

Fondements et limites de l'épidémiologie

18 juin 2009 / SFRP Angers

Présenté par Alain BIAU / IRSN

■ 8h15 - 8h30

Introduction par Alain BIAU (IRSN - Direction Scientifique)

■ 8h30 - 9h00

Exposé de Klervi LEURAUD (IRSN - Direction de la Radioprotection de l'Homme)

■ 9h00 - 9h15

Questions - Réponses

- **Klervi LEURAUD** va exposer de façon scientifique ce qu'est l'épidémiologie, ce que l'on peut en attendre et la rigueur qu'elle nécessite pour obtenir des résultats significatifs

- Pour ma part au cours d'une longue carrière en radioprotection j'ai été concerné par l'épidémiologie à deux titres :
 - bases de données dosimétriques (études sur les travailleurs du nucléaire CIRC et INSERM)
 - sollicitations de la société civile, particuliers, associations ou Commissions Locales d'Information (CLI) pour commenter des études épidémiologiques réalisées ou pour en réclamer de nouvelles

- Fondements et limites de l'épidémiologie - 3

IRSN

- Pour les études épidémiologiques dans le domaine des effets des rayonnements ionisants les données dosimétriques sont fondamentales mais elles présentent de nombreuses incertitudes qu'il faut bien analyser

- Pour les relations avec les CLI, les associations et la société civile en général, il faut prendre en compte les effets de mode, la défiance vis-à-vis des organismes officiels et des considérations philosophiques ou politiques

- Fondements et limites de l'épidémiologie - 4

IRSN

Travailleurs professionnellement exposés

- Les données dosimétriques sont en général incomplètes car la notion de base de données est relativement récente et le suivi dosimétrique des travailleurs professionnellement exposés n'a pas toujours été très rigoureux au sein des établissements notamment dans le domaine médical
- Lorsque les données existent il faut tenir compte des incertitudes liées à la mesure mais aussi à la représentativité de la dose mesurée par rapport à la dose réellement reçue (exposition globale ou partielle, position de l'individu par rapport à la source, débit de dose non connu, etc...)
- Malgré toutes ces incertitudes, il faut se féliciter d'avoir des données dosimétriques imposées par la réglementation du travail, ce qui n'est pas le cas de toutes les nuisances

Public

- Les données dosimétriques ne reposent pas sur des mesures individuelles mais sur des calculs (exposition liée aux rejets d'une INB, au Radon, aux examens médicaux, etc...)

Sur l'aspect sociétal des études épidémiologiques, quelques réflexions:

- on attend beaucoup (trop?) des études épidémiologiques et on a tendance à en réclamer dès qu'un excès de pathologies est suspecté, par exemple des leucémies chez des enfants (La Hague, centrales nucléaires allemandes)
- une idée reçue, largement répandue par les medias, est qu'une étude fiable est une étude « indépendante » et le doute est systématiquement opposé aux études réalisées par des organismes officiels (InVS, INSERM, IRSN...)
- qu'est ce que l'indépendance, de qui?, de quoi?
- pourquoi un chercheur d'un organisme officiel serait a priori suspect d'être sous influence de lobbies quels qu'ils soient
- l'indépendance d'esprit des chercheurs doit-elle être systématiquement mise en doute?
- la meilleure garantie est l'excellence scientifique, c'est ce que va montrer et démontrer Klervi LEURAUD dans l'exposé qui va suivre

Fondements et limites de l'épidémiologie

18 Juin 2009 / Congrès National de Radioprotection, SFRP 2009, Angers
Klervi LEURAUD / IRSN, Laboratoire d'Epidémiologie

Préambule...

■ Objectifs de ce tutorial

- apporter les bases d'une analyse critique des résultats tirés des études épidémiologiques menées dans le domaine des rayonnements ionisants (RI)

■ Ce qui sera abordé

- les notions de base : définitions, indicateurs, protocoles, biais
- l'épidémiologie dans le contexte des RI

■ Ce qui ne sera pas abordé

- les résultats des grandes études épidémiologiques réalisées à ce jour

Plan

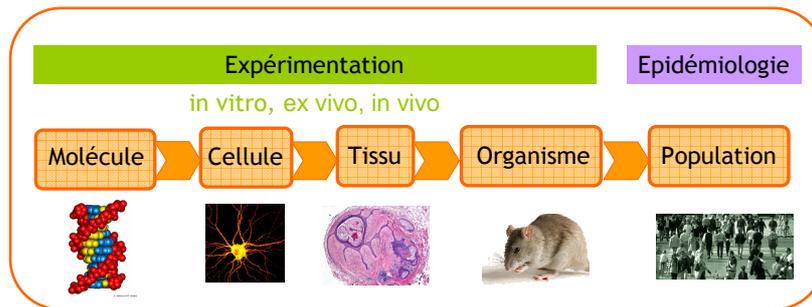
- I. Contexte de l'épidémiologie des effets stochastiques des RI
- II. Notions de base
- III. Les études descriptives
- IV. Etudes analytiques
- V. Limites des études épidémiologiques
- VI. Des fortes doses aux faibles doses
- VII. Conclusion

Contexte de l'épidémiologie des effets stochastiques des RI

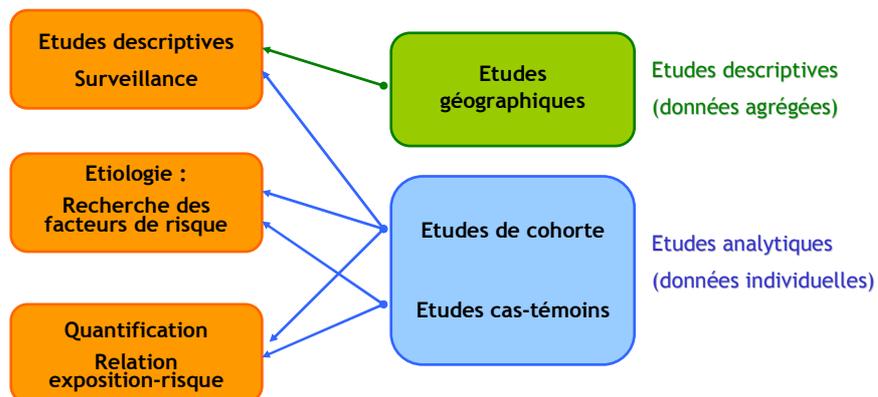
Epidémiologie : définition

➔ Etude de la fréquence et de la répartition des maladies dans le temps et dans l'espace au sein des populations humaines, ainsi que des facteurs qui les déterminent

- Science d'observation : pas de contrôle comme en expérimentation
- Considère l'homme dans son environnement



Epidémiologie : objectifs



Effets sanitaires des RI

Effets Déterministes

- gravité en fonction de la dose
- fortes doses (> 1 Gy)
- effets précoces, spécifiques
- modèle avec seuil

Médecine
d'urgence**Effets Stochastiques**

- fréquence en fonction de la dose
- faibles et moyennes doses
- effets tardifs, non spécifiques
- modèle sans seuil

Épidémiologie

Epidémiologie des RI : Objectifs

Quels effets sont induits par les rayonnements ionisants ?

Quelle est la séquence temporelle entre l'exposition et l'effet ?

Quelle est la relation entre la dose et l'effet ?

Quels sont les facteurs modifiants cette relation ?



- Support à la radioprotection et aux décisions en politique de la Santé Publique

Populations faisant l'objet d'études épidémiologiques

- **Survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki**
- **Irradiations médicales**
 - Diagnostiques : radioscopies, enfants prématurés, femmes enceintes
 - Thérapeutiques : cancers, cardiologie interventionnelle
- **Expositions professionnelles**
 - Médicales : cardiologues interventionnels
 - Industrie nucléaire : recherche, filière électronucléaire, cycle du combustible nucléaire
 - Mines : uranium, étain, fer, fluorine
 - Autres : personnel navigant...
- **Environnement**
 - Naturel : radon, zones à forte irradiation naturelle
 - Sites nucléaires
 - Retombées d'essais atmosphériques
 - Accident de Tchernobyl

Effets observés

- **Quels effets ?**
 - **Pathologies cancéreuses** : Leucémies, cancer du poumon, cancer de la thyroïde, cancer du sein, myélome multiple, cancer du foie, cancer de l'estomac, ostéosarcome, cancer génito-urinaires, cancer de l'œsophage, cancer du colon, cancer de la peau, cancer du cerveau
 - **Pathologies non cancéreuses** : Pathologies cardio-vasculaires, retards mentaux et malformations congénitales associés à des expositions *in utero*

Notions de base

Indicateurs de la pathologie

■ Morbidité

- Très complémentaires à la mortalité dans le cas des cancers non létaux
- Les informations peuvent être obtenues à partir d'un registre des cancers
 - Possibilité d'avoir des informations détaillées (localisation précise, histologie, date de diagnostique...)
 - Les registres nationaux n'existent pas dans tous les pays : en France, une dizaine de registres 'locaux'
 - Pas de registres pour les maladies non-cancers
 - Influence des méthodes de détection des cancers d'un registre à l'autre

■ Mortalité

- Information généralement obtenues à partir d'un registre national des décès et causes de décès
- En France
 - Statut vital : mairie de naissance, RNIPP
 - Cause de décès : Fichier National des Causes de Décès (CépiDC) depuis 1968
- Données dépendantes de la qualité des certificats de décès
- Pas d'information détaillée (histologie...)

Mesures de la fréquence d'une pathologie

■ Indicateurs en morbidité

■ Incidence

$$\frac{\text{nombre de cas apparus sur une période de temps}}{\text{effectif exposé au début de cette période}}$$

■ Prévalence

$$\frac{\text{nombre de cas dans une population à un instant } t}{\text{taille de la population}}$$

■ Indicateurs en mortalité

■ Taux de mortalité

$$\frac{\text{nombre de décès (âge et sexe donnés) sur une période de temps}}{\text{nombre de personnes vivantes (même âge, même sexe) au milieu de la période}}$$

■ Généralement exprimés pour 100 000 habitants

Mesures du risque

■ Rapport standardisé d'incidence (SIR) ou de mortalité (SMR)

■ Groupe de référence externe à la population d'étude

$$SMR = \frac{\text{nombre de cas observés dans la population d'étude}}{\text{nombre de cas attendus calculé avec les taux de la population de référence}}$$

- SMR > 1 : excès de mortalité
- SMR < 1 : déficit de mortalité

■ Risque Relatif

■ Groupe de référence interne à la population d'étude

$$RR = \frac{\text{taux de la maladie observé dans le groupe étudié}}{\text{taux de la maladie observé dans le groupe de référence}}$$

■ Odds-Ratio

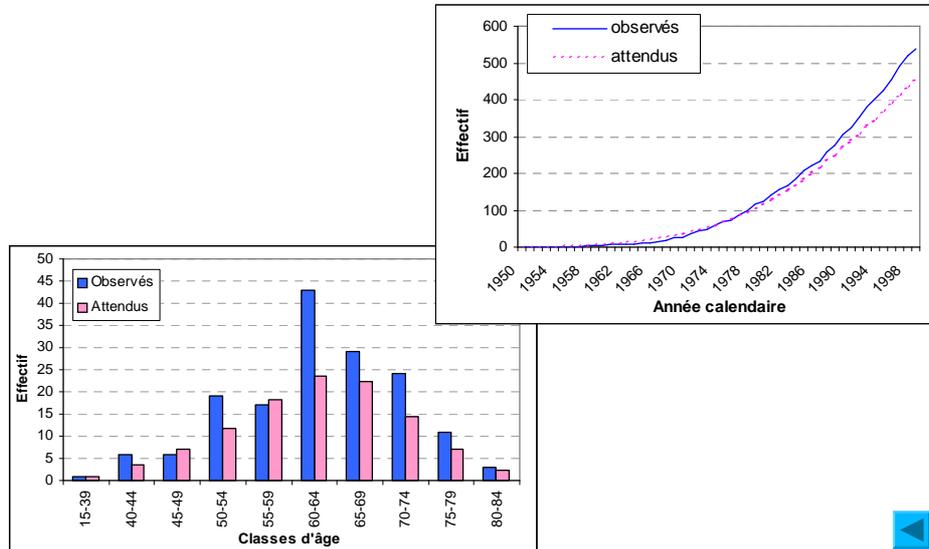
■ Excès de Risque Relatif : ERR

- ERR = 1 - RR ou RR = 1 + ERR
- ERR = 0 : absence de risque
- ERR = 0,2 : augmentation du risque de 20 %



Coefficient de risque : ERR
par unité d'exposition

Mortalité par cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs d'uranium



- Fondements et limites de l'épidémiologie - 21

Incertitude autour des mesures de risque

- Il existe toujours une certaine incertitude associée à l'estimation d'une grandeur statistique (moyenne, mesure de risque...)
- Cette incertitude est reflétée par l'intervalle de confiance qui est l'intervalle de valeurs contenant la valeur théorique avec une probabilité $1-\alpha$ (α est en général de 5 %)
- En pratique, on dit qu'un RR est « significatif » si l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1
 - Un ERR sera dit significatif si l'IC ne comprend pas la valeur 0
- Pour un même RR, l'IC (souvent choisi à 95%) dépend de l'effectif

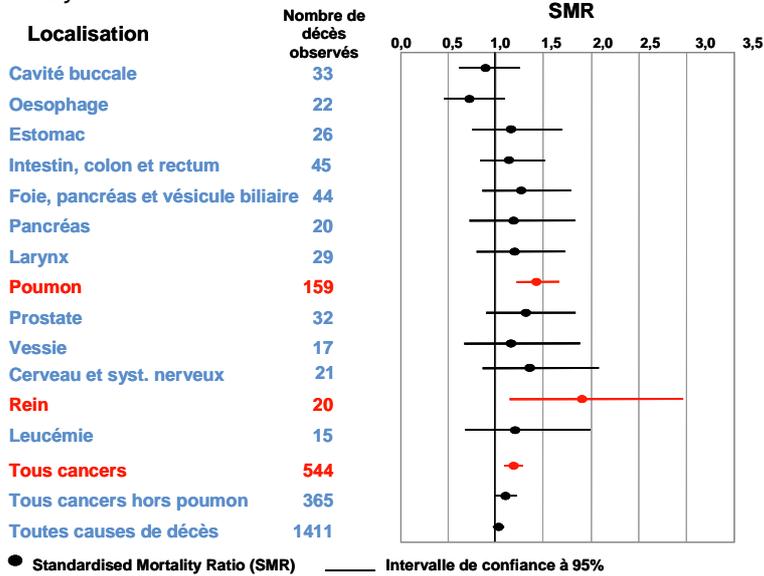
$$O=10, A=5 \quad \Rightarrow \quad RR=2 \quad IC_{95\%} = [0,95 - 3,68]$$

$$O=1000, A=500 \quad \Rightarrow \quad RR=2 \quad IC_{95\%} = [1,88 - 2,13]$$

- Fondements et limites de l'épidémiologie - 22

Exemple

Analyse de la mortalité au sein de la cohorte des mineurs d'uranium en France



- Fondements et limites de l'épidémiologie - 23

IRSN

Quantification de la relation dose-effet

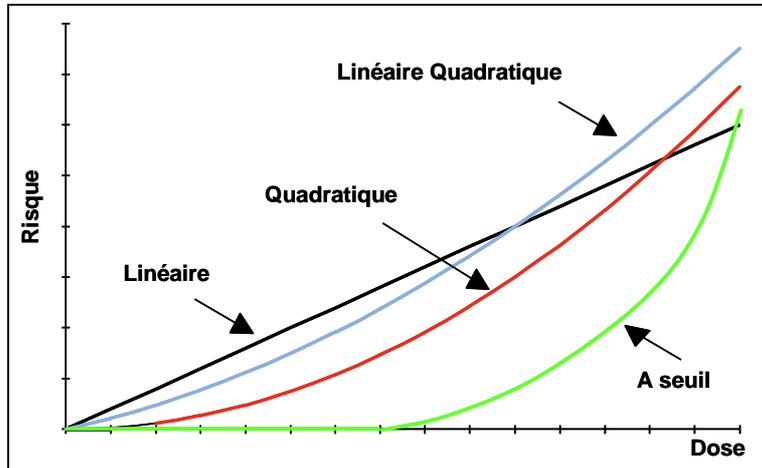
- Ajustement d'un modèle statistique à partir des données pour décrire la tendance du risque associée à l'exposition en tenant compte des variables pertinentes
- Forme de la relation exposition-risque 
 - linéaire / linéaire-quadratique / avec seuil
 - important lorsqu'il s'agit d'extrapoler les résultats aux faibles doses
- Méthode d'estimation des paramètres du modèles
 - Poisson / Cox / régression logistique
 - Approches non paramétriques (heuristique, TSCE)
- Impact des facteurs modifiants 
 - âge à l'exposition / délai depuis l'exposition / débit d'exposition
 - important lorsqu'il s'agit de transposer les résultats d'une population à l'autre



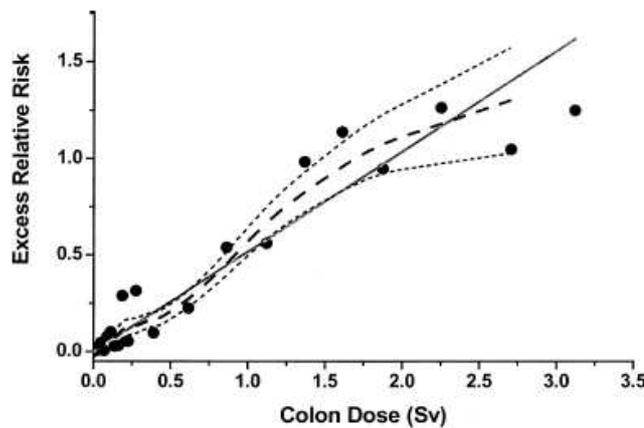
- Fondements et limites de l'épidémiologie - 24

IRSN

Modélisation de la relation exposition-risque : forme de la relation dose-effet



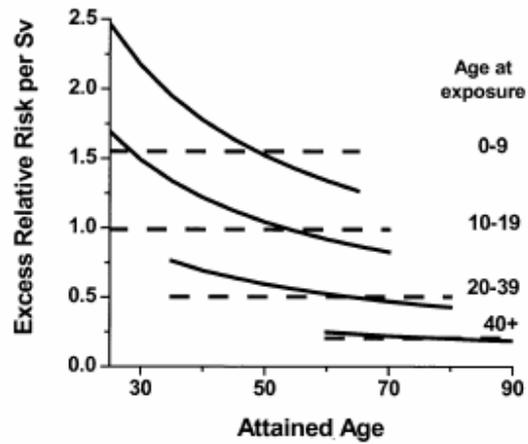
Modélisation de la relation exposition-risque : forme de la relation dose-effet



Mortalité par cancers solides dans la LSS (Preston et al. 2003)



Modélisation de la relation exposition-risque :
facteurs modifiants



Mortalité par cancers solides dans la LSS (Preston et al. 2003)



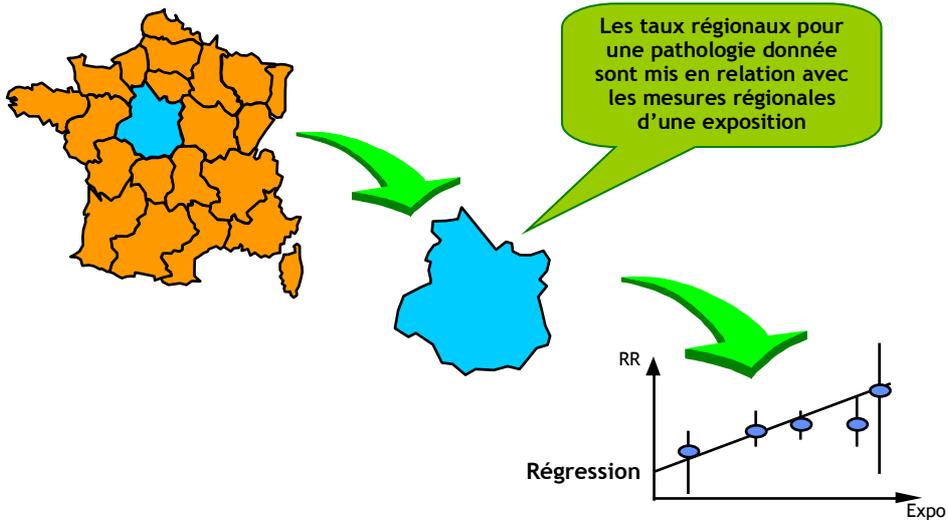
Les études descriptives

Etudes écologiques

- Etudes d'observation basées sur des données agrégées
- Permettent de soulever des hypothèses étiologiques, surveillance
- Deux types d'études écologiques
 - Géographiques
 - Clusters

Etudes géographiques

Définition d'une zone d'étude



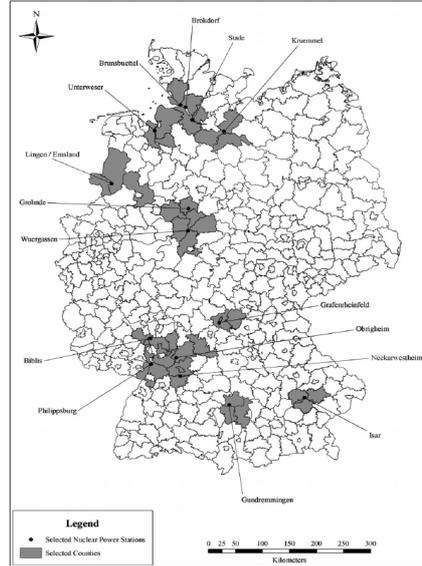
Etudes de clusters ou agrégats

... ou autour de plusieurs points source

Localisation autour d'un point source



$$SIR = \frac{\sum \text{observés}}{\sum \text{attendus}}$$



(Kaatsch et al, Int J Cancer 2008)

Les études écologiques

■ Avantages

- Intuitives
- Faciles, rapides, faible coût (données pré-existantes)
- Grandes populations

■ Limites

- Données agrégées : pas de données individuelles
- Faible qualité de l'estimation de l'exposition
- Dépendance par rapport au choix du découpage géographique
- Pas de contrôle de la migration
- Pas de séquence temporelle entre l'exposition et l'effet
- Biais écologique : la relation observée au niveau géographique peut ne pas correspondre à la relation existant au niveau individuel

Les études analytiques

Etudes analytiques

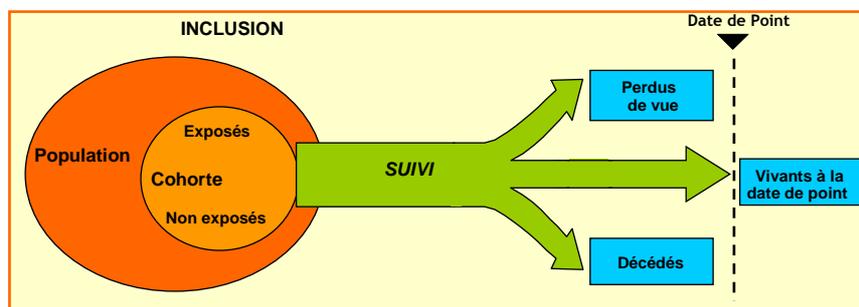
- Etudes basées sur des données individuelles
- Permettent d'étudier la relation exposition-risque
- Deux types d'études analytiques
 - Etudes de cohorte
 - Etudes cas-témoins

Etudes de cohorte

- On veut étudier l'effet sanitaire d'une exposition donnée dans une population d'intérêt
- On identifie un groupe de personnes ('cohorte') avec des données individuelles sur l'exposition et les facteurs de confusion potentiels
- On suit la cohorte pour déterminer l'incidence ou la mortalité d'une maladie
- Le suivi peut être
 - Prospectif : suivi depuis le présent jusque dans le futur
 - Rétrospectif : suivi depuis le passé jusqu'à présent
 - Un mélange : suivi depuis le passé jusque dans le futur

Etudes de cohorte

■ Protocole d'une étude de cohorte



Etudes de cohorte : sources d'information

- **Données individuelles à rassembler**
 - Données administratives : nom, prénom, date de naissance...
 - Statut vital : RNIPP
 - Causes de décès pour une étude de mortalité : CépiDC
 - Questionnaires individuels
 - Dossiers médicaux du travail pour une cohorte professionnelle
 - Registres régionaux ou nationaux de maladies
 - ...
- Mises en places de bases de données
- Ces études font l'objet d'accords CNIL

Etudes de cohorte : groupe de référence

- **Doit avoir les mêmes caractéristiques que la cohorte, mais non exposés**
 - groupe externe à la cohorte
 - Population générale
 - Population d'une localité ou entreprise similaire
 - groupe interne à la cohorte
 - Membres de la cohorte avec une exposition nulle ou très faible

Etudes de cohorte : les Personnes-Années

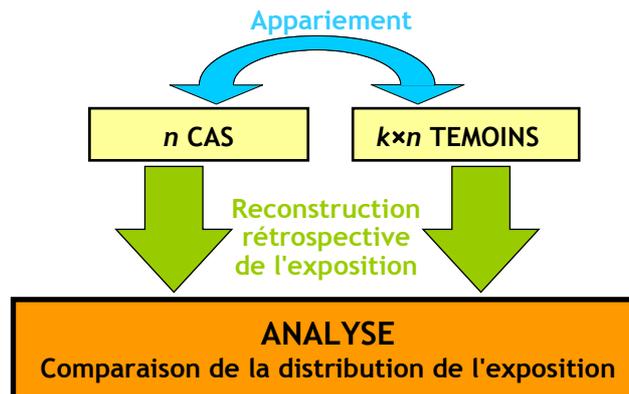
- Les personnes-années (PA)
 - Définition : unité de taille de population, prenant en compte le nombre de sujets et la durée de suivi ; somme des durées de suivi de chacun des individus dans une étude de cohorte
 - Cette unité reflète le nombre d'individus et la durée de suivi
 - Chaque PA est caractérisée par
 - L'année calendaire
 - L'âge de la personne cette année-là
 - Les niveaux de facteurs de risque enregistrés
- Permet d'éliminer un éventuel effet de l'âge, de la période calendaire ou de la durée de suivi lors de l'analyse

Etudes de cohorte

- Avantages des études de cohortes
 - Données individuelles
 - Relation temporelle, de la cause vers l'effet
 - D'un facteur d'exposition vers tous les effets possibles
 - Calcul du risque relatif et du risque absolu
- Limites des études de cohortes
 - Problème des perdus de vue
 - Etudes coûteuses : suivi sur plusieurs décennies
 - Pas de résultats à court terme
 - Impossibles dans le cas d'une maladie rare

Etude cas-témoins : principe

- Rassemble des groupes d'individus affectés par une maladie donnée (les cas), et un groupe d'individus indemnes de la maladie (les témoins)
- On compare les cas et les témoins en relation avec leur exposition



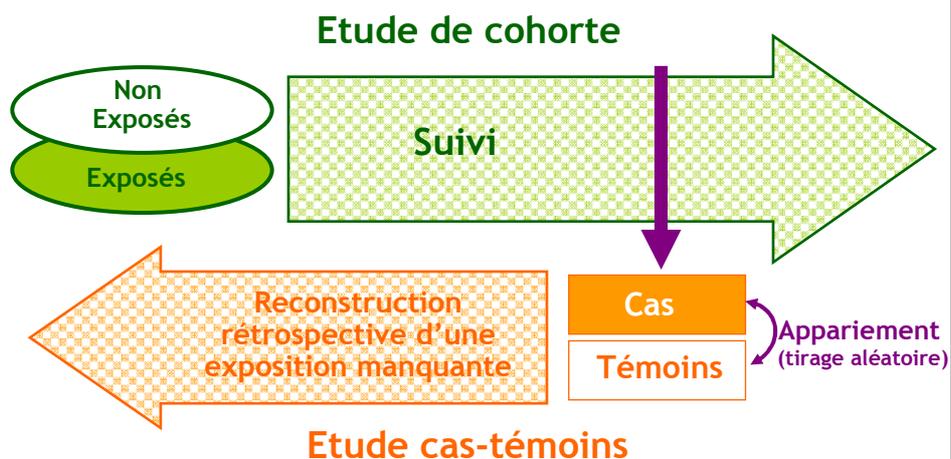
Etudes cas-témoins

- **Le choix des cas et des témoins**
 - Cas et témoins doivent être extraits de la même population source
 - Chaque cas aurait pu être un témoin si la maladie ne s'était pas développée
 - Chaque témoin aurait pu devenir cas si la maladie s'était développée
- **Rapport témoins/cas**
 - Au moins un témoin par cas
 - Augmenter les ratio Témoins/Cas augmente la puissance
 - Souvent, 4-5 témoins par cas suffisent (sauf si nombre de cas très faible, analyse statistique prévue très complexe...)

Biais dans les études Cas-Témoins

- Biais de sélection: Les sujets inclus dans l'étude ne sont pas représentatifs de la population.
- Biais de mémoire : La qualité de la reconstitution des expositions passées peut être influencée par le statut cas / témoins
- Biais de classification: Erreurs dans le diagnostic (cas ou témoin) ou dans l'estimation de l'exposition.
- Biais de confusion: Un autre facteur de risque modifie la relation entre l'exposition et la maladie.

Etude cas-témoins nichée dans la cohorte : principe



Etudes cas-témoins : avantages et limites

- **Avantages des études cas-témoins**
 - Données individuelles
 - Relation temporelle, de l'effet vers la cause
 - Peu coûteuses
 - Courte durée (quelques années)
 - Adaptées dans le cas d'une maladie rare
- **Limites des études cas-témoins**
 - Un seul effet pris en compte
 - Biais de réponse
 - Problème du choix des témoins
 - Difficulté de reconstituer rétrospectivement les expositions passées

Limites des études épidémiologiques

Problèmes liés aux études épidémiologiques

- L'épidémiologie est une science d'observation
 - on ne contrôle pas tous les « paramètres »
- Qualité des données
- Existence de biais
- Facteurs de confusion
- Puissance statistique
- Temps de latence
- Reproductibilité des résultats dans différentes populations : transposition

La qualité des données

- Les indicateurs de la pathologie
 - Registres, enregistrements au niveau régional ou national, archives médicales
- Les données d'exposition :
 - Questionnaires
 - En vis-à-vis, téléphone, voie postale
 - Habitudes de vie : tabagisme, régime alimentaire...
 - Mesures réalisées sur les individus
 - Prélèvements sanguins, pression artérielle...
 - Description du poste de travail
 - Matrice emploi-exposition
 - Enregistrements contemporains
 - Dosimètres individuelles
 - Reconstitutions
 - questionnaires, prélèvements, modèles mathématiques...
 - doses LSS, contamination interne...

+ spécifiques à l'individu
- subjectives
- biais de mémoires

+ objectives
+ spécifiques à l'individu
- séquence temporelle

+ objectives
- non spécifiques à l'individu
- estimations imprécises

+ objectives
- non collectées à des fins épidémiologiques
- erreurs de mesures

■ Confidentialité

Erreurs dans l'estimation de l'exposition

- Erreurs sur la mesure
 - aléatoires ou systématiques
 - Limites de l'appareillage...
- Variations temporelles
 - utilisation de mesures contemporaines pour inférer l'exposition passée
- Erreurs de saisie
- Données manquantes
- Méthodes statistiques pour prendre en compte des erreurs dans l'analyse du risque

Problèmes liés aux études épidémiologiques : les biais

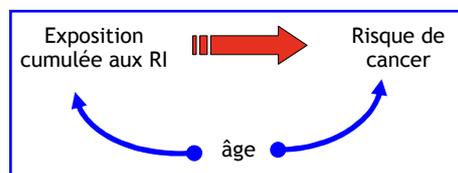
- Biais : erreur systématique liée à la méthodologie épidémiologique
- Biais potentiels :
 - biais de sélection (inclusion, non réponses)
 - biais de dépistage
 - biais de mémoire (questionnaires)
 - biais de classification (mauvaise estimation de l'exposition)

Problèmes liés aux études épidémiologiques : les facteurs de confusion

■ **Facteurs confondants** : facteurs associés à l'effet et au facteur d'exposition et pouvant modifier ou masquer la relation existant entre l'exposition et l'effet

■ **Exemple :**

- Les travailleurs de l'industrie du nucléaire les plus âgés ont reçu des niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants plus élevés que les plus jeunes
- Le risque de cancer augmente avec l'âge
- L'âge est donc un facteur de confusion dans l'analyse de l'association entre risque de cancer et niveau d'exposition aux rayonnements ionisants



Problèmes liés aux études épidémiologiques : la puissance

■ **Capacité d'une étude à mettre en évidence un effet si cet effet existe (probabilité)**

- ↗ avec l'importance de l'effet
- ↗ avec le nombre de cas attendus, donc avec la taille de la population étudiée, en effectif ou en durée

■ **En général, calculée avant le début d'une étude**

■ **Une puissance de 50 % signifie que l'étude a une chance sur deux de montrer l'effet attendu**

■ **En général, une puissance d'au moins 80 % est recommandée**

■ **Pour augmenter la puissance d'une étude**

- On augmente le nombre de cas de la maladie étudiée (par exemple en augmentant la taille de la population d'étude et/ou la période d'étude)
- On augmente l'amplitude des niveaux d'exposition (en identifiant des groupes avec une exposition particulièrement faibles et élevés)
- On combine les résultats de plusieurs études (études conjointes) : il faut vérifier au préalable qu'il n'y a pas trop d'hétérogénéité entre les études

Problèmes liés aux études épidémiologiques : latence et « transposabilité » des résultats

■ Taux de base des cancers :

- variable selon les populations et les pays

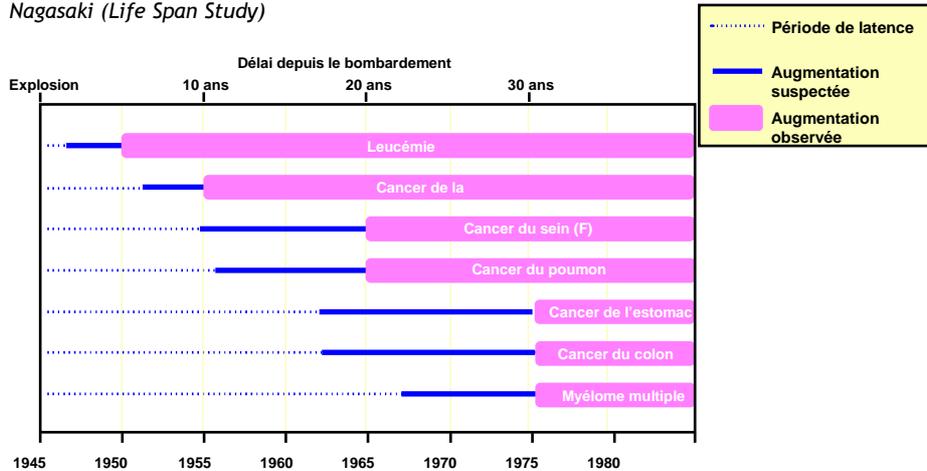
Taux de mortalité standardisés pour 100 000 personnes / an (OMS 1988)

	Lung (M+F)	Breast (F)	Stomach (M+F)
United States	53	32	6
Japan	25	8	41
United Kingdom	57	42	16
France	32	27	10

Problèmes liés aux études épidémiologiques : latence

■ Temps de latence long et variable selon les sites de cancer

Risque de décès par cancer parmi les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (Life Span Study)



Epidémiologie des faibles doses : problèmes posés

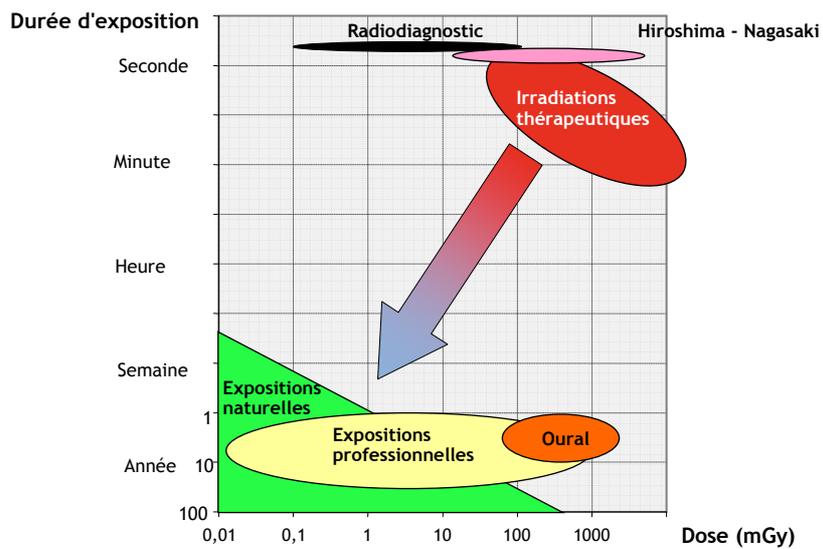
- Risques faibles
 - Grande sensibilité aux biais et aux facteurs de confusion
 - Puissance
- Bruit de fond :
 - exposition naturelle concurrente générale et variable
- Taux de base des cancers :
 - variable selon les populations et les pays
- Faible débit de dose :
 - système de réparation de l'ADN

**Des fortes doses
aux faibles doses**

Historique des études

- 1950 Médecins radiologues (1900-30)
- 1950 Peintres de cadrans lumineux (1910-30)
- 1950 Irradiations médicales pour affections non malignes, radio-diagnostique (1920-40)
- 1950 Survivants d'Hiroshima-Nagasaki (1945)
- 1960 Mineurs (uranium) (1940-90)
- 1970 Populations exposées aux retombées d'essais atomiques (1950-60)
- 1970 Travailleurs du nucléaire (1950-)
- 1980 Populations exposées aux rayonnements naturels
- 1990 Populations exposées aux conséquences de l'accident de Tchernobyl (1986)

Extrapolation



Etudes épidémiologiques aux faibles doses et faibles débits de dose

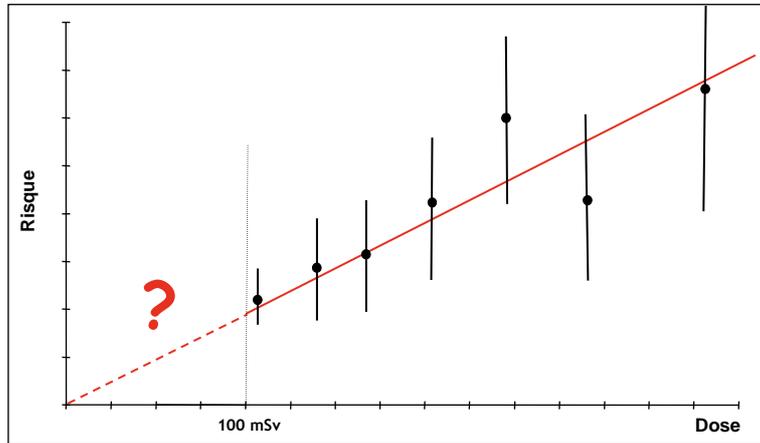
- Mineurs d'uranium : cohortes, études conjointes
 - (Lubin et al. 1994, Projet européen Alpha-Risk)
- Travailleurs du nucléaire : cohortes, études conjointes
 - (Cardis et al. 1995, Cardis et al. 2005)
- Exposition au radon domestique : études cas-témoins, études conjointes
 - (Darby et al. 2005, Krewski et al. 2007)

- Zones à haute radioactivité naturelle (études écologiques)
- Populations autour des installations nucléaires (études de cluster)

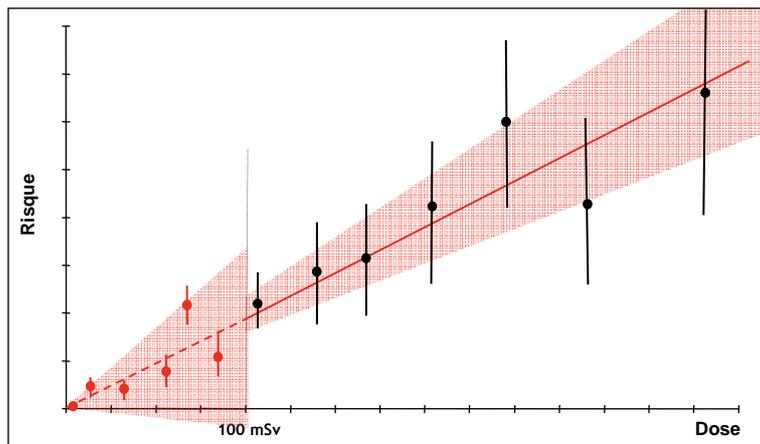
Pré-requis des études aux faibles doses

- Contrôler les facteurs de confusion : Nécessité de données individuelles
- Eviter les biais : Importance de la qualité du protocole
 - Etudes de cohorte ou cas-témoins
- Mettre en évidence des risques faibles : Augmenter la puissance statistique
 - Effectifs importants, études conjointes internationales
- Temps de latence long et variable selon les sites de cancer
- Facteurs modifiants de la relation dose-réponse (âge, délai)
 - Suivis de longue durée
- Limiter les incertitudes : Importance de la précision de la dose (de l'exposition)
 - Méthodes de correction des erreurs de mesure

Quantification de la relation dose-effet aux faibles doses



Quantification de la relation dose-effet aux faibles doses



Conclusions

Conclusion sur les études épidémiologiques aux faibles doses

- **Qualité du protocole**
 - limiter les biais
- **Nécessité d'une bonne puissance statistique**
 - Faisabilité des études conjointes
 - Durée de suivi importante
- **Qualité de l'estimation de l'exposition et du calcul de dose**
 - individuelle, année par année
 - Si possible, prendre en compte les expositions multiples
 - Estimation précise et quantification des erreurs de mesure
- **Modélisation de la relation exposition-risque**
 - confrontation des approches différentes
 - Prise en compte des facteurs de confusion
 - Modélisation avec les facteurs modifiants (dépendant du temps)

Conclusion sur les études épidémiologiques aux faibles doses

- L'épidémiologie apporte des connaissances des effets sur l'homme d'une exposition aux rayonnements ionisants
 - Aux fortes doses
 - **Aux faibles doses**
- Elle est complémentaire de la recherche fondamentale
 - Permet de considérer l'Homme dans son milieu « naturel »
- Elle apporte des réponses aux questions sociétales
- Elle est un support à la radioprotection et aux décisions en termes de santé publique