


Mesures d'impact en santé publique


Fondements méthodologiques Débats internes à l'épidémiologie

Émilie Counil (Emilie.Counil@ehesp.fr)
 Département EPI-BIOSTATS, EHESP
 IRIS, UMR 8156-997
 Giscop93, Université Paris 13
 Vendredi 13 juin 2014



EHESP

Séminaire « Expertise scientifique en santé au travail », Paris Dauphine



Publié le 26 mars 2014 - Mis à jour le 26 mars 2014
 A l'article de la mort

De quoi meurt-on aujourd'hui : les dix premières causes de décès en France comparées à il y a 100 ans

1) Cancers

Les cancers (de toute origine) sont la première cause de mortalité en France, représentant près de 30% de tous les décès (c'est la seconde cause après les infarctus dans la plupart des autres pays d'Europe). Les cancers le plus fréquemment tueurs sont le cancer du poumon (surtout chez l'homme, mais en forte progression chez la femme aussi, puisqu'il rattrape progressivement le cancer du sein en nombre de décès), le cancer du rectum et du côlon et le cancer de la prostate (chez l'homme). **Le cancer du poumon est dans près de 90 % des cas dû au tabagisme (le plus souvent actif, parfois passif).** Les cancers de la sphère ORL (larynx, gorge) sont souvent liés à l'association du tabac et de l'alcool. On pense aujourd'hui que l'obésité pourrait être à l'origine de nombreux cancers également. Les cancers sont de plus en plus fréquents avec l'âge. On sait cependant dépister précocement le cancer du colon, le cancer du col de l'utérus, le cancer du sein et le cancer du poumon en évitant ainsi qu'ils envahissent l'organisme ou se compliquent de métastases ou de décès. Les traitements du cancer sont lourds, souvent pénibles et coûteux, mais les progrès ont parfois été phénoménaux ces dernières années et l'on vient à bout d'un nombre toujours plus grand de cancers. La prévention, trop souvent négligée, permettrait d'éviter que surviennent de très nombreux cancers : **à commencer par l'arrêt de la cigarette (que le fumeur peut avantageusement remplacer par la cigarette électronique pour diminuer considérablement les risques du tabac fumé) et une consommation modérée d'alcool.**

Plan de l'intervention

- Qu'est-ce qu'une mesure d'impact?
 - Quelles hypothèses de calcul?
 - Quels problèmes méthodologiques?
- Cas des cancers « attribuables » au travail
- Quelques données internationales



Risque relatif (RR) de cancer du poumon en fonction de différentes expositions

- Fumeurs: 5,50
- Travailleurs exposés à l'amiante: 1,88
- Personnes exposées au tabagisme passif: 1,27
- Personnes exposées au radon (résidence): 1,14
- **Sur quoi agir en priorité ?**
- **Les RR les plus élevés ?**
- **Mais si les RR les plus élevés ne concernent que très peu de gens ? = peu d'exposés ?**



Source: Bard D (EHESP, 2014)

La question des décideurs

« Vaut-il mieux mettre des moyens sur :

- Un petit nombre de gens à RR très élevé ?
- Un grand nombre de gens à RR peu élevé ? »

L'idée étant que le même nombre de « cas » peut être généré par:

- La combinaison d'une prévalence élevée avec une association « faible »
- La combinaison d'une prévalence « faible » avec une association « forte »

Sources: Bard D (EHESP, 2014) et Rose G (2008)

Rôle des mesures d'impact

- Le risque relatif est utile au chercheur
- Mais insuffisant pour le décideur
- Demande d'un indicateur qui mesure l'influence de l'exposition
- En tenant compte de la taille de la population à risque
- Quels indicateurs ?
 - « **Fraction attribuable** » chez les exposés
 - « **Fraction attribuable** » dans la population

Source: Bard D (EHESP, 2014)

« Fractions attribuables »

- **Proportion** de cas (%) qui auraient été évités en l'absence de l'exposition:
 - Soit parmi les sujets exposés
→ « *fraction étiologique* »
 - Soit dans la population générale
→ « *fraction de risque attribuable* »
- Renvoie parfois à des différences de risque (différences absolues)

Source: Bouyer et al. (2009)

Hypothèses de calcul

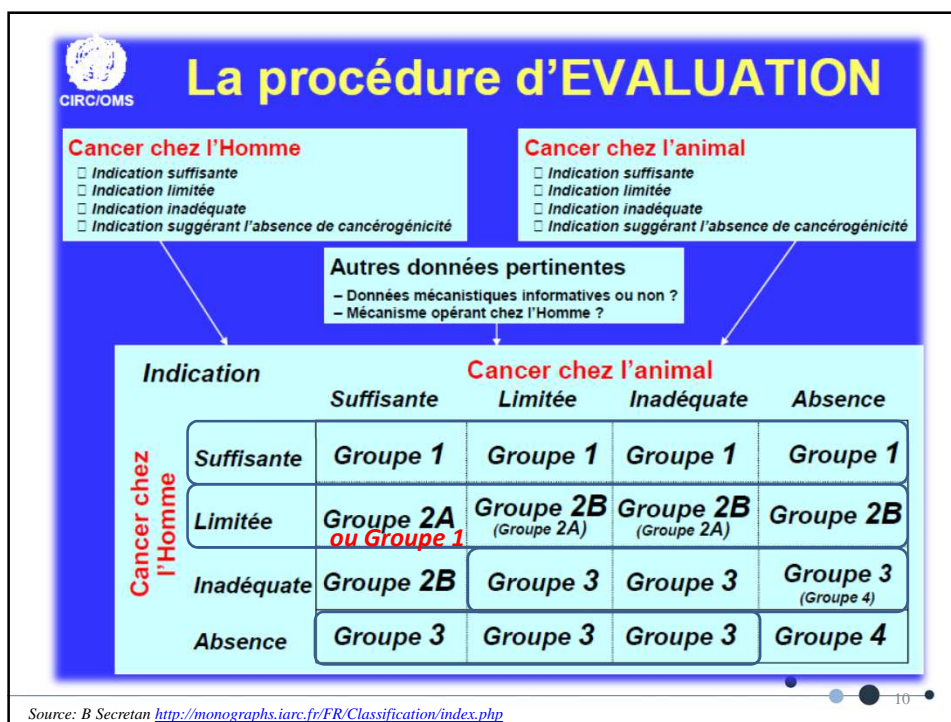
- Dans la population d'étude, il existe des estimations valides:
 - De la **prévalence** de l' « exposition »
 - De l'association entre l' « exposition » et le risque de développer la maladie (**RR**)
- L'association entre l'exposition et la maladie est « causale »

Niveau de preuve dans la classification du CIRC

Classement CIRC	Interprétation	Nombre d'agents classés*
1	Cancérogène avéré chez l'homme	113
2A	Cancérogène probable chez l'homme	66
2B	Cancérogène possible chez l'homme	285
3	Inclassable	505
4	Probablement non cancérogène chez l'homme	1

* Monographies 1 à 109

Source: <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>



Austin Bradford Hill (1965) Arguments en faveur de la causalité

- Force de l'association statistique
 - Relation dose-effet
 - Plausibilité biologique
 - **Constance de l'association** (dans différentes conditions) **et reproductibilité** (entre populations) (*selon l'evidence based medicine : méta-analyses*)
 - (Spécificité de l'effet)
 - (Possibilité de vérification expérimentale)
 - Cohérence
 - Analogie
- + **Aspect temporel** (Luther Terry, 1964, *Surgeon General*)

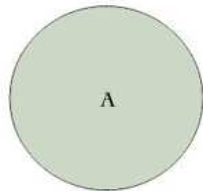
Source: AB Hill (1965)

Place centrale de la « causalité »
dans l'estimation et
l'interprétation des mesures
d'impact

Un mécanisme causal

Une seule « cause nécessaire »

Une seule « cause suffisante »



A est une « cause nécessaire » et « suffisante »

Une « *cause nécessaire* » est une condition sans laquelle l'événement ne se réalisera pas dans le temps considéré

Une « *cause suffisante* » est un ensemble minimal de conditions qui doivent être réunies pour provoquer un événement à un moment donné

Pas d'indication de temporalité (âges et périodes de la vie, ...)

Ni de « dose » (durée, intensité de l'exposition...)

Sources: Rothman KJ & Greenland S (1998) et <http://epiville.ccmml.columbia.edu/glossary.html>

Complexité des déterminismes

Les pattes jaunes chez les volailles: déterminisme génétique ou environnemental?

- Apparaît chez une seule race de volailles (génétique)
- Lorsqu'on lui donne du maïs jaune à manger (environnement)

- Deux conditions nécessaires
- Qui si elles sont réunies, constituent une condition suffisante

Nécessaire



■ Environnement

Suffisante



■ Génétique ■ Environnement

Nécessaire



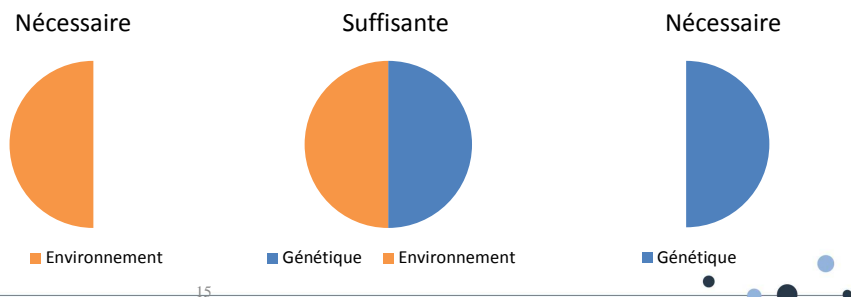
■ Génétique

14

Sources: Rothman KJ & Greenland S (2005)

Complexité des déterminismes

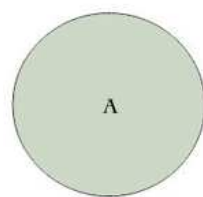
- Une étude ne prenant en compte qu'un des deux facteurs conclura à tort que chaque facteur est en lui-même suffisant
- Alors qu'il s'agit de facteurs nécessaires, mais non suffisants pris isolément
- Seule une étude prenant en compte simultanément ces deux facteurs est à même de mettre en évidence le déterminisme à l'oeuvre et de le quantifier correctement



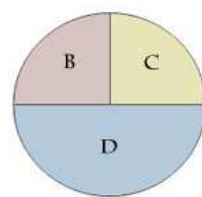
Deux mécanismes causaux

Aucune « cause nécessaire »

Deux « causes suffisantes »



A est une
« cause
suffisante »



La combinaison
de B + C + D est
une « cause
suffisante »

B, C et D ne sont ni des
« causes nécessaires » ni
des
« causes suffisantes ».
Elles sont les
composantes d'une
« cause suffisante »
(mécanisme causal)

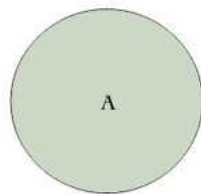
Pas d'indication de temporalité (séquence, durée, âges et périodes de la vie, ...)
Ni de « doses »...

Sources: Rothman KJ & Greenland S (1998) and <http://epiville.ccnml.columbia.edu/glossary.html>

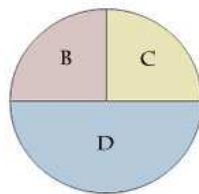
Trois mécanismes causaux

Aucune « cause nécessaire »

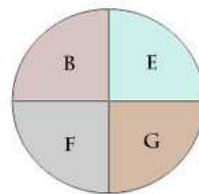
Trois « causes suffisantes »



A est une
« cause
suffisante »



La combinaison
de B + C + D est
une « cause
suffisante »



De même pour
B+E+F+G

Pas d'indication de temporalité (séquence, durée, âges et périodes de la vie, ...)
Ni de « doses »...

Sources: Rothman KJ & Greenland S (1998) and <http://epiville.ccnmtl.columbia.edu/glossary.html>

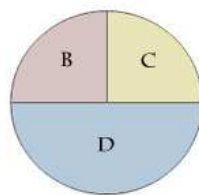
Deux mécanismes causaux

Deux « causes suffisantes »

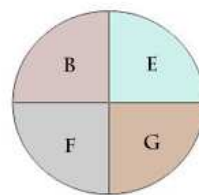
Une « cause nécessaire »

C, D, E, F, G
ne sont ni des
« causes nécessaires »
ni des
« causes suffisantes ».

Elles sont des
composantes de
« causes suffisantes »
(mécanismes causaux)



B est une « cause
nécessaire » mais
pas « suffisante »

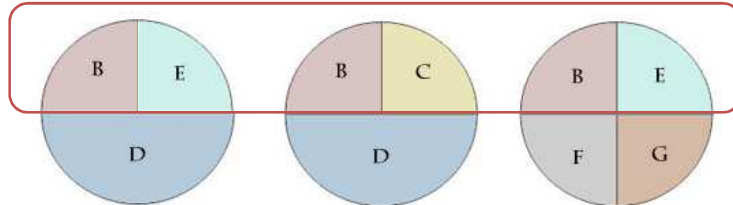


Pas d'indication de temporalité (séquence, durée, âges et périodes de la vie, ...)
Ni de « doses »...

Sources: Rothman KJ & Greenland S (1998) and <http://epiville.ccnmtl.columbia.edu/glossary.html>

Trois mécanismes causaux

Une « cause nécessaire »
Trois « causes suffisantes »



B est une
« cause
nécessaire »

La combinaison
de B + C + D est
une « cause
suffisante »

De même pour
B+E+F+G

Pas d'indication de temporalité (séquence, durée, âges et périodes de la vie, ...)
Ni de « doses »...

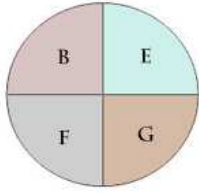
Sources: Rothman KJ & Greenland S (1998) and <http://epiville.ccmntl.columbia.edu/glossary.html>

Quelques problèmes
méthodologiques dans
l'estimation et l'interprétation
des mesures d'impact

Les fractions attribuables ne s'additionnent pas à 100!

Exemple : Cancer du poumon

- La consommation tabagique et l'exposition à l'amiante sont parmi les facteurs de risque connus de survenue de ces cancers
- Sous l'hypothèse d'associations causales: quelles parts sont attribuables à ces FR?



		Amiante	
		Non	Oui
Tabac	Non	11	58
	Oui	123	602

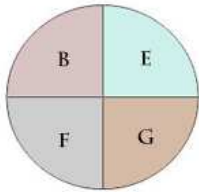
Taux de mortalité
(cas / 100 000 personnes-années)

● ● ● ● ●

Les fractions attribuables ne s'additionnent pas à 100!

Exemple : Cancer du poumon

- FA au **tabac** chez les sujets qui fument et sont exposés à l'amiante: **90%**
- FA à l'**amiante** chez les sujets qui fument et sont exposés à l'amiante: **80%**
- Les deux facteurs **interagissent** au sein d'un mécanisme causal commun



		Amiante	
		Non	Oui
Tabac	Non	11	58
	Oui	123	602

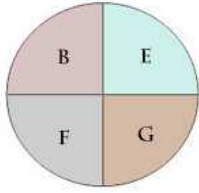
Taux de mortalité
(cas / 100 000 personnes-années)

● ● ● ● ●

Les fractions attribuables ne s'additionnent pas à 100!

Exemple : Cancer du poumon

CONSEQUENCE:
La distribution des autres composantes d'une « cause suffisante » et ses évolutions peuvent radicalement modifier la force de l'effet d'un facteur dans une population, à mécanisme causal égal du point de vue biologique



		Amiante	
		Non	Oui
Tabac	Non	11	58
	Oui	123	602

Taux de mortalité
(cas / 100 000 personnes-années)

23

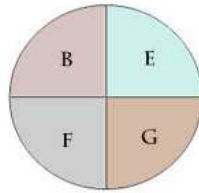
Période d'induction (Temps de latence)

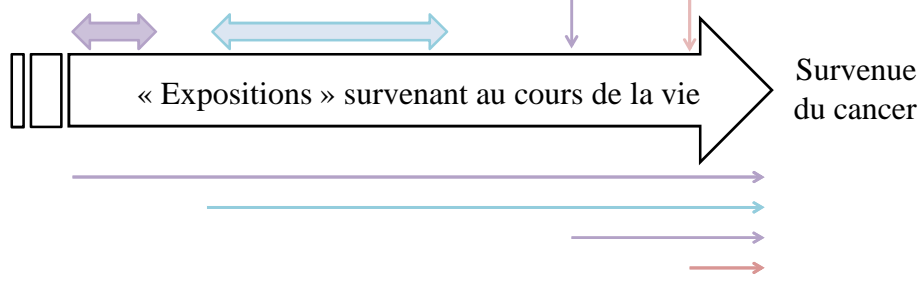
Initiateurs

B **E**

Promoteurs

F **G**



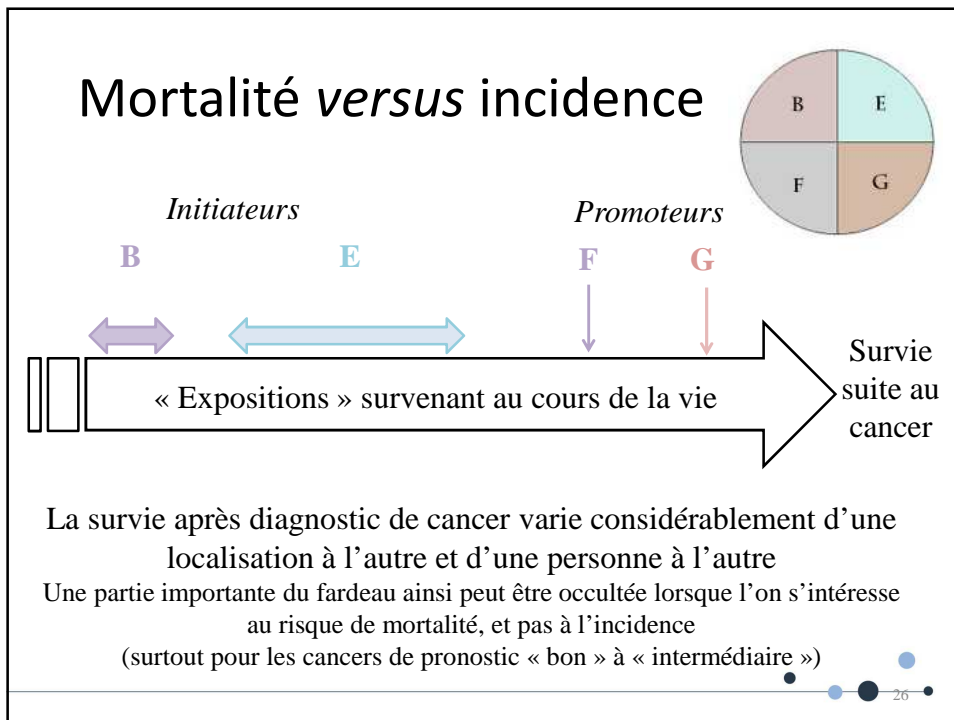
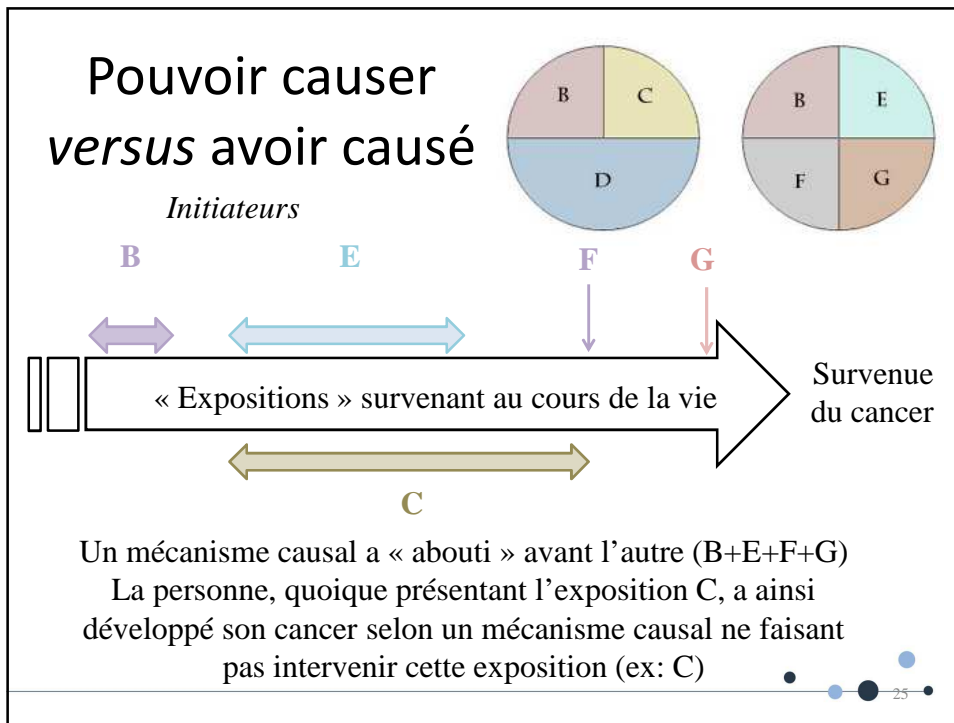


« Expositions » survenant au cours de la vie

Survenue du cancer

Quel délai choisir entre les données de prévalence de l'exposition et les données de risque relatif de cancer?

24



Causes « compétitives » de mortalité

Décès des suites d'une autre « cause médicale »

Faible contribution des « facteurs » B, E, F, G à l'incidence du cancer si nombreux décès précoces liés à d'autres causes médicales

Un facteur prévalent ne peut peser sur le fardeau de maladie d'une population que pour autant que cette dernière vive suffisamment longtemps pour que le(s) mécanisme(s) causal(aux) opère(nt)

Qui dénombre-t-on? Et quand?

Ensemble des cas de cancer
(dont cas exposés dont l'exposition n'a pas contribué à la survenue du cancer)

Cas « étiologiques »
(cas qui n'auraient pas du tout développé le cancer, ou pas à ce moment-là, en l'absence de l'exposition)

Cas « en excès »
(cas qui n'auraient pas du tout développé le cancer en l'absence de l'exposition)

Sources: Greenland S & Robins JM (1988)

Qui dénombre-t-on? Et quand?

- Une « cause » ne se limite pas à une combinaison de facteurs/conditions/événements sans lesquelles l'événement de santé ne serait pas survenu → cf. les **cas « en excès »**
- Une « cause » inclut aussi une combinaison de facteurs/conditions/événements conduisant à une survenue plus précoce de l'événement → ensemble des **cas « étiologiques »**
- Nécessité de préciser la **période d'observation**

Sources: Rothman KJ & Greenland S (1998) and <http://epiville.ccumtl.columbia.edu/glossary.html>

Équité vs efficacité

À ce stade, pas de prise en compte:

- De la division sociale des expositions (qui supporte le fardeau de l'exposition)?
- De la division sociale du risque de cancer (qui supporte le fardeau de la maladie)?
- De la faisabilité et des implications éthiques de différentes politiques et mesures de prévention des « expositions » (mesures législatives, réglementation, campagnes de « promotion » de la santé...)

Des questions qui se posent inévitablement dans la pratique



Quels cancérogènes retenir?

TABLE 16.—Established occupational causes of cancer

Agent	Site of cancer	Occupation ^a
Aromatic amines (4-aminodiphenyl, benzidine, 2-naph- thylamine)	Bladder	Dye manufacturers, rubber workers, coal gas manufacturers
Arsenic ^b	Skin, lung	Copper and cobalt smelters, arsenical pesticide manufac- turers, some gold miners
Asbestos	Lung, pleura, peri- toneum (also prob- ably ^c stomach, large bowel, esoph- agus)	Asbestos miners, asbestos textile manufacturers, asbestos insulation workers, certain shipyard workers
Benzene	Marrow, especially erythroleukemia	Workers with glues and varnishes
Bischloromethyl ether	Lung	Makers of ion-exchange resins
Cadmium ^b	Prostate	Cadmium workers
Chromium ^b	Lung	Manufacturers of chromates from chrome ore, pigment manufacturers
Ionizing radiations	Lung	Uranium and some other miners
Ionizing radiations	Bone	Luminizers
Ionizing radiations	Marrow, all sites	Radiologists, radiographers
Isopropyl oil	Nasal sinuses	Isopropyl alcohol manufacturers
Mustard gas	Larynx, lung	Poison gas manufacturers
Nickel ^b	Nasal sinuses, lung	Nickel refiners
Polycyclic hydrocar- bons in soot, tar, oil	Skin, scrotum, lung	Coal gas manufacturers, roofers, asphalters, aluminum refiners, many groups selectively exposed to certain tars and oils
UV light	Skin	Farmers, seamen
Vinyl chloride	Liver (angiosarcoma)	PVC manufacturers
— ^d	Nasal sinuses	Hardwood furniture manufacturers
— ^d	Nasal sinuses	Leather workers

^a Typical occupations in which exposure to the listed agents has been proved to confer a hazard of cancer of one or more of these sites. (Some of these broad occupational categories also include, of course, many people who have never worked with the listed agents.)

^b Certain compounds or oxidation states only.

^c Studies of American asbestos workers have reported a significant excess of deaths certified as being due to cancers of the digestive tract, but various studies elsewhere have not. Although probably real (rather than representing miscertified mesotheliomas or respiratory tract cancers), there is not yet general agreement on this point [Acheson (1980)].

^d Causative agent not known.



Source: Doll & Peto 1981

Quels cancers retenir?

TABLE 17.—Cancers that are not known to be produced by occupational hazards^a

Type of cancer	No. of deaths recorded in 1978 (United States)	
	Male	Female
Lip	130	28
Tongue	1,338	583
Pharynx	2,754	985
Small intestine	352	361
Gallbladder and bile ducts	1,612	2,877
Melanoma ^b	2,476	1,758
Breast	280	34,329
Cervix uteri	—	5,099
Other uterine cancers	—	5,773
Ovary	—	10,803
Other female genital organs ^c	—	1,095
Male genital organs other than prostate	806	—
Eye	164	158
Thyroid	351	672
Myeloma	3,123	2,978
Sub-total, above sites	13,386	67,499

^a Excluding UV light and ionizing radiations (see text).
^b Assumed to be 70% of all deaths due to skin cancer. Occupations involving regular outdoor work are associated with lower melanoma risks [Lee and Strickland (1980)].
^c Malignant, benign, or unspecified.

« Pas d'origine professionnelle connue » (0% de cas attribuables)

TABLE 18.—Cancers that possibly may be produced by occupational hazards

Type of cancer	No. of deaths recorded in 1978 (United States)	
	Male	Female
Mouth	1,599	924
Esophagus	5,552	2,030
Stomach	8,529	5,923
Colon and rectum	25,696	27,573
Pancreas	11,010	9,767
Connective tissue	815	843
Kidney ^a	4,809	2,916
Brain ^b	6,737	5,996
Hodgkin's disease	1,249	916
Non-Hodgkin's lymphoma ^c	7,088	6,324
Sub-total, above sites	73,084	63,212
Postulated due to occupational hazards	731	316

^a Includes ureter and urethra.
^b Benign, unspecified, or malignant tumors of brain or other nerves.
^c Excluding myeloma.

« Preuves faibles d'une origine professionnelle » (0,5% chez les femmes, 1,0% chez les hommes)

Source: Doll & Peto 1981

Quels cancers retenir?

TABLE 19.—Cancers that definitely can be produced by occupational hazards

Type of cancer	No. of deaths recorded in 1978		Cancer deaths ascribed to occupational hazards in 1978 (United States)			
	Male	Female	Male		Female	
			No. ascribed	% ascribed	No. ascribed	% ascribed
Mesentery and peritoneum ^a	652	697	98	15	35	5
Liver ^b and intrahepatic bile ducts	1,812	984	72	4	10	1
Larynx	2,909	550	58	2	6	1
Lung ^{bc}	71,006	24,080	10,651	15	1,204	5
Pleura, nasal sinuses, and remaining respiratory sites	857	496	214	25	25	5
Bone ^d	997	740	40	4	7	1
Skin other than melanoma	1,061	753	106	10	15	2
Prostate	21,674	—	217	1	—	—
Bladder	6,771	3,078	677	10	154	5
Leukemia	8,683	6,708	868	10	335	5
Other and unspecified ^e cancers	15,445	14,821	1,045	6.8	185	1.2
Sub-total, above sites	131,867	52,907	14,046	—	1,976	—

^a Includes peritoneal mesotheliomas, but also cancer of "unspecified digestive sites."
^b Includes many misdiagnosed secondary cancers from other sites.
^c Assumed to include some miscertified cases of pleural mesothelioma.
^d Chiefly unspecified, so the percentages have been chosen to match the percentages (♂, 13,732/202,892; ♀, 2,107/168,797) in the aggregate of all specified sites in tables 17-19 that we have attributed to occupational factors. (Includes all remaining tumors of malignant, benign, or unspecified histology.)
^e Our estimate of the total effects of occupational factors is the sum of the subtotals in tables 17-19; i.e., 14,777/218,337 ♂ and 2,292/183,618 ♀.

« Origine professionnelle établie »
 (10,6% chez les hommes et 3,7% chez les femmes)

Source: Doll & Peto 1981

À quel effectif rapporter le nombre de cas « attribuables »?

TABLE 20.—Proportions of cancer deaths attributed to various different factors

Text section No.	Factor or class of factors	Percent of all cancer deaths	
		Best estimate	Range of acceptable estimates
5.1	Tobacco	30	25-40
5.2	Alcohol	3	2-4
5.3	Diet	35	10-70
5.4	Food additives	<1	-5 ^a -2
5.5	Reproductive ^b and sexual behaviour	7	1-13
5.6	Occupation	4	2-8
5.7	Pollution	2	<1-5
5.8	Industrial products	<1	<1-2
5.9	Medicines and medical procedures	1	0.5-3
5.10	Geophysical factors ^c	3	2-4
5.11	Infection	10 ?	1-?
5.12	Unknown	?	?

^a Allowing for a possibly protective effect of antioxidants and other preservatives.

^b See section 5.5 for intended meaning.

^c Only about 1%, not 3%, could reasonably be described as "avoidable" (see text). Geophysical factors also cause a much greater proportion of non-fatal cancers (up to 30% of all cancers, depending on ethnic mix and latitude) because of the importance of UV light in causing the relatively non-fatal basal cell and squamous cell carcinomas of sunlight-exposed skin.

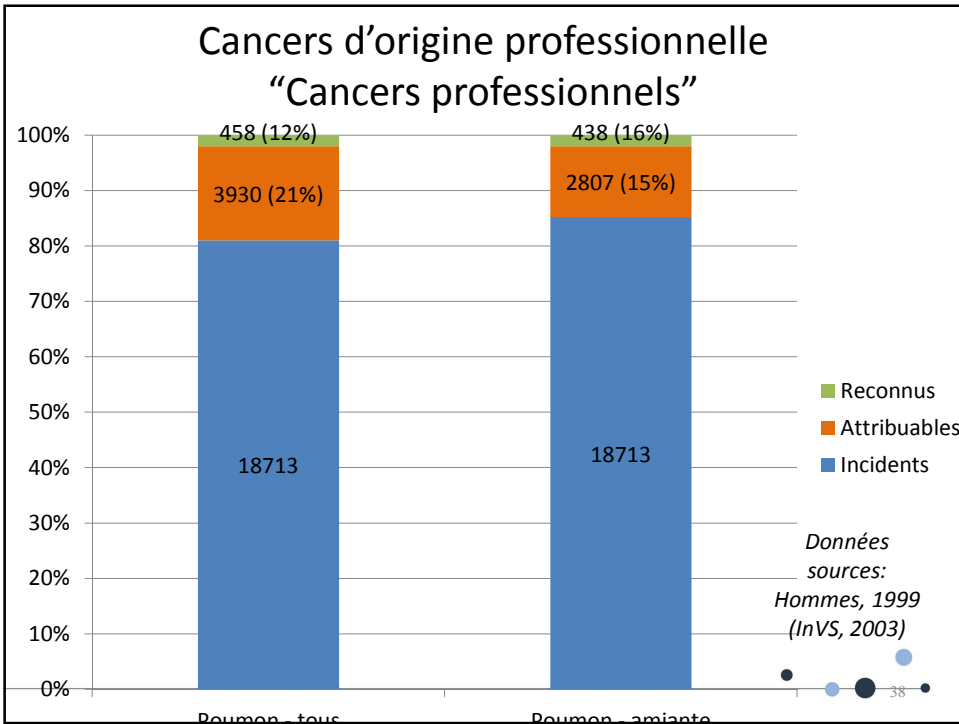


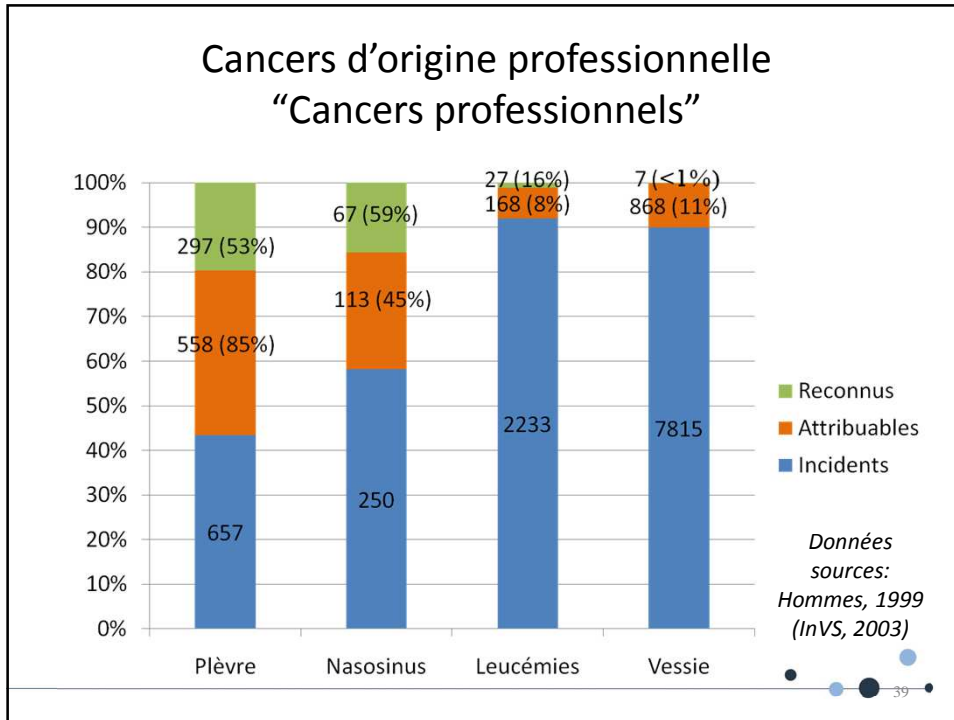
Et bien sûr

- Quelles estimations d'exposition?
 - Période « historique » (cf. période d'induction)?
 - Concordance des définitions de l'exposition entre enquêtes de prévalence et enquêtes ayant servi à l'estimation du RR?
 - Pas d'estimation des co-expositions avec autres composantes causales
- Quelles mesures d'association retenir?
 - Méta-RR versus RR spécifiques à la zone géographique, période...?
 - RR pour quelle(s) catégories d'exposition
 - RR prenant en compte les interactions?
 - Incidence vs mortalité?
- Quelle formule de calcul?



Pour conclure





Merci de votre attention