

Succès et limites de l'épidémiologie

Arnaud Fontanet

Chaire annuelle de santé publique (2018-2019)

Collège de France



L'épidémiologie au cœur de la prévention



Il y a la même quantité d'alcool dans un demi de bière, un ballon de vin, un verre de pastis...



Tous les alcools représentent le même danger. Pour rester en bonne santé, diminuez votre consommation.



1^{er} DÉCEMBRE
JOURNÉE MONDIALE DE LUTTE
CONTRE LE SIDA

SE FAIRE DÉPISTER, C'EST PRENDRE SOIN DE SON AVENIR!

The poster features a large red awareness ribbon on the right side. At the bottom right, there are logos for various organizations including MGEFI, SG, and masfp.

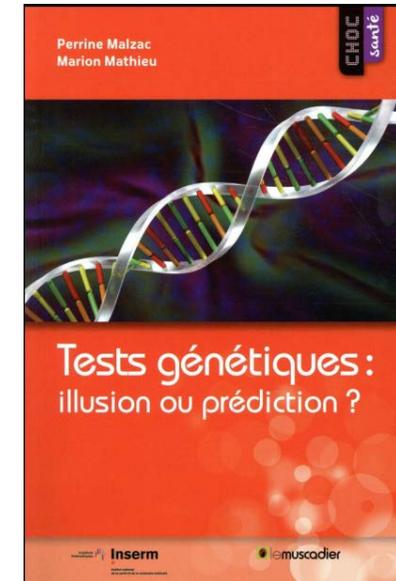
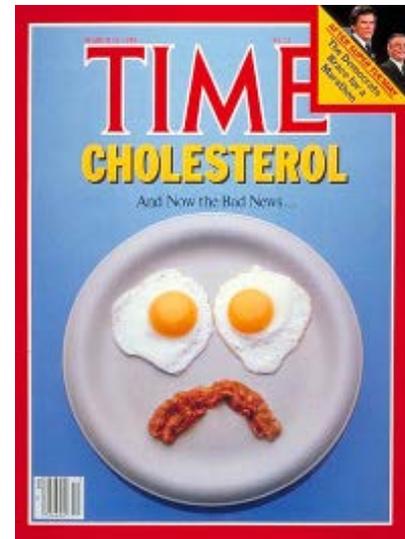
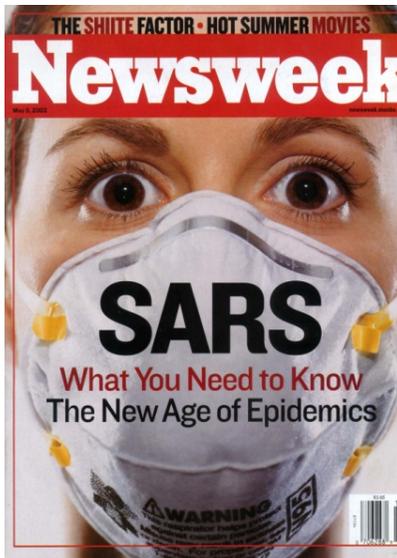
Qu'est-ce que l'épidémiologie?

« L'étude de la **répartition** et des **déterminants** des événements ou des états de santé dans les populations,

et l'application des résultats au **contrôle** des problèmes de santé ».

(Dictionnaire de l'épidémiologie, Last, 1988)

L'épidémiologie au cœur de nos débats de société



M Pollutions

PLANÈTE POLLUTIONS

ARTICLE SÉLECTIONNÉ DANS LA MATINALE DU 20/06/2016 > Découvrir l'application

La pollution de l'air est responsable de 9 % de la mortalité en France

Une étude de Santé publique France, publiée mardi 21 juin, estime que la pollution aux particules fines provoque 48 000 morts prématurées par an.

LE MONDE | 21.06.2016 à 00h02 • Mis à jour le 21.06.2016 à 11h31 |

Par Laetitia Van Eeckhout



Démarche scientifique

- L'épidémiologie est la science de l'estimation du risque en santé.
- Permet de répondre à deux questions très simples:
 - Quel est le risque d'être (de devenir) malade dans une population donnée?
 - épidémiologie **descriptive**, surveillance des maladies appuyée par la modélisation
 - Quelle est l'augmentation du risque associée à certaines caractéristiques: gène, comportement, environnement, ...?
 - épidémiologie **analytique**, étude des déterminants des maladies

Epidémiologie analytique

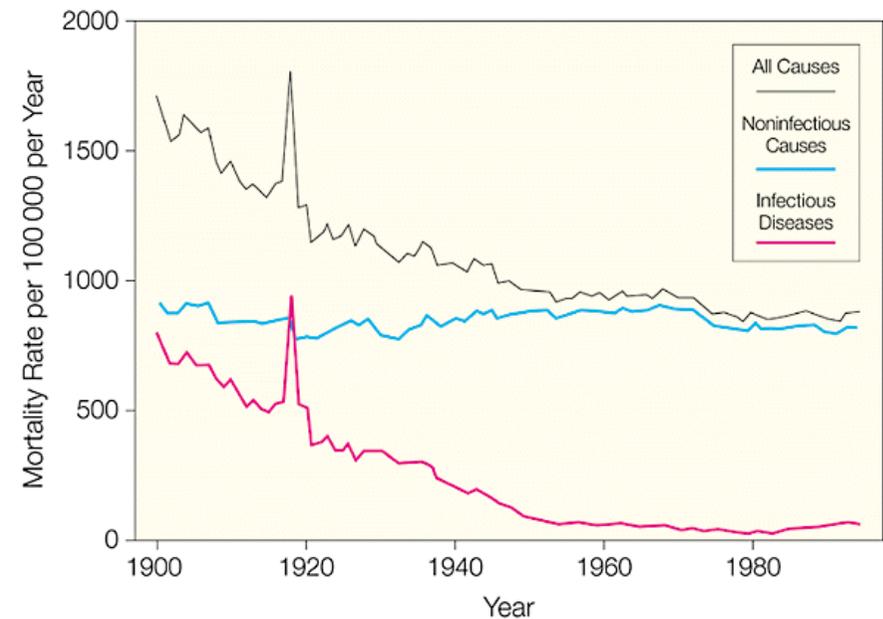
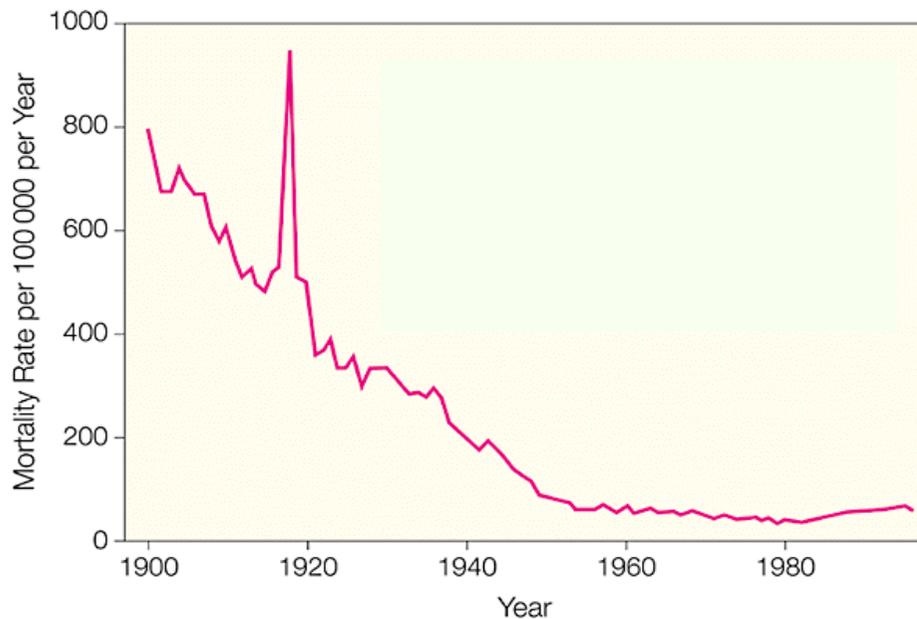
Etude des déterminants des maladies



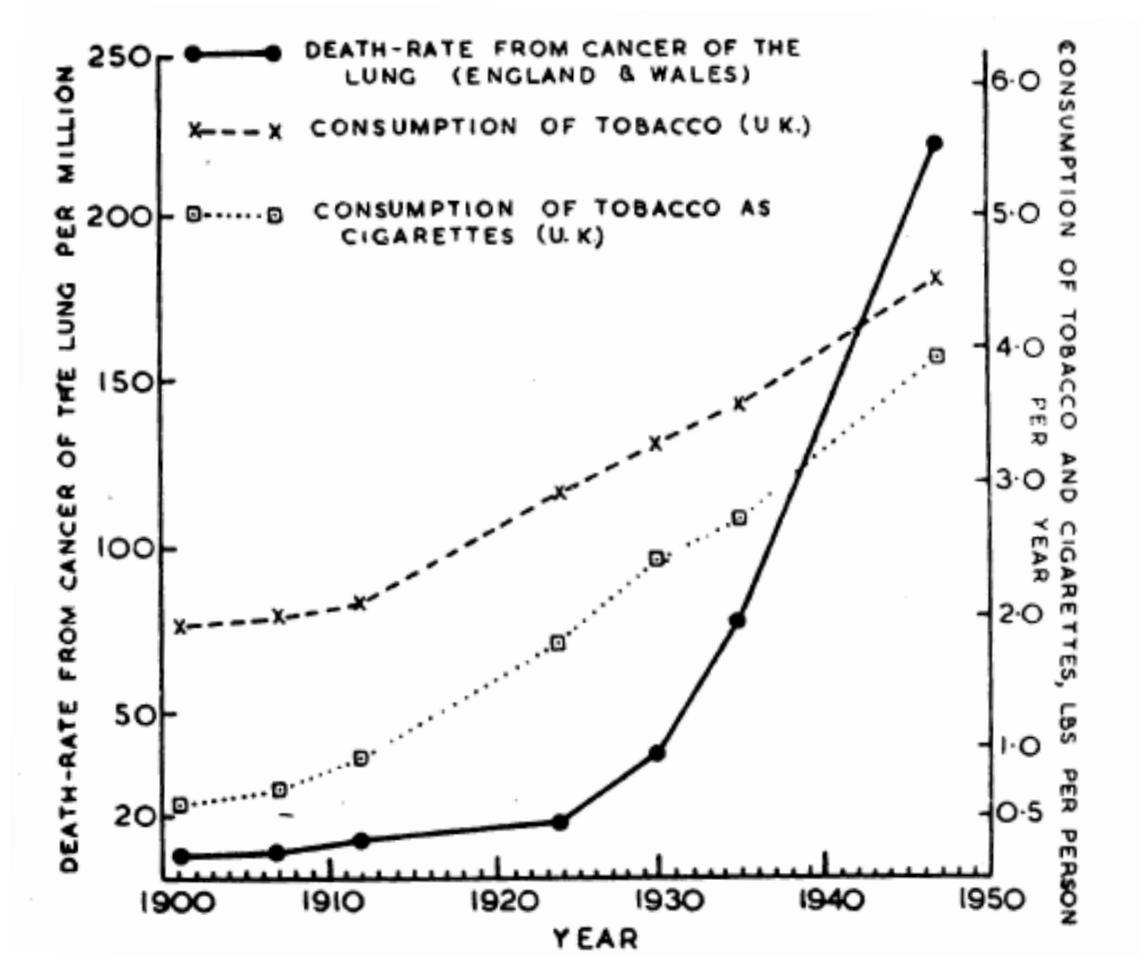
Transition épidémiologique dans les pays industrialisés

Mortalité par maladies infectieuses
Etats-Unis, 1900-1980

Mortalité toutes causes
Etats-Unis, 1900-1980

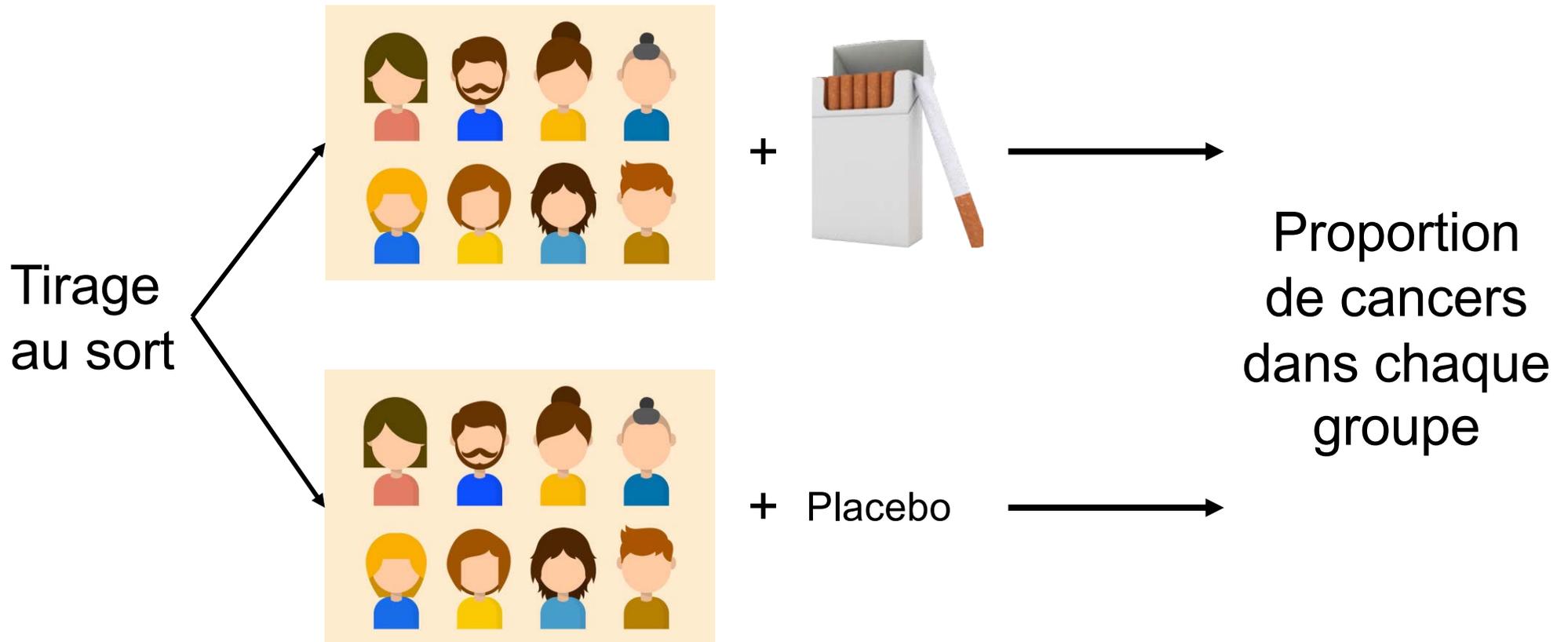


Consommation de tabac et mortalité par cancer du poumon, Angleterre et Pays de Galles, 1900-1950

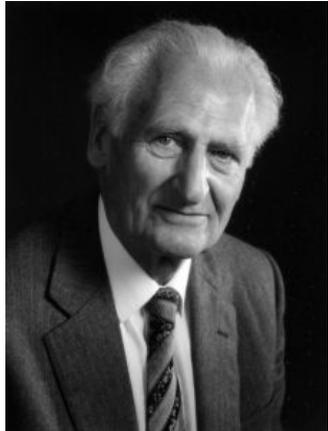


(Doll & Hill, BMJ, 1950)

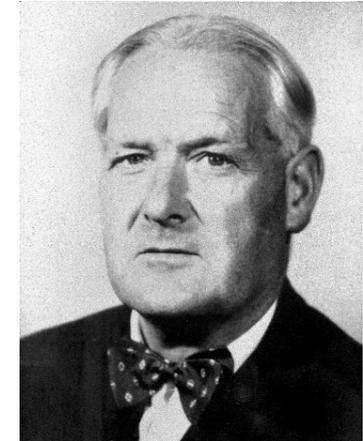
Essai randomisé



Etude cas-témoin sur l'association tabac et cancer du poumon, Londres, 1948



Richard Doll
(1912-2005)



Austin Bradford Hill
(1897-1991)

Idée:

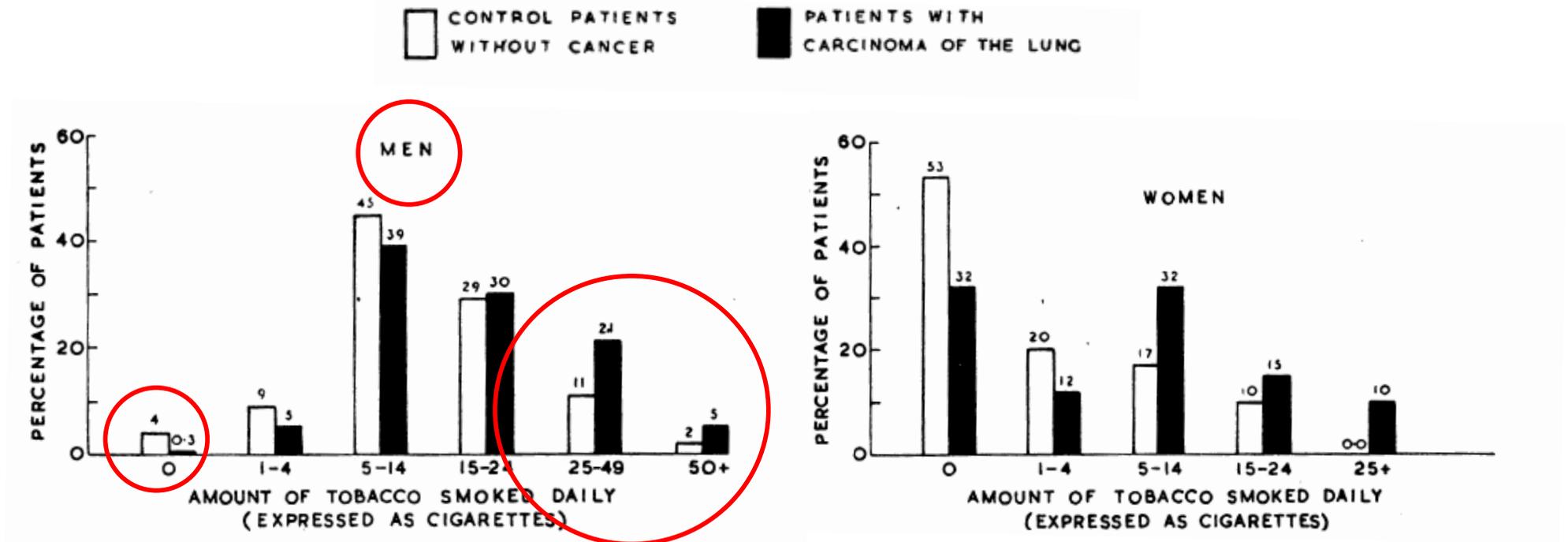
- Comparer la consommation passée de tabac chez des sujets hospitalisés avec et sans cancer du poumon

Réalisation:

- 1948-49: 20 hôpitaux de Londres
- Cas: cancers du poumon (n=709)
- Témoins: patients hospitalisés au même endroit pour autre pathologie (non cancéreuse), du même âge et du même sexe que les cas (n=709)

(Doll & Hill, BMJ, 1950)

Etude cas-témoin sur l'association tabac et cancer du poumon, Londres, 1948



- Différence statistiquement significative (test du χ^2)
- Proportion de non-fumeurs très faible chez les hommes!

(Doll & Hill, BMJ, 1950)

Franklin D. Roosevelt et la prise de conscience du risque cardio-vasculaire



Cohorte de Framingham et maladies cardiovasculaires (CV)

Idée:

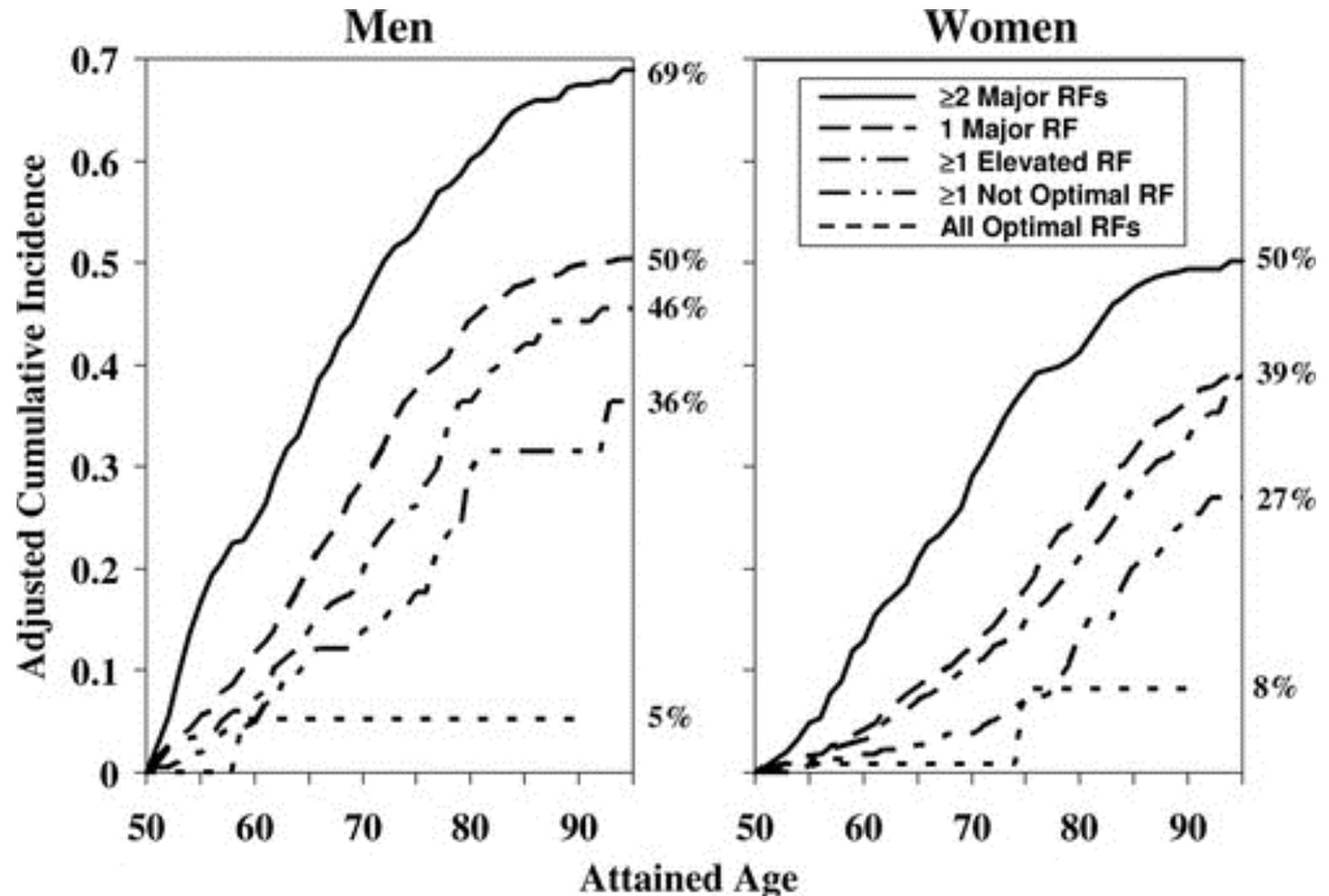
- Suivi d'un groupe d'individus indemnes de maladies CV
- Mesure prospective des facteurs de risque présumés
- Mesure prospective des maladies CV développées

1948: Début du suivi longitudinal de 5209 hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans résidant à Framingham, dans le Massachusetts



Risque cumulatif de maladie cardio-vasculaire selon la présence de facteurs de risque à 50 ans

Cohorte de Framingham



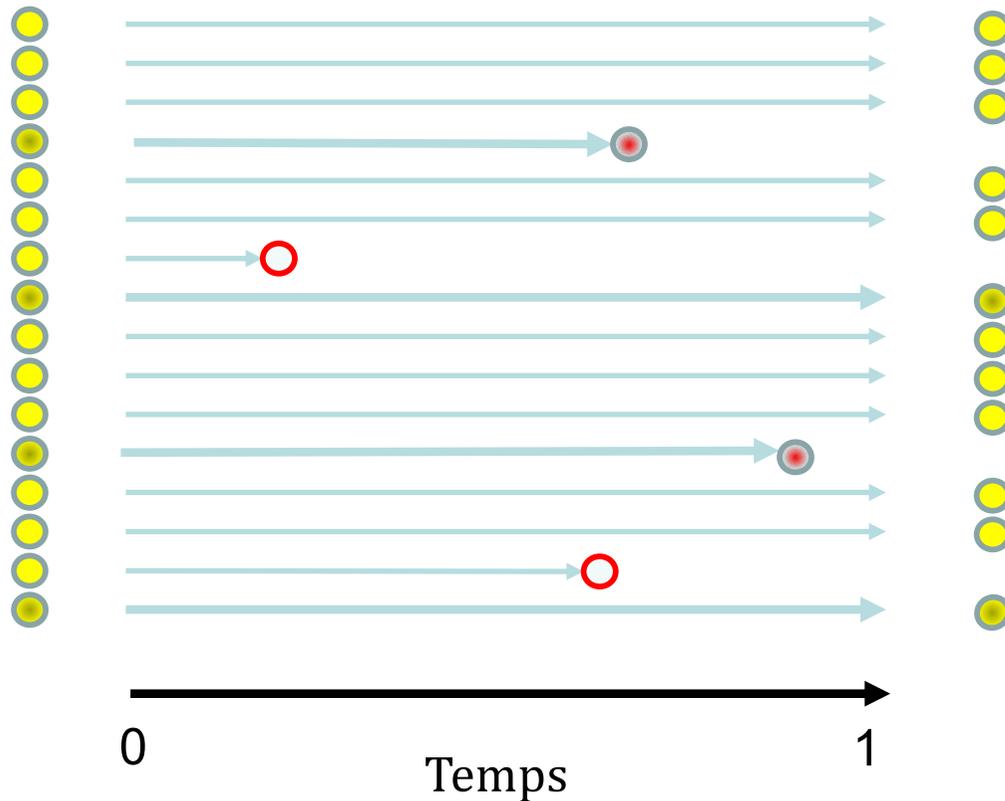
Hypertension
Tabagisme
Diabète
Obésité
Hypercholestérolémie

(Lloyd-Jones, Circulation, 2006)

Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

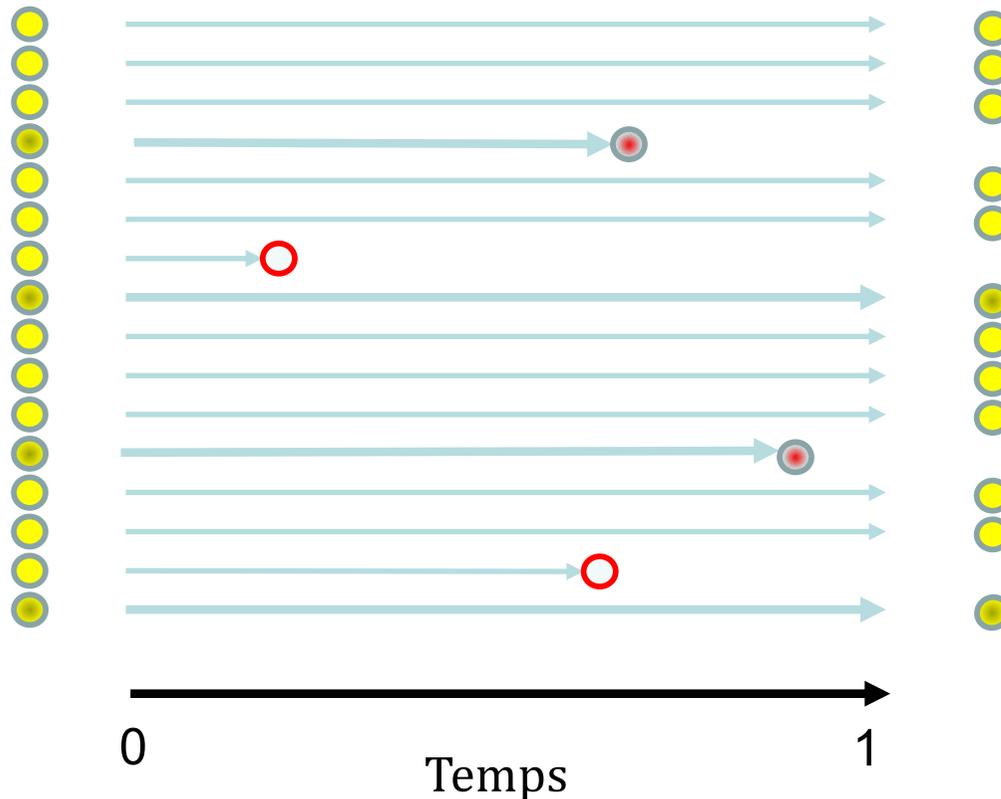
- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



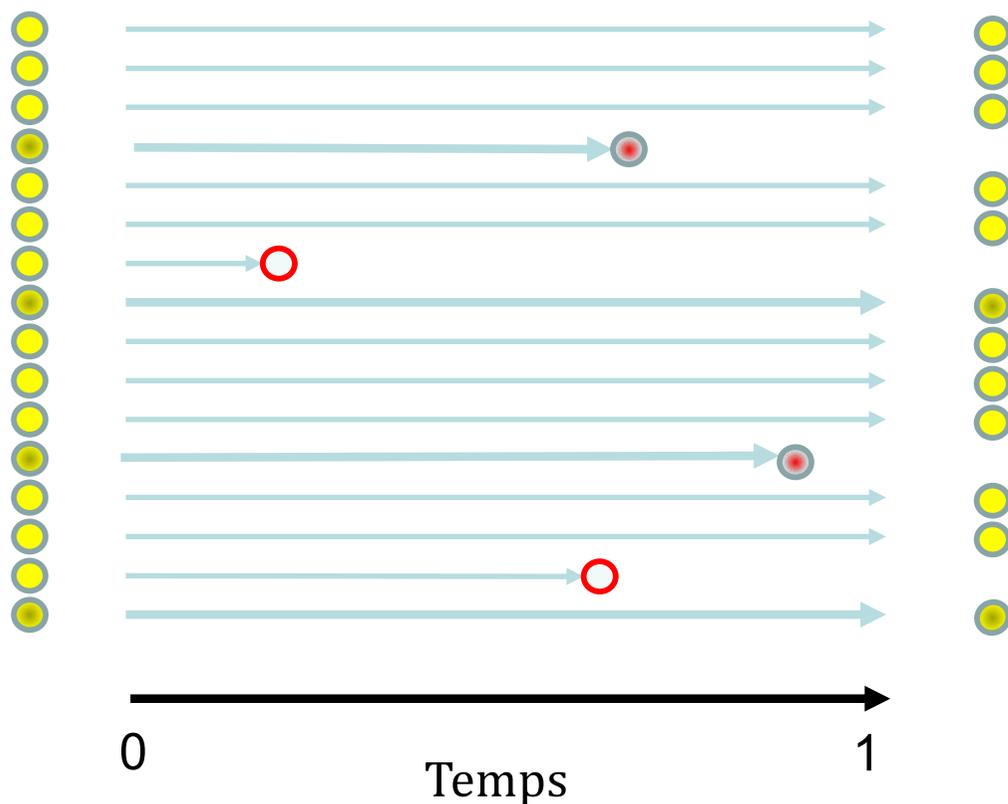
	Cas	Personne-temps
Exposés	2	3,6

$$\text{Taux d'incidence chez les exposés} = \frac{2}{(2 + (0,7 + 0,9))} = \frac{2}{3,6}$$

Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



	Cas	Personne-temps
Exposés	2	3,6
Non exposés	2	10,8

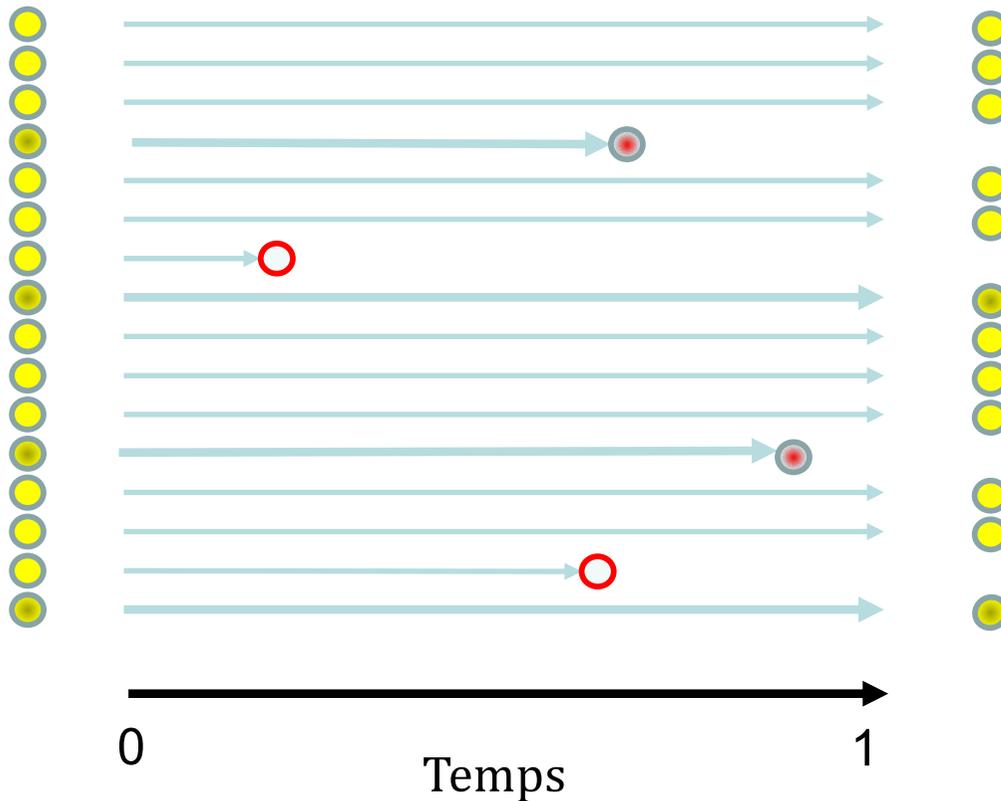
$$\text{Taux d'incidence chez les exposés} = \frac{2}{(2 + (0,7 + 0,9))} = \frac{2}{3,6}$$

$$\text{Taux d'incidence chez les non - exposés} = \frac{2}{(10 + (0,2 + 0,6))} = \frac{2}{10,8}$$

Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



	Cas	Personne-temps
Exposés	2	3,6
Non exposés	2	10,8

$$\text{Taux d'incidence chez les exposés} = \frac{2}{(2 + (0,7 + 0,9))} = \frac{2}{3,6}$$

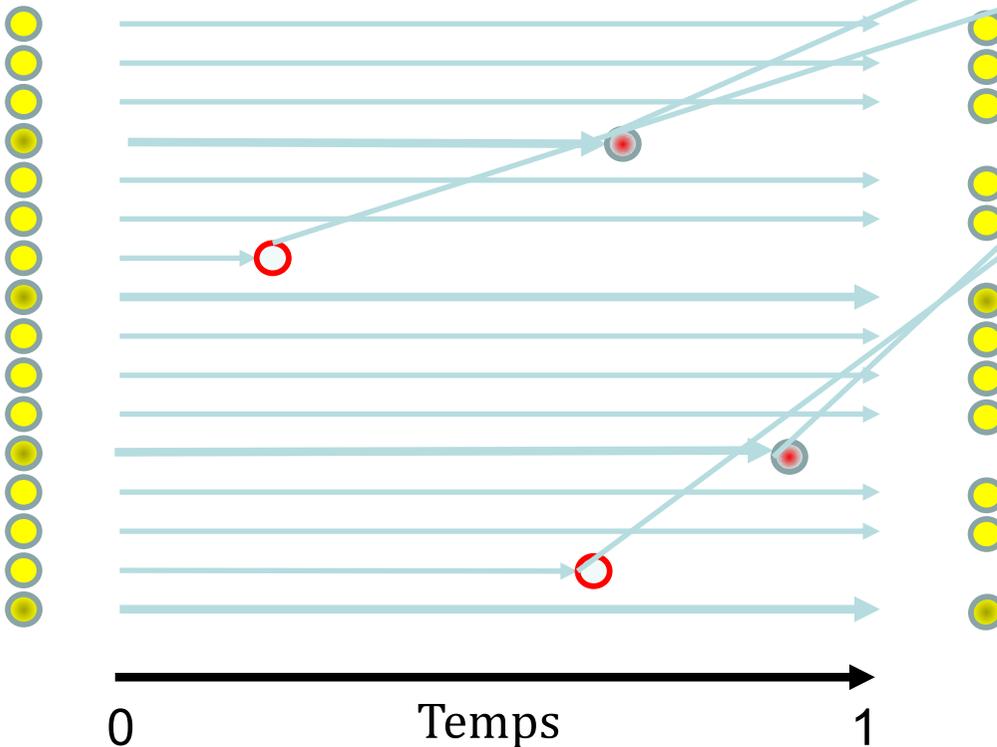
$$\text{Taux d'incidence chez les non - exposés} = \frac{2}{(10 + (0,2 + 0,6))} = \frac{2}{10,8}$$

$$\text{Ratio des taux d'incidence} = \frac{2/3,6}{2/10,8} = 3$$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés

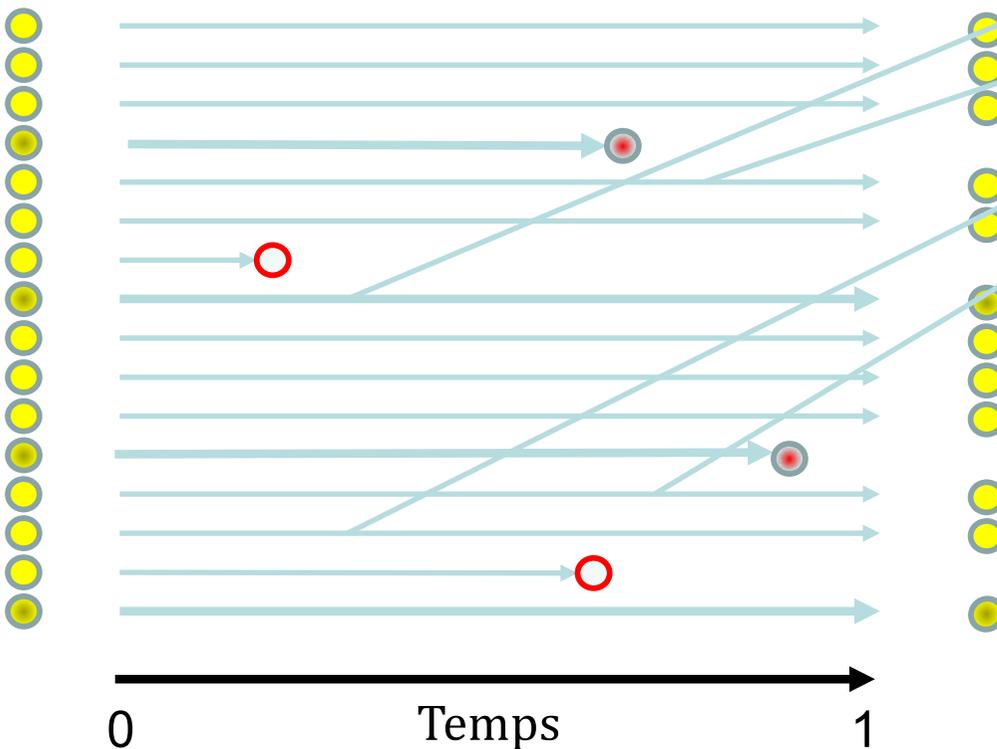


	Cas	
Exposés	2	
Non exposés	2	

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés

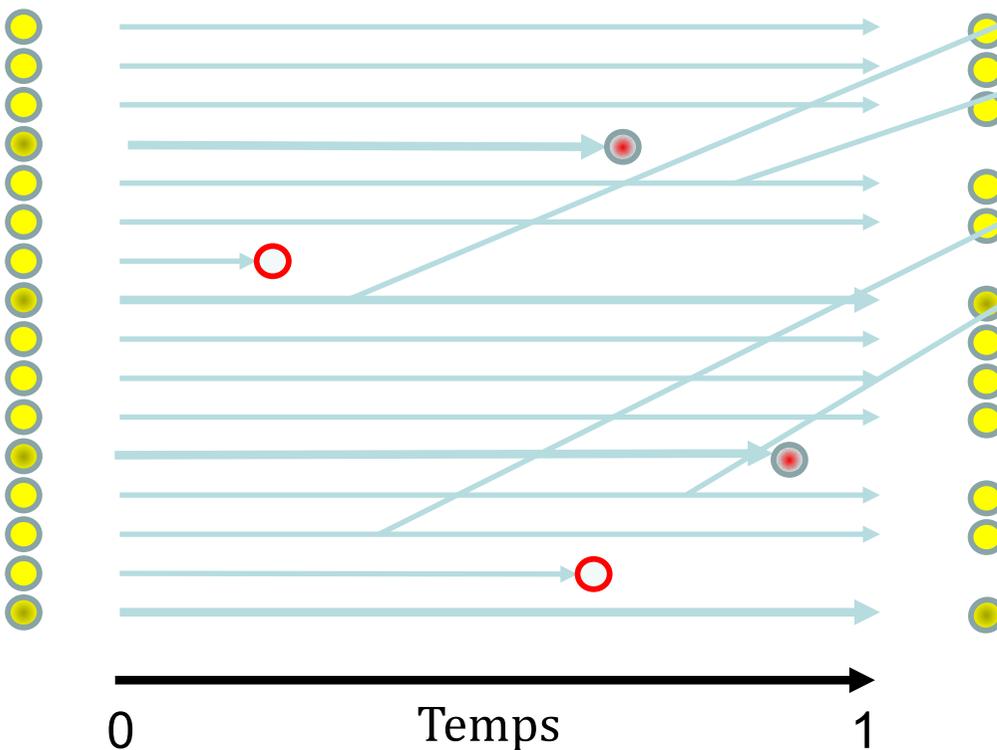


	Cas	Témoins
Exposés	2	?
Non exposés	2	?

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés

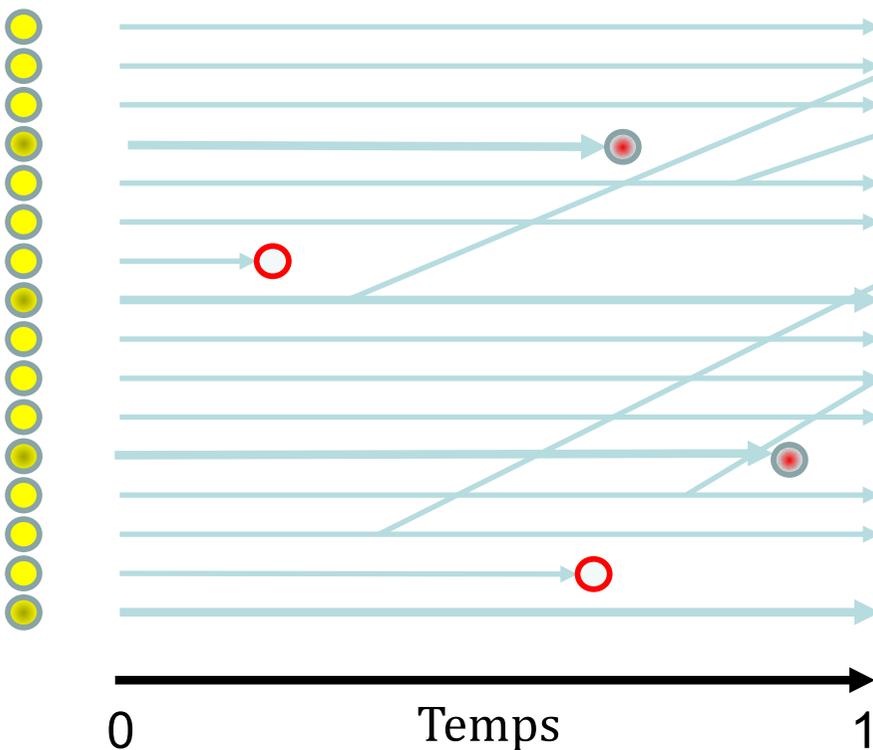


	Cas	Témoins
Exposés	2	$f \cdot PT_{exp}$
Non exposés	2	$f \cdot PT_{non-exp}$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



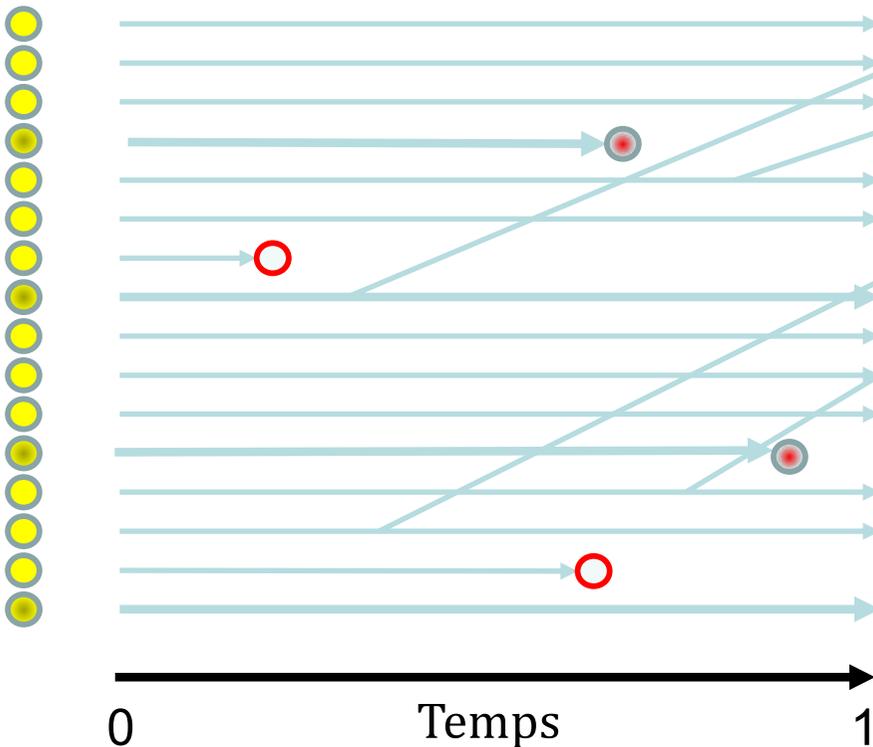
	Cas	Témoins
Exposés	2	$f * PT_{exp}$
Non exposés	2	$f * PT_{non-exp}$

$$Odds - ratio = \frac{2 * (f * PT_{non - exp})}{(f * PT_{exp}) * 2}$$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



	Cas	Témoins
Exposés	2	$f * PT_{exp}$
Non exposés	2	$f * PT_{non-exp}$

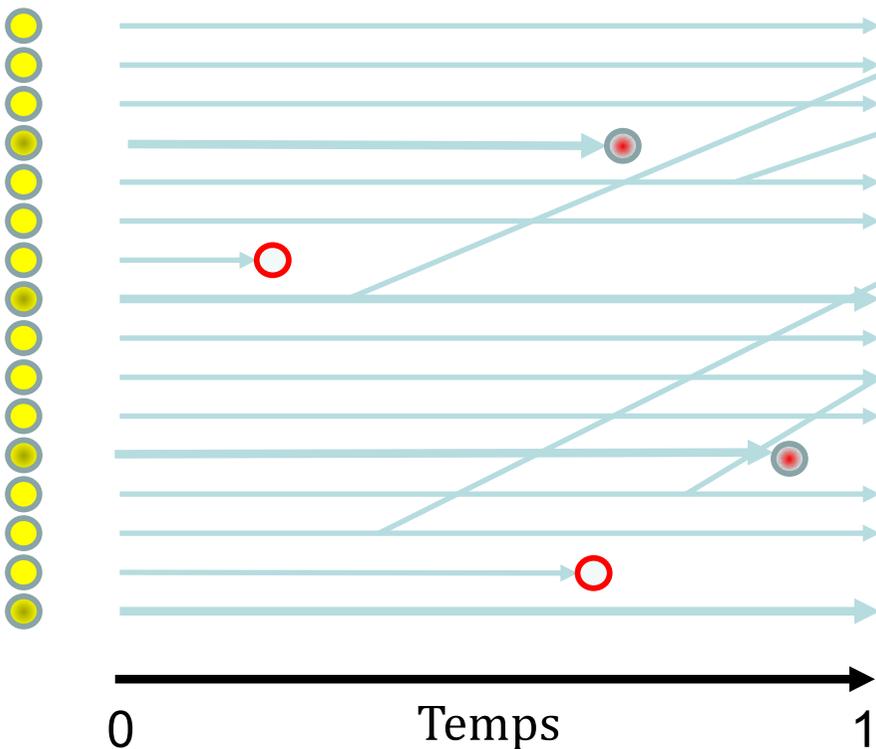
$$Odds - ratio = \frac{2 * (f * PT_{non - exp})}{(f * PT_{exp}) * 2}$$

$$Odds - ratio = \frac{2 / (PT_{exp})}{2 / (PT_{non - exp})}$$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



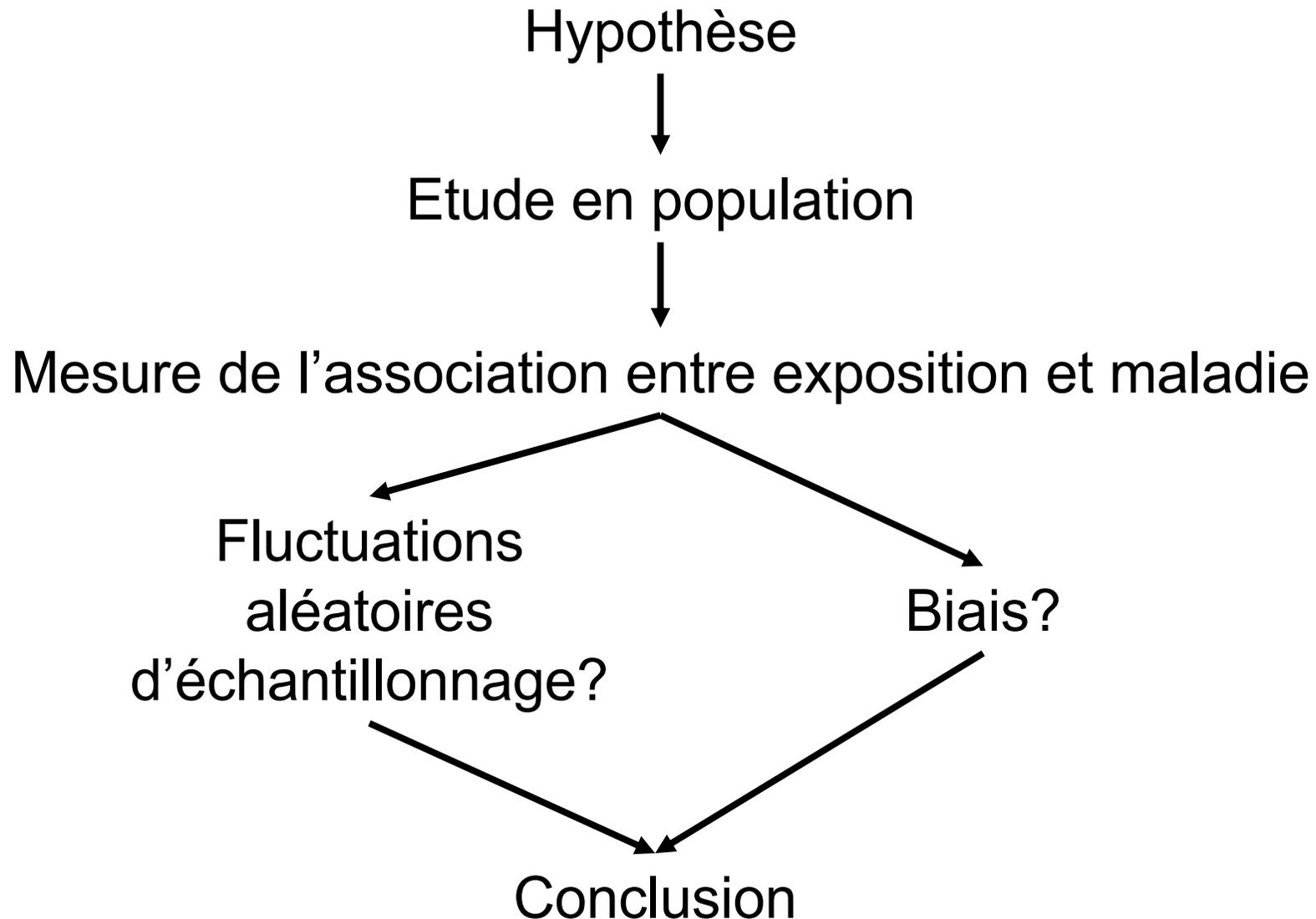
	Cas	Témoins
Exposés	2	$f * PT_{exp}$
Non exposés	2	$f * PT_{non-exp}$

$$Odds - ratio = \frac{2 * (f * PT_{non - exp})}{(f * PT_{exp}) * 2}$$

$$Odds - ratio = \frac{2 / (PT_{exp})}{2 / (PT_{non - exp})}$$

$$Odds - ratio = ratio \text{ des taux d'incidence}$$

Démarche scientifique en épidémiologie



Les trois grands types de biais en épidémiologie

- Biais de classement
- Biais de sélection
- Biais de confusion

Fluctuations d'échantillonnage, hypothèse nulle, et valeur P

Etude épidémiologique sur un échantillon



Comparaison de deux groupes (exposés et non exposés) pour la maladie d'intérêt



Calcul de la valeur P sous l'hypothèse nulle
(absence de différence entre les deux groupes)



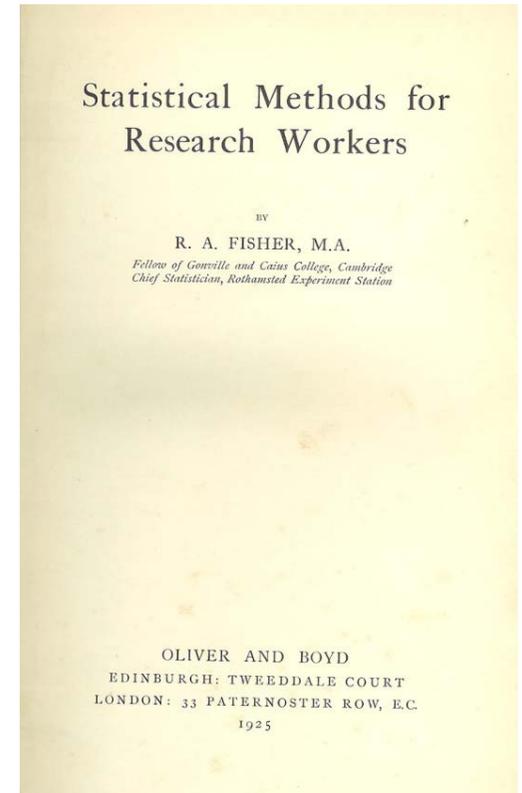
Rejet ou non de l'hypothèse nulle

La valeur P



Ronald Fisher
(1890-1962)

*« If P is between .1 and .9, there is certainly no reason to suspect the hypothesis tested. If it is below .02, it is strongly indicated that the hypothesis fails to account for the whole of the facts. We shall not often be astray **if we draw a conventional line at .05** and consider that higher values of χ^2 indicate a real discrepancy. »*



(Statistical Methods for Research Workers, 1925, p.70)

L'intervalle de confiance à 95% (IC à 95%)

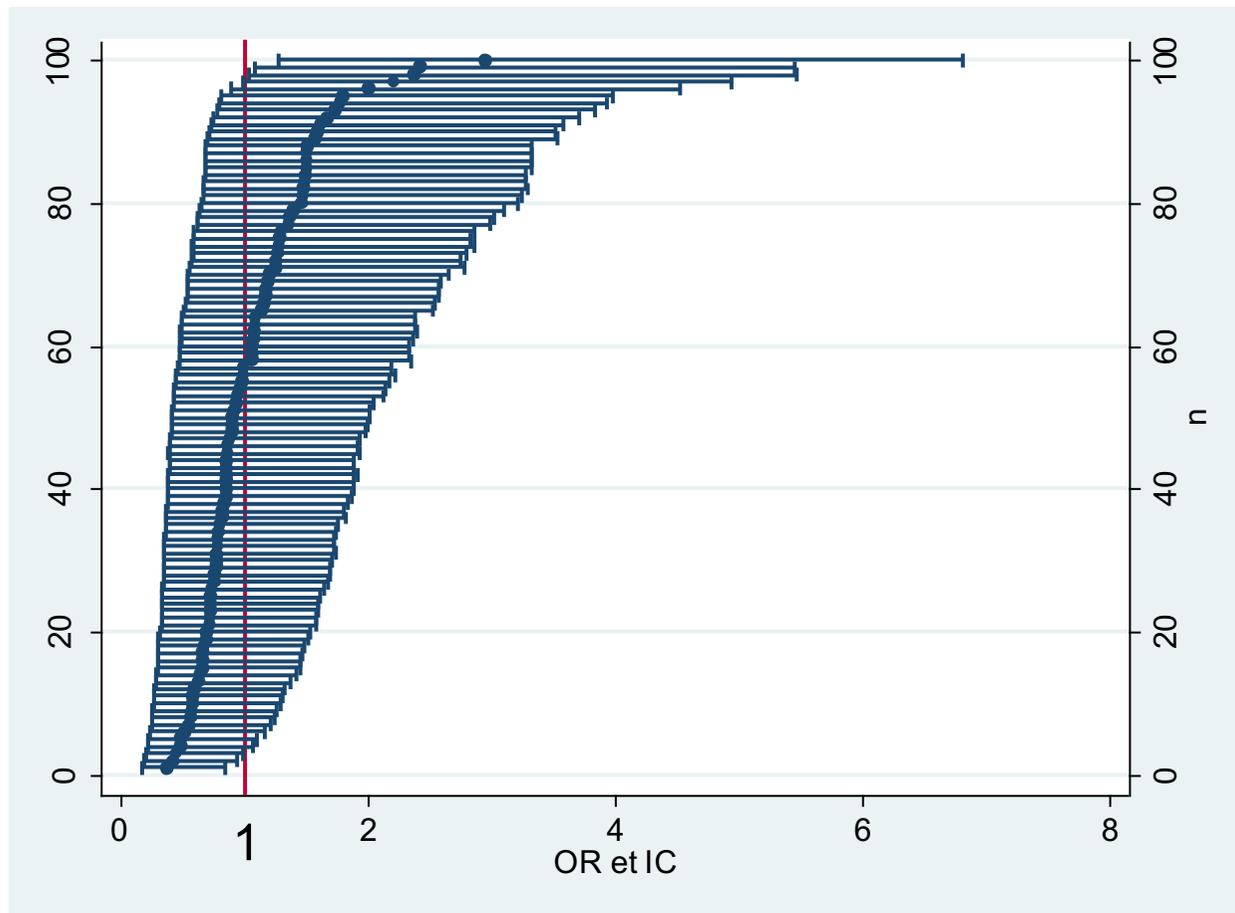
- Construit autour du risque relatif (ou autre indicateur mesuré sur un échantillon aléatoire)
- Permet d'évaluer à la fois:
 - l'amplitude du risque relatif, et
 - l'existence d'une différence statistiquement significative (au risque alpha de 5% pour un IC à 95%)
- Ex:
 - OR [IC à 95%] = 1,83 [1,14 – 2,93] (significatif)
 - OR [IC à 95%] = 1,34 [0,88 – 1,83] (non significatif)

Intervalle de confiance à 95%

Sous H_0 : 100 échantillons
aléatoires de taille 100



100 OR et IC à 95%



$$IC \text{ à } 95\% = e^{\left\{ \ln(OR) \pm \left(1,96 * \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right) \right\}}$$

La théorie de Neyman-Pearson



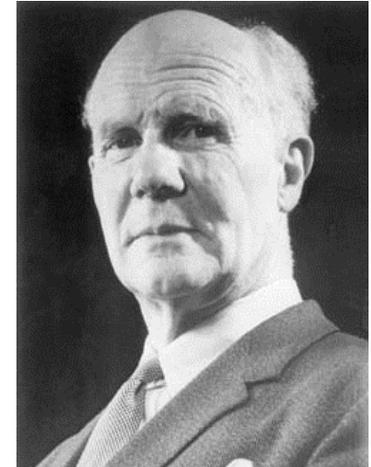
Jerzy Neyman
(1894-1981)

Hypothèse nulle: pas de différence

Hypothèse alternative: différence Δ

Risque alpha: risque de conclure à une différence alors qu'il n'y en a pas (fixé à 5%)

Risque beta: risque de ne pas conclure à une différence alors qu'elle existe (fixé à 10% ou 20%)



Egon Pearson
(1895-1980)



Calcul de la taille d'échantillon selon ces paramètres

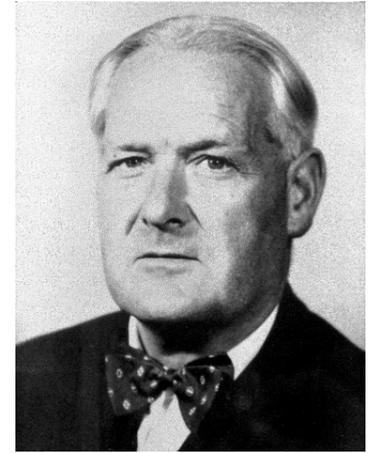


Acceptation de l'hypothèse nulle ou alternative

Causalité

Critères de Bradford Hill

1965



- **Force de l'association**
- **Reproductibilité**
- Spécificité
- **Temporalité**
- Gradient biologique
- **Plausibilité**
- Cohérence
- Preuve expérimentale
- Analogie

(Hill AB, Proc R Soc Med, 1965)

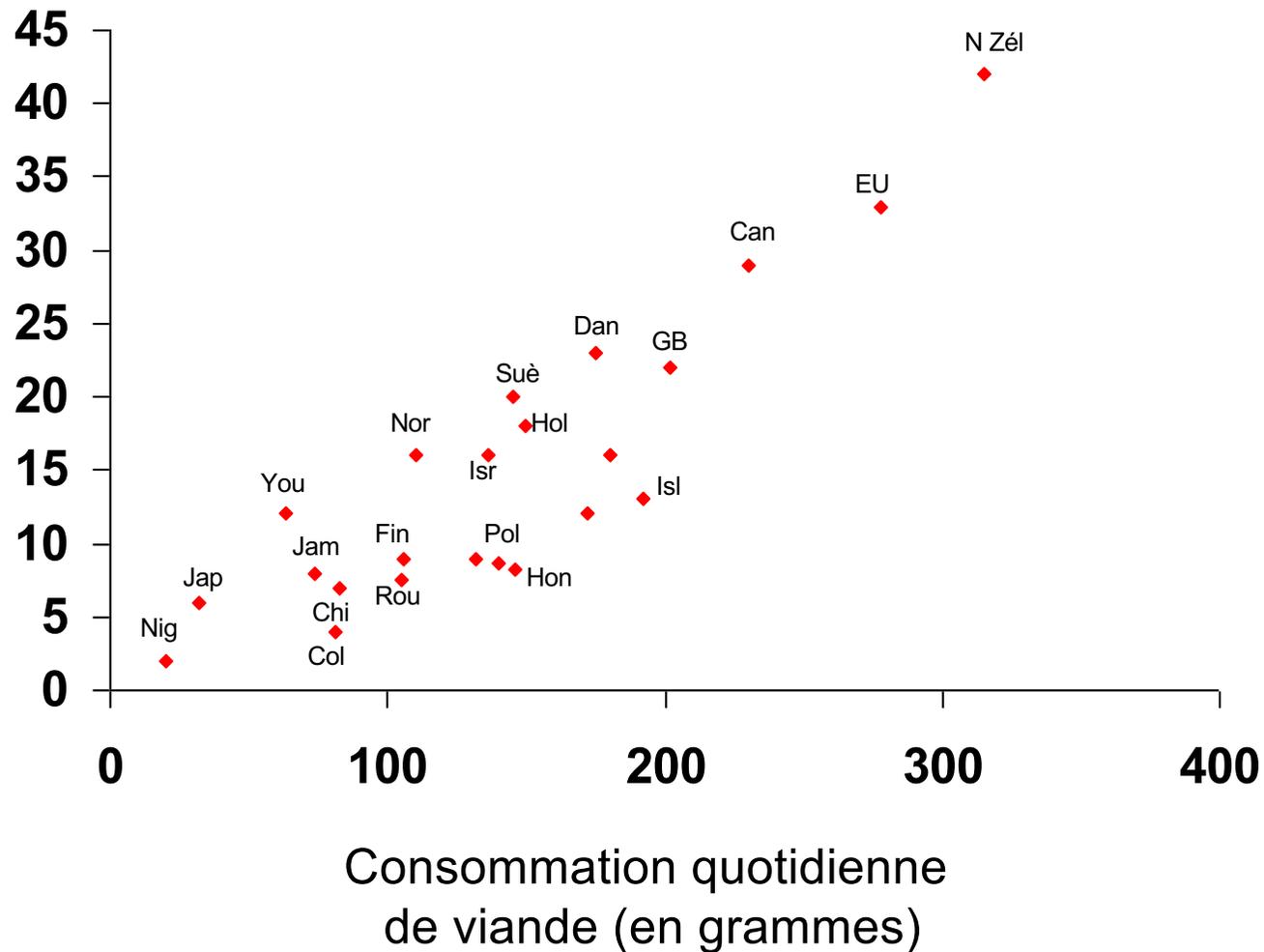
Pratiques fondées sur les preuves « evidence-based »

- Etudes de corrélation écologique
- Enquêtes transversales
- Etudes cas-témoins
- Etudes de cohortes
- Essais randomisés



Étude de corrélation écologique

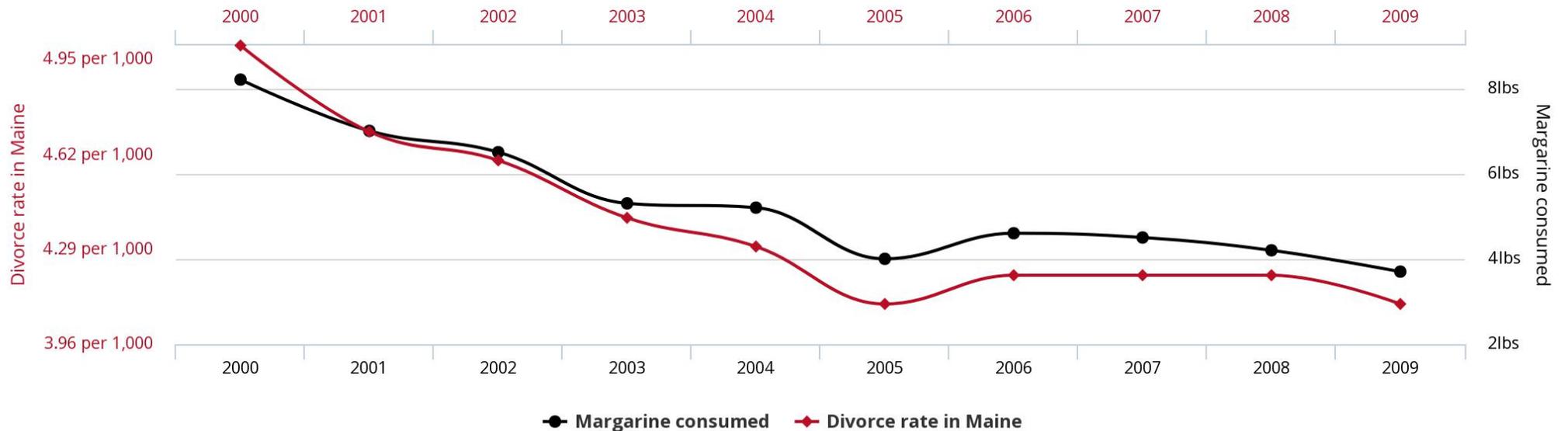
Taux d'incidence annuelle du cancer du colon
(/ 100000 femmes)



(Amstrong, Int J Cancer, 1975)

Spurious correlations

Divorce rate in Maine
correlates with
Per capita consumption of margarine

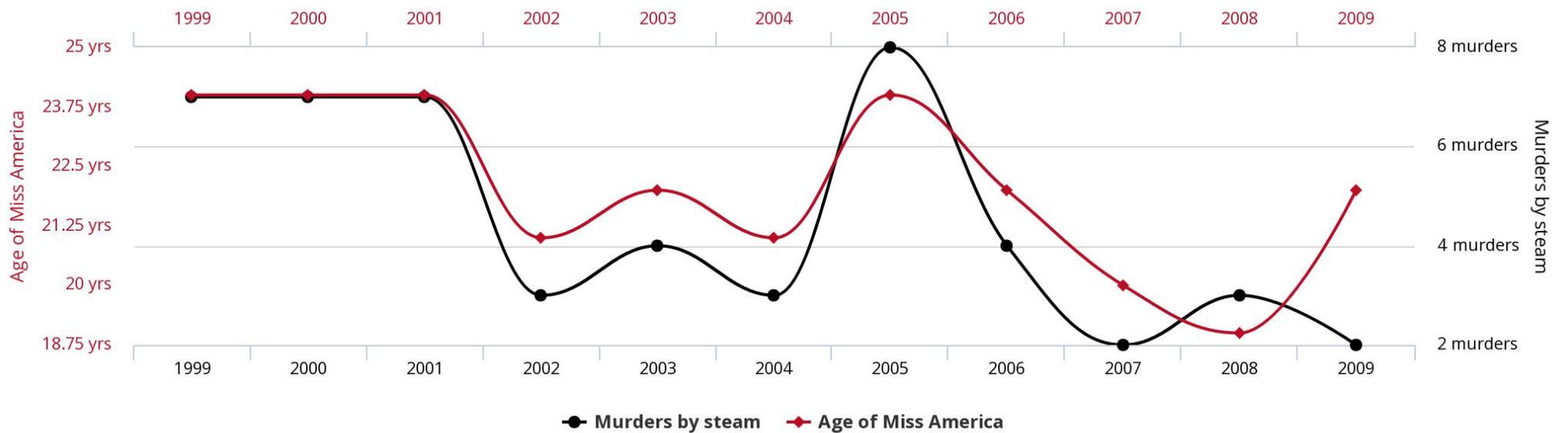


tylervigen.com

Data sources: National Vital Statistics Reports and U.S. Department of Agriculture

Spurious correlations

Age of Miss America
correlates with
Murders by steam, hot vapours and hot objects

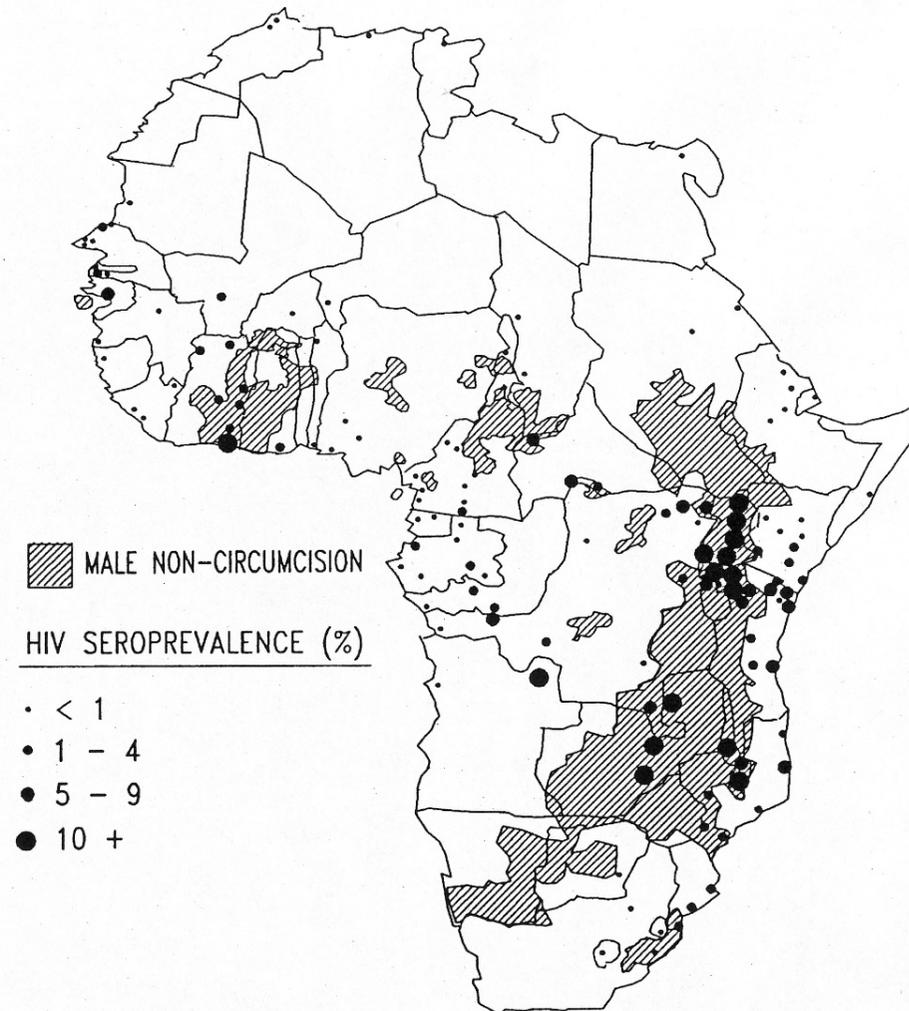
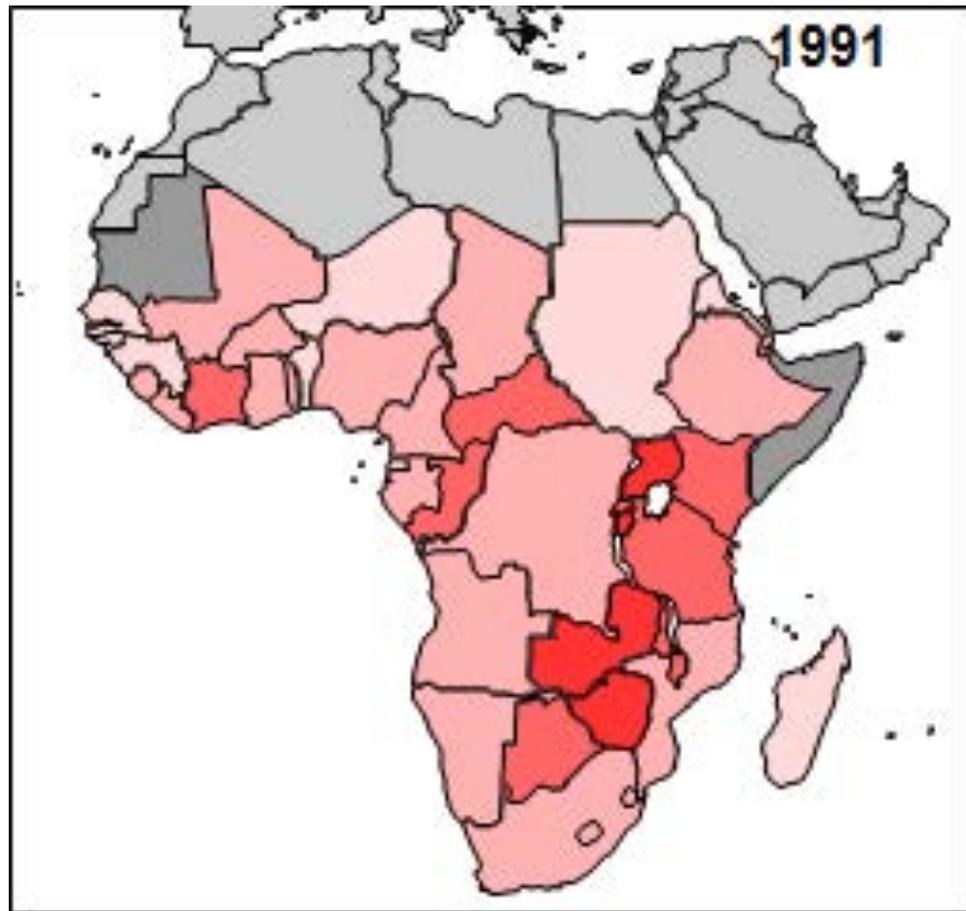


tylervigen.com

Data sources: Wikipedia and Centers for Disease Control & Prevention

VIIH et circoncision masculine en Afrique

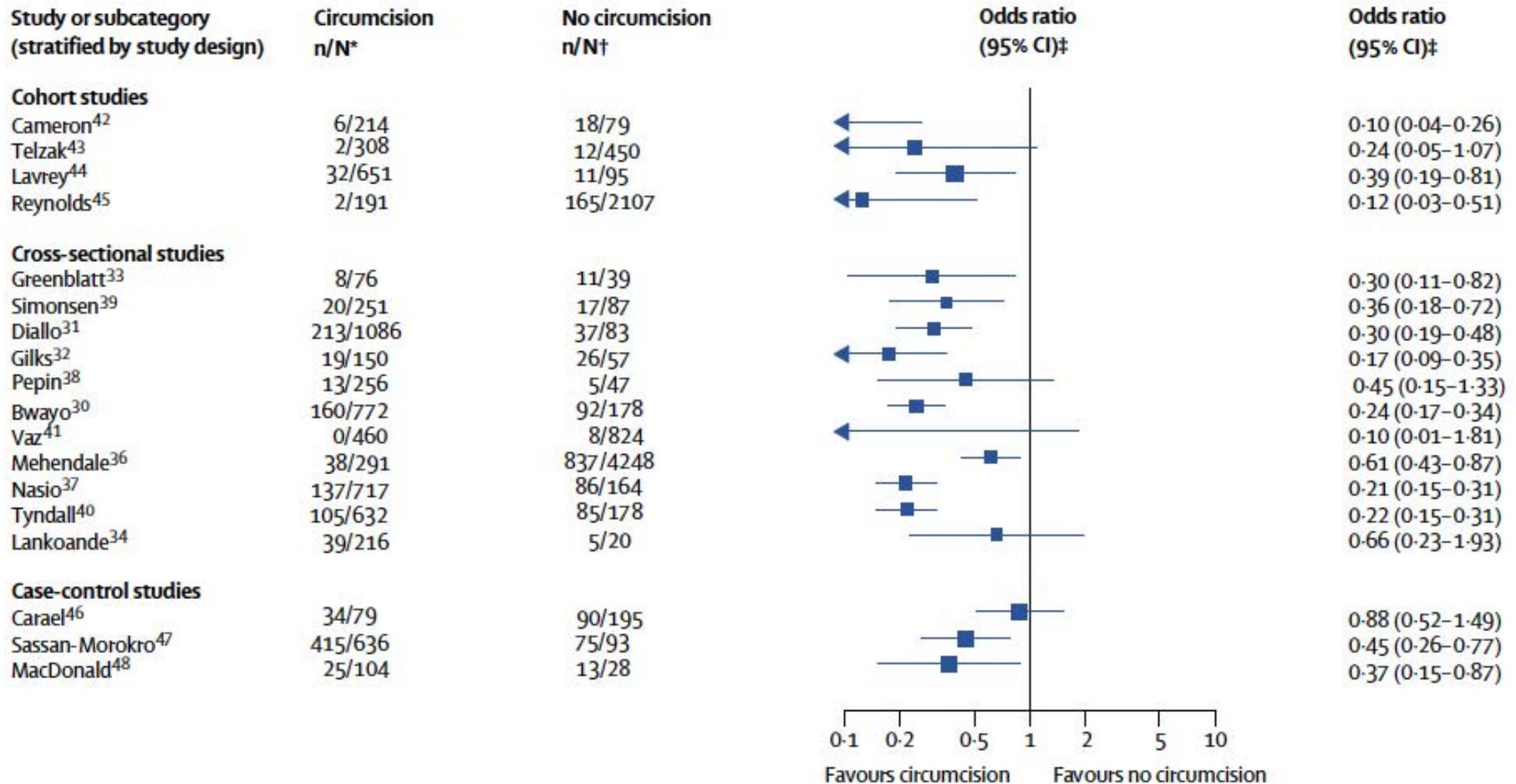
HIV SEROPREVALENCE AND MALE CIRCUMCISION IN AFRICA



(Moses S, *IJE*, 1990)

Méta-analyse des études observationnelles

Populations à haut risque du VIH, Afrique



(Siegfried N, Lancet Infect Dis, 2005)

Essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de la circoncision dans la prévention de la transmission du VIH

Pays	Bras	Incidence p. 100 PA	Efficacité
Afrique du Sud (n=3274)	Circoncision	0.85	60%
	Contrôle	2.1	
Kenya (n=2784)	Circoncision	1.1	53%
	Contrôle	2.1	
Ouganda (n=4996)	Circoncision	0.66	51%
	Contrôle	1.33	

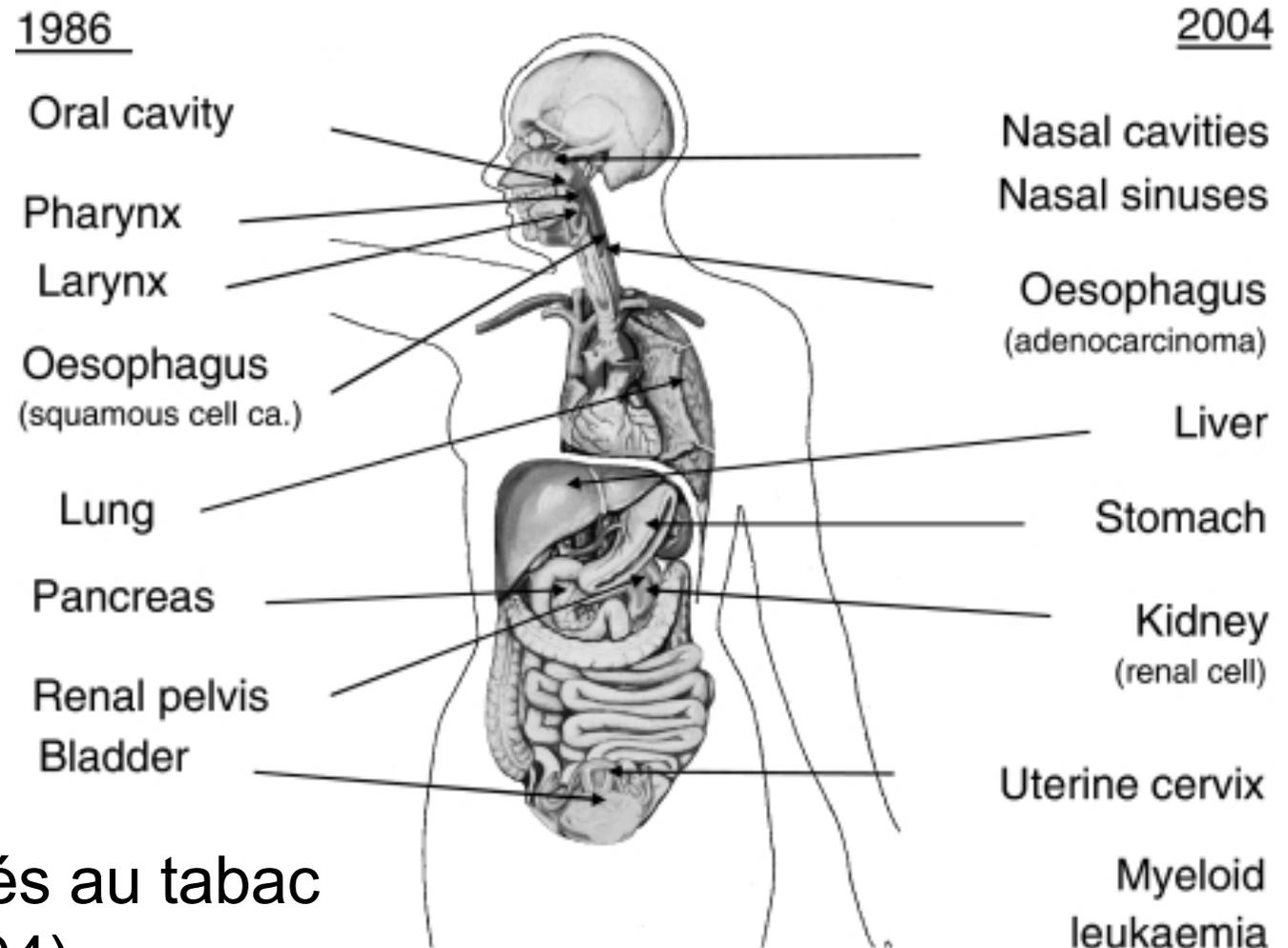
(Auvert, PLoS Medicine, 2005; Bailey, Lancet, 2007; Gray, Lancet, 2007)

Grandes contributions de l'épidémiologie

Cohorte des médecins britanniques (Doll, Hill, Peto)

34,439 médecins
Hommes
Suivis depuis 1951

Cancers associés au tabac
CIRC (1986-2004)



(Boyle, Brit J Cancer, 2005)

Etudes cas-témoins

Tabagisme passif et cancer du poumon

Etudes cas-témoins

Tabagisme passif et cancer du poumon

Epouses de fumeurs, Grèce, 1978-80



*2,4



*3,4



→ Impact sur la législation concernant le tabagisme dans les lieux publics

(Trichopoulos, Int J Cancer, 1981)

« Nurses' Health Study »

Etats-Unis

NHS 1:
121700
inclusions
30 à 55 ans

NHS II:
116430
inclusions
25 à 42 ans

NHS 3:
en cours
19 à 46 ans



1976

1989

2010



« Nurses' Health Study »

- **50% des cancers pourraient être évités chez les femmes avec les recommandations suivantes:**
- Ne pas fumer
 - Pratiquer une activité physique régulière
 - Avoir un poids raisonnable et limiter la prise de poids une fois adulte
 - Avoir une nourriture riche en fruits, légumes, céréales complètes et fibres alimentaires, et pauvre en acides gras saturés et trans
 - Prendre des multi-vitamines quotidiennement
 - Limiter la durée du traitement hormonal post-ménopause

Nourriture ultra-transformée et cancer

Cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-17

Etude de cohorte:

104980 participants âgés de 18 ans et plus

Recrutement et suivi sur internet

3 questionnaires nutritionnels tous les 6 mois

1 questionnaire santé annuel plus questionnaires « check-up » trimestriels

Evènements de santé: auto-déclaration, vérification (90%), SNIIRAM, CépiDC

Analyse: 426362 PA de suivi, 2228 cancers

	1	2	3	4	
	HR	HR (95% CI)	HR (95% CI)	P for trend HR (95% CI)	
All cancers					
No of cases/non-cases	712/25 532	607/25 638	541/25 705	368/25 877	
Model 1	1	0.99 (0.89 to 1.11)	1.10 (0.99 to 1.24)	1.21 (1.06 to 1.38)	0.002
Colorectal cancer					
No of cases/non-cases	48/26 196	43/26 202	36/26 210	26/26 219	
Model 1	1	1.10 (0.72 to 1.66)	1.17 (0.76 to 1.81)	1.49 (0.92 to 2.43)	0.1
Postmenopausal breast cancer					
No of cases/non-cases	107/7309	128/7289	123/7294	117/7299	
Model 1	1	1.23 (0.95 to 1.60)	1.28 (0.98 to 1.66)	1.39 (1.07 to 1.82)	0.02

(Fiolet, BMJ, 2018)

Virus de l'hépatite B et cancer du foie, Taiwan, 1975-80

Etude de cohorte:

22707 hommes âgés de 40 à 59 ans recrutés de nov 1975 à juin 1978

Employés du gouvernement (assurés)

Fin de suivi: 31 décembre 1980

Perdus de vue: 74 (0,3%)

Ratio des taux d'incidence: 223

TABLE I—DEATHS BY CAUSE AND HBsAg STATUS ON RECRUITMENT

HBsAg status on recruitment	Cause of death			Population at risk	PHC incidence*
	PHC	Cirrhosis	Other		
HBsAg-positive	40	17	48	3454	1158
HBsAg-negative	1	2	199	19 253	5
<i>Total</i>	41	19	247	22 707	181

*Incidence of death from PHC per 100 000 during the time of the study.

Papillomavirus et cancer du col utérin

Amérique latine, 1986-7

Etude cas-témoins:

759 cancers du col utérin, âgées de 18 à 69 ans, recrutées sur 4 sites (Colombie, Mexique, Panama, Costa Rica)

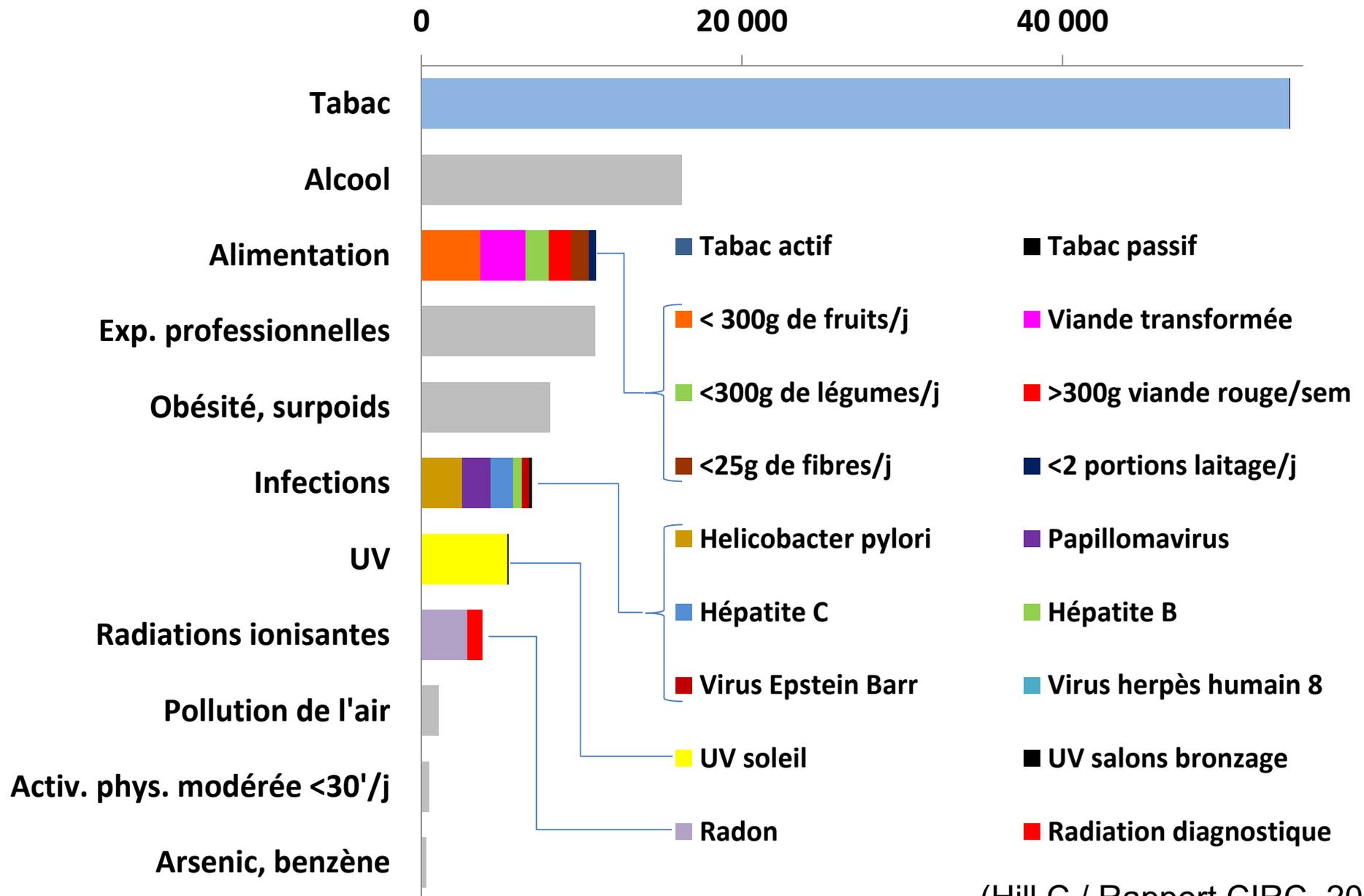
2 témoins par cas, appariés sur l'âge, du même hôpital (ou pop générale)

Table 1. Prevalence of HPV DNA in Patients with Cervical Cancer and Controls.*

LEVEL OF REACTION INTENSITY†	HPV 16/18		HPV 6/11	
	CASES	CONTROLS	CASES	CONTROLS
	<i>number (percent)</i>			
Negative	273 (37.9)	833 (68.0)	595 (82.5)	1143 (93.3)
+/-	109 (15.1)	173 (14.1)	77 (10.7)	59 (4.8)
1+	227 (31.5)	177 (14.4)	44 (6.1)	20 (1.6)
2-4+	112 (15.5)	42 (3.4)	5 (0.7)	3 (0.2)

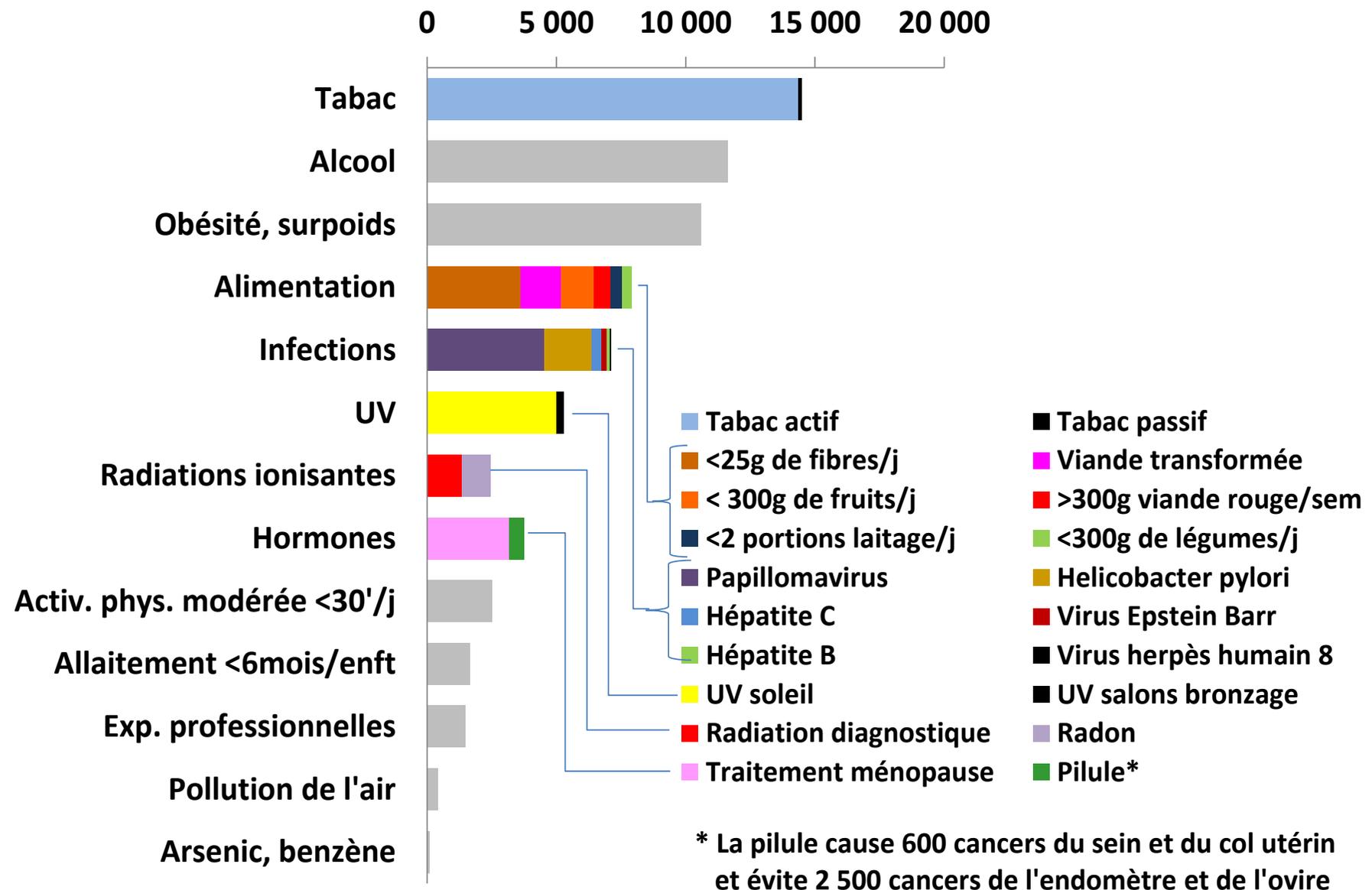
(Reeves, NEJM, 1989)

Cancers attribuables aux différentes causes en 2015, chez les hommes, France

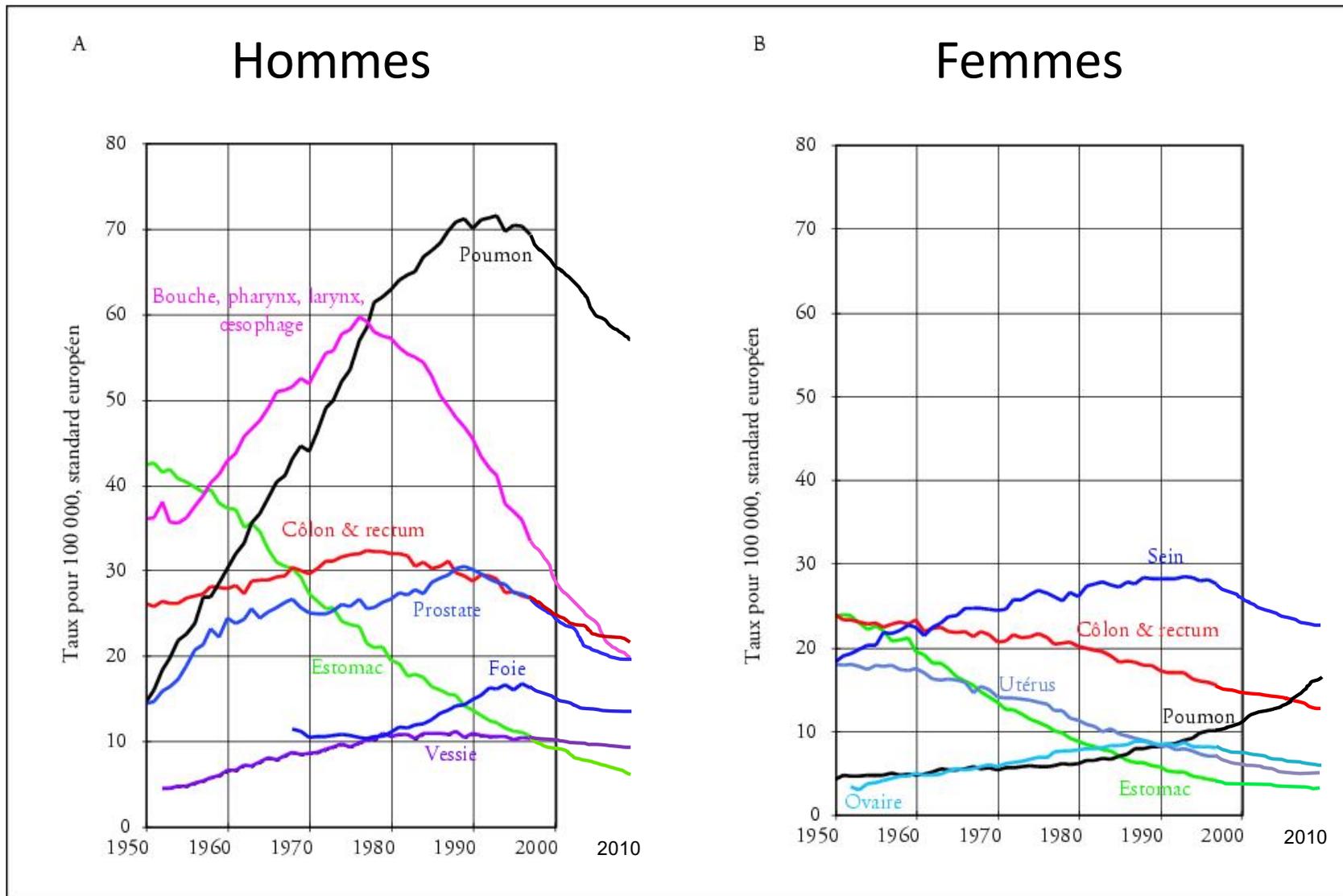


(Hill C / Rapport CIRC, 2018)

Cancers attribuables aux différentes causes en 2015, chez les femmes, France



Taux de mortalité par cancer France, 1950-2010

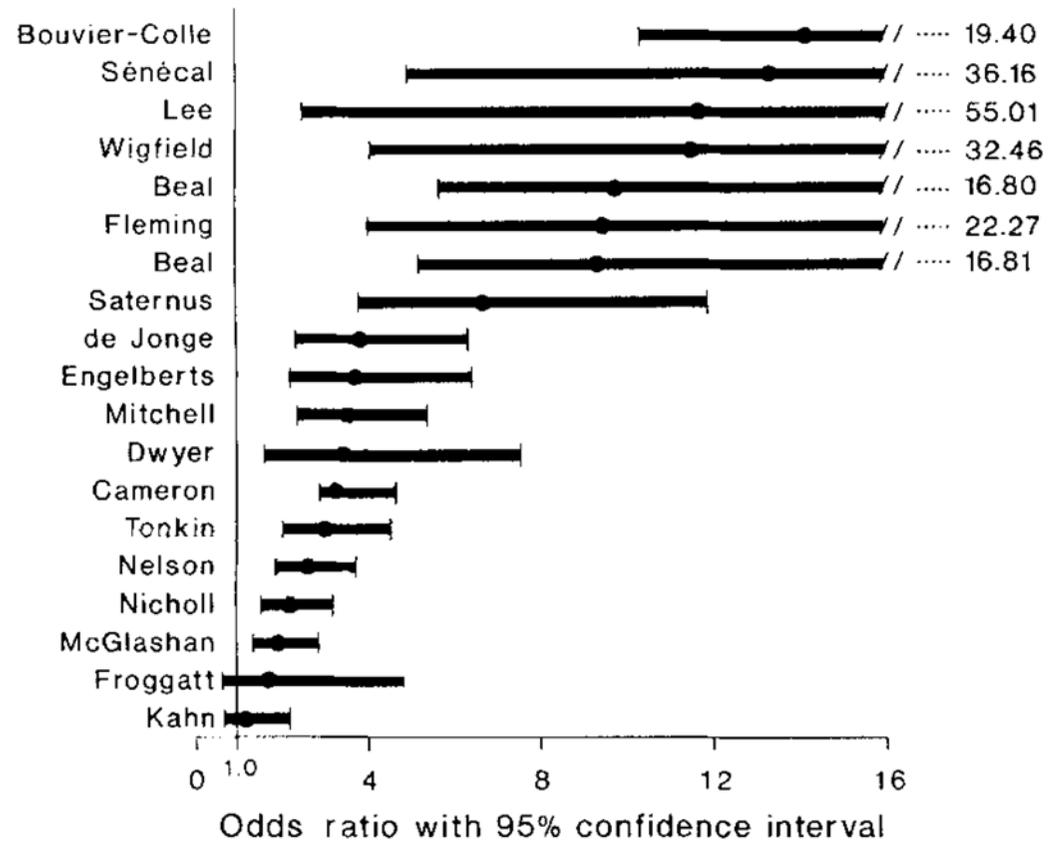


(D'après Hill, Doyon, Bull Cancer, 2005; et Ribassin-Majed et coll., Bull Cancer 2017)

Mort subite du nourrisson



Etudes cas-témoins



(Beal et al. J Paediatr Child Health, 1991)

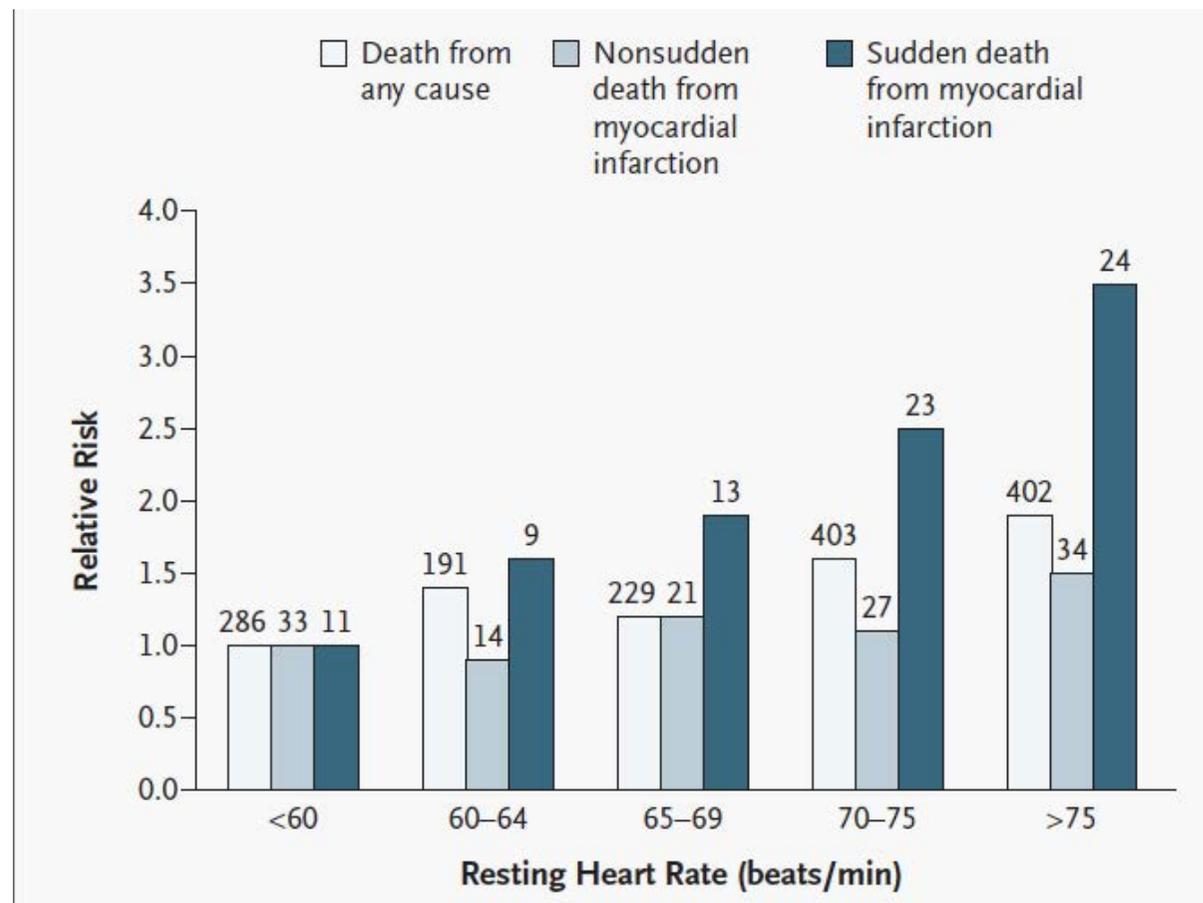
Fréquence cardiaque et mort subite par infarctus du myocarde, France, 1967-1994

Cohorte:

5713 hommes, fonctionnaires, âgés de 42 à 53 ans, sans maladie CV détectable

Epreuve d'effort entre 1967 et 1972

Suivi de 23 ans: 81 morts subites (< 1 heure) après infarctus du myocarde



(Jouven, NEJM, 2005)

Distilbène® et adénocarcinome du vagin

Vincent Memorial Hospital (MGH), Boston, Etats-Unis, 1966-9

Etude cas-témoins:

Cas: 8 femmes avec adénocarcinome du vagin

Témoins: 4 par cas, nées dans les 5 jours autour des cas, même type de maternité

Table 2. Summary of Data Comparing Patients with Matched Controls.

CASE No.	MATERNAL AGE (YR)		MATERNAL SMOKING		BLEEDING IN THIS PREGNANCY		ANY PRIOR PREGNANCY LOSS		ESTROGEN GIVEN IN THIS PREGNANCY		BREAST FEEDING		INTRA-UTERINE X-RAY EXPOSURE	
	CASE	MEAN OF 4 CONTROLS	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL
1	25	32	Yes	2/4	No	0/4	Yes	1/4	Yes	0/4	No	0/4	No	1/4
2	30	30	Yes	3/4	No	0/4	Yes	1/4	Yes	0/4	No	1/4	No	0/4
3	22	31	Yes	1/4	Yes	0/4	No	1/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	0/4
4	33	30	Yes	3/4	Yes	0/4	Yes	0/4	Yes	0/4	Yes	2/4	No	0/4
5	22	27	Yes	3/4	No	1/4	No	1/4	No	0/4	No	0/4	No	0/4
6	21	29	Yes	3/4	Yes	0/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	0/4	No	1/4
7	30	27	No	3/4	No	0/4	Yes	1/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	1/4
8	26	28	Yes	3/4	No	0/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	0/4	Yes	1/4
Total			7/8	21/32	3/8	1/32	6/8	5/32	7/8	0/32	3/8	3/32	1/8	4/32
Mean	26.1	29.3												
Chi square (1 df)*			0.53		4.52		7.16		23.22		2.35		0	
p value			0.50		< 0.05		< 0.01		< 0.00001		0.20		(N.S.)	(N.S.)
			(N.S.)†		(N.S.)						(N.S.)			

* Matched control chi-square test used as described by Pike & Morrow.⁹

† Standard error of difference 1.7 yr (paired t-test); N.S. = not statistically significant.

(Herbst, NEJM, 1971)

Benfluorex et valvulopathie mitrale

Brest, France, 2003-9

Etude cas-témoins:

Cas: 27 patients avec régurgitation mitrale inexpliquée recrutés

Témoins: 2/cas, régurgitation mitrale expliquée, appariés sur âge, service, date

Characteristics, m: mean, SD: standard deviation	Cases (n= 27)	Controls (n= 54)	p-value
Age, years, m (SD)	60.9 (11.5)	63.8 (11.6)	0.29
Female gender, n (%)	24 (88.9)	48 (88.9)	1.00
Body mass index, kg/m ² , m (SD)	30.8 (8.1)	25.2 (7.1)	0.002
Diabetes, n (%)	10 (37.0)	4 (7.4)	0.002
Mitral valvular surgery, n (%)	14 (51.9)	26 (49.1)	0.81
Deceased, n (%)	6 (22.2)	9 (16.7)	0.54
Interview of both patient (or relative) and GP	23 (85)	46 (85)	1.00
Dexfenfluramine use	9 (33.3)	2 (3.7)	0.001
Benfluorex use	19 (70.4)	3 (5.6)	<0.001
	Odds-ratio (95% CI): 40.4 (9.7 to 168.3)		

(Frachon, PLoS One, 2010)

Facteurs de risque du SIDA

New York, Etats-Unis, 1979-81

Etude cas-témoins

Cas: 20 patients homosexuels avec sarcome de Kaposi

Témoins: 2/cas, homosexuels, ajustés sur le groupe ethnique et l'âge, recrutés chez un médecin new-yorkais

TABLE V—MATCHED MULTIPLE LOGISTIC ANALYSIS OF SELECTED RISK FACTORS FOR KAPOSI'S SARCOMA

Variable	Low exposure	Median exposure of patients	Predicted risk ratio* and 95% confidence limits	p value†
Amyl nitrite	0	542 (lifetime uses)	12·3 (4·2, 35·8)	0·002
Sex partners	0	10 (per mo)	2·0 (1·3, 3·1)	0·001

(Marmor, Lancet, 1982)

Prévention de la transmission du VIH par traitement précoce, 9 pays, 2007-10

Essai randomisé:

1763 couples discordants avec CD4 entre 350 et 550 /mm³ pour le partenaire infecté

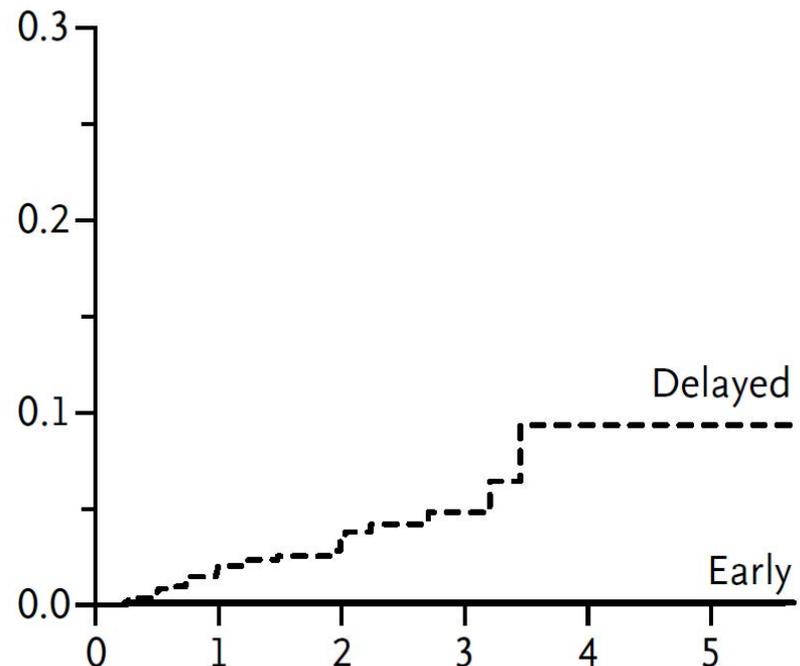
Traitement immédiat ou différé (aggravation) par tirage au sort

→ 28 transmissions au sein des couples lors du suivi, 27 dans le bras différé

+ bénéfice clinique pour le traitement précoce

Arrêt prématuré de l'essai (DSMB)

Cumulative probability of infection



(Cohen, NEJM, 2011)

Prévention de la transmission homosexuelle du VIH, France, 2012-4

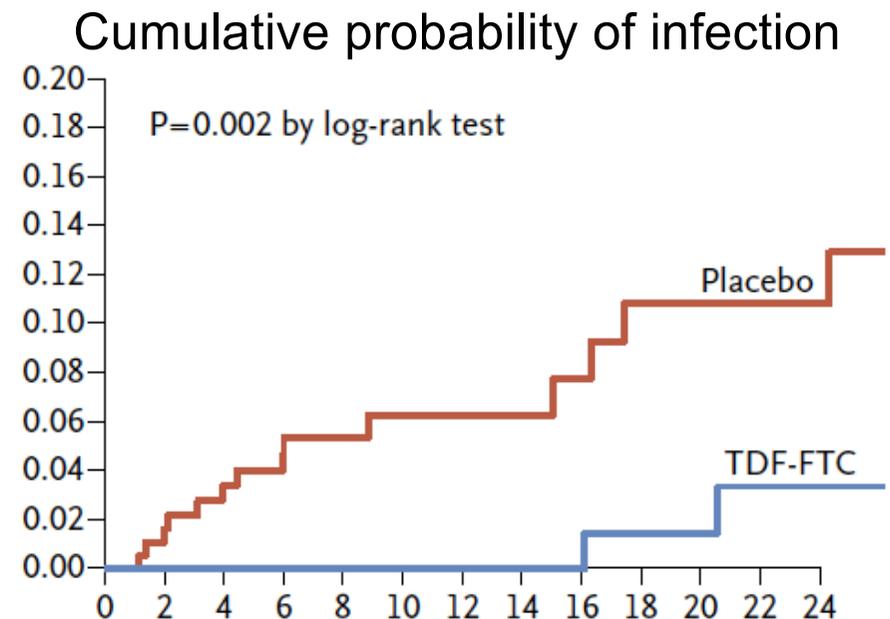
Essai randomisé:

- 199 prennent un traitement tenofovir (TNF) + emtricitabine (FTC) avant et après acte sexuel (2 à 24 heures avant et les 2 jours suivants)
- 201 prennent un placebo

Conseils sur les méthodes de prévention

→ 16 infections VIH, 14 dans le groupe placebo

Essai arrêté par le DSMB



(Molina, NEJM, 2015)

Syndrome de choc toxique et tampons hygiéniques, Wisconsin, Etats-Unis, 1979-1980

Entre juin 1979 et janvier 1980:

7 femmes avec syndrome de choc toxique
coïncidant avec le début des règles pour
six d'entre elles hospitalisées à Madison:

→ lettre aux confrères

Etude cas-témoins:

35 cas

3 témoins /cas, ayant des règles,
et appariées sur l'âge

Table 4. Results of a Case-Control Study to Evaluate Potential Risk Factors for Toxic-Shock Syndrome (TSS) Associated with Menses.

CHARACTERISTIC	CASES	CONTROLS	CHI-SQUARE *	P VALUE †
Number	35	105	—	—
Mean age (yr)	24.1±8.6	24.8±8.0	—	NS ‡
Married (no.)	12	51	3.06	NS
Menses				
Flow duration (days)	5.38±1.3	5.18±1.4	—	NS ‡
Flow intensity (no. moderate)	22	74	0.65	NS
Birth control				
Using any method	9	64	11.70	<0.001
Using oral contraceptives	6	38	3.58	0.05<P<0.10
Married only: use of any method	5/12	38/51	—	0.028 §
Physical exertion pattern, moderate to active ¶	22	66	0.00	NS
Tampon or napkin use				
Case episode period vs. control pattern,	34	80	7.56	<0.01
Deodorant tampon use	7	32	1.53	NS
Napkin usage (case episodes vs. control pattern)	6	17	0.02	NS

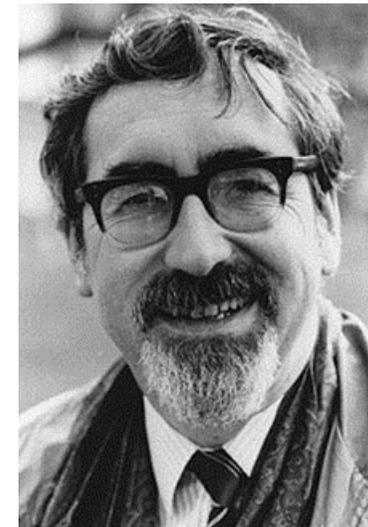
(Davis, NEJM, 1980)

La période du doute en épidémiologie

« Black box epidemiology »

- Multiples études épidémiologiques:
 - Nombreuses associations:
 - Amplitude faible
 - Parfois contradictoires
 - Absence de plausibilité biologique

→ « Riskfactorologists »



Petr Skrabanek
(1940-1994)

A Collection of 56 Topics with Contradictory Results in Case-Control Research

LINDA C MAYES*, RALPH I HORWITZ† AND ALVAN R FEINSTEIN‡

Open access, freely available online

Essay

Why Most Published Research Findings Are False

(Ioannidis, PLoS Med, 2005)

Why Most Published Research Findings Are False

(Ioannidis, PLoS Med, 2005)

- En absence d'association, sur 20 couples exposition-maladie testés, en moyenne, un test sera « statistiquement significatif » du fait des fluctuations aléatoires d'échantillonnage
- Ces « faux positifs » peuvent être majoritaires parmi tous les résultats significatifs si beaucoup d'hypothèses sont testées « pour voir »
- Phénomène amplifié par les journaux médicaux qui publient préférentiellement les résultats significatifs

Rôle de la chance (suite)

	Hypothèse alternative (H1)	Hypothèse nulle (H0)	
$P < 0.05$	puissance	risque α	
$P \geq 0.05$	risque β	VN	

(Adapté de Sterne & Davey Smith, BMJ, 2001)

Rôle de la chance (suite)

	Vraie association (H1)	Absence d'association (H0)	
$P < 0.05$			
$P \geq 0.05$			
	10	140	150

(Adapté de Sterne & Davey Smith, BMJ, 2001)

Rôle de la chance (suite)

	Vraie association (H1)	Absence d'association (H0)	
$P < 0.05$		7	
$P \geq 0.05$			
	10	140	150

(Adapté de Sterne & Davey Smith, BMJ, 2001)

Rôle de la chance (suite)

	Vraie association (H1)	Absence d'association (H0)	
$P < 0.05$	8	7	
$P \geq 0.05$			
	10	140	150

(Adapté de Sterne & Davey Smith, BMJ, 2001)

Rôle de la chance (suite)

	Vraie association (H1)	Absence d'association (H0)	
$P < 0.05$	8	7	15
$P \geq 0.05$	2	133	135
	10	140	150

Valeur prédictive positive d'une valeur $P < 0.05 = 8/15 = 53,3\%$

(Adapté de Sterne & Davey Smith, BMJ, 2001)

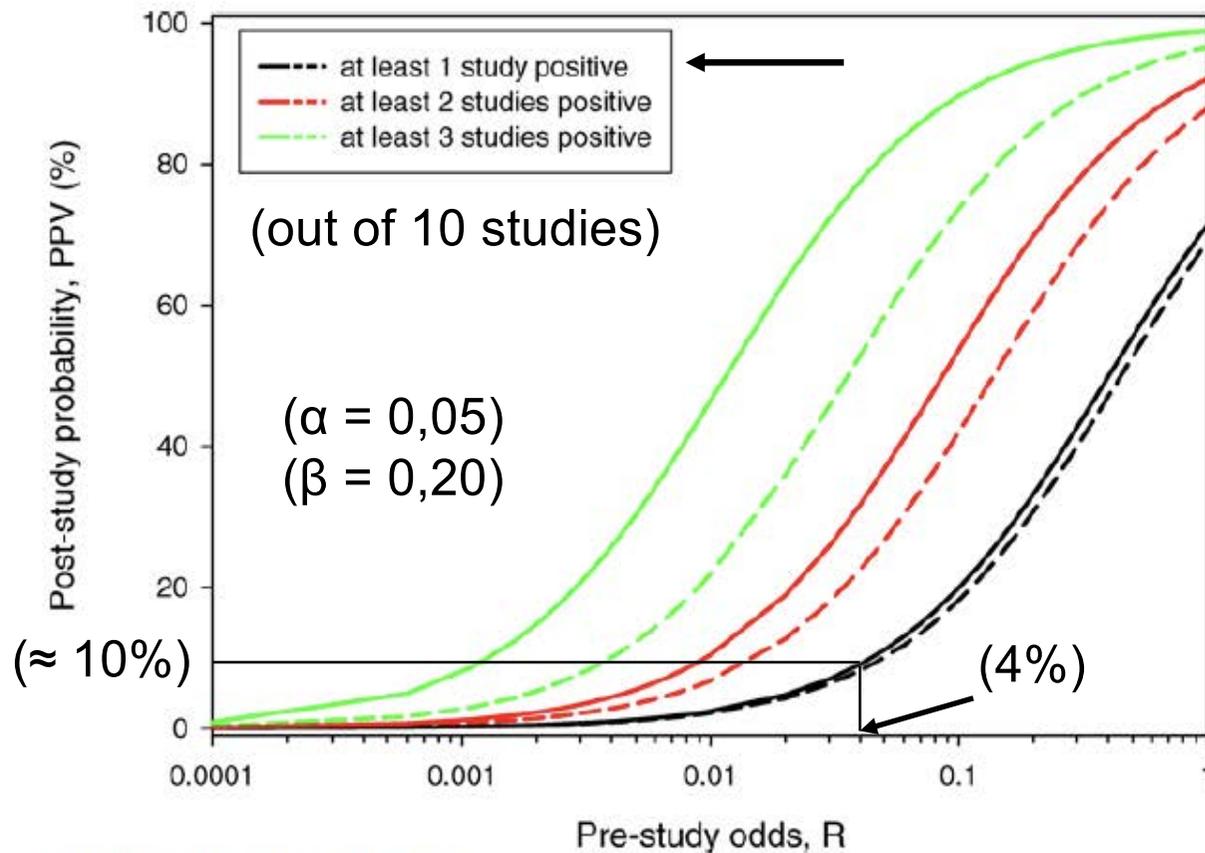
Essay

Most Published Research Findings Are False— But a Little Replication Goes a Long Way

Ramal Moonesinghe*, Muin J. Khoury, A. Cecile J. W. Janssens

We know there is a lot of lack of replication in research findings, most notably in the field of genetic associations [1–3]. For example, a survey of 600 positive associations between gene variants and common diseases showed that out of 166 reported associations studied three or more times, only six were replicated consistently [4]. Lack of replication results from a number of factors such as publication bias, selection bias, Type I errors, population stratification (the mixture of individuals from heterogeneous genetic backgrounds), and lack of statistical power [5].

In a recent article in *PLoS Medicine*, John Ioannidis quantified the theoretical basis for lack of replication by deriving the positive predictive value (PPV) of the truth of a research finding on the basis of a combination of factors. He showed elegantly that



doi:10.1371/journal.pmed.0040028.g001

(Moonesinghe et coll. PLoS Med, 2007)

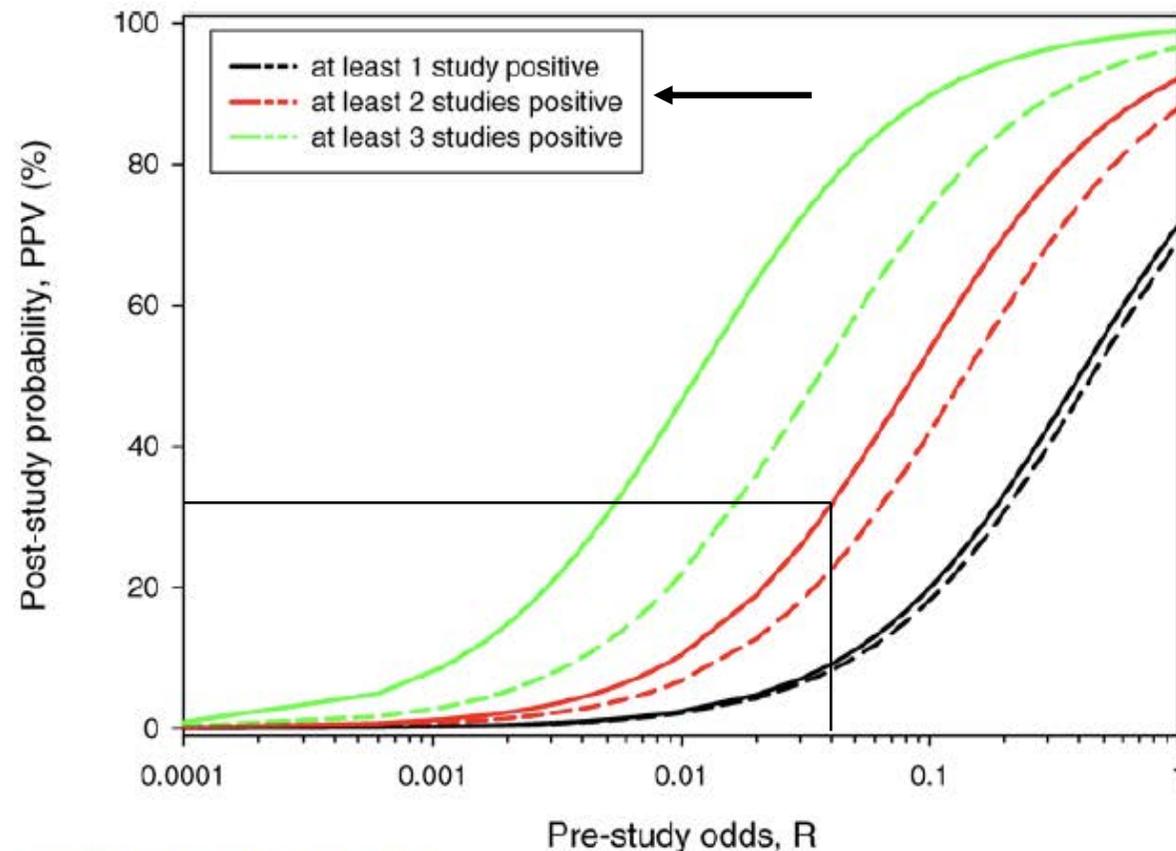
Essay

Most Published Research Findings Are False— But a Little Replication Goes a Long Way

Ramal Moonesinghe*, Muin J. Khoury, A. Cecile J. W. Janssens

We know there is a lot of lack of replication in research findings, most notably in the field of genetic associations [1–3]. For example, a survey of 600 positive associations between gene variants and common diseases showed that out of 166 reported associations studied three or more times, only six were replicated consistently [4]. Lack of replication results from a number of factors such as publication bias, selection bias, Type I errors, population stratification (the mixture of individuals from heterogeneous genetic backgrounds), and lack of statistical power [5].

In a recent article in *PLoS Medicine*, John Ioannidis quantified the theoretical basis for lack of replication by deriving the positive predictive value (PPV) of the truth of a research finding on the basis of a combination of factors. He showed elegantly that



doi:10.1371/journal.pmed.0040028.g001

(Moonesinghe et coll. PLoS Med, 2007)

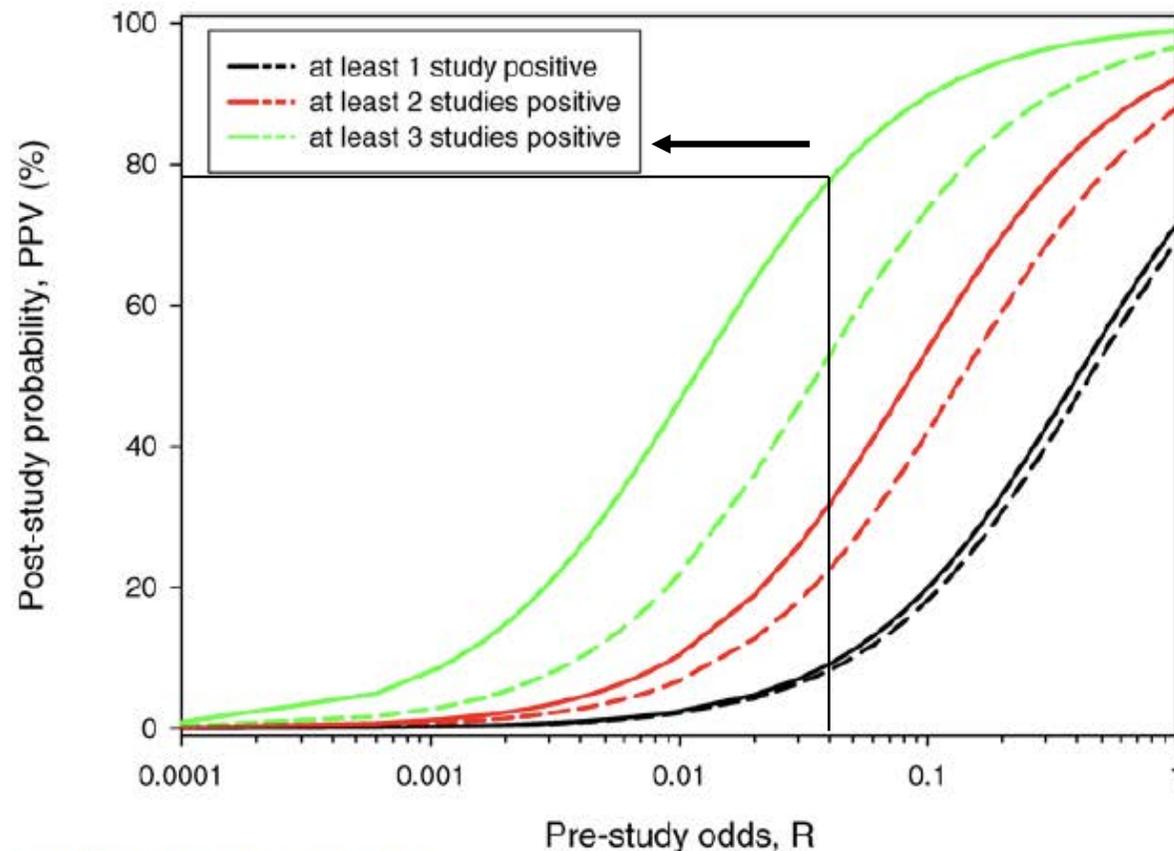
Essay

Most Published Research Findings Are False— But a Little Replication Goes a Long Way

Ramal Moonesinghe*, Muin J. Khoury, A. Cecile J. W. Janssens

We know there is a lot of lack of replication in research findings, most notably in the field of genetic associations [1–3]. For example, a survey of 600 positive associations between gene variants and common diseases showed that out of 166 reported associations studied three or more times, only six were replicated consistently [4]. Lack of replication results from a number of factors such as publication bias, selection bias, Type I errors, population stratification (the mixture of individuals from heterogeneous genetic backgrounds), and lack of statistical power [5].

In a recent article in *PLoS Medicine*, John Ioannidis quantified the theoretical basis for lack of replication by deriving the positive predictive value (PPV) of the truth of a research finding on the basis of a combination of factors. He showed elegantly that



doi:10.1371/journal.pmed.0040028.g001

(Moonesinghe et coll. PLoS Med, 2007)

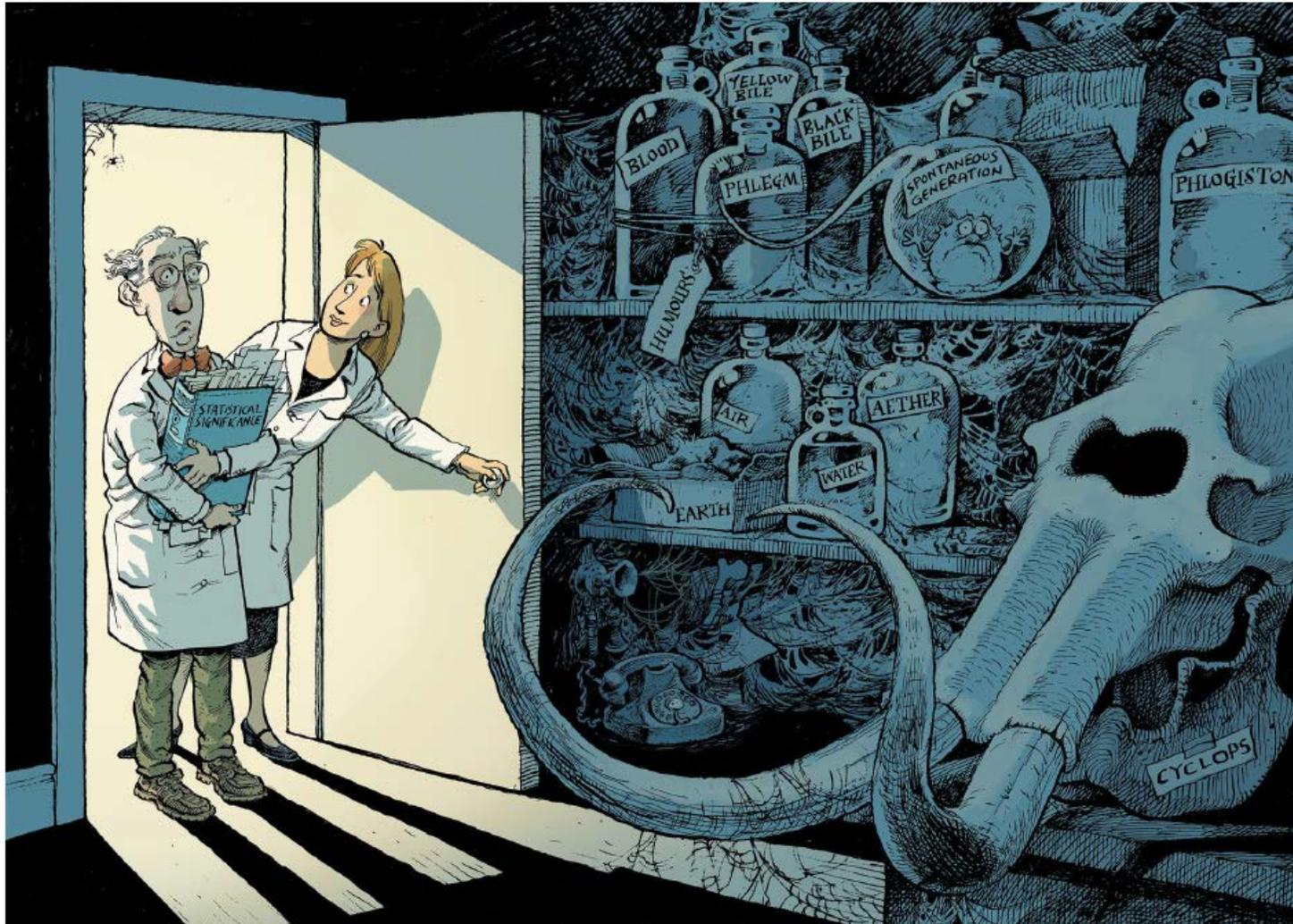
Why Most Published Research Findings Are False

(Ioannidis, PLoS Med, 2005)

- Solutions proposées:
 - Pré-spécifier les hypothèses testées
 - Tenir compte du nombre d'hypothèses testées dans le choix du seuil en dessous duquel on considérera qu'un résultat est significatif
 - Prendre en compte l'amplitude de l'effet retrouvé (risque relatif) et son « intervalle de confiance » plus que la valeur P seule
 - Encourager les éditeurs à publier les résultats « négatifs » quand les études ont une puissance suffisante
 - Répéter les études

Retire statistical significance

Valentin Amrhein, Sander Greenland, Blake McShane and more than 800 signatories call for an end to hyped claims and the dismissal of possibly crucial effects.



(David Parkins)

(Nature, 2019)

Cancer du sein et IVG

Biais de classement, Washington, 1990

Etude cas-témoins:

Cas: 689 femmes nées après 1944 avec cancer du sein entre 1983 et 1990 (registre)

Témoins: 781 femmes appariées sur le « county » et tirées au sort (liste téléphonique)

Entretien de visu

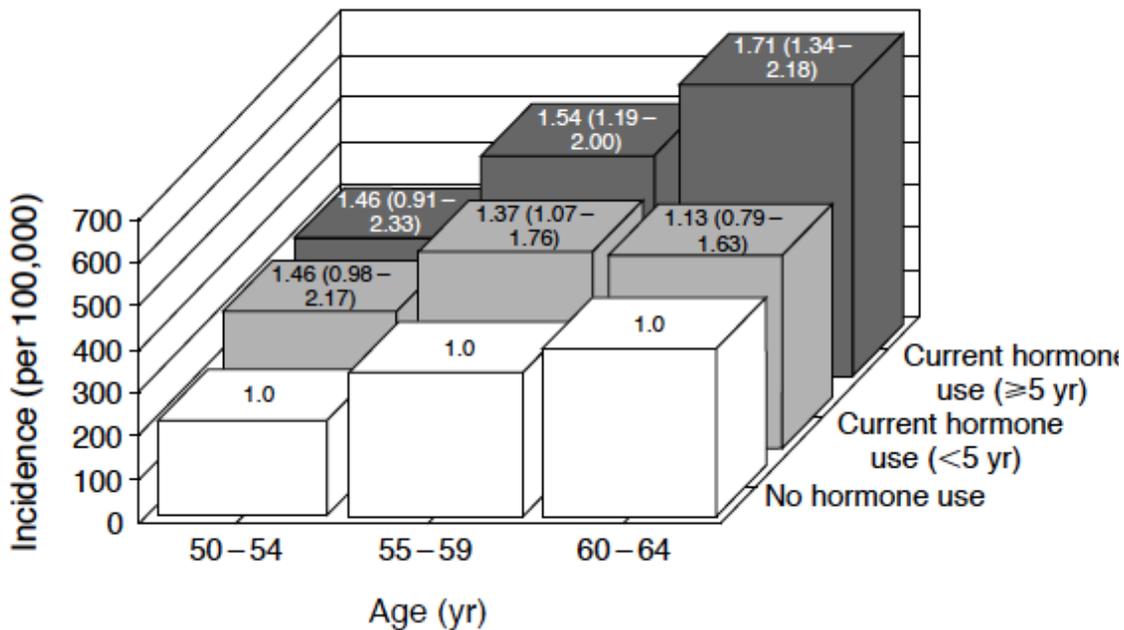
Induced abortion history	Case patients (n = 689)		Controls (n = 781)		RR (95% CI)*
	No.	%	No.	%	
Never had induced abortion	479	69.5	580	74.3	1.0 —
Induced abortion, ever	210	30.5	201	25.7	1.5 (1.2-1.9)
1 only	150	21.8	142	18.2	1.5 (1.1-2.0)
2 or more	60	8.7	59	7.6	1.6 (1.0-2.4)

(Daling, J Natl Cancer Inst, 1994)

Traitement hormonal post-ménopause, Etats-Unis, 1976-92

Cancer du sein; 725 550 PA

Maladie coronarienne; 641357 PA



(Colditz, NEJM, 1995)

HORMONE USE	PERSON-YEARS	MAJOR CORONARY DISEASE		
		NO. OF CASES	RELATIVE RISK (95% CI)	
			Age Adjusted	Multivariate Adjusted†
Never used	324,748	452	1.0	
Currently used	166,371	98	0.47 (0.38-0.58)	0.60 (0.47-0.76)
Used in past	150,238	195	0.90 (0.76-1.07)	0.85 (0.71-1.01)

(Grodstein, NEJM, 1996)

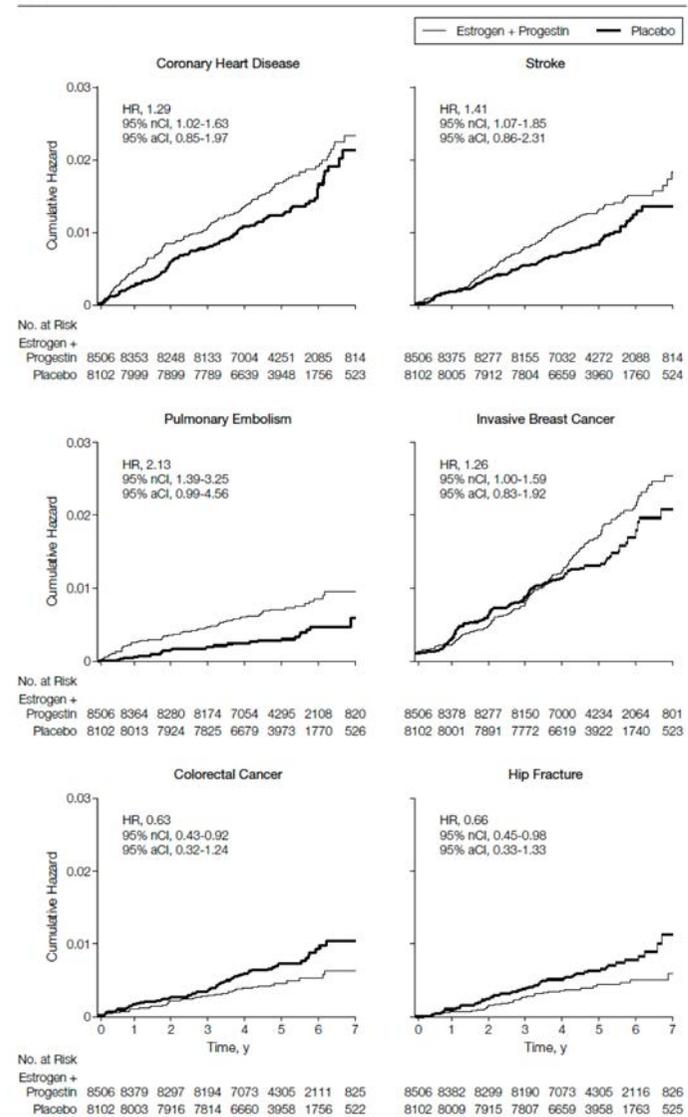
Traitement hormonal post-ménopause

Etats-Unis, 1993-8

Essai randomisé:
 16608 femmes, 50-79 ans
 40 centres
 oestrogène+progestérone versus placebo

Interrompu après 5,2 ans

Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Hazards for Selected Clinical Outcomes



(Women's Health Initiative, JAMA, 2002)

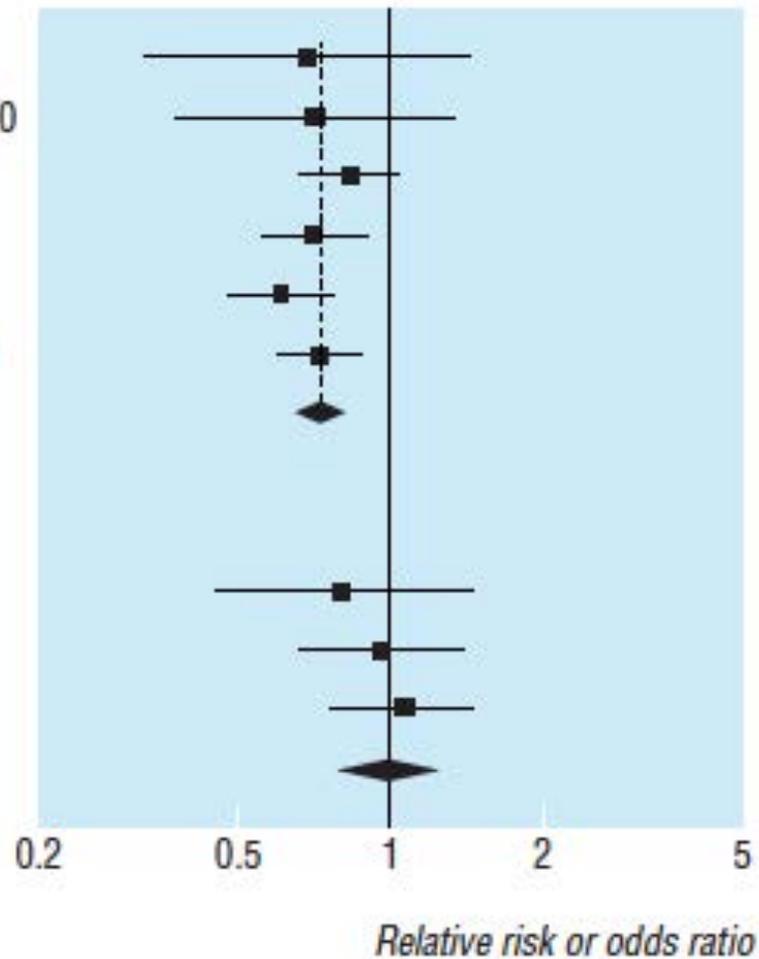
Traitement hormonal et risque cardio-vasculaire

Not adjusted for socioeconomic status

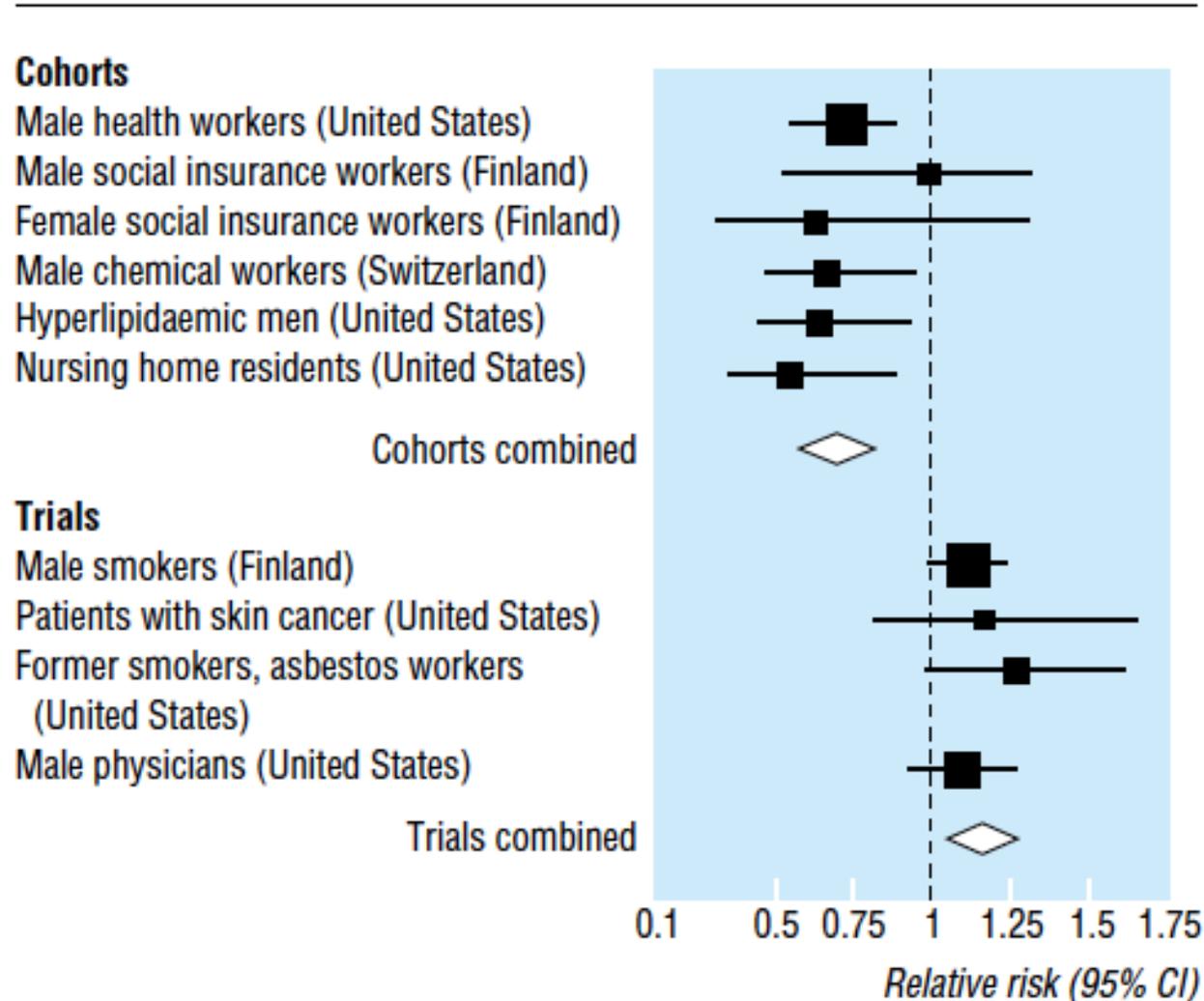
Pfeffer et al 1978
Hernandez Avila et al 1990
Mann et al 1994
Heckbert et al 1997
Grodstein et al 2000
Varas-Lorenzo et al 2000
Combined

Adjusted for socioeconomic status

Rosenberg et al 1993
Sidney et al 1997
Sourander et al 1998
Combined



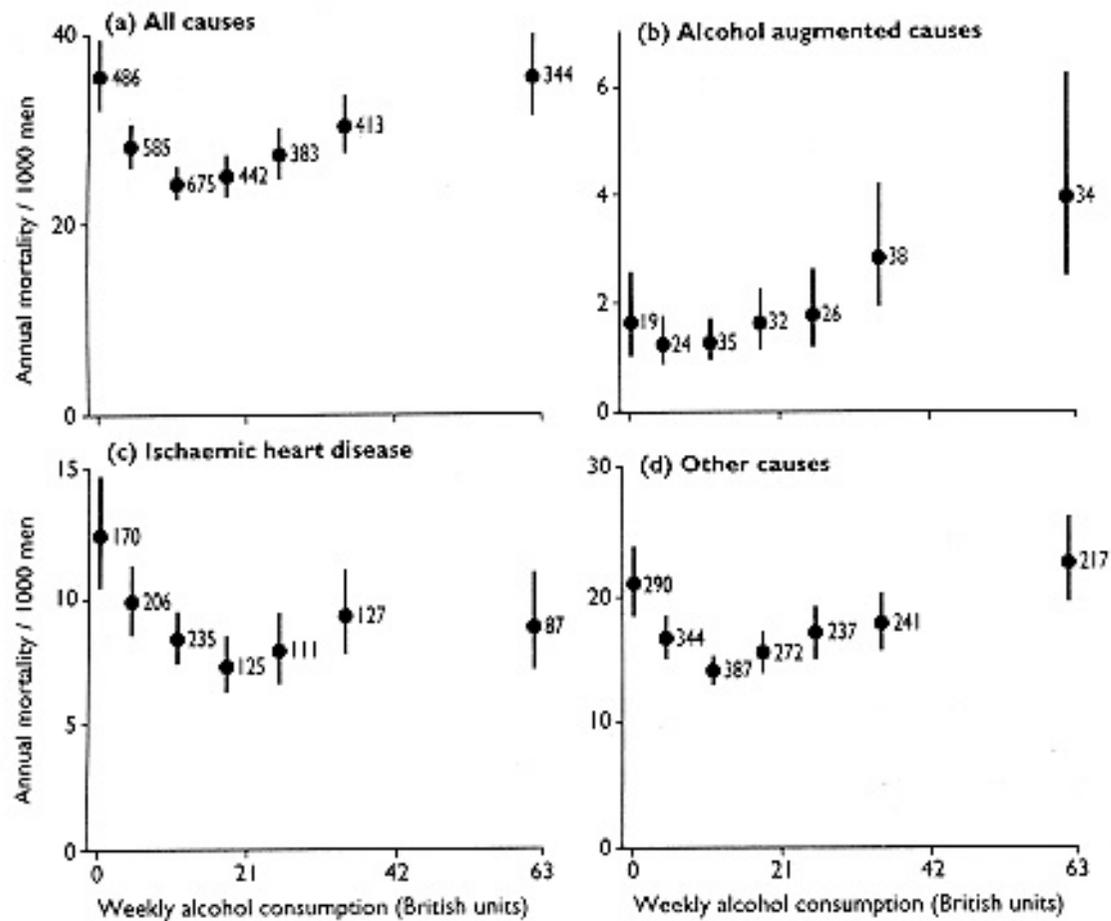
Beta-carotène et risque cardio-vasculaire: protection non confirmée par les essais randomisés



(Egger et coll., BMJ, 1998)

Randomisation mendélienne

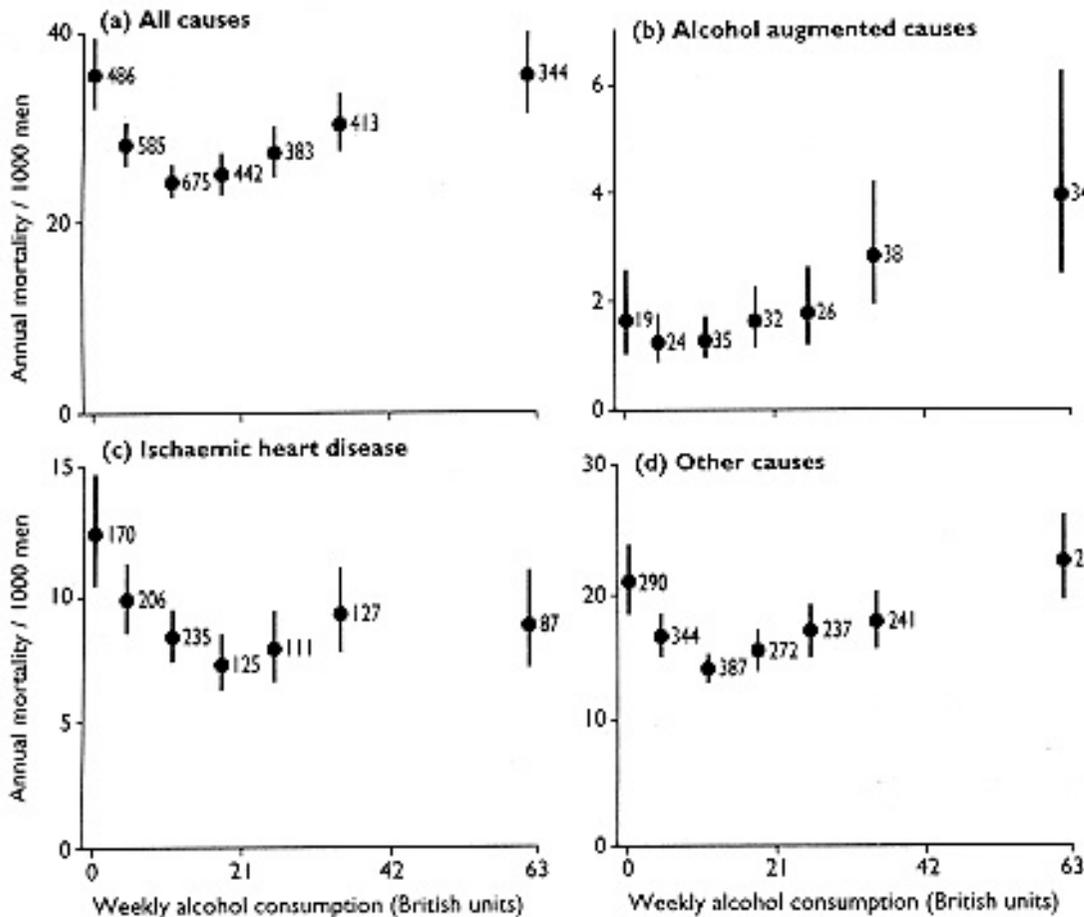
Mortalité et consommation d'alcool



(Doll et coll., BMJ, 1994)

Randomisation mendélienne

Mortalité et consommation d'alcool



(Doll et coll., BMJ, 1994)

Utilisation d'un variant du gène ADH1B codant pour les enzymes alcool-déshydrogénases associées à la dépendance à l'alcool

Consortium d'études (n=56):

- 261 991 participants
- 20259 maladies coronariennes
- 10164 AVC

Les porteurs du variant ont:

- une consommation d'alcool plus faible
- moins de dépendance à l'alcool et
- un risque plus faible de maladies coronariennes et d'AVC ischémiques

(Holmes, BMJ, 2016)

Expositions environnementales

- Que représentent-elles?
 - Très difficiles à mesurer
 - Multiples et simultanées
 - Latence de l'effet
 - Effet faible
- Limites de l'épidémiologie

Benzène et leucémies

Ohio, Etats-Unis, 1940-75

Cohorte rétrospective:
 748 ouvriers exposés au benzène
 entre 1940 et 1949
 suivis jusqu'au 30 juin 1975
 Usine Pliofilm, Ohio, Etats-Unis

TABLE II—STATUS ON APRIL 13, 1977, OF OBSERVED DEATHS FROM SPECIFIC CAUSES AMONG WHITE MALES BETWEEN JAN. 1, 1940, AND JUNE 30, 1975, WHO WERE EXPOSED TO BENZENE AND EMPLOYED SOMETIME BETWEEN JAN. 1, 1940, AND DEC. 31, 1949, AS CONTRASTED WITH EXPECTED DEATHS BASED ON BOTH THE U.S. WHITE MALE POPULATION (U.S.W.M.) AND AN INDUSTRIAL POPULATION EXPOSED TO FIBROUS GLASS (F.G.).

Causes of death (I.C.D. codes)*	Benzene-exposed workers		Comparison group	S.M.R.
	Deaths observed	Deaths expected		
All causes	140	187.5809	(U.S.W.M.)	0.75
(200-205)	9	3.4497	(U.S.W.M.)	260†
(204)	7	1.3831	(U.S.W.M.)	506‡
(200-205)	9	3.1020	(F.G.)	176
(204)	7	1.4758	(F.G.)	474‡

Leucémies

*I.C.D. 7th Revision Codes. (200-205) = Total lymphatic and hæmopoietic cancer. (204) = Leukæmia only.

†P < 0.05

‡P < 0.002

S.M.R. = observed/expected × 100

(Infante et coll. Lancet, 1977)

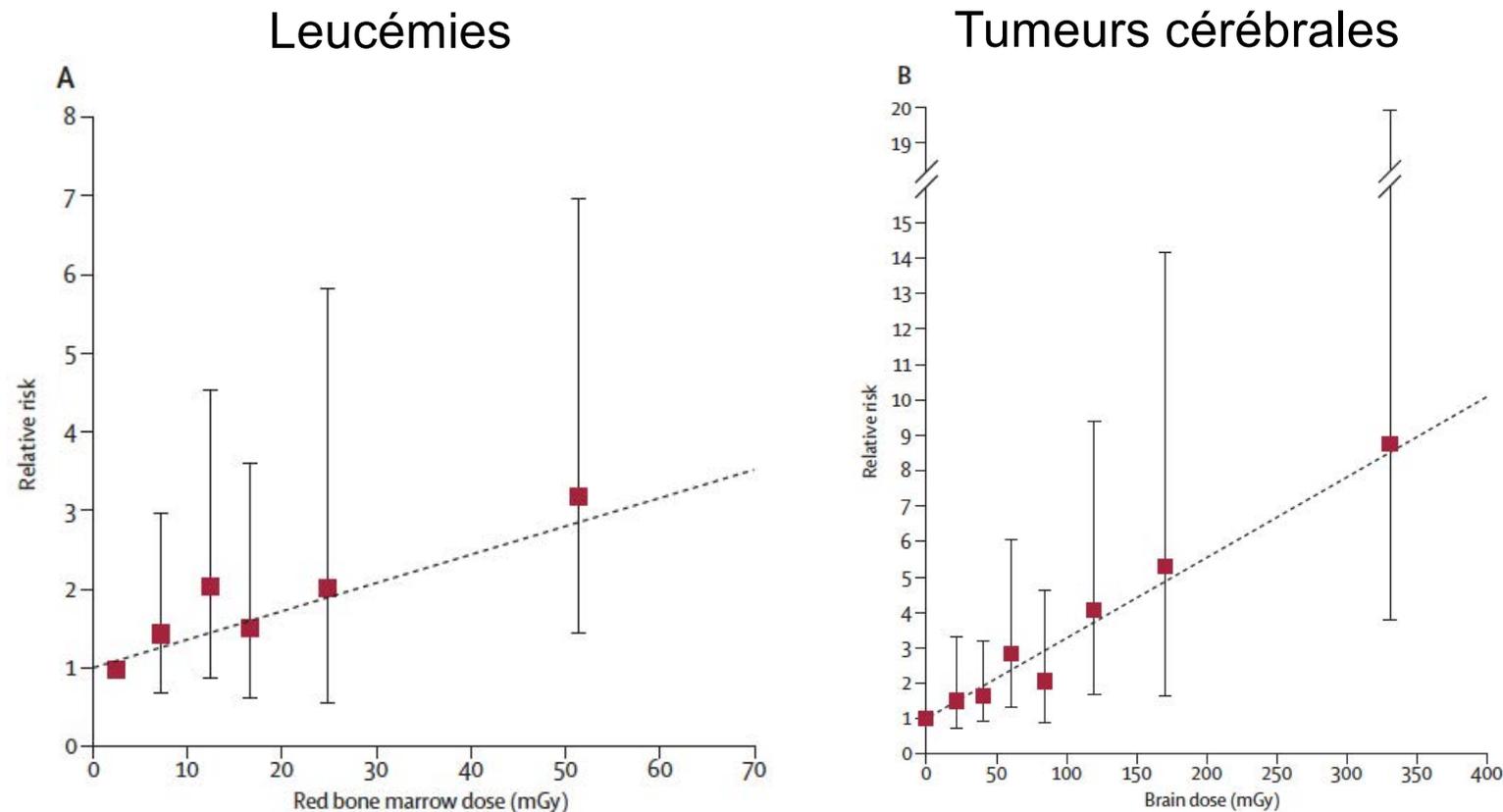
Radiations ionisantes scanner et cancers pédiatriques, Royaume Uni, 1985-2008

Cohorte rétrospective:

178604 enfants pour étude sur leucémies, 176587 pour étude sur tumeurs cérébrales

exposition: scanner entre 1985 et 2002 dans un des centres du NHS

suivi: jusqu'en 2008



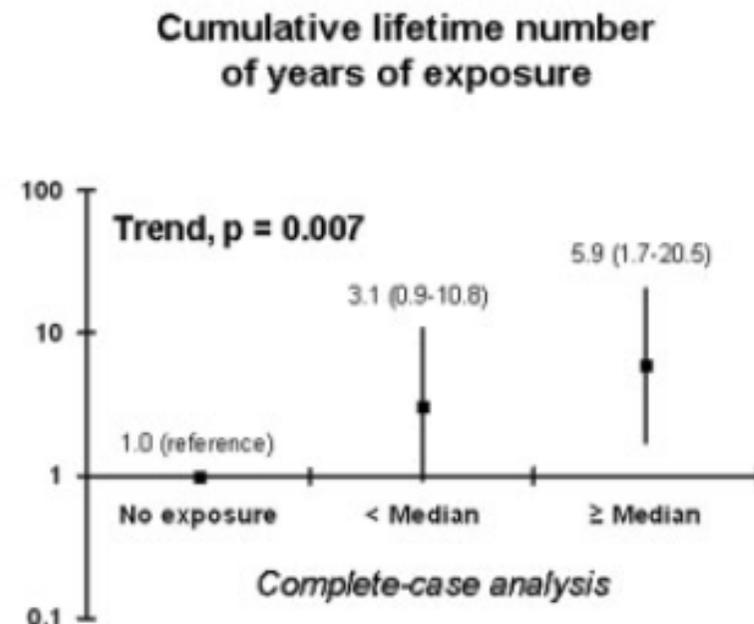
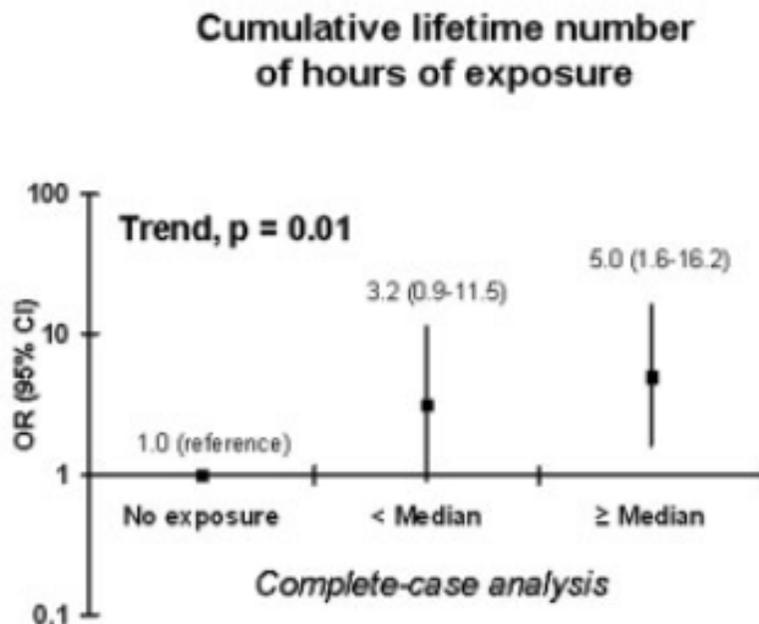
(Pearce, Lancet, 2012)

Pesticides organochlorés et maladie de Parkinson, France, 1998-2000

Etude cas-témoins:

224 patients atteints de la maladie de Parkinson (Mutualité Sociale Agricole),
557 sujets témoins affiliés au même bureau de la caisse d'assurance,
appariés sur l'âge et le sexe

Auto-questionnaire, plus questionnaire par médecin de la Caisse, plus visite de ferme,
et données revues en aveugle du statut malade/non malade par l'équipe



(Elbaz, Ann Neurol, 2009)

Glyphosate et cancers

Agriculture Health Study, Etats-Unis, 1993-2013

Etude de cohorte:

53760 participants recrutés entre 1993 et 1997 en Iowa et Caroline du Nord

Questionnaire sur utilisation du glyphosate à l'inclusion et 5 ans plus tard (63%)

→ médiane d'utilisation: 48 jours répartis sur 8,5 années / 9319 non utilisateurs

Suivi par le registre des cancers jusqu'en 2013

→ 7290 cancers diagnostiqués

Cancer site*	Glyphosate use†	No.	RR (95% CI)‡	P _{trend} ‡
All cancers				
	None	1511	1.00 (reference)	
	Q1	1445	0.99 (0.91 to 1.07)	
	Q2	1443	0.99 (0.91 to 1.07)	
	Q3	1440	1.04 (0.96 to 1.13)	
	Q4	1451	0.99 (0.91 to 1.08)	.91
Non-Hodgkin lymphoma				
	None	135	1.00 (reference)	
	Q1	113	0.83 (0.59 to 1.18)	
	Q2	104	0.83 (0.61 to 1.12)	
	Q3	112	0.88 (0.65 to 1.19)	
	Q4	111	0.87 (0.64 to 1.20)	.95

(Andreotti, J Natl Cancer Inst, 2018)

Glyphosate et lymphome non hodgkinien, France, Norvège, Etats-Unis, 1993-2011

3 cohortes:

AGRICAN, France, 2005-9	n = 127 282 → 426 340 PA
CNAP, Norvège, 1993-2011	n = 137 821 → 2 396 595 PA
AHS, Etats-Unis, 1993-2011	n = 51 167 → 751 880 PA

Évalués:

14 groupes de pesticides (insecticides, herbicides, fongicides, et arsenic)

33 ingrédients actifs (ex: DDT, Malathion...)

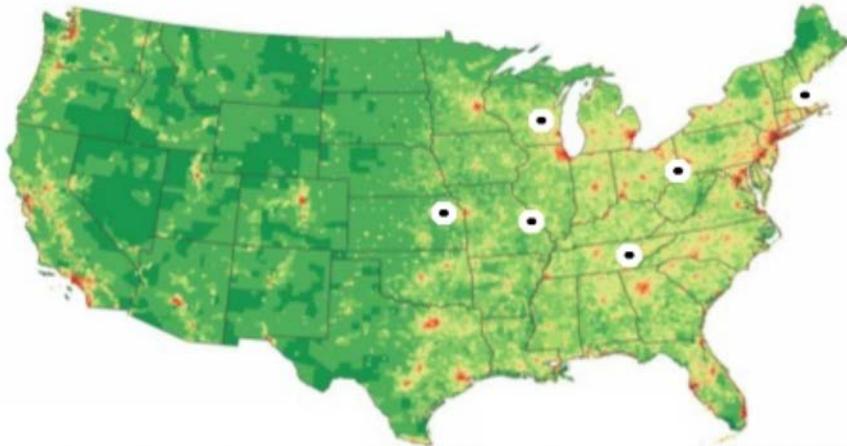
Probabiliste pour AGRICAN et CNAP, détaillée pour AHS en début de cohorte

Résultats pour le glyphosate:

- Lymphomes non hodgkiniens (n=2430) HR = 0.95 (0.77 – 1.18)
- Lymphomes diffus à grandes cellules B (n=434) HR = 1.36 (1.00 – 1.85)
 - AGRICAN (n=75) HR = 1.06 (0.51-2.19)
 - CNAP (n=246) HR = 1.67 (1.05 – 2.65)
 - AHS (n=113) HR = 1.20 (0.72 – 1.98)

Pollution de l'air et mortalité

« 6 cities study », Etats-Unis, 1975-1991



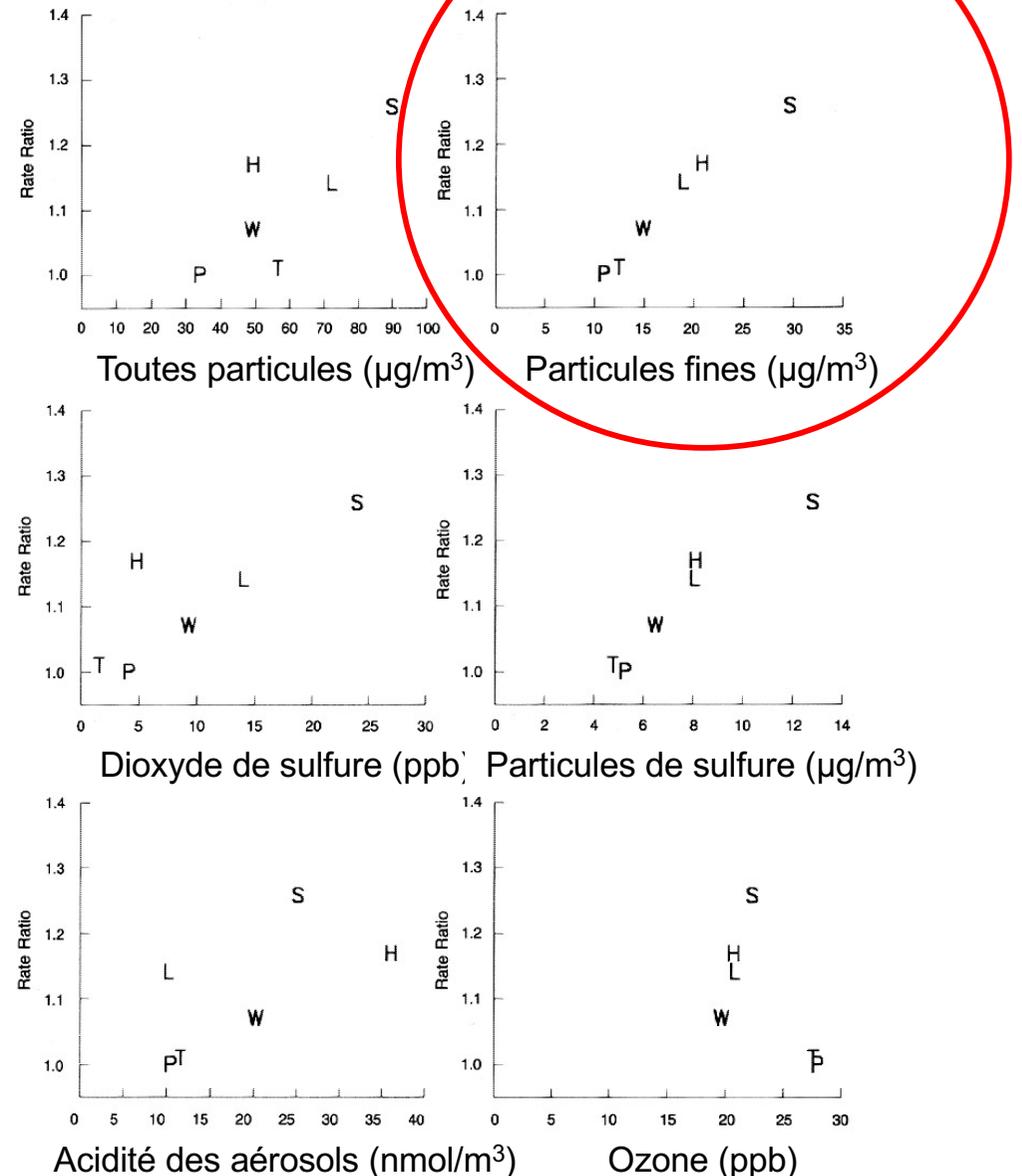
Etude de cohorte:
8111 hommes adultes

6 villes américaines

Excès de mortalité:

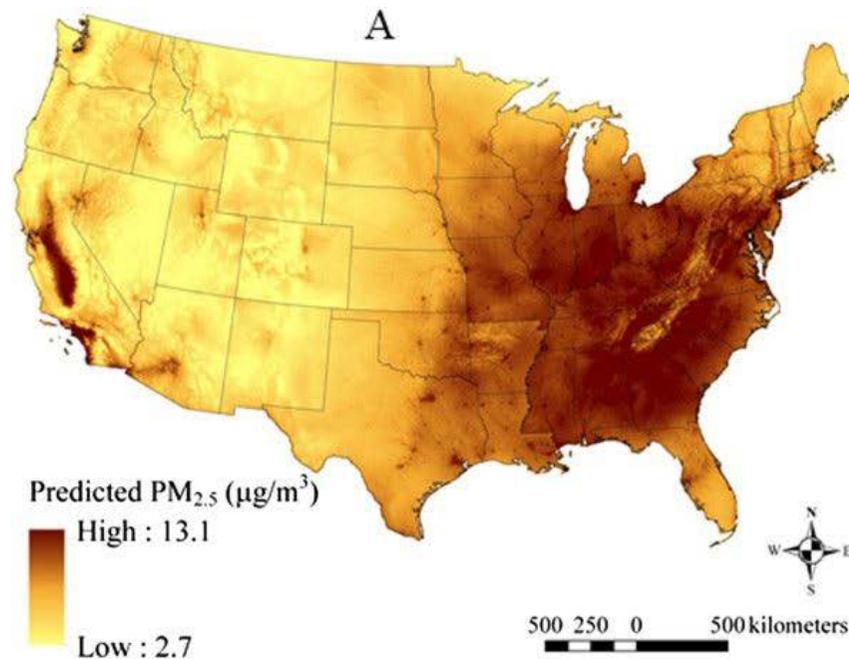
- Cancer du poumon
- Cardio-vasculaire

(Dockerie et coll., NEJM, 1991)

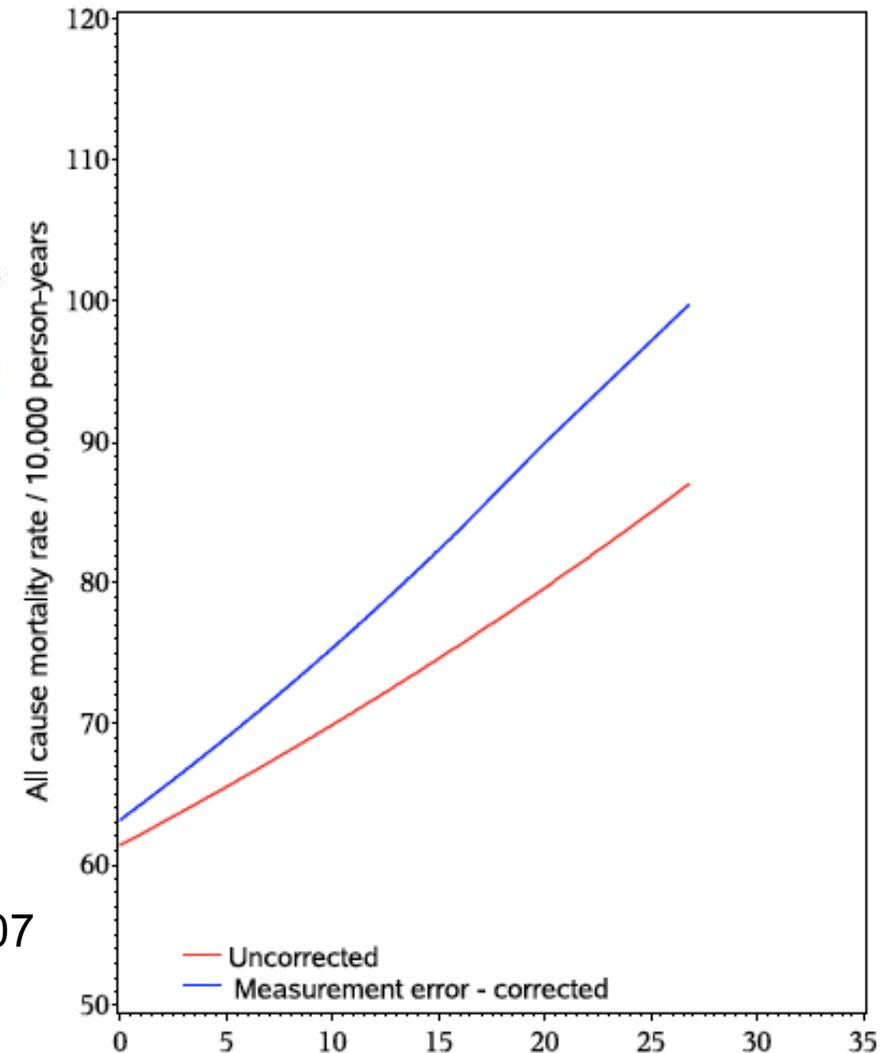


Mortalité toute cause confondue associée à une exposition à des particules fines (PM_{2.5})

Nurses Health Study, 2000-6 (n=108,767)



Concentration PM_{2.5} (µg/m³), 6km², 1999-2007

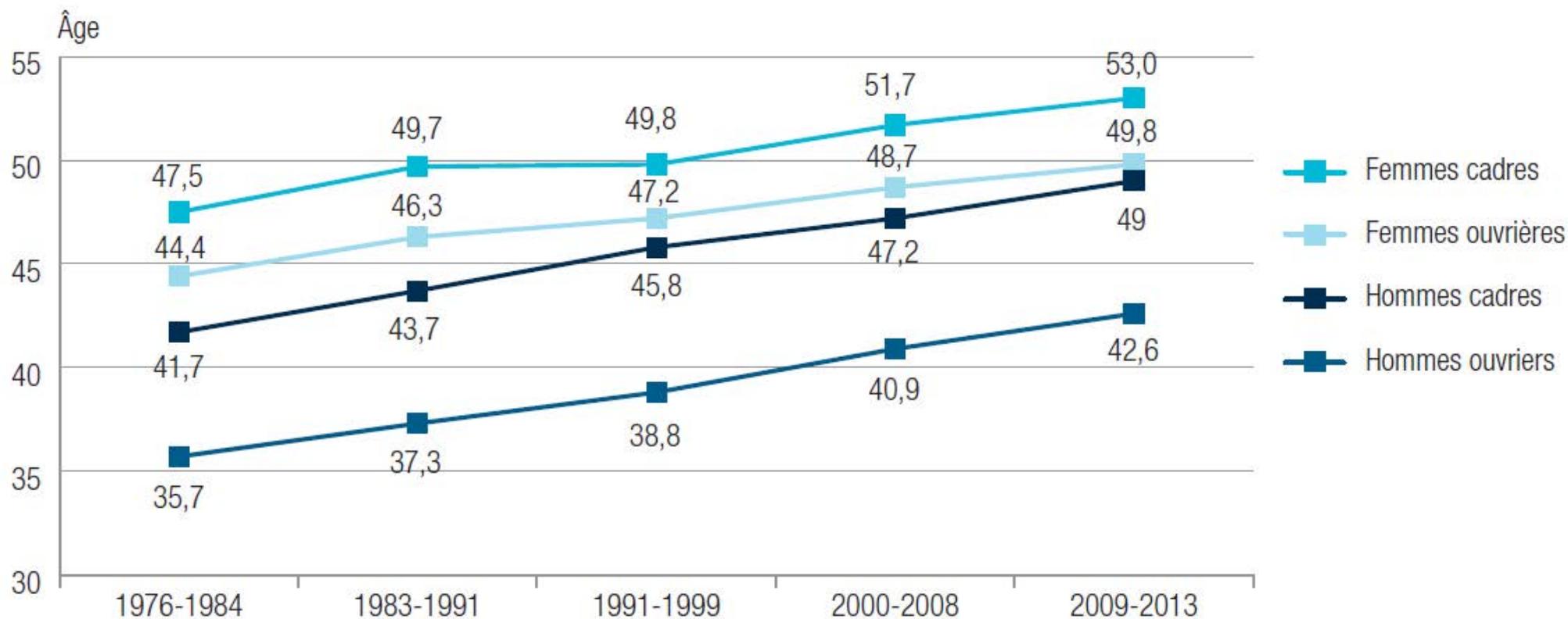


Concentration moyenne sur 12 mois PM_{2.5} (µg/m³)

(Yanosky, Environmental Health, 2014)

(Hart, Environmental Health, 2015)

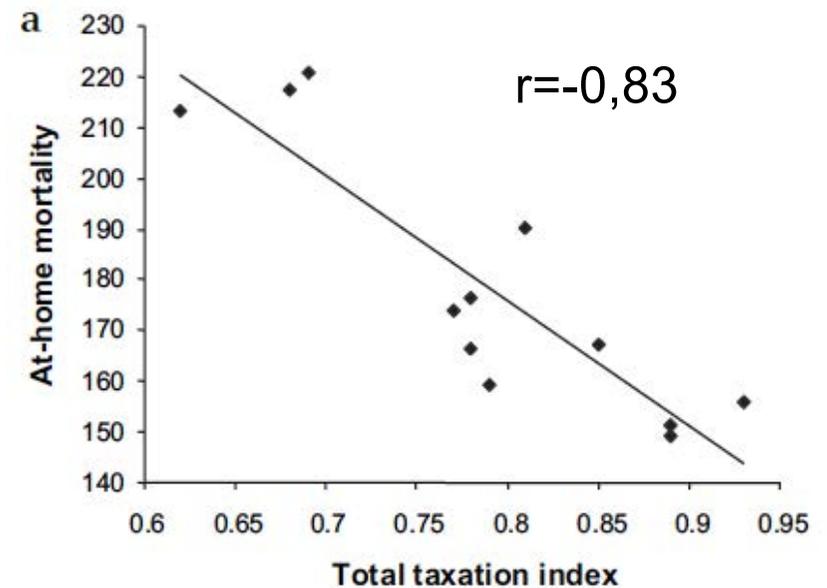
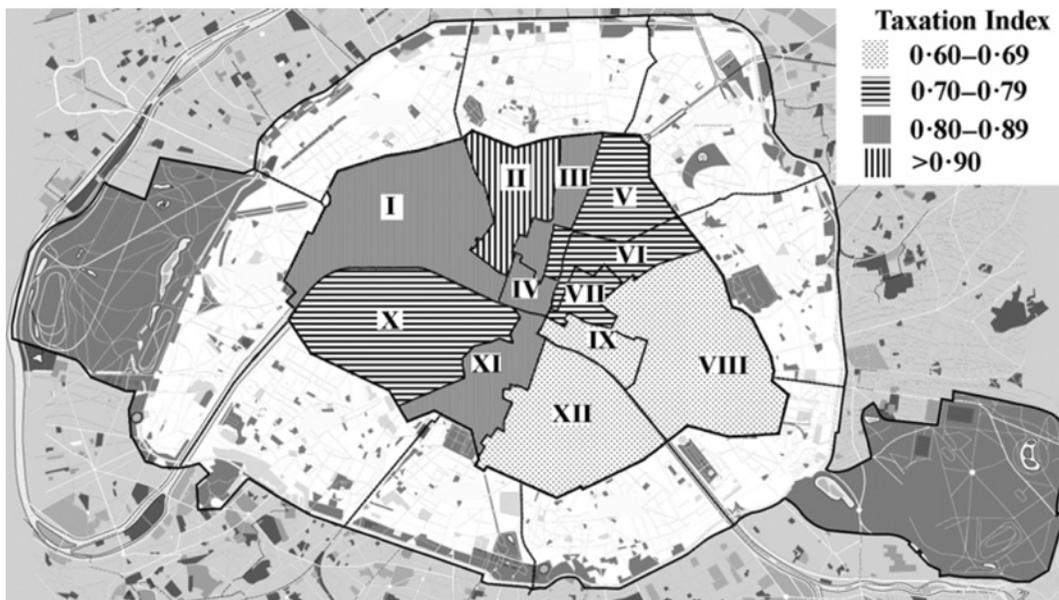
Espérance de vie à 35 ans par sexe pour les cadres et les ouvriers, France métropolitaine, 1976-2013



(Etat de santé de la France, Rapport 2017, Santé Publique France, DREES)

Lien entre niveau de vie et mortalité

Paris, 1820



(Villermé, Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale, 1830)

(Julia, J Epid Community Health, 2011)

Prix Nobel et longévité

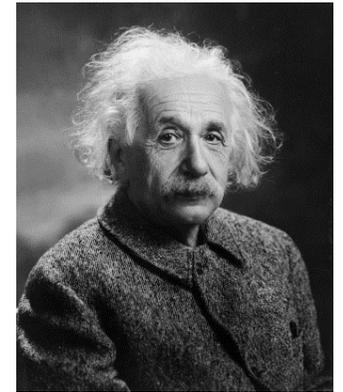
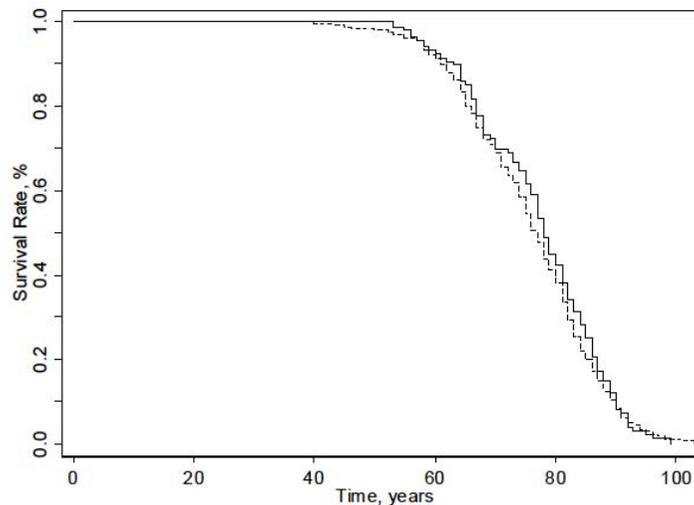


Figure 1: Survival Function for Winners (solid line) and Nominees (dashed line)



Les Prix Nobel vivent
1,4 an de plus que les
nominés du même âge

(Rablen & Oswald,
J Health Econ, 2008)

Remerciements

- Fabrice Carrat
- Basile Chaix
- Dominique Costagliola
- William Dab
- François Dabis
- Jean-Claude Desenclos
- Bruno Falissard
- Antoine Flahault
- Serge Hercberg
- Catherine Hill
- Kévin Jean
- Sylvia Médina
- Laurence Meyer
- Alain Moren
- Judith Muëller
- Yusuke Shimakawa
- Alfred Spira