

LES MESURES D'ASSOCIATION EN EPIDEMIOLOGIE

L. OLLIVIER, R. MICHEL, A. SPIEGEL, J-P BOUTIN

Med Trop 2003 ; **63** : 75-78

RESUME • Lorsqu'il existe une liaison significative entre un facteur d'exposition et la survenue d'une maladie, il faut mesurer la force de cette association avec, selon le type d'étude, le risque relatif ou le rapport de cotes également appelé odds ratio. Dans cet article, le calcul et l'interprétation de ces mesures sont présentés à partir d'un exemple tiré de la revue *Médecine Tropicale*.

MOTS-CLES • Risque relatif - Rapport de cotes - Epidémiologie.

CORRELATION MEASURES FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

ABSTRACT • When a significant correlation has been noted between the occurrence of a disease and exposure to a risk factor, it becomes necessary to measure the strength of the correlation. This can be done using either relative risk or odds ratio techniques depending on the type of study. The purpose of this article is to present guidelines for calculation and interpretation of these indicators using examples taken from the *Médecine Tropicale* journal.

KEY WORDS • Relative risk – Odds ratio – Epidemiology.

L'étude de l'association entre un facteur d'exposition et une maladie est l'une des étapes majeures de la recherche des facteurs étiologiques des maladies (1).

Pour identifier un facteur d'exposition, il faut :

- mettre en évidence une liaison entre ce facteur et la maladie avec un test statistique approprié (le test du χ^2 par exemple) ;

- mesurer la force de cette liaison.

Le test statistique met en évidence une liaison de la maladie avec un facteur d'exposition et en donne le degré de signification (« p »). Le Risque Relatif (RR), la Différence de Risque (DR) et le Rapport de cotes, en anglais l'Odds Ratio (OR) permettent de mesurer la force de la liaison. La Différence de Risque, peu utilisée en pratique en épidémiologie, ne sera pas abordée dans cet article.

Voyons à l'aide d'un exemple librement inspiré d'un article paru dans la revue *Médecine Tropicale* (Faye O. *et Coll* - Létalité palustre en milieu pédiatrique dakarais : étude des facteurs de risque. *Med Trop* 1998 ; **58** : 361-364) ce que signifient le Risque Relatif et l'Odds Ratio et comment les calculer.

CALCUL DES MESURES D'ASSOCIATION

Le risque relatif

Parmi les différents facteurs de risque étudiés dans la survenue d'un décès, les auteurs s'intéressent au délai de prise en charge des enfants admis pour paludisme dans l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar d'octobre 1992 à novembre 1995. Ils obtiennent les résultats suivants : parmi les 38 enfants dont le délai de prise en charge était supérieur ou égal à 24 heures, 33 sont décédés, alors que parmi les 66 enfants dont le délai de prise en charge était inférieur à 24 heures, 19 sont décédés.

Les résultats sont toujours présentés de la même façon : l'état de santé en colonne et l'exposition en ligne (Tableau I). Ne pas respecter cette présentation peut conduire à des résultats erronés.

Dans l'exemple, la maladie correspond au décès et l'exposition à un délai de prise en charge supérieur ou égal à 24 heures. Les résultats de l'article sont présentés dans le tableau II.

• Travail du Service de médecine des collectivités (L.O., R.M., Assistants des hôpitaux des armées ; A.S., J-P.B., Professeurs agrégés du SSA), Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France.

• Correspondance : L. OLLIVIER, Service de médecine des collectivités, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France • Fax: +33 (0) 4 91 52 26 07 e-mail : imtssa.medco@wanadoo.fr •

• Article sollicité.

Tableau I - Présentation des résultats dans une enquête de cohorte.

	Malades	
	Oui	Non
Exposés	a	b
Non exposés	d	c

Tableau II - Distribution des 104 enfants selon le délai de prise en charge et l'évolution du paludisme.

	Décédés	Non décédés	Total
Délai 24 heures	33 (a)	5 (b)	38 (L1)
Délai < 24 heures	19 (c)	47 (d)	66 (L2)
			104 (T)

Un test du χ^2 met en évidence une liaison significative entre le délai de prise en charge et la survenue d'un décès ($p < 10^{-6}$).

Le taux d'incidence des décès chez les enfants pris en charge dans un délai < 24 heures est assimilable au risque R1 de décéder lorsque le délai de prise en charge était < 24 heures. Le risque R1 était donc :

$$R1 = 33/38 = a/L1 = 0,87$$

Cela signifie que les enfants atteints de paludisme et pris en charge dans un délai < 24 heures avaient un risque R1 de décéder égal à 0,87 soit 87 chances sur 100 de décéder.

Le taux d'incidence des décès chez les enfants pris en charge dans un délai < 24 heures est assimilable au risque R2 de décéder lorsque le délai de prise en charge était < à 24 heures est donc :

$$R2 = 19/66 = c/L2 = 0,29$$

Cela signifie que les enfants atteints de paludisme et pris en charge dans un délai < 24 heures avaient un risque R2 de décéder égal à 0,29.

Le risque relatif, également appelé ratio de risque ou rapport de risque, est le rapport des risques de chaque groupe d'exposition (délai 24 heures, délai < 24 heures).

$$RR = R1/R2 = 3,02$$

Le risque relatif, était égal à 3,02 ce qui signifie que le risque de décéder était 3 fois plus important lorsque le délai de prise en charge était 24 heures. Un délai de prise en charge 24 heures constituait donc un véritable facteur de risque de décès pour les enfants admis pour paludisme à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar entre octobre 1992 et novembre 1995.

L'Odds Ratio

Dans les publications, il est plus fréquent de rencontrer des Odds Ratio que des Risques Relatifs ou des Différences de Risque et c'est effectivement ce qu'ont utilisé Faye *et Coll.* Parmi les différents facteurs étudiés, ils ont comparé le niveau de scolarisation des parents de 52 enfants décédés à celui des parents d'enfants « témoins » dont l'évolution était favorable. Le nombre d'enfants témoins a été fixé

Tableau III - Présentation des résultats dans une enquête cas-témoins.

	Cas	Témoins
Exposés	a	b
Non exposés	d	c

Tableau IV - Distribution des 104 sujets selon l'évolution du paludisme et le niveau de scolarisation des parents.

	Décédés	Non décédés	Total
Parents illettrés	37 (a)	21 (b)	
Parents lettrés	15 (c)	31 (d)	
	52 (C ₁)	52 (C ₂)	104 (T)

par les auteurs à 52. Parmi les 52 enfants décédés, 37 avaient des parents illettrés. Parmi les 52 enfants non décédés, 21 avaient des parents illettrés.

Les résultats sont toujours présentés de la même façon (Tableau III). Ne pas respecter cette présentation peut conduire à des résultats erronés.

Dans l'exemple, les cas sont les enfants décédés de paludisme et les témoins sont les enfants non décédés de paludisme. L'exposition est le fait d'avoir des parents illettrés. Les résultats de l'article sont présentés dans le tableau IV.

Un test de χ^2 montre une liaison significative entre l'illettrisme des parents et la survenue d'un décès ($p < 10^{-3}$) : les décès des enfants étaient plus fréquents lorsque les parents étaient illettrés.

Dans cette étude, le nombre de cas et de témoins a été fixé par les auteurs. La fréquence réelle de la maladie et de son évolution létale dans la population générale n'est pas connue. Il n'est donc pas possible de calculer les taux d'incidence. Le calcul du Risque Relatif qui utilise ces taux d'incidence n'a donc pas de sens. En revanche, il est possible de comparer les expositions au facteur de risque entre cas et témoins en calculant la cote ou l'Odd chez les cas et les témoins.

L'Odd se définit de la façon suivante :

$$\text{Cote ou Odd} = \frac{\text{Probabilité de survenue d'un événement}}{\text{Probabilité de non survenue de cet événement}}$$

Le terme Odd est un terme anglais qui signifie « cote ». Il est utilisé dans les courses hippiques ou les paris : lorsqu'un cheval est coté 3 contre 1 cela signifie que 3 parieurs l'ont joué perdant contre 1 gagnant et donc la probabilité de survenue de l'événement « perdant » est de 0,75 (3 sur 4) tandis que celle de non survenue de « perdant » est de 0,25 (1 sur 4).

En utilisant le tableau IV, on calcule l'Odd d'être exposé (avoir des parents illettrés) chez les cas (enfants décédés de paludisme),

$$\text{Odd}_{\text{illettrés/décédés}} = \frac{\text{Probabilité d'avoir des parents illettrés lorsque l'enfant est décédé}}{\text{Probabilité de ne pas avoir des parents illettrés lorsque l'enfant est décédé}}$$

$$\text{Odd}_{\text{illettrés/décédés}} = \frac{a/C_1}{c/C_1} = \frac{a}{c} = 2,47$$

Ce qui veut dire qu'il y avait dans l'étude 2,47 enfants décédés ayant des parents illettrés pour 1 enfant décédé ayant des parents lettrés.

De la même façon, on calcule l'odd d'être exposé (avoir des parents illettrés) pour les témoins (enfants non décédés de paludisme) :

$$\text{Odd}_{\text{illettrés/non décédés}} = \frac{b}{d} = 0,68$$

Pour montrer la force de l'association, il suffit de diviser les cotes. On obtient ainsi un Odds ratio ou Rapport de cotes.

$$\text{OR} = \frac{\text{Odd}_{\text{illettrés/décédés}}}{\text{Odd}_{\text{illettrés/non décédés}}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Dans l'exemple, l'Odds ratio est égal à 3,64 ce qui signifie que les parents illettrés étaient 3,64 fois plus fréquents chez les enfants décédés de paludisme à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar entre octobre 1992 et novembre 1995 que chez les enfants témoins non décédés.

Les lecteurs curieux pourront vérifier mathématiquement que l'OR d'exposition et l'OR de la maladie sont en fait égaux.

$$\text{OR} = \frac{\text{Odd}_{\text{illettrés/décédés}}}{\text{Odd}_{\text{illettrés/non décédés}}} = \frac{\text{Odd}_{\text{décédés/illettrés}}}{\text{Odd}_{\text{non décédés/illettrés}}} = \frac{ad}{bc}$$

INTERPRETATIONS

Quand utiliser le Risque Relatif et l'Odds Ratio ?

Pouquoi utiliser l'OR alors que le RR est plus facile à interpréter et de compréhension plus intuitive ?

Le RR ne peut être calculé que dans les enquêtes de cohortes. Si dans l'enquête cas-témoins citée, le RR avait été calculé au lieu de l'OR, le RR aurait été égal à 1,95. Mais si

Faye et Coll avaient pris 10 témoins pour 1 cas avec la même proportion de parents illettrés chez les enfants non décédés de paludisme, le RR aurait été égal à 3,25 alors que l'OR n'aurait pas été modifié. Donc, dans les enquêtes cas-témoins, le RR ne doit pas être calculé car il n'a aucun sens.

L'OR peut être toujours calculé car il ne dépend pas de la proportion de malades dans l'échantillon de l'étude.

Cependant, lorsque la maladie est rare, l'OR peut être utilisé dans une enquête de cohorte : les valeurs numériques du risque relatif et de l'OR sont alors proches. En revanche, lorsque la prévalence de la maladie augmente, l'OR surestime le RR.

Enfin, l'utilisation de méthode d'analyses multivariées telles que la régression logistique qui permettent d'étudier l'effet conjoint de plusieurs facteurs aboutissent au calcul des OR.

Intervalle de confiance

La plupart des enquêtes ne sont pas réalisées sur l'ensemble d'une population à risque d'une maladie mais sur des échantillons issus de cette population cible. Le RR et l'OR sont donc soumis aux fluctuations d'échantillonnage (2). Plutôt que de se limiter à une estimation ponctuelle du RR ou de l'OR, il est donc préférable de calculer un intervalle de confiance qui donne une idée de la précision de l'estimation. Les formules pour calculer les intervalles de confiance du RR et l'OR sont complexes. En pratique, on utilise des logiciels statistiques (par exemple Epi Info, logiciel gratuit édité par les CDC d'Atlanta et l'OMS) pour effectuer ces calculs. La méthode de Miettinen est une méthode simple mais approchée qui permet de calculer l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de l'OR à partir des résultats du test du χ^2 . Le calcul du χ^2 constitue donc un préalable indispensable à la mesure de la force de l'association entre un facteur d'exposition et la survenue d'une maladie.

$$\text{IC95 \%} = \text{OR}^{1 \pm 1,96 / \sqrt{\chi^2}} \text{ ou } \text{IC95 \%} = \text{RR}^{1 \pm 1,96 / \sqrt{\chi^2}}$$

RR et OR sont des nombres sans unité, compris entre zéro et l'infini. L'interprétation du RR et de l'OR est la même. Lorsque le RR ou l'OR est strictement supérieur à 1 et que

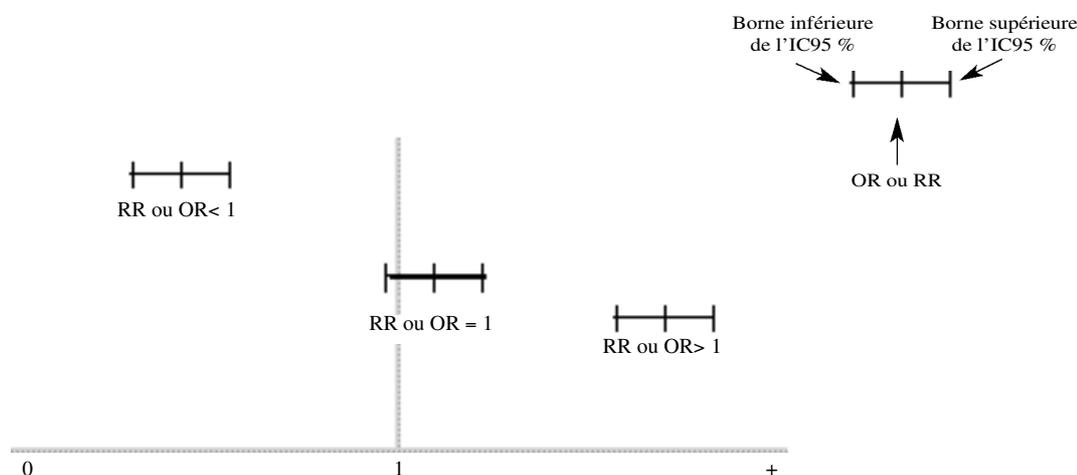


Figure 1 - Interprétation du risque en fonction de la valeur du RR et de l'OR d'après (3).

l'intervalle de confiance ne contient pas 1, le facteur étudié est un facteur de risque. Lorsque le RR ou l'OR est strictement inférieur à 1 et que l'intervalle de confiance ne contient pas 1, le facteur est alors un facteur de protection (par exemple un vaccin, la chimioprophylaxie antipalustre). Lorsque le RR ou l'OR est égal à 1 ou que l'intervalle de confiance comprend 1, il n'y a pas de liaison entre le facteur étudié et la survenue de la maladie (Fig. 1).

Reprenons l'exemple sur le niveau de scolarisation des parents chez les enfants décédés de paludisme. Avec un $\chi^2 = 9,98$ et un OR = 3,64, l'IC95% = [1,63 - 8,11]. Si cet intervalle de confiance comprenait 1, alors le RR ou l'OR ne différerait pas significativement de 1 et ce quelle que soit leur valeur.

χ^2 et RR

Reprenons un exemple pour illustrer la différence entre la « liaison » entre un facteur d'exposition et la survenue d'une maladie mesurée par le test du χ^2 , et la « force de l'association » entre ce facteur et la survenue de cette maladie mesurée par le RR (ou l'OR). Dans l'enquête de cohorte, Faye et Coll ont étudié le rôle d'une hyperthermie supérieure ou égale à 41°C dans la survenue du décès des enfants atteints de paludisme. Parmi les 13 enfants qui présentaient une hyperthermie supérieure ou égale à 41°C, 9 sont décédés alors que parmi les 91 qui présentaient une hyperthermie inférieure à 41°C, 43 sont décédés. Les résultats sont présentés dans le tableau IV.

Tableau V - Distribution des 104 sujets selon l'évolution du paludisme et l'existence d'une hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$.

	Décédés	Non décédés	Total
Hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$	9	4	13
Hyperthermie $< 41^\circ\text{C}$	43	48	91
			104

$\chi^2 = 2,2$ $p = 0,14$
 RR = 1,47 IC95% = [0,88 - 2,44]

Il n'existait pas de liaison significative entre une hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$ et la survenue d'un décès ($p = 0,14$). L'IC95% contenant 1, l'hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$ n'était pas un facteur de risque de décès pour les enfants hospitalisés pour paludisme à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar entre octobre 1992 et novembre 1995.

Si tous les effectifs avaient été doublés, 18 enfants décédés sur les 26 qui présentaient une hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$ et 86 enfants décédés parmi les 182 enfants qui présentaient une hyperthermie $< 41^\circ\text{C}$, les résultats auraient été les suivants :

$\chi^2 = 4,4$ $p = 0,04$
 RR = 1,47 IC95% = [1,03 - 2,10]

Il existerait une liaison significative entre l'hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$ et la survenue du décès : les enfants atteints de paludisme qui présentaient une hyperthermie $\geq 41^\circ\text{C}$ auraient décédé plus fréquemment que les enfants qui présentaient une hyperthermie $< 41^\circ\text{C}$ ($p = 0,04$). La valeur centrale du RR (force de liaison) serait inchangée mais l'augmentation de l'effectif de l'échantillon permettrait de mettre en évidence une liaison significative entre le facteur de risque et la maladie.

Limites de l'OR

Lorsque la maladie étudiée est rare, l'OR calculé dans une enquête cas-témoins est un estimateur du RR qui aurait pu être calculé si l'étude avait été construite comme une enquête de cohorte. Par exemple, pour un risque chez les sujets non exposés égal à 0,02, si RR est égal à 6, l'OR est peu différent de 6 (Fig. 2). En revanche, lorsque l'incidence de la maladie est élevée, l'OR surestime le RR. Si le risque chez les sujets non exposés est égal à 0,05 et que le RR est égal à 8, l'OR est proche de 12 (Fig. 2).

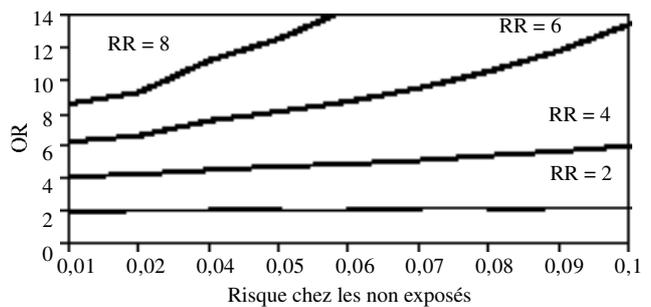


Figure 2 - Valeurs comparées de l'OR et du RR en fonction du risque de la maladie chez les sujets non exposés.

CONCLUSION

Le risque relatif et l'odds ratio permettent de mesurer l'association entre un facteur de risque et une maladie. Mais ces mesures d'association ne permettent pas de savoir s'il existe une relation de cause à effet entre le facteur d'exposition et la maladie.

REFERENCES

- 1 - DABIS F, DRUCKER J, MOREN A - Epidémiologie d'intervention. Arnette ed, Paris, 1995.
- 2 - MICHEL R, OLLIVIER-GAY L, SPIEGEL A, BOUTIN JP - Les test statistiques : Intérêt, principe et interprétations. Med Trop 2002 ; 62 : 561-563.
- 3 - ANCELLE T - Statistique épidémiologique. Collection « Sciences Fondamentales ». Maloine ed, Paris, 2002.