons : comparaison à une

population de référence interne ou comparaison à une population de référence externe.

Comparaison à une population de référence interne

La recherche d'une association entre un facteur de risque (exposition) et un effet sur la santé (maladie ou décès) est réalisée en comparant l'incidence ou la mortalité entre différents groupes de sujets appartenant tous à la cohorte. L'indicateur utilisé est le **risque relatif**, interprété de la même façon que dans les études de cohorte prospective. La prise en compte de différents facteurs de risque et des facteurs de confusion est possible par la réalisation d'analyses multivariées (généralement la régression de Poisson).

Exemple d'une étude de mortalité menée dans une cohorte historique. L'objectif était de rechercher une éventuelle relation entre une exposition professionnelle aux oxydes de fer dans la sidérurgie et la mortalité par cancer broncho-pulmonaire (CBP) [15]. La cohorte était définie par l'ensemble des salariés embauchés dans une usine sidérurgique entre 1960 et 1997. La période de surveillance s'étendait du 1^{er} janvier 1968 au 31 décembre 1998. La mortalité des salariés exposés aux oxydes de fer a été comparée à celle des travailleurs appartenant également à la cohorte historique mais non exposés aux oxydes de fer. Le risque relatif a été estimé par régression de Poisson après prise en compte des facteurs de confusion, c'est-à-dire de facteurs de risque pouvant introduire une confusion dans la relation entre exposition aux oxydes de fer et CBP et donc dans l'estimation du RR. Le résultat obtenu est un RR ajusté, égal à 0,80 (IC95 % 0,55-1,17).

Comparaison à une population de référence externe

La mortalité (incidence) de la cohorte est comparée à celle observée dans une population externe à la cohorte étudiée (population nationale, départementale par exemple). Le risque relatif ajusté sur l'âge, la période de suivi, le sexe est estimé par le calcul du SMR (rapport standardisé de mortalité) ou le SIR (rapport standardisé d'incidence). Le SMR (SIR) représente le rapport entre le nombre de décès (cas) observés dans la cohorte et le nombre de décès (cas) attendus : $SMR = Obs/Att$. Ce nombre attendu est calculé en appliquant les taux de mortalité (incidence) de la population de référence à la cohorte en tenant compte de l'âge, de la période de suivi et du sexe. « À combien de décès (cas) dois-je m'attendre si les sujets de la cohorte décèdent (deviennent malades) à la même vitesse que les sujets de la population générale ? ». Le SMR (SIR) permet de décrire la mortalité (incidence) de la cohorte par rapport à la population de référence. Il s'interprète de la façon suivante :

► Si le SMR est supérieur à 1, il existe une surmortalité ou un excès de décès dans la cohorte par rapport à la population de référence, pour la cause considérée. Un SMR égal à 2 signifie que la cohorte étudiée a une mortalité 2 fois plus élevée que celle de la population de référence.

► Si le SMR est inférieur à 1, il existe une sous-mortalité dans la cohorte par rapport à la population de référence. Un SMR égal à 0,80 signifie que la mortalité dans la cohorte étudiée est inférieure de 20 % à celle de la population de référence.

Exemple : Une étude épidémiologique de mortalité a été conduite dans deux usines sidérurgiques produisant des aciers inoxydables [9]. L'objectif de cette étude était de tester l'hypothèse d'un excès de cancers broncho-pulmonaires lié aux procédés de fabrication de ces aciers. La cohorte comprenait l'ensemble des sujets de sexe masculin employés au moins un an entre 1960 et 1990. La période de surveillance s'étendait du 1^{er} janvier 1968 au 31 décembre 1990. Les nombres de décès observés ont été comparés aux nombres attendus par le calcul du SMR. Les nombres attendus ont été calculés en utilisant, comme référence externe, les taux de mortalité de la population générale du département où chaque usine est située, avec prise en compte de l'âge, du sexe et de la période de surveillance. L'étude ne met pas en évidence d'excès de mortalité par CBP dans l'usine 1 (SMR 0,99 IC95 % 0,81-1,20) et dans l'usine 2 (SMR 1,00 IC95 % 0,75-1,30). En revanche, elle montre un excès de décès par accident vasculaire cérébral dans l'usine 2 (SMR 1,28 IC95 % 1,03-1,57). Cet excès dans l'usine 2 est supérieur de 28 % à celui de la population du département où est située l'usine.

INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 % (IC 95 %)

L'objectif d'une étude épidémiologique analytique est de rechercher l'existence d'une association entre une exposition donnée et un effet sur la santé. La valeur exacte de cette association serait connue si tous les sujets de la population étaient inclus dans l'étude. Ceci est rarement réalisable, c'est pourquoi la valeur exacte de l'association est rarement connue.

La réalisation d'une étude épidémiologique sur un échantillon de la population source a pour conséquence le calcul d'un RR correspondant à une estimation de cette valeur exacte. En raison des fluctuations d'échantillonnage, la valeur calculée serait différente si elle était calculée sur un autre échantillon. Lors de la présentation des résultats, est joint à ce RR observé un **intervalle de confiance** dans lequel se situe vraisemblablement la vraie valeur de RR. Cet intervalle est dé-

terminé par une borne inférieure et une borne supérieure. La précision de l'estimation est d'autant plus grande que les bornes de l'intervalle sont rapprochées.

SIGNIFICATION STATISTIQUE

Un RR (OR ou SMR) s'interprète en comparant la valeur obtenue à la valeur 1, valeur signifiant l'absence d'association entre le facteur de risque et l'effet étudiés. Un RR (OR ou SMR) supérieur à 1 est dit « **statistiquement significatif** » (significativement différent de 1, au seuil de signification de 5 %) si la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 1. De même, un RR (OR ou SMR) inférieur à 1 est dit « **statistiquement significatif** » si la borne supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 1. Dans ces deux situations, l'écart du RR (OR ou SMR) par rapport à la valeur 1 a moins de 5 chances sur 100 d'être dû au hasard.

Un RR (OR ou SMR) est dit « **statistiquement non significatif** » (significativement non différent de 1) si l'intervalle de confiance comprend la valeur 1. Ainsi, l'écart du RR (OR ou SMR) par rapport à la valeur 1 a plus de 5 chances sur 100 d'être dû au hasard, c'est-à-dire provenir des fluctuations d'échantillonnage.

Exemple d'une étude de cohorte rétrospective menée parmi les salariés employés entre 1950 et 1993 dans une usine d'aérospatial en Californie [10]. L'objectif de cette étude était d'analyser la mortalité et l'incidence des cancers en relation avec des expositions professionnelles rencontrées dans ce type d'industrie. Notamment, l'existence d'une relation entre des expositions aux huiles minérales et l'incidence des cancers de la vessie a été recherchée. Le risque relatif obtenu pour des expositions élevées est égal à 1,42 avec un IC95 % égal à 0,52-3,88. Le risque de survenue d'un cancer de la vessie est plus élevé parmi les salariés exposés aux huiles minérales comparativement aux salariés non exposés. Cependant, l'intervalle de confiance contenant la valeur 1, le risque est statistiquement non significatif.

Exemple de l'étude cas-témoins en population générale sur les facteurs de risque professionnels, rayonnements ultraviolets et mélanome oculaire [4]. Cette étude montrait un risque élevé de mélanome oculaire chez les soudeurs et les chaudronniers : l'OR était égal à 7,3 avec un IC95 % compris entre 2,6 et 20,1. L'intervalle de confiance ne comprenant pas la valeur 1, ce risque est statistiquement significatif. Cependant, l'estimation de l'OR manque de précision, l'intervalle de confiance est large. En effet, l'OR est calculé sur un petit nombre de sujets (7 cas et 14 témoins).

Exemple de l'étude épidémiologique de mortalité menée dans deux usines sidérurgiques produisant des aciers inoxydables [9]. Dans l'usine 1, le SMR obtenu pour CBP était de 0,99 avec un IC95 % 0,81-1,20. Dans ce cas, l'intervalle de confiance contient la valeur 1, le SMR est dit statistiquement non significatif. La mortalité observée dans cette usine ne peut être considérée différente de celle de la population de référence (ici le département).

Dans cette même étude, un SMR égal à 1,28 avec un IC95 % compris entre 1,03 et 1,57 était obtenu pour les décès par accident vasculaire cérébral. Dans ce cas, l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1 : le SMR est dit statistiquement significatif. La mortalité est plus élevée dans la cohorte étudiée comparativement à la population de référence.

RELATION DOSE-EFFET

Il s'agit de l'existence d'une relation croissante ou décroissante entre les niveaux d'exposition à un facteur de risque et la valeur du risque.

Exemple d'une étude cas-témoins conduite en France de 1984 à 1987, dont l'objectif était d'étudier les relations entre le risque de cancer de la vessie et la consommation de tabac [11].

La **figure 1** montre une augmentation du risque de cancer de la vessie avec la quantité de tabac fumé. La **figure 2** montre une diminution du risque de cancer de la vessie en fonction du nombre d'années depuis l'arrêt du tabac chez les ex-fumeurs.

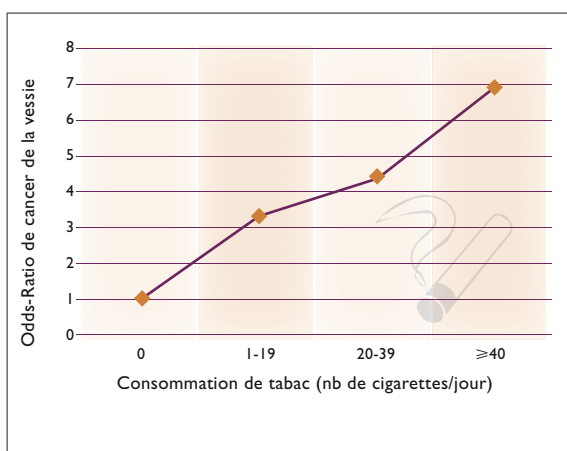


Fig. 1 : Évolution de l'odds-ratio du cancer de la vessie en fonction de la consommation journalière de tabac [11].

Discussion et interprétation des résultats

La discussion des résultats consiste à analyser les biais éventuels et leurs répercussions sur la validité des résultats, à répondre à la question initialement posée, à confronter les résultats avec d'autres études comparables pour envisager une éventuelle relation causale entre une exposition et un effet sur la santé.

QU'EST CE QU'UN BIAIS EN ÉPIDÉMIOLOGIE ?

Le biais désigne une **erreur systématique** dans l'estimation d'un paramètre (fréquence d'une maladie dans la population, risque relatif...) par rapport à la valeur exacte. En d'autres termes, lors de l'existence d'un biais dans une étude épidémiologique, la valeur estimée sera plus élevée ou plus basse comparativement à la valeur exacte et a pour conséquence une non-validité des résultats.

Le biais doit être distingué des fluctuations d'échantillonnage ou erreur aléatoire qui conduisent à une imprécision dans l'estimation du paramètre.

La lecture critique d'une publication consiste à rechercher l'existence éventuelle d'un biais.

On distingue plusieurs types de biais : biais de sélection ou de recrutement, biais de classement, biais de confusion...

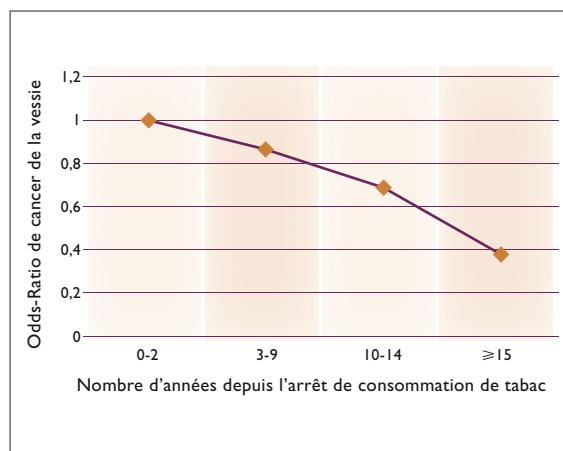


Fig. 2 : Évolution de l'odds-ratio du cancer de la vessie chez les ex-fumeurs en fonction du nombre d'années depuis l'arrêt de la consommation de tabac [11].

Biais de sélection ou de recrutement

Le biais de sélection peut apparaître lors de la constitution de l'échantillon d'étude, c'est-à-dire lors de la sélection des sujets issus de la population source. Idéalement, les sujets devraient être choisis à partir d'une population source, aléatoirement par tirage au sort, par exemple. Cependant, dans la plupart des cas, il n'existe pas de liste exhaustive de personnes appartenant à une population source donnée.

Le biais de sélection conduit ainsi à une non-représentativité des sujets de l'étude comparativement à la population source. Il entraîne une erreur dans l'estimation du paramètre lorsque l'inclusion du sujet dans l'échantillon d'étude dépend de son statut malade ou non malade, ou de son exposition: exposé ou non exposé.

Le biais de sélection ou de recrutement peut apparaître lors de la constitution de l'échantillon de la population d'étude.

Certains sujets peuvent ne pas faire partie de l'échantillon. Ce phénomène peut être particulièrement important dans le cadre des études conduites en milieu professionnel. Dans les études transversales et les études de cohorte, où les sujets étudiés sont sélectionnés à partir des salariés présents dans une entreprise à un moment donné, certains salariés ont pu quitter l'entreprise pour diverses raisons avant le début du recrutement. Si ce départ est en relation avec le facteur de risque étudié, cela peut entraîner un biais dans l'estimation de la relation exposition – maladie.

Exemple: Dans le cas de l'étude de la fonction respiratoire de sujets exposés à un produit chimique, en recrutant les sujets exposés et non exposés de manière transversale, un biais de sélection des sujets peut survenir s'il n'est pas tenu compte de deux phénomènes:

- *au moment de l'embauche, les sujets ayant une fonction respiratoire altérée ne choisiront pas un travail les exposant à une nuisance chimique,*
- *au cours de l'exposition, les sujets, dont la fonction respiratoire s'altère, demanderont à changer de poste de travail.*

Dans les études cas-témoins, les cas sélectionnés doivent être représentatifs de l'ensemble des cas atteints de la maladie. Les registres de maladies présents dans certains départements français, permettent un recueil continu et exhaustif de maladies (cancers, maladies cardio-vasculaires, maladies inflammatoires chroniques du tube digestif...), dans une zone géographique donnée. Cependant, ces registres ne sont pas répartis sur l'ensemble des départements français et ne concernent pas toutes les pathologies. Une autre façon de procéder est de recruter les sujets malades dans un centre hospitalier. Cependant, les cas recrutés ne sont

pas toujours représentatifs de l'ensemble des sujets malades. En effet, les patients recrutés à l'hôpital peuvent présenter un stade plus grave de la maladie par rapport à ceux recrutés dans un cabinet médical. De plus, les caractéristiques des sujets vus en hôpital dépendent de la notoriété du service hospitalier, de la zone géographique où est situé l'hôpital.

Dans ce type d'étude, les témoins doivent être représentatifs de l'ensemble des sujets non-malades de la population source d'où est issu le groupe de malades étudiés.

Exemple d'un recrutement de témoins dans le cadre d'une étude cas-témoins menée en population générale. L'objectif de cette étude était d'étudier le rôle de l'exposition professionnelle aux rayonnements ultraviolets dans la survenue de mélanomes oculaires. Les cas étaient issus de 10 départements français couverts par un registre des cancers. Les témoins ont été recrutés dans la population générale des départements concernés. Après identification d'un nouveau cas de cancer, des témoins du même secteur géographique, de même âge et de même sexe ont été sélectionnés par tirage au sort à partir des listes électorales [4].

Certains sujets peuvent décider de participer à une étude. Ce type de recrutement basé sur le volontariat est une source de biais importante surtout si les sujets sont motivés pour participer parce qu'ils s'estiment en mauvaise santé ou particulièrement exposés.

Les **non-répondants** sont des sujets qui refusent de participer à une étude ou que l'on ne retrouve pas alors qu'ils avaient été sélectionnés initialement. Le biais sera d'autant plus important si ces sujets non-répondants diffèrent de la population source. En effet, certaines personnes ne sont pas retrouvées ou refusent de participer parce qu'elles sont décédées ou malades. Afin d'estimer ou de corriger le biais, il est recommandé de rechercher les caractéristiques des sujets non-répondants et de les comparer à celles des répondants.

Effet du travailleur en bonne santé (healthy worker effect). La comparaison de la mortalité ou morbidité d'une cohorte de salariés avec la population générale montre paradoxalement le plus souvent une sous-mortalité de la population des travailleurs par rapport à la population générale. Cet effet est bien connu en épidémiologie des risques professionnels. Il est attribué au *healthy worker effect*, ou *effet du travailleur en bonne santé*. Il repose sur le constat que les sujets d'une population accédant au monde du travail et conservant un emploi présentent un meilleur état de santé que la population générale, dont certaines catégories de personnes sont en situation de précarité.

Biais de classement (encadré 2)

Le biais de classement est la conséquence d'une erreur de mesure de l'exposition et/ou de la maladie qui conduit à des erreurs de classement des sujets. Un sujet malade peut être classé non malade, un sujet exposé peut être classé non exposé et vice versa. Les erreurs de classement peuvent être **différentielles** (biais de subjectivité de l'enquêteur ou biais de mémorisation).

Biais de subjectivité de l'enquêteur

Quand l'enquêteur connaît le statut cas ou témoin du sujet interrogé ou examiné, il peut lui suggérer in consciemment des réponses concernant ses expositions. Un enquêteur recherchera avec plus de précisions les expositions passées d'un sujet s'il a connaissance de son statut malade. De la même façon, quand un examinateur a connaissance de l'exposition d'un sujet, il peut examiner plus précisément un sujet exposé qu'un sujet non exposé.

Le fait de rechercher avec plus d'insistance une exposition chez les malades que chez les non malades (ou de rechercher la présence de pathologies de manière plus soutenue chez des sujets exposés que chez des sujets non exposés) sous-estime les expositions chez les non malades (ou la présence de pathologies chez les

non exposés). Ceci a pour conséquence de surestimer la relation entre exposition et maladie.

Pour éviter ce biais, des précautions doivent être prises lors de l'interrogation ou de l'examen des sujets :

- interrogation ou l'examen à l'aveugle, c'est-à-dire sans savoir si le sujet est un cas ou un témoin, s'il est exposé ou non exposé ;

- utilisation d'instruments de mesure ou de questionnaires standardisés pour limiter l'interprétation de l'enquêteur.

Biais de mémorisation.

Ce biais est dû à une différence dans la quantité et la précision des événements anciens rapportés par les cas et les témoins. Un cas se rappellera plus facilement de ses expositions passées car il est plus concerné qu'un témoin.

De ce fait, le nombre de sujets exposés parmi les non malades (ou le nombre de malades parmi les non exposés) peut être sous-estimé entraînant une sous-estimation de la force de la relation entre exposition et maladie.

Un moyen de limiter ce biais est d'ajouter dans le questionnaire des questions qui se recoupent ou des remarques qui peuvent aider le sujet à se rappeler. Il est quelquefois possible d'obtenir des informations auprès d'autres sources de données (service du personnel, service de santé au travail...).

Les erreurs de classement peuvent également être **non différentielles**. Elles sont de nature aléatoire et peuvent être dues, par exemple, à la mauvaise qualité des instruments de mesure.

ENCADRÉ 2

Erreur de classement systématique ou différentielle

La probabilité de l'erreur de classement diffère entre les deux groupes à comparer.

Les erreurs de classement sur l'exposition dépendent du statut malade ou non malade (études cas-témoins) et les erreurs de classement sur la maladie dépendent de l'exposition (études exposés-non exposés, transversales ou de cohorte),

L'estimation de l'odds-ratio (ou du risque relatif) peut être trop élevée ou trop basse par rapport à la réalité.

Erreur de classement aléatoire ou non différentielle

La probabilité de l'erreur de classement est la même dans les deux groupes à comparer,

Les erreurs de classement sur l'exposition sont identiques chez les malades et les non-malades (études cas-témoins). De la même façon, les erreurs de classement sur la maladie sont identiques chez les exposés et les non-exposés (études transversales ou de cohorte),

L'estimation de l'odds-ratio (ou du risque relatif) tend vers 1 c'est-à-dire vers une non-association entre l'exposition et la maladie.

Biais de confusion (figure 3)

Le biais de confusion est une erreur systématique liée à la présence d'un tiers facteur appelé facteur de confusion.

Ce facteur est lié à la fois à l'exposition et à la maladie. Il est susceptible de modifier la relation entre l'exposition et la maladie, voire créer artificiellement une relation qui n'existe pas en réalité. Il peut conduire à une interprétation erronée des résultats.

Exemple : cas d'une étude de cohorte dont l'objectif est de rechercher un éventuel excès de mortalité par cancer broncho-pulmonaire en relation avec des expositions professionnelles. Le tabac est un facteur de risque connu du cancer broncho-pulmonaire. Il sera considéré comme un facteur de confusion dans l'étude de la relation entre exposition et maladie si la proportion de fumeurs n'est pas la même dans les groupes de travailleurs exposés et non exposés.

Les biais de confusion résultent de la prise en compte insuffisante des effets des facteurs de confu-

sion. L'estimation de l'odds-ratio (ou du risque relatif) peut être trop élevée ou trop basse par rapport à la réalité.

Afin d'étudier l'effet propre de l'exposition sur la maladie, il est nécessaire de contrôler le ou les facteurs de confusion.

QUELS SONT LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA CAUSALITÉ ?

L'obtention d'un risque statistiquement significatif dans une étude épidémiologique ne suffit pas à conclure à l'existence d'une relation causale entre une exposition et une maladie.

Afin de juger du degré de plausibilité d'une relation causale, il est nécessaire qu'un ensemble de critères soit satisfait.

Force de l'association

La force de l'association entre une exposition et une maladie est quantifiée par la mesure du risque relatif ou de l'odds-ratio (selon le type d'étude). Plus cet indicateur est élevé, plus l'association sera forte.

Plus l'association est forte, moins elle a de chance d'être expliquée par un facteur de confusion. En effet, pour qu'un tiers facteur (connu ou inconnu) puisse expliquer une association, il faudrait qu'il soit encore plus fortement associé à la maladie que le facteur d'exposition étudié.

C'est pourquoi, une forte association rend plus probable l'existence d'une relation causale.

Séquence dans le temps

Pour envisager qu'une exposition puisse être la cause d'une maladie, il est indispensable que l'exposition soit antérieure à l'apparition de la maladie. Bien évidemment, une exposition observée après la survenue de la maladie ne peut pas en être la cause.

Exemple : *Le cancer du poumon survient parmi des fumeurs de longue date.*

Relation dose-effet

Elle correspond à une augmentation du risque de développer la maladie en fonction de niveaux croissants d'exposition. La mise en évidence d'une telle tendance confirme une relation de causalité car on s'attend à ce qu'une exposition croissante provoque des lésions tissulaires initiant le processus pathologique.

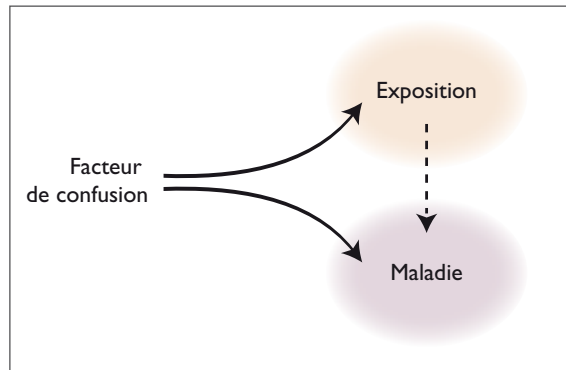


Fig. 3 : Biases de confusion.

Exemple : *Le risque de cancer du poumon augmente avec la quantité de tabac fumée.*

Reproductibilité des résultats de l'association avec d'autres études

L'obtention de résultats cohérents dans une étude avec ceux rapportés dans d'autres études, menées dans différentes populations et différentes conditions, confortera une relation de causalité entre le facteur et la maladie étudiés.

Exemple : *L'association tabac et cancer du poumon a été confirmée dans de nombreuses études (cohortes professionnelles ou en population générale).*

Plausibilité biologique de l'association

L'association considérée doit être en cohérence avec les connaissances biologiques générales. En effet, une relation de nature causale doit pouvoir être explicable par des mécanismes biologiques connus.

Effet d'une intervention supprimant une exposition délétère

Si une exposition est la cause de la maladie, sa suppression (ou sa diminution) doit diminuer le risque de maladie. Ce critère est un des meilleurs arguments en faveur de la causalité.

Exemple : *Parmi les sujets ayant cessé de fumer, on observe une diminution du risque de cancer du poumon et de cancer du larynx en fonction du nombre d'années après la cessation du tabagisme. Ce risque se rapproche de celui des non fumeurs après quelques années.*

La puissance statistique d'une étude

En laboratoire, un microscope optique permet de détecter des particules de taille 1 micromètre et un microscope électronique, des particules de 10^{-4} micromètres. Si la lecture au microscope électronique d'une lame pouvant présenter des particules de taille 10^{-4} micromètres est négative, il peut être conclu à l'absence de particules car l'instrument est suffisamment puissant pour détecter des particules de cette taille. En revanche, si la lecture au microscope optique de cette même lame est négative, on ne peut pas conclure. En effet, cet instrument n'est pas suffisamment puissant pour détecter des particules de taille 10^{-4} micromètres.

En épidémiologie, si une association exposition-effet existe dans une population source, il faut disposer d'un instrument suffisamment puissant pour la détecter.

La puissance statistique est la probabilité de conclure à l'existence d'une association entre l'exposition et l'effet sur la santé si cette association existe vraiment. Le manque de puissance correspond à la faible probabilité de mettre en évidence un effet alors que cet effet existe réellement.

La puissance statistique dépend :

- ▶ de la définition des populations étudiées,
- ▶ du nombre de sujets inclus dans l'étude,
- ▶ des niveaux d'exposition observés dans l'étude et du contraste entre les groupes d'exposition,
- ▶ de la variabilité, de la spécificité et de la sensibilité des mesures effectuées (exposition et effet),
- ▶ de la qualité des données sur les facteurs de confusion et des méthodes utilisées pour contrôler leurs effets,
- ▶ de la force de l'association entre l'exposition et l'effet étudié.

COMMENT INTERPRÉTER LE RÉSULTAT D'UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ANALYTIQUE ? (Encadré 3)

Trois situations sont possibles et sont décrites dans les paragraphes qui suivent.

L'étude met en évidence une association statistiquement significative entre le facteur de risque et l'effet étudié

Deux cas sont possibles: soit cette relation existe réellement, soit elle n'existe pas en réalité.

La décision sera prise après avoir vérifié que les biais possibles ont été contrôlés, c'est-à-dire que le résultat ne soit pas un faux positif (risque α encadré 4). Dans le cas où cette relation existe réellement, on discutera les arguments en faveur de la causalité.

Exemple: Une étude épidémiologique de mortalité a été conduite dans l'industrie productrice de métaux durs en France [12]. L'objectif était d'étudier la mortalité par cancer broncho-pulmonaire (CBP) en fonction des expositions professionnelles rencontrées lors de la fabrication de métaux durs, notamment expositions au cobalt et carbure de tungstène. Une cohorte histo-

rique a été constituée, composée de l'ensemble des salariés employés pendant au moins 3 mois entre le 1^{er} janvier 1950 et le 30 juin 1992. La période de surveillance de la mortalité s'étendait de 1968 à 1992. Cette étude a montré que les salariés travaillant dans cette usine avaient une mortalité par CBP supérieure de 70 % à celle de la population locale; cet excès étant statistiquement significatif (Obs 46 SMR 1,70 IC95 % 1,24-2,26). Une analyse par atelier a permis de mettre en évidence une surmortalité par CBP dans l'atelier correspondant au processus «avant frittage» dans lequel les poudres de cobalt et de carbure de tungstène sont granulées, pressées pour obtenir des pièces métalliques qui seront usinées (Obs 9 SMR 2,42 IC95 % 1,10-4,59). Une relation durée-effet statistiquement significative a été mise en évidence dans l'atelier avant frittage (RR 1,43 par classe de 10 ans d'emploi, IC95 % 1,03-1,98).

D'après les résultats de cette étude, la mise en évidence de résultats similaires dans d'autres études épidémiologiques et une plausibilité biologique, l'inhalation de poussières de cobalt associées au carbure de tungstène dans l'atelier «avant frittage» est considérée comme étant la cause de CBP. La conséquence de ces résultats a été la création d'un tableau de réparation des maladies professionnelles du régime général (tableau n° 70 ter).

L'étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre le facteur de risque et l'effet étudiés

L'existence ou non d'une association dans la population source se discute en s'interrogeant sur la puissance statistique de l'étude :

- ▶ si la puissance statistique est élevée, il y a de fortes chances pour qu'il n'y ait pas, en réalité dans la population, d'association entre l'exposition et la maladie;
- ▶ si la puissance statistique est faible (effectif insuffisant, biais non contrôlés...), on conclut à l'insuffisance de l'étude pour atteindre l'objectif initial.

La conclusion de l'étude est rédigée ainsi «L'étude ne met pas en évidence d'association entre l'exposition au facteur de risque et l'effet mesuré».

Exemple de l'étude épidémiologique menée dans une usine sidérurgique et dont l'objectif était de rechercher une relation entre une exposition professionnelle aux oxydes de fer et les CBP [5]. D'après le résultat obtenu (cf. § Études de cohorte historique), l'étude ne met pas en évidence de relation entre des expositions aux oxydes de fer et le CBP (RR 0,80 IC95 % 0,55-1,17). Il y a de fortes chances pour qu'il n'y ait pas d'association en réalité dans la population source. Les auteurs se sont assurés d'un certain nombre de critères assurant la meilleure précision possible: étude de faisabilité préalable avec calcul de puissance statistique a priori, choix d'une usine dans laquelle la popula-

tion exposée aux oxydes de fer est a priori importante, taille de la cohorte, durée de la période de surveillance de la mortalité, confection d'une matrice emplois-expositions (MEE), validation de cette MEE par confrontation avec les mesures atmosphériques effectuées dans les ateliers, utilisation de cette grille pour définir des groupes homogènes d'exposition en réduisant les erreurs de classement et pour étudier les oxydes de fer en contrôlant les facteurs de confusion potentiels représentés par les autres agents cancérigènes de l'appareil respiratoire, recueil des données le plus exhaustif possible sur le tabagisme afin de contrôler ce facteur de confusion majeur des études épidémiologiques.

L'étude met en évidence une association entre le facteur de risque étudié et un autre effet ou entre un autre facteur de risque et l'effet étudié

Une telle situation se retrouve dans la plupart des études épidémiologiques où l'on est conduit à tester plusieurs hypothèses dans la même enquête. Cette situation pose le problème de la maîtrise du risque α . Ce risque n'est correctement contrôlé que pour l'association faisant l'objet de l'étude épidémiologique. Pour les autres associations, on considère que ce risque est mal contrôlé et que les résultats trouvés doivent être confirmés par des études spécifiques. Ces associations retrouvées dans un deuxième temps (secondairement) peuvent générer des hypothèses pour des études ultérieures.

Exemple de l'étude épidémiologique menée dans une usine sidérurgique et dont l'objectif était de rechercher une relation entre une exposition professionnelle aux oxydes de fer et les CBP [5]. Cette étude a mis en évi-

Risque d'erreur α ou de 1^{ère} espèce

Risque de conclure à l'existence d'un effet alors que cet effet n'existe pas en réalité (faux positif).

Risque d'erreur β ou de 2^e espèce

Risque de ne pas mettre en évidence d'effet alors que cet effet existe réellement (faux négatif).

dence un excès de décès par cancer de la vessie parmi les sujets exposés aux brouillards d'huiles comparativement aux non exposés (RR 2,44 IC95 % 1,06-5,60), et des relations de type dose-effet avec l'intensité, la durée et des indices cumulés d'exposition. En raison d'un manque d'information sur les caractéristiques qualitatives et quantitatives de ces brouillards d'huiles, une nouvelle étude épidémiologique permettant de détailler ces expositions est en préparation. La conclusion reprend l'essentiel des résultats permettant de répondre à l'objectif de l'étude, en indiquant leur portée et leurs limitations éventuelles.

En résumé et pour conclure cet article :

Le but de la lecture critique d'études épidémiologiques analytiques est, comme pour toute lecture de documents scientifiques, d'analyser si l'objectif de la recherche est suffisamment précis et les méthodes valides pour produire un résultat non erroné. Elle est garante d'un gain tant au niveau du temps que de la qualité d'éventuels travaux scientifiques qu'elle pourra engendrer.

Points à retenir

L'objectif d'une étude épidémiologique analytique (explicative) est d'identifier les facteurs de risque susceptibles d'influencer l'apparition des maladies et d'estimer la force de cette influence.

La mesure de l'association entre une exposition et un effet sur la santé est exprimée sous la forme d'un risque relatif (RR) dans les études exposés-non exposés ou d'un odds-ratio (OR) dans les études cas-témoins.

Un RR = 1 signifie l'absence d'association entre une exposition et un effet sur la santé.

Un RR > 1 signifie que la présence du facteur entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie (facteur de risque).

Un RR < 1 signifie que la présence du facteur entraîne une diminution de la probabilité d'apparition de la maladie (facteur protecteur).

Si l'intervalle de confiance du RR contient la valeur 1, le RR est dit statistiquement non significatif. Il n'est pas différent de 1. Si l'intervalle de confiance du RR ne contient pas la valeur 1, le RR est dit statistiquement significatif et différent de 1.

La mise en évidence d'un risque statistiquement significatif dans une étude épidémiologique n'est pas suffisante pour conclure à une association causale.

Un biais désigne une erreur systématique dans l'estimation d'un paramètre (fréquence, risque relatif...) par rapport à la valeur exacte.

Un facteur de confusion est lié à la fois à l'exposition et à la maladie. Il peut conduire à une interprétation erronée de la relation exposition-maladie.

Bibliographie

[1] PORRU S, AULENTI V, DONATO F, BOFFETTA P ET AL. - Bladder cancer and occupation: a case-control study in northern Italy. *Occup Environ Med.* 1996 ; 53 (1) : 6-10.

[2] COWIE HA, WILD P, BECK J, AUBURTIN G ET AL. - Étude épidémiologique de la santé respiratoire des travailleurs de l'industrie européenne des fibres céramiques réfractaires. Note documentaire ND 2200. *Hyg Sécur Trav. Cah Notes Doc* 2003; 193 : 23-35.

[3] MOULIN JJ, PERDRIX A, LASFARGUES G, ROMAZINI S ET AL. - Étude épidémiologique de mortalité dans l'industrie productrice de métaux durs en France. Note documentaire ND 2057. *Hyg Sécur Trav. Cah Notes Doc.* 1997; 168: 411-28.

[4] GUENEL P, LAFOREST L, CYR D, FEVOTTE J ET AL. - Facteurs de risques professionnels, rayonnements ultraviolets et mélanome oculaire. Une étude cas-témoin réalisée en France. Note documentaire ND 2179. *Hyg Sécur Trav. Cah Notes Doc.* , 2002; 189: 7-14.

[5] BOURGKARD E, MOULIN JJ, COURCOT B, DISS M ET AL. - Étude épidémiologique de mortalité dans l'usine sidérurgique de Dunkerque. In: Bayeux-Dunglas MC, Le Bâcle C, Leprince A, Durand E - Actualités en prévention. Nantes, 28-29 juin 2004. Notes de congrès TD 139 *Doc Méd Trav.* 2004; 100: 545-49, 533-63.

[6] MASSIN N, BOHADANA B, WILD P, HERY M ET AL. - Maîtres nageurs sauveteurs

exposés au trichlorure d'azote dans les piscines couvertes: symptômes respiratoires et réactivité bronchique. Etudes et enquêtes TF 104. *Doc Méd Trav.* 2001; 86: 183-91.

[7] BOUYER J, HÉMON D, CORDIER S, DERRIENIC F ET AL. - Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives. Paris les éditions INSERM; 1993: 498 p.

[8] BUISSON C, BOURGKARD E, GOLDBERG M, IMBERNON E - Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires. Guide méthodologique. Saint-Maurice: InVS; 2004: 40 p.

[9] MOULIN JJ, LAFONTAINE M, MANTOUT B, BELANGER A ET AL. - La mortalité par cancers broncho-pulmonaires parmi les salariés de deux usines sidérurgiques. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 1995; 43 (2) :107-21.

[10] ZHAO Y, KRISHNADASAN A, KENNEDY N, MORGENSTERN H ET AL. - Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med.* 2005, 48 (4) : 249-58.

[11] CLAVEL J, CORDIER S, BOCCON-GIBOD L, HÉMON D - Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer.* 1989 ; 44 (4) : 605-10.

[12] WILD P, PERDRIX A, ROMAZINI S, MOULIN JJ ET AL. - Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med.* 2000; 57 (8) : 568-73.

Pour en savoir plus

- CATILINA P, ROURE-MARIOTTI MC (Eds) - Médecine et risque au travail. Guide du médecin en milieu de travail. Paris: Masson; 2002: 702 p.
- ESTÈVE J, FAVRE J - Epidémiologie descriptive et registres. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-860-A-10. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier; 2006: 6 p.
- GOLDBERG M - L'épidémiologie sans peine. 2^e édition revue, corrigée et augmentée. Paris: Editions Frison-Roche; 1990: 194 p.
- RUMEAU-ROUQUETTE C, BRÉART G, PADIEU R - Méthodes en épidémiologie: échantillonnage, investigations, analyse. Paris: éditions Flammarion; 1985: 399 p.
- VALLERON AJ - L'épidémiologie humaine. Conditions de son développement en France et rôle des mathématiques. Les Ullis: EDP Sciences; 2006: 470 p.
- Surveillance épidémiologique en milieu professionnel. INRS, 2005 (www.inrs.fr/dossiers/surveillanceEpidemio.html) : CépiDc - IFR69. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. INSERM (www.cepidc.vesinet.inserm.fr)