

choisis, voire à d'autres populations identiques ou au moins très semblables. La question la plus courante est de savoir si les résultats obtenus chez les hommes sont applicables aux femmes. Pendant des années, les études telles que les enquêtes épidémiologiques en santé au travail étaient menées exclusivement parmi les hommes. Les études portant sur les chimistes réalisées entre 1960 et 1970 aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Suède ont toutes montré une augmentation des risques de certains cancers spécifiques, particulièrement la leucémie, le lymphome et le cancer du pancréas. Compte tenu des connaissances que nous avions des effets de l'exposition aux solvants et à quelques autres produits chimiques, nous pouvions déjà à cette époque déduire que le travail en laboratoire comportait également un risque de cancer pour les femmes. Cette hypothèse s'est confirmée lors de la publication, vers le milieu des années quatre-vingt, de la première étude portant sur des femmes chimistes, qui aboutissait à des résultats similaires à ceux obtenus chez les hommes. Il faut noter que, parmi les surincidences constatées, il y avait des tumeurs du sein et de l'ovaire, que l'on avait toujours exclusivement rattachées auparavant à des facteurs endogènes ou à la reproduction, mais dans lesquelles des facteurs environnementaux nouvellement suspectés, comme les pesticides, pouvaient jouer un rôle. De nombreux autres travaux seront nécessaires pour préciser les causes professionnelles du cancer chez la femme.

La maximisation de la validité d'une étude

S'il est évident que l'on ne réalisera jamais une étude parfaitement valide, il n'en incombe pas moins au chercheur d'éviter ou, du moins, de minimiser le plus de biais possibles. C'est en général au stade de la conception du plan que l'on peut le faire dans les meilleures conditions, mais il est également possible d'intervenir en cours d'analyse.

Le plan d'étude

Les biais de sélection et d'information ne peuvent être évités qu'au prix d'une conception soignée du plan de l'étude épidémiologique, de l'application scrupuleuse et quotidienne de toutes les recommandations et d'une attention méticuleuse à l'assurance qualité, pour sa réalisation sur le terrain. Les facteurs de confusion peuvent être contrôlés au stade de la conception du plan ou à celui de l'analyse.

La sélection des participants

Les critères de sélection d'un participant dans le groupe des cas doivent être explicitement définis. On ne peut pas ou, du moins, on ne devrait pas essayer d'étudier des conditions cliniques mal définies. Pour minimiser l'effet de la connaissance de l'exposition sur l'évaluation de la maladie, on peut par exemple n'inclure que les cas graves qui auraient été diagnostiqués quelle que soit l'information sur les antécédents du patient. Dans le domaine du cancer, les études sont souvent limitées aux cas comportant une preuve histologique, afin d'éviter d'inclure les lésions à la limite de la malignité. Cela signifie aussi que les groupes étudiés doivent être bien définis. Par exemple, il est bien connu en épidémiologie du cancer que les tumeurs comprenant plusieurs types histologiques pour un organe donné peuvent avoir des facteurs de risque différents. Si le nombre de cas est suffisant, il est préférable de séparer les adénocarcinomes du poumon des carcinomes à cellules squameuses. Quels que soient les critères définitifs de sélection, ils doivent toujours être clairement définis et bien décrits. Par exemple, le code exact de la maladie doit être indiqué à l'aide de la Classification internationale des maladies (CIM) et, dans le cas des cancers, de la Classification internationale des maladies-oncologie (CIM-O).

Une fois les critères définis, il faut essayer de maximiser la participation à l'étude. Comme le refus de participer est rarement dû au hasard, il introduit des biais. Les études doivent avant tout être présentées aux cliniciens qui suivent les malades. Leur approbation est nécessaire pour avoir accès à ces derniers; il faut donc les persuader de soutenir l'étude. On peut souvent gagner leur adhésion en leur expliquant que celle-ci vise à améliorer la santé publique. Toutefois, il est préférable à ce stade de ne pas discuter des hypothèses exactes devant être évaluées pour éviter de les influencer indûment. Il n'est pas souhaitable de demander aux médecins d'assumer des tâches supplémentaires; il est en effet plus facile de les convaincre de prêter leur concours si l'on a prévu des moyens pour prendre en charge toutes les tâches supplémentaires reliées à l'étude. Les enquêteurs et les responsables de l'abstraction des données ne doivent pas connaître l'état de santé des sujets dont ils sont chargés.

La même attention doit être portée aux renseignements donnés aux participants. Le but de l'étude doit être décrit en termes généraux et neutres, qui soient en même temps convaincants et persuasifs. Il est important que les participants comprennent bien les questions de confidentialité et l'intérêt de l'étude pour la santé publique, mais on prendra soin d'éviter le jargon médical. Dans la majorité des cas, il n'est pas indiqué de proposer de rémunérer les participants ou de leur offrir d'autres avantages incitatifs, mais il faudrait les dédommager s'ils ont à engager des frais. Enfin, la population choisie devrait posséder des connaissances scientifiques suffisantes pour comprendre l'importance de l'étude. Les avantages et les risques de la participation doivent être expliqués à chaque participant éventuel à qui on demande de remplir des questionnaires ou de consentir au prélèvement d'échantillons biologiques à conserver ou à analyser. Aucune pression ou contrainte ne doit s'exercer, le consentement obtenu devant être libre, éclairé et préalable. Si l'étude se base exclusivement sur des dossiers, il faut obtenir l'accord préalable des organismes compétents. Dans ces circonstances, le consentement individuel n'est en général pas nécessaire pourvu que l'on ait l'approbation des instances syndicales et gouvernementales. Les études épidémiologiques ne menacent pas la vie privée des individus, leur objectif étant d'améliorer la santé de la population. On aura d'habitude besoin, avant d'entreprendre une telle étude, d'obtenir l'approbation d'une commission officielle (ou d'un comité d'éthique), qui voudra sans doute examiner la plupart des éléments énumérés ci-dessus avant de donner son consentement.

L'information

Dans les études prospectives de cohortes, les moyens d'évaluation de la maladie ou de la mortalité doivent être identiques pour les sujets exposés et non exposés. En particulier, il n'est pas souhaitable d'utiliser des sources différentes d'information, par exemple en faisant des recherches dans un registre central de mortalité pour les participants non exposés et en exerçant une surveillance active et intensive des participants exposés. De même, la cause du décès doit être obtenue par des moyens strictement comparables. Cela signifie que, si l'on puise dans des documents officiels les renseignements concernant la population non exposée, qui est souvent la population générale, on ne doit jamais envisager d'obtenir des informations plus précises sur le sous-groupe des exposés en consultant des dossiers médicaux ou en interrogeant des participants ou des membres de leur famille.

Dans les études de cohortes rétrospectives, des efforts doivent être déployés pour déterminer la comparabilité de la population étudiée et de la population générale. Il convient d'être attentif aux différences de pertes de sujets entre les groupes exposés et non exposés en recourant à diverses sources d'information sur la composition de la population. Par exemple, il peut être utile de comparer les listes de paie aux listes d'affiliation syndicale ou à

d'autres listes professionnelles. Il faut alors pouvoir expliquer les différences et suivre étroitement le protocole adopté pour l'étude.

Dans les études cas-témoins, on peut recourir à d'autres moyens pour éviter les biais. Les enquêteurs, le personnel administratif et les participants ne devraient pas connaître les hypothèses précises de l'étude. S'ils ignorent l'association à tester, ils seront moins enclins à essayer de fournir la réponse attendue. Toutefois, il est souvent impossible de ne pas informer le personnel de l'hypothèse de recherche à tester. Les enquêteurs connaîtront presque toujours les expositions les plus importantes et sauront qui sont les cas et les témoins. Il faut donc pouvoir compter sur leur intégrité et leur connaissance de la méthodologie de recherche fondamentale, qui doit faire partie de leur formation professionnelle, l'objectivité étant de rigueur à tous les niveaux dans le domaine scientifique.

Il est plus facile de ne pas informer les participants du but exact de la recherche. De bonnes explications de base fondées sur la nécessité de recueillir des données pour mieux comprendre la santé et la maladie sont souvent suffisantes et répondront adéquatement aux exigences des comités d'éthique.

Les facteurs de confusion

Les facteurs de confusion sont les seuls biais dont on puisse s'occuper soit au stade de la conception du plan d'étude, soit au stade de l'analyse, pourvu que l'on dispose de renseignements suffisants. Par exemple, si l'on considère que l'âge est le facteur de confusion potentiel de l'association étudiée parce qu'il est relié au risque de maladie (le cancer devenant plus fréquent avec l'âge) et à l'exposition (les conditions d'exposition varient avec l'âge ou avec des facteurs qui y sont liés comme les titres de compétence, le poste occupé ou l'ancienneté), plusieurs solutions existent. La plus simple est de limiter l'étude à un groupe d'âge particulier, par exemple les hommes blancs âgés de quarante à cinquante ans. On obtiendra ainsi des éléments suffisants pour une analyse simple, mais on risque aussi de limiter l'application des résultats à un seul groupe sexe-âge-race. Une autre solution consiste à appairer les sujets selon l'âge, c'est-à-dire à faire correspondre à chaque cas un témoin du même âge. C'est une idée séduisante, mais il ne faut pas perdre de vue la difficulté qu'il y aurait à former des paires si le nombre de facteurs à appairer augmente. De plus, une fois le facteur apparié, il devient impossible d'évaluer son rôle dans l'apparition de la maladie. La dernière solution consiste à avoir dans la base de données suffisamment d'informations pertinentes sur les facteurs de confusion potentiels pour être en mesure de les vérifier au stade de l'analyse. Cela peut être fait soit par une simple analyse stratifiée, soit à l'aide d'outils plus perfectionnés comme l'analyse multivariée. Toutefois, il est utile de rappeler qu'aucune analyse ne pourra racheter une étude mal conçue ou mal organisée.

Conclusion

On connaît depuis longtemps le risque que représentent les biais en recherche épidémiologique. On s'en inquiétait relativement peu quand les associations à étudier étaient étroites (comme dans le cas du tabac et du cancer du poumon) et qu'une certaine imprécision ne posait pas de problème trop grave. Toutefois, maintenant qu'il faut évaluer des facteurs de risque moins tranchés, il est crucial de disposer de meilleurs outils, dont une conception adéquate du plan d'étude et la possibilité d'associer les avantages de différents modèles traditionnels d'enquêtes — études cas-témoins ou de cohortes — dans le cadre d'approches plus innovantes comme les études cas-témoins hiérarchiques. L'utilisation de marqueurs biologiques peut également permettre d'obtenir des évaluations plus précises des expositions présentes et peut-être passées, ainsi que des premiers stades de la maladie.

LES EFFETS DES ERREURS DE MESURE ALÉATOIRES

Paolo Vineis et Colin L. Soskolne

Les erreurs de mesure de l'exposition peuvent, selon leur distribution, avoir différents effets sur la relation exposition-maladie étudiée. Quand une étude épidémiologique a été menée en aveugle (c'est-à-dire sans connaître l'état de santé des participants), on s'attend à ce que les erreurs de mesure soient réparties de manière uniforme parmi les strates de sujets malades et en bonne santé.

Le tableau 28.8 présente un exemple: supposons que l'on constitue une cohorte de personnes exposées professionnellement à un produit toxique, dans le but de faire une recherche sur une pathologie fréquente. On détermine le niveau d'exposition au moment du recrutement (T_0), mais non aux stades ultérieurs du suivi. Supposons, cependant, que le nombre de personnes exposées change l'année suivante: en T_1 , 250 des 1 200 sujets initialement exposés cessent de l'être et, en même temps, 150 des 750 sujets non exposés commencent à être exposés au produit toxique. Ainsi, en T_1 , 1 100 individus sont exposés et 850 ne le sont pas. En conséquence, il y a un classement erroné de l'exposition basé sur la mesure initiale du statut d'exposition en T_0 . Les personnes en question sont ensuite retrouvées vingt ans plus tard (en T_2) et le risque cumulé de maladie est évalué (l'exemple se fonde sur l'hypothèse que seule une exposition de plus d'un an présente un intérêt).

Dans cet exemple, l'erreur de classement dépend davantage du plan d'étude et des caractéristiques de la population que des limites techniques des mesures d'exposition. L'effet de l'erreur est tel que le «vrai» rapport de 2,0 entre le risque cumulé des personnes exposées et non exposées devient un rapport «observé» de 1,49 (voir tableau 28.8). Cette sous-estimation du risque relatif

Tableau 28.8 • Cohorte hypothétique de 1 950 individus (exposés et non exposés en milieu de travail) recrutés en T_0 et dont le statut pathologique est établi en T_2

	Temps		
	T_0	T_1	T_2
Travailleurs exposés	1 200	250 cessent d'être exposés	1 100 (1 200-250+150)
Cas de maladie en T_2 = 220 parmi les travailleurs exposés			
Travailleurs non exposés	750	50 commencent à être exposés	850 (750-150+250)

Cas de maladie en T_2 = 85 parmi les travailleurs non exposés

Le vrai risque de maladie en T_2 est de 20% parmi les travailleurs exposés (220/1 100), et de 10% chez les travailleurs non exposés (85/850) (risque relatif = 2,0).

Le risque estimé de maladie en T_2 parmi les personnes classées comme exposées en T_0 = 20% (vrai risque exposés) x 950 + 10% (vrai risque non-exposés) x 250/1 200 = (190+25)/1 200 = 17,9%.

Le risque estimé de maladie en T_2 parmi les personnes classées comme non exposées en T_0 : = 20% (vrai risque exposés) x 150 + 10% (vrai risque non-exposés) x 600/(soit 750-150) = (30+60)/750 = 12%.

Risque relatif estimé = 17,9% / 12% = 1,49

découle du «masquage» de la relation entre l'exposition et la maladie, qui se produit, comme dans ce cas, quand l'erreur de classement de l'exposition est uniformément distribuée parmi les sujets malades et en bonne santé (la mesure de l'exposition n'étant pas influencée par le fait que le sujet est atteint ou non de la maladie considérée).

Par contre, l'association peut aussi bien être surestimée que sous-estimée si l'erreur de classement de l'exposition n'est pas uniformément distribuée. Dans l'exemple, nous pourrions avoir des *biais* en sus du masquage de la relation causale, si le classement de l'exposition dépendait de l'état pathologique des travailleurs. Cela aurait pu survenir, par exemple, si l'on avait décidé de recueillir des échantillons biologiques dans un groupe de travailleurs exposés et un groupe de non-exposés afin de déceler aux premiers stades tout changement dû à l'exposition professionnelle. Les échantillons provenant des travailleurs exposés auraient ensuite été soumis à des analyses beaucoup plus poussées que ceux des sujets non exposés et la curiosité scientifique aurait pu amener les chercheurs à mesurer d'autres marqueurs biologiques chez les exposés (adduits à l'ADN dans les lymphocytes ou marqueurs urinaires d'atteinte oxydative de l'ADN, par exemple) en partant du principe que ces personnes sont scientifiquement «plus intéressantes». Il s'agit là d'une attitude assez courante qui peut pourtant introduire de sérieux biais.

● LES MÉTHODES STATISTIQUES

Annibale Biggeri et Mario Braga

Le rôle de la statistique dans les recherches épidémiologiques sur les relations causales fait l'objet de nombreux débats. En épidémiologie, la statistique est pour l'essentiel un ensemble de méthodes d'évaluation de données portant sur des populations humaines (ou animales). C'est aussi, en particulier, une technique de quantification et de mesure de phénomènes incertains. Toutes les investigations scientifiques qui ont trait à des aspects indéterminés ou variables de la réalité peuvent tirer profit de la méthode statistique. En épidémiologie, la variabilité est intrinsèque à l'unité d'observation: une personne n'est pas une entité déterminée. Bien qu'il soit possible d'améliorer les plans d'étude en les adaptant aux hypothèses statistiques concernant les variations aléatoires, des raisons éthiques et pratiques rendent cette approche peu usitée. L'épidémiologie s'est plutôt engagée dans la recherche observationnelle qui comporte des sources de variabilité aussi bien aléatoires que systématiques.

La théorie statistique s'intéresse au contrôle de la variabilité non structurée des données pour qu'il soit possible de tirer des conclusions valides à partir d'observations empiriques. En l'absence d'une explication de la variabilité du phénomène étudié, la statistique le suppose *aléatoire*, c'est-à-dire soumis à des variations non systématiques par rapport à un état moyen naturel (pour une critique raisonnée de ces hypothèses, voir Greenland, 1990).

La science se fonde sur des *faits* empiriques pour tenter de démontrer que ses modèles théoriques de phénomènes naturels ont une certaine validité. En fait, les méthodes empruntées à la théorie statistique déterminent à quel degré les observations du monde réel sont conformes à la vision qu'ont les scientifiques du phénomène exprimé par un modèle mathématique. Les méthodes statistiques basées sur les mathématiques doivent donc être soigneusement choisies, car d'innombrables exemples confirment que «l'on fait dire ce que l'on veut aux statistiques». C'est pourquoi les épidémiologistes doivent vérifier le bien-fondé des techniques qu'ils appliquent pour mesurer le risque de maladie. Ils doivent, en par-

ticulier, apporter un grand soin à l'interprétation des résultats statistiquement significatifs et non significatifs.

Le premier sens du terme *statistique* se rapporte à une mesure synthétique calculée à partir d'un jeu de valeurs. Des statistiques ou indices descriptifs tels que la moyenne arithmétique, la médiane ou le mode sont largement utilisés pour résumer l'information contenue dans une série d'observations. Dans le passé, ces indicateurs synthétiques étaient employés à des fins administratives par les Etats, d'où leur appellation de *statistiques*. Les statistiques épidémiologiques les plus courantes découlent de comparaisons inhérentes à la nature de l'épidémiologie, qui pose des questions telles que: «telle population est-elle plus exposée que telle autre à une maladie donnée?». Dans ces comparaisons, le risque relatif, qui mesure la puissance de l'association entre une caractéristique particulière et la probabilité de tomber malade, est le plus communément employé en recherche étiologique. Le risque attribuable est également une mesure d'association entre des facteurs individuels et le risque de maladie, mais il met davantage l'accent sur le nombre de cas évités grâce à une intervention qui supprime les facteurs en question. Ce type de risque est surtout employé dans les domaines de la santé publique et de la médecine préventive.

Le deuxième sens du terme *statistique* est en rapport avec les techniques et la théorie sous-jacente de l'inférence statistique. Il s'agit là d'une forme particulière de la logique inductive qui définit les règles d'une généralisation valide des résultats tirés d'une série particulière d'observations empiriques. Cette généralisation n'est valide que si l'on respecte certaines hypothèses. Cela nous amène au second cas où une utilisation non réfléchie des statistiques peut induire en erreur: en épidémiologie d'observation, il est très difficile d'être certain des hypothèses qu'impliquent les techniques statistiques. Il est donc essentiel que toute analyse de données repose sur des études de sensibilité et des estimateurs solides. De plus, les conclusions finales devraient se baser sur une connaissance globale du sujet et ne pas dépendre exclusivement des résultats de tests d'hypothèses statistiques.

Définitions

L'*unité statistique* est l'élément sur lequel portent les observations empiriques. Il peut s'agir d'une personne, d'un échantillon biologique ou d'un fragment de matière première à analyser. En général, les unités statistiques sont choisies indépendamment par le chercheur, mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, dans les études longitudinales, une série d'observations peut être réalisée sur un groupe de personnes pendant une certaine période. Dans ce cas, les unités statistiques sont les séries d'observations, qui sont non pas indépendantes, mais structurées par leurs liaisons respectives à chaque personne étudiée. L'absence d'indépendance ou la corrélation entre les unités statistiques mérite une attention particulière en analyse statistique.

Une *variable* est une caractéristique mesurée sur une unité statistique donnée. Il importe de la distinguer de la *constante*, caractéristique individuelle fixe. Par exemple, dans une étude faite sur des sujets humains, le fait pour un participant d'avoir une tête ou un thorax est une constante alors que son sexe est une variable.

Les variables sont évaluées à l'aide d'*échelles de mesure* qui peuvent être qualitatives ou quantitatives. Les variables qualitatives décrivent des *modalités* ou des *catégories* différentes. Quand les modalités ne peuvent pas être classées ou ordonnées les unes par rapport aux autres (par exemple, la couleur des cheveux ou le sexe), la variable est dite *nominale*. Si les catégories peuvent être ordonnées (degrés de gravité d'une maladie), la variable est dite *ordinaire*. Si une variable a une valeur numérique, on dit que l'échelle est quantitative. Une échelle quantitative est dite *discrète* si la variable ne peut avoir que quelques valeurs définies (par exemple, des nombres entiers pour exprimer le nombre de cas d'une

maladie). Les mesures qui s'expriment en nombres *réels* forment une échelle *continue*. Les échelles continues sont dites *d'intervalle* quand leur valeur nulle a un sens purement conventionnel, le zéro ne correspondant pas à une quantité nulle: par exemple, une température de 0° Celsius ne désigne pas une énergie thermique nulle. Dans ce cas, seules les différences entre les valeurs ont un sens (d'où l'emploi de l'expression «échelle d'intervalle»). Quand la valeur nulle est réelle, l'échelle est dite de *rapport*. Sur une telle échelle, les rapports entre les grandeurs ont un sens, un rapport double signifiant deux fois la quantité. Par exemple, dire qu'un corps a une température deux fois plus élevée qu'un autre signifie qu'il a deux fois l'énergie thermique, à condition que la température soit mesurée sur une échelle de rapport (par exemple, en degrés Kelvin). L'ensemble des valeurs permises d'une variable est appelé le domaine de la variable.

Les modèles statistiques

La statistique a pour objectif de généraliser en partant d'une série d'observations particulières. Cette série de mesures empiriques est appelée *échantillon*. À partir d'un échantillon, on calcule diverses données statistiques descriptives qui résument l'information recueillie.

Pour caractériser une série de mesures, on a en général besoin de connaître sa tendance centrale et sa variabilité. Le choix parmi plusieurs options dépend de l'échelle employée pour mesurer un phénomène et du but dans lequel les statistiques sont établies. Le tableau 28.9 présente différentes mesures de la tendance centrale et de la variabilité (ou dispersion) et les associe à l'échelle de mesure appropriée.

Les statistiques descriptives calculées sont appelées *estimations* quand elles sont substituées aux valeurs correspondantes de la population dans laquelle l'échantillon a été extrait, ces valeurs étant elles-mêmes des constantes appelées *paramètres*. Des estimations d'un même paramètre peuvent être obtenues par des méthodes statistiques différentes. Une estimation doit être valide et précise.

Le paradigme de l'échantillon de population implique que la validité peut être assurée par la façon dont l'échantillon est extrait de la population. L'échantillonnage randomisé ou probabiliste est la stratégie usuelle: si chaque membre de la population a la même probabilité d'être inclus dans l'échantillon, alors, en moyenne, celui-ci sera représentatif de la population et toute déviation par rapport aux prévisions peut être expliquée par le hasard. La probabilité d'un écart donné par rapport aux prévisions peut également être calculée à condition que l'échantillonnage soit randomisé. Le même type de raisonnement s'applique aux estimations calculées pour l'échantillon en regard des paramètres de la population. Prenons par exemple la moyenne arithmétique de l'échantillon comme une estimation de la valeur moyenne pour la population. Toute différence entre la moyenne de l'échantillon et celle de la population est attribuée aux fluctuations aléatoires de la procédure de tirage au sort des membres de l'échantillon. Nous pouvons calculer la probabilité de n'importe quelle valeur de cette différence pourvu que l'échantillon ait été tiré au hasard. Si l'écart entre l'estimation de l'échantillon et le paramètre de la population ne peut pas être expliqué par le hasard, l'estimation est dite *baisée*. Le plan de l'observation ou du modèle expérimental assure la validité des estimations et le paradigme statistique fondamental est celui de l'échantillonnage randomisé.

En médecine, un autre paradigme est adopté lorsque l'étude consiste en une comparaison entre différents groupes. Un exemple type est l'essai clinique contrôlé: une série de patients ayant des caractéristiques similaires est sélectionnée sur la base de critères définis à l'avance. On ne s'inquiète pas de la représentativité à ce stade. Chaque patient inclus dans l'essai est affecté au hasard au groupe de traitement — qui recevra la thérapie standard et le

Tableau 28.9 • Indices de tendance centrale et de dispersion selon l'échelle de mesure

Indices	Définition	Echelle de mesure		
		Nominale	Ordinale	Quantitative Intervalle/ rapport
Moyenne arithmétique	Somme des valeurs observées divisée par le nombre d'observations			x
Médiane	Milieu de la distribution observée		x	x
Mode	Valeur la plus fréquente	x	x	x
Intervalle	Domaine délimité par les valeurs minimale et maximale de la distribution		x	x
Variance	Somme des carrés des écarts à la moyenne divisée par le nombre d'observations moins 1			x

nouveau médicament à évaluer — ou au groupe témoin — qui recevra la thérapie standard et un placebo. Dans ce plan expérimental, la répartition au hasard des patients entre les deux groupes remplace le tirage au sort des membres de l'échantillon. L'estimation de la différence entre les deux groupes peut être évaluée statistiquement, car, dans l'hypothèse de l'inefficacité du nouveau médicament, il est possible de calculer la probabilité de toute différence non nulle.

En épidémiologie, on ne peut pas former au hasard des groupes exposés et non exposés de personnes. Dans ce cas, nous pouvons encore employer des méthodes statistiques comme si les groupes analysés avaient été choisis ou répartis au hasard. L'exactitude de cette hypothèse dépend principalement du plan d'étude. Ce point particulièrement important met en évidence la priorité du plan d'étude sur les techniques statistiques en recherche biomédicale.

Le signal et le bruit

L'expression *variable aléatoire* désigne une variable dont chaque valeur a une probabilité donnée de se produire. Les modèles théoriques de la distribution de la probabilité d'une variable aléatoire sont des modèles de population. L'équivalent pour un échantillon est représenté par la distribution de fréquence de l'échantillon. C'est là un moyen utile de représenter une série de données sur un plan cartésien, avec la variable d'intérêt le long de l'axe horizontal et la fréquence absolue ou relative le long de l'axe vertical. Un graphique permet de voir facilement les valeurs les plus fréquentes et la concentration de la distribution autour de certaines valeurs centrales telles que la moyenne arithmétique.

Pour les variables aléatoires et leur distribution de probabilité, on utilise les termes de *paramètres*, *espérance mathématique* (plutôt que moyenne arithmétique) et *variance*. Ces modèles théoriques décrivent la variabilité d'un phénomène donné. En théorie de l'information, le signal est représenté par la tendance centrale (par exemple, la valeur moyenne) alors que le bruit est mesuré par un indice de dispersion (comme la variance).

Pour illustrer l'inférence statistique, nous utiliserons le modèle binomial. Dans les sections qui suivent, nous aborderons les notions d'estimation ponctuelle, d'intervalle de confiance, de test

d'hypothèse, de probabilité de décisions erronées et de puissance d'une étude.

Un exemple: la distribution binomiale

En recherche biomédicale et épidémiologique, la distribution binomiale est le modèle le plus important de variation stochastique. Elle repose sur le fait que la plupart des phénomènes se comportent comme une variable nominale à deux catégories: par exemple, présence/absence de maladie, vivant/mort ou guéri/malade. Dans ces circonstances, nous nous intéressons à la probabilité de succès de l'événement étudié (présence de maladie, vivant ou guéri) et aux facteurs ou variables qui peuvent la modifier. Posons $n = 3$ travailleurs et supposons que nous soyons intéressés par la probabilité, π , d'une baisse de l'acuité visuelle (oui/non). Le résultat de notre observation est l'une des possibilités présentées dans le tableau 28.10.

La probabilité de chacune de ces associations d'événements est facilement obtenue en considérant que π , la probabilité (individuelle) de succès, est constante pour chaque sujet et indépendante des autres événements. Comme nous nous intéressons au nombre total de succès et non pas à une séquence particulière, nous pouvons réarranger le tableau comme suit (voir tableau 28.11) et, en généralisant, exprimer la probabilité $P(x)$ d'avoir x succès sous la forme suivante:

$$P(x) = \frac{n!}{x!(n-x)!} \pi^x (1-\pi)^{n-x} \quad (1)$$

x étant le nombre de succès et $x!$ la factorielle de x , c'est-à-dire, $x! = x \cdot (x-1) \cdot (x-2) \cdot \dots \cdot 1$.

Quand on considère l'événement «être/ne pas être malade», la probabilité π se rattache à l'état dans lequel le sujet est censé être; en épidémiologie, cette probabilité est appelée «prévalence». Pour estimer π , on utilise la proportion d'échantillon:

$$p = x/n$$

qui a pour variance:

$$\sigma_p^2 = \frac{\pi(1-\pi)}{n} \quad (2)$$

Dans une hypothétique série infinie d'échantillons copiés de même taille n , nous obtiendrions différentes proportions d'échantillons $p = x/n$ avec des probabilités données par la formule binomiale. La «vraie» valeur de π est estimée pour chaque proportion d'échantillon et un intervalle de confiance de π , c'est-à-dire sa gamme de valeurs vraisemblables, compte tenu des don-

Tableau 28.10 • Résultats possibles d'une expérience binomiale

Travailleur			Probabilité
A	B	C	
0	0	0	$(1-\pi)(1-\pi)(1-\pi)$
1	0	0	$\pi(1-\pi)(1-\pi)$
0	1	0	$(1-\pi)\pi(1-\pi)$
0	0	1	$(1-\pi)(1-\pi)\pi$
0	1	1	$(1-\pi)\pi\pi$
1	0	1	$\pi(1-\pi)\pi$
1	1	0	$\pi\pi(1-\pi)$
1	1	1	$\pi\pi\pi$

Tableau 28.11 • Résultats possibles d'une expérience binomiale (oui = 1, non = 0) et probabilités correspondantes ($n = 3$)

Nombre de succès	Probabilité
0	$(1-\pi)^3$
1	$3\pi(1-\pi)^2$
2	$3\pi^2(1-\pi)$
3	π^3

nées observées et d'un niveau de confiance défini au préalable (disons 95%), est estimé à partir de la distribution binomiale: c'est la gamme de valeurs de π qui donne une probabilité de x supérieure à une valeur préétablie (disons 2,5%). Pour une expérience hypothétique dans laquelle seraient observés $x = 15$ succès dans $n = 30$ essais, la probabilité estimée de succès est:

$$p = x/n = 15/30 = 0,5$$

L'intervalle de confiance à 95% de π , obtenu dans le tableau 28.12, est 0,334 - 0,666. Chaque entrée du tableau montre la probabilité de $x = 15$ succès dans $n = 30$ essais, calculée à l'aide de la formule binomiale; par exemple, pour $\pi = 0,30$, nous obtenons:

$$P(x) = \frac{30!}{15!(30-15)!} 0,3^{15} (1-0,3)^{30-15} = 0,0116 \quad (3)$$

Si n est grand et p proche de 0,5, nous pouvons utiliser une approximation basée sur la distribution de Gauss:

$$p - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \leq \pi \leq p + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (4)$$

où $z_{\alpha/2}$ est la valeur de la distribution standard de Gauss pour une probabilité

$$P(|z| \geq z_{\alpha/2}) = \alpha/2; \quad (5)$$

$1 - \alpha$ étant l'intervalle de confiance choisi. Dans l'exemple considéré, $p = 15/30 = 0,5$; $n = 30$ et dans la table de Gauss $z_{0,025} = 1,96$. L'intervalle de confiance à 95% compris entre 0,321 - 0,679

Tableau 28.12 • Distribution binomiale. Probabilités correspondant à différentes valeurs de π pour $x = 15$ succès dans $n = 30$ essais

π	Probabilité
0,200	0,0002
0,300	0,0116
0,334	0,025
0,400	0,078
0,500	0,144
0,600	0,078
0,666	0,025
0,700	0,0116

Tableau 28.13 • Distribution binomiale.
Probabilités de succès pour $\pi = 0,25$
dans $n = 30$ essais

X	Probabilité	Probabilité cumulée
0	0,0002	0,0002
1	0,0018	0,0020
2	0,0086	0,0106
3	0,0269	0,0374
4	0,0604	0,0979
5	0,1047	0,2026
6	0,1455	0,3481
7	0,1662	0,5143
8	0,1593	0,6736
9	0,1298	0,8034
10	0,0909	0,8943
11	0,0551	0,9493
12	0,0291	0,9784
13	0,0134	0,9918
14	0,0054	0,9973
15	0,0019	0,9992
16	0,0006	0,9998
17	0,0002	1,0000
.	.	.
30	0,0000	1,0000

est obtenu en substituant $p = 0,5$; $n = 30$ et $z_{0,025} = 1,96$ dans l'équation de Gauss ci-dessus. Notons que ces valeurs sont proches des valeurs exactes calculées précédemment.

Les tests statistiques d'hypothèses comprennent une procédure de décision portant sur la valeur d'un paramètre de population. Supposons que, dans l'exemple précédent, on soupçonne qu'il existe un risque élevé de baisse de l'acuité visuelle chez les travailleurs d'une entreprise donnée. L'hypothèse scientifique à tester à l'aide de nos observations empiriques est la suivante: «il existe un risque élevé de baisse de l'acuité visuelle parmi les travailleurs d'une entreprise donnée». Les statisticiens démontrent de telles hypothèses en rejetant l'hypothèse complémentaire, selon laquelle «il n'existe aucune augmentation du risque de baisse de l'acuité visuelle». C'est le principe de la démonstration mathématique *par l'absurde*: au lieu de prouver une affirmation, on se sert d'une preuve empirique pour rejeter l'affirmation contraire. L'hypothèse statistique est appelée *hypothèse nulle*. La deuxième étape consiste à préciser la valeur du paramètre de la probabilité de distribution utilisé pour modéliser la variabilité des observations. Dans nos exemples, le phénomène étant binaire (présence/absence d'une baisse de l'acuité visuelle), nous choisissons la distribution binomiale du paramètre π , probabilité de baisse de l'acuité visuelle. L'hypothèse nulle est que $\pi = 0,25$. Cette valeur est choisie en fonction des connaissances accumulées sur le sujet et de la connaissance a priori de la prévalence de la baisse de l'acuité visuelle chez les populations non exposées (c'est-à-dire les sujets sans activité professionnelle). Supposons que nos données produisent une estimation $p = 0,50$, à partir des 30 travailleurs examinés.

Pouvons-nous rejeter l'hypothèse nulle?

Si oui, en faveur de quelle hypothèse *alternative*?

Nous spécifions une hypothèse alternative à tester si les résultats obtenus imposent de rejeter l'hypothèse nulle. Les hypothèses alternatives non directionnelles (bilatérales) supposent que le paramètre de population est différent de la valeur énoncée dans l'hypothèse nulle; les hypothèses directionnelles (unilatérales) stipulent que le paramètre de la population est plus grand (ou plus petit) que la valeur nulle.

Dans le cadre de l'hypothèse nulle, nous pouvons calculer la distribution des probabilités des résultats de notre exemple. Le tableau 28.13 montre, pour $\pi = 0,25$ et $n = 30$, les probabilités (voir équation (1)) et les probabilités cumulées:

$$CP(x) = \sum_{i=0}^{i=x} P(i) \quad (6)$$

A partir de ce tableau, nous obtenons la probabilité d'avoir $x \geq 15$ travailleurs présentant une baisse de l'acuité visuelle.

$$P(x \geq 15) = 1 - P(x < 15) = 1 - 0,9992 = 0,0008.$$

Cela signifie qu'il est très improbable d'observer 15 travailleurs ou plus atteints d'une baisse de l'acuité visuelle s'ils suivaient la prévalence de la maladie des populations non exposées. Ainsi, nous pouvons rejeter l'hypothèse nulle et affirmer qu'il y a une plus grande prévalence de baisse de l'acuité visuelle dans la population des travailleurs étudiée.

Si $n\pi \geq 5$ et $n(1-\pi) \geq 5$, nous pouvons utiliser l'approximation gaussienne:

$$z = \frac{|P - \pi| - \frac{1}{2n}}{\sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n}}} = \frac{0,5 - 0,25 - \frac{1}{60}}{\sqrt{\frac{0,25 \times 0,75}{30}}} = \frac{0,233}{0,079} = 2,95 \quad (7)$$

A partir du tableau de la distribution gaussienne standard, nous obtenons:

$$P(|z| > 2,95) = 0,0008$$

ce qui correspond de près aux résultats exacts. A partir de cette approximation, nous pouvons voir que la structure fondamentale d'un test statistique d'hypothèse consiste en un rapport signal sur bruit. Dans notre cas, le signal est $(p - \pi)$, l'écart observé par rapport à l'hypothèse nulle, et le bruit est l'écart-type de P :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n}} \quad (8)$$

Plus le rapport est grand, plus faible est la probabilité de la valeur nulle π .

En prenant des décisions concernant les hypothèses statistiques, nous risquons deux sortes d'erreurs: l'erreur de type I, qui consiste à rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie; et l'erreur de type II, qui consiste à accepter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fautive. Le niveau de probabilité, ou *valeur p*, est la probabilité de l'erreur de type I, notée par la lettre grecque α . Elle est calculée à partir de la distribution de la probabilité des observations sous l'hypothèse nulle. Par convention, on définit à l'avance le pourcentage d'erreur α (c'est-à-dire 5% ou 1%) et on rejette l'hypothèse nulle quand le résultat de l'observation a une probabilité égale ou inférieure à ce seuil dit critique.

Tableau 28.14 • Erreur de type II et puissance pour $x = 12$, $n = 30$, $\alpha = 0,05$

π	β	Puissance
0,30	0,9155	0,0845
0,35	0,7802	0,2198
0,40	0,5785	0,4215
0,45	0,3592	0,6408
0,50	0,1808	0,8192
0,55	0,0714	0,9286

La probabilité d'une erreur de type II est notée par la lettre grecque β . Pour la calculer, il faut spécifier, dans l'hypothèse alternative, une valeur du paramètre à tester (dans notre exemple, une valeur de π). Les hypothèses alternatives génériques (différent de, supérieur à, inférieur à) ne sont pas utiles. En pratique, c'est la valeur β pour une série d'hypothèses alternatives, ou son complément, la puissance statistique, qui est intéressante. Par exemple, en fixant la valeur de l'erreur α à 5%, nous trouvons à partir du tableau 28.13:

$$P(x \geq 12) 0,05$$

sous l'hypothèse nulle $\pi = 0,25$. Si nous avons observé au moins $x = 12$ succès, nous rejetterions l'hypothèse nulle. Les valeurs correspondantes de β et de la puissance pour $x = 12$ sont données dans le tableau 28.14.

Dans ce cas, nos données ne permettent pas de déterminer si π est plus grand que la valeur nulle de 0,25 mais inférieur à 0,50, car la puissance de l'étude est trop faible (<80%) aux valeurs de $\pi < 0,5$. Autrement dit, la sensibilité de notre étude est de 8% pour $\pi = 0,3$, 22% pour $\pi = 0,35$, ... et 64% pour $\pi = 0,45$.

Le seul moyen de réduire la valeur de β ou d'accroître la puissance serait d'augmenter la taille de l'étude. Par exemple, le tableau 28.15 présente les valeurs de β et de la puissance pour $n = 40$; comme prévu, nous devrions trouver une valeur de π supérieure à 0,40.

La conception du plan d'étude se fonde sur un examen minutieux de la série d'hypothèses alternatives qui méritent d'être prises en considération et garantissent une puissance adéquate à l'étude, pourvu que la taille de l'échantillon soit suffisante.

La littérature épidémiologique souligne combien il est important de fournir des estimations de risque sûres. Par conséquent, il vaut beaucoup mieux donner l'intervalle de confiance (à 95% ou à 90%) qu'une valeur de p pour un test d'hypothèse. Le même

Tableau 28.15 • Erreur de type II et puissance pour $x = 12$, $n = 40$, $\alpha = 0,05$

π	β	Puissance
0,30	0,5772	0,4228
0,35	0,3143	0,6857
0,40	0,1285	0,8715
0,45	0,0386	0,8614
0,50	0,0083	0,9917
0,55	0,0012	0,9988

type de raisonnement impose de porter une attention particulière à l'interprétation des résultats tirés de petits échantillons: par suite d'une faible puissance, même des effets intermédiaires pourraient passer inaperçus et des effets de grande amplitude pourraient ne pas se reproduire ultérieurement.

Les méthodes avancées

Le degré de complexité des méthodes statistiques utilisées en médecine du travail n'a cessé d'augmenter ces dernières années. C'est dans le domaine des modèles statistiques que se sont produits les progrès les plus remarquables. La famille des modèles non gaussiens de Wedderburn et Nelder (modèles linéaires généralisés) a contribué d'une façon marquante à l'augmentation de nos connaissances dans des domaines tels que l'épidémiologie du travail, où les variables d'effet sont binaires (par exemple, survie/mort) ou numériques (par exemple, nombre d'accidents du travail dans l'industrie).

Ces progrès ont constitué le point de départ d'une substitution généralisée des modèles de régression aux méthodes d'analyse traditionnelles basées sur les tableaux de contingence (analyses simples ou stratifiées). La régression de Poisson ou de Cox et la régression logistique servent maintenant couramment à l'analyse des études longitudinales ou des études cas-témoins. Ces modèles, qui sont l'équivalent de la régression linéaire pour des variables nominales d'effet, ont l'avantage de donner directement la mesure épidémiologique pertinente d'association. Par exemple, les coefficients de régression de Poisson sont le logarithme des risques relatifs, tandis que ceux de la régression logistique sont le logarithme des rapports des cotes ou odds ratios.

A partir de là, les développements de la modélisation statistique ont pris deux principales orientations: les modèles pour les mesures nominales répétées et ceux qui étendent les modèles linéaires généralisés (modèles additifs généralisés). Dans les deux cas, l'objectif est d'accroître la souplesse des outils statistiques afin d'aborder des problèmes plus complexes reflétant la réalité. Des modèles de mesures répétées sont nécessaires dans de nombreuses études d'épidémiologie du travail qui s'intéressent à des unités d'analyse infra-individuelles. Par exemple:

1. L'étude de l'effet des conditions de travail sur le syndrome du canal carpien doit tenir compte des deux mains d'une personne, qui ne sont pas indépendantes l'une de l'autre.
2. Les tendances temporelles des polluants environnementaux et leurs effets sur le système respiratoire des enfants peuvent être évalués en utilisant des modèles extrêmement souples puisque la forme fonctionnelle exacte de la relation dose-effet est difficile à obtenir.

Des progrès parallèles, probablement plus rapides, ont été enregistrés dans le contexte de la statistique bayésienne. L'obstacle pratique à l'utilisation des méthodes bayésiennes a disparu avec l'introduction des méthodes informatisées. Les schémas d'échantillonnage de Gibbs, fondés sur la méthode de Monte Carlo, nous ont permis d'éviter l'intégration numérique nécessaire pour calculer les probabilités a posteriori, qui représentaient la caractéristique la plus redoutable des méthodes bayésiennes. Les applications des modèles bayésiens de problèmes réels et complexes occupent de plus en plus d'espace dans les revues spécialisées. Ainsi, les analyses géographiques et les corrélations écologiques à très grande échelle de même que les modèles de prédiction du sida font de plus en plus souvent appel aux approches bayésiennes. Ces développements sont certes bénéfiques non seulement parce qu'ils renforcent l'arsenal statistique servant à l'analyse des données épidémiologiques, mais aussi parce que l'approche bayésienne est probablement la plus solide.

● L'ÉVALUATION DE LA CAUSALITÉ ET LES CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES EN RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Paolo Vineis

Les articles précédents ont démontré la nécessité d'une évaluation rigoureuse du plan d'étude pour aboutir à des conclusions crédibles à partir d'observations épidémiologiques. Même si l'on dit couramment que les déductions fondées sur l'épidémiologie d'observation sont peu fiables du fait de la nature non expérimentale de cette discipline, les essais randomisés contrôlés ou n'importe quel autre plan d'étude ne sont pas intrinsèquement supérieurs à des modèles observationnels bien planifiés (Cornfield, 1954). Toutefois, pour tirer des conclusions solides, il est nécessaire de faire une analyse approfondie du plan d'étude afin d'y déceler les sources potentielles de biais et de confusion, qui peuvent donner lieu aussi bien à de faux positifs qu'à de faux négatifs.

Nous examinons, dans le présent article, quelques lignes directrices sur l'évaluation de la nature causale des observations épidémiologiques. Et, même si l'application de bons principes scientifiques garantit souvent une recherche épidémiologique responsable, il importe de penser à certains points complémentaires se rattachant à l'éthique épidémiologique. Nous avons donc consacré quelques paragraphes à l'analyse des problèmes moraux qui peuvent se poser au cours d'études épidémiologiques.

L'évaluation de la causalité

Différents auteurs ont abordé la question de l'évaluation des causes en épidémiologie (Hill, 1965; Buck, 1975; Ahlbom, 1984; Maclure, 1985; Miettinen, 1985; Rothman, 1986; Weed, 1986; Schlesselman, 1987; Maclure, 1988; Weed, 1988; Karhausen, 1995). L'une des principales questions qui se posent à cet égard est de savoir si l'épidémiologie utilise ou doit utiliser les mêmes critères que les autres disciplines scientifiques pour vérifier la causalité.

Il ne faut pas confondre les causes avec les mécanismes. Par exemple, l'amiante est une cause de mésothéliome alors que la mutation oncologique en est le mécanisme présumé. Sur la base des observations existantes, *a)* il est vraisemblable que les différentes expositions exogènes puissent déclencher les mêmes cascades de mécanismes; *b)* habituellement il n'y a pas d'ordre préétabli dans les différentes étapes mécanistes conduisant à la maladie. Ainsi la cancérogenèse est interprétée comme une succession de transitions stochastiques (probabilistes), partant d'une mutation génétique qui entraîne une prolifération cellulaire, elle-même génératrice de mutations génétiques pouvant aboutir au cancer. De plus, la cancérogenèse est un processus multifactoriel: en fait, différentes expositions exogènes sont susceptibles d'affecter le processus, mais aucune n'est nécessaire chez une personne prédisposée. Il est possible que ce modèle s'applique à diverses pathologies à part le cancer.

La nature multifactorielle et probabiliste de la plupart des relations exposition-maladie implique qu'il est difficile d'établir avec précision le rôle joué par une exposition spécifique. De plus, la nature observationnelle de l'épidémiologie empêche de mener des expériences pouvant mettre les causes en lumière en altérant délibérément le fil des événements. L'observation d'une association statistique entre l'exposition et la maladie ne signifie pas que l'association soit causale. Ainsi, la majorité des épidémiologistes ont jugé que l'association entre l'exposition aux fumées de carburant diesel et le cancer de la vessie avait un caractère causal, mais d'autres ont fait remarquer que les travailleurs exposés à ces fumées (surtout des camionneurs et des chauffeurs de taxi) étaient

plus souvent des fumeurs que les sujets non exposés. L'association observée serait ainsi «confondue» avec le facteur de risque bien connu qu'est le tabac.

Étant donné la nature probabiliste et multifactorielle de la plupart des associations exposition-maladie, les épidémiologistes ont établi des lignes directrices pouvant aider à reconnaître les relations vraisemblablement causales. Voici les critères initialement proposés par sir Bradford Hill (1965) dans le cas des maladies chroniques:

- force de l'association;
- effet dose-réponse;
- absence d'ambiguïté temporelle;
- cohérence des conclusions;
- plausibilité biologique;
- cohérence de la preuve;
- spécificité de l'association.

Ces critères ne doivent être considérés que comme des recommandations générales ou des outils pratiques; en fait, l'évaluation scientifique de la causalité est un processus itératif centré sur la mesure de la relation exposition-maladie. Toutefois, les critères de Hill servent souvent de moyen précis et pratique de description des relations causales en épidémiologie.

Essayons par exemple d'appliquer les critères de Hill à la relation entre l'exposition au chlorure de vinyle et l'angiosarcome hépatique.

La façon habituelle d'exprimer les résultats d'une étude épidémiologique est de donner une mesure du degré d'association entre l'exposition et la maladie (premier critère de Hill). Un risque relatif (RR) supérieur à l'unité signifie qu'il existe une association statistiquement significative. Par exemple, si le taux d'incidence de l'angiosarcome hépatique, qui est habituellement de 1 pour 10 millions, est de 1 pour 100 000 parmi les personnes exposées au chlorure de vinyle, alors le RR est de 100, ce qui signifie que les travailleurs exposés à ce produit ont 100 fois plus de chances de développer un angiosarcome que la population non exposée.

Une relation est plus vraisemblablement causale quand le risque augmente avec le degré d'exposition (c'est l'effet dose-réponse, qui constitue le deuxième critère de Hill) et quand la relation temporelle entre l'exposition et la maladie semble logique compte tenu des données biologiques (l'exposition précède l'effet et la durée de la période d'«induction» est compatible avec un modèle biologique de la maladie, c'est le troisième critère de Hill). En outre, une association est plus susceptible d'être causale quand des résultats similaires ont été obtenus par d'autres chercheurs qui ont reproduit les mêmes expériences dans des circonstances différentes (c'est la cohérence des conclusions, quatrième critère de Hill).

Une analyse scientifique des résultats nécessite une évaluation de la plausibilité biologique (cinquième critère de Hill). Cette dernière peut être évaluée de différentes manières. On peut ainsi déterminer si la «cause» soupçonnée a une voie d'accès à l'organe cible (par exemple, les substances inhalées qui n'atteignent pas les poumons ne peuvent pas circuler dans l'organisme). De même, des preuves obtenues à partir d'études animales sont utiles: l'observation d'angiosarcomes hépatiques chez des animaux traités au chlorure de vinyle renforce l'idée d'une association chez l'humain.

La cohérence interne des observations (le fait, par exemple, que le risque relatif augmente dans la même proportion chez les hommes et les femmes) est un important critère scientifique (sixième critère de Hill). La causalité est plus vraisemblable quand la relation est très spécifique, c'est-à-dire quand les causes ou les maladies sont rares ou ne touchent qu'un type ou sous-groupe histologique particulier de patients (septième critère de Hill).

L'«induction énumérative» (c'est-à-dire la simple énumération d'exemples d'associations exposition-maladie) ne suffit pas pour

décrire complètement les étapes inductives dans le raisonnement causal. La plupart du temps, l'induction énumérative produit une observation complexe et confuse où sont imbriquées plusieurs chaînes causales ou encore une authentique relation causale et d'autres expositions sans rapport avec elle. Les explications «alternatives» doivent être éliminées par «induction discriminante», de façon à démontrer qu'une association causale est plausible parce qu'elle n'est pas «confondue» avec d'autres. Une définition simple de l'explication alternative serait la suivante: «facteur étranger dont l'effet est mêlé à celui de l'exposition considérée, déformant l'estimation du risque lié à cette dernière» (Rothman, 1986).

Le rôle de l'induction est d'étendre la connaissance, tandis que celui de la déduction est de «transmettre la vérité» (Giere, 1979). Le raisonnement déductif permet d'examiner minutieusement le plan d'étude et de reconnaître toutes les associations logiquement sinon empiriquement vraies. De telles relations sont non pas des questions de fait, mais des nécessités logiques. Par exemple, un *biais de sélection* se produit quand le groupe exposé est choisi parmi la population malade (ce serait le cas si, pour lancer une étude de cohorte, on recrutait comme groupe d'«exposés» au chlorure de vinyle une série de cas d'angiosarcome hépatique) ou quand le groupe non exposé est choisi parmi la population bien portante. Dans les deux cas, l'association constatée entre exposition et maladie est nécessairement (logiquement) mais non empiriquement vraie (Vineis, 1991).

Pour conclure, disons que même si elle est par nature observationnelle (non expérimentale), l'épidémiologie n'utilise pas des méthodes déductives fondamentalement différentes de celles qu'emploient d'autres disciplines scientifiques (Hume, 1978; Schaffner, 1993).

Les considérations éthiques en recherche épidémiologique

Du fait des subtilités impliquées dans la recherche de la causalité, les épidémiologistes doivent apporter un soin particulier à l'interprétation des résultats de leurs études. En effet, plusieurs considérations éthiques en dépendent.

Les problèmes éthiques sont devenus un sujet d'après discussions en recherche épidémiologique (Schulte, 1989; Soskolne, 1993; Beauchamp et coll., 1991). La raison en est évidente: les épidémiologistes, en particulier ceux de la médecine du travail et de l'hygiène du milieu, étudient souvent des problèmes ayant des répercussions économiques, sociales et sur la santé publique. Les résultats négatifs et positifs ayant trait à l'association entre l'exposition à des produits chimiques spécifiques et la maladie peuvent affecter la vie de milliers de travailleurs, influencer des décisions économiques et, partant, des choix politiques. Concrètement parlant, l'épidémiologiste peut, sous la pression, être porté, voire encouragé à modifier — marginalement ou profondément — l'interprétation des résultats de ses travaux de recherche.

Parmi les nombreux problèmes éthiques intéressant la recherche épidémiologique, la *transparence* dans la collecte, le codage, l'enregistrement et l'analyse des données est un élément essentiel pour se prémunir contre les allégations de biais. Le droit qu'ont les personnes retenues d'être préservées de la diffusion des informations personnelles (*confidentialité* des données) est tout aussi important, surtout qu'il risque d'entrer en conflit avec la transparence souhaitée.

Pour se prémunir contre d'éventuelles accusations, en particulier lors de la recherche d'inductions causales, il importe que les lignes directrices traitant des considérations éthiques tiennent compte des questions suivantes:

- à qui appartient les données et pendant combien de temps doit-on les conserver?

- à quels critères doit répondre un compte rendu des travaux accomplis pour être jugé crédible?
- les subventions publiques permettent-elles de prévoir dans le budget les frais nécessaires de documentation, d'archivage et de réanalyse des données?
- le chercheur principal joue-t-il un rôle dans la réanalyse de ses données par une tierce partie?
- existe-t-il des procédures normalisées pour la conservation des données?
- les épidémiologistes du travail et du milieu devraient-ils établir un climat de travail normatif dans lequel il serait facile d'examiner ou de vérifier les données?
- comment de bonnes pratiques de conservation des données permettent-elles d'éviter à la fois les fautes professionnelles et les allégations de faute professionnelle?
- qu'est-ce que la faute professionnelle en épidémiologie du travail ou du milieu, en relation avec la gestion des données, l'interprétation des résultats et la défense des droits?
- quel est le rôle de l'épidémiologiste et des organismes professionnels dans l'élaboration de normes régissant la pratique de l'épidémiologie et d'indicateurs ou de critères d'évaluation, ainsi que dans la défense de droits, à titre d'experts?
- quel est le rôle des organismes professionnels dans le domaine éthique et juridique (Soskolne, 1993)?

D'autres problèmes très délicats se posent en épidémiologie du travail et du milieu: faut-il associer les travailleurs aux phases préliminaires des études et en divulguer les résultats aux sujets retenus et directement affectés (Schulte, 1989)? Malheureusement, il n'est pas courant de faire participer les travailleurs recrutés pour une étude épidémiologique à la discussion des objectifs de l'étude, à l'interprétation des résultats et à leurs applications possibles (qui peuvent tout aussi bien servir les travailleurs que leur nuire).

Certaines recommandations ont apporté une réponse partielle à ces questions (Beauchamp et coll., 1991; CIOMS, 1991). Cependant, dans chaque pays, les associations professionnelles d'épidémiologistes du travail devraient engager des discussions approfondies sur les problèmes éthiques afin d'adopter dans la mesure du possible des lignes directrices qui soient adaptées au contexte local tout en respectant les normes internationales.

LES ÉTUDES DE CAS ILLUSTRANT LES PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES DANS LA SURVEILLANCE DES MALADIES PROFESSIONNELLES

Jung-Der Wang

Dans un pays comme Taiwan (Chine), la recherche sur les maladies professionnelles est un défi pour le médecin du travail. Du fait de l'absence d'un système fondé sur les fiches de données de sécurité sur les produits (FDS), les travailleurs n'étaient en général pas au courant de la nature de ceux qu'ils manipulaient. Comme de nombreuses maladies professionnelles se développent lentement sans signes ni symptômes spécifiques jusqu'à l'apparition clinique, l'identification et la reconnaissance de leur origine professionnelle sont souvent très difficiles.

Pour une meilleure prise en charge de ces pathologies, nous avons effectué des recherches dans des bases de données contenant une liste relativement complète des produits chimiques industriels, ainsi que des signes ou symptômes spécifiques qui leur sont associés. En reliant cette information à une démarche épidémiologique de type conjecture-réfutation (dans laquelle on envi-

sage puis rejette toutes les explications possibles), nous avons pu documenter plus de dix maladies professionnelles et un cas de botulisme. Nous recommandons la mise en œuvre de ce type d'approche dans tout pays dont la situation est similaire, avec établissement d'un système de fiches de données de sécurité pour chaque produit chimique manipulé, pour diagnostiquer rapidement les maladies à caractère professionnel et en assurer la prévention.

Cas d'hépatite dans un atelier d'impression en couleurs

Trois ouvriers d'un atelier d'impression en couleurs ont été hospitalisés en 1985. Ils présentaient des signes d'hépatite aiguë, associés chez l'un d'eux à une insuffisance rénale aiguë elle aussi. Étant donné que l'hépatite virale a un taux de prévalence élevé à Taiwan (Chine), nous avons considéré l'hépatite virale comme l'une des causes les plus plausibles. Les autres causes envisagées comprenaient l'alcool, la drogue et l'exposition à des solvants organiques sur les lieux de travail. Comme il n'existait alors aucun système de FDS à Taiwan (Chine), ni les travailleurs ni l'employeur ne connaissaient la liste des produits chimiques utilisés dans l'atelier (Wang, 1991).

Il nous a donc fallu établir une liste d'agents hépatotoxiques et néphrotoxiques à partir de plusieurs bases de données toxicologiques. Nous avons ensuite examiné toutes les explications possibles à partir des hypothèses précédentes. Ainsi, dans l'hypothèse du virus de l'hépatite A (VHA), on aurait dû observer des anticorps (VHA-IgM) chez les travailleurs affectés; si le virus de l'hépatite B avait été en cause, nous aurions dû trouver plus d'antigènes de surface de l'hépatite B (HBsAg) chez les sujets atteints que chez les autres; si l'alcool constituait le facteur étiologique principal des signes d'hépatite, nous aurions dû observer davantage de buveurs ou d'alcooliques chroniques parmi les travailleurs malades; si enfin la pathologie était imputable à un solvant toxique (comme le chloroforme), nous aurions dû en trouver la trace sur les lieux de travail.

Nous avons procédé à une évaluation clinique approfondie de chaque malade. L'étiologie virale a été facilement rejetée, ainsi que l'hypothèse d'alcoolisme, les faits ne les confirmant pas.

Par contre, 17 des 25 travailleurs de l'atelier avaient des tests de fonction hépatique anormaux, et une association significative a été mise en évidence entre les troubles hépatiques et des affectations récentes dans l'une des trois pièces où un système de climatisation avait été installé pour refroidir les presses. Cette association a persisté après stratification des sujets selon le critère de porteur de l'hépatite B. Il a été établi plus tard que l'incident découlait de l'utilisation accidentelle d'un «dégraissant» (en l'occurrence du tétrachlorure de carbone) pour nettoyer la pompe de l'une des presses. En outre, une simulation de l'opération de nettoyage a révélé la présence de concentrations ambiantes de ce produit comprises entre 115 et 495 ppm, concentrations qui peuvent provoquer des lésions hépatiques. Un essai de réfutation, consistant à retirer le tétrachlorure de carbone des lieux de travail, a permis de constater qu'aucun nouveau cas n'était signalé parmi les travailleurs; de plus, l'état de santé de tous les sujets touchés s'est rapidement amélioré après une absence de vingt jours des lieux de travail. Nous avons ainsi pu conclure que les symptômes étaient dus à l'utilisation du tétrachlorure de carbone.

Les symptômes neurologiques dans un atelier d'impression en couleurs

En septembre 1986, un apprenti dans un atelier d'impression en couleurs de Chang-Hwa a brutalement développé une faiblesse aiguë bilatérale et une paralysie respiratoire. Au téléphone, le père de la victime a affirmé que plusieurs autres travailleurs de l'atelier présentaient les mêmes symptômes. Comme on avait déjà signalé,

dans des ateliers d'impression en couleurs, des maladies professionnelles liées à l'exposition à des solvants organiques, nous nous sommes rendus sur les lieux pour déterminer la cause des signes cliniques, pensant que nous aurions affaire à une intoxication aux solvants (Wang, 1991).

Nous avons pour principe d'envisager toutes les explications possibles, y compris d'autres problèmes médicaux provoquant l'altération fonctionnelle des neurones moteurs supérieurs et inférieurs ou de la jonction neuromusculaire. Une fois de plus, nous avons considéré les effets de chacune des hypothèses envisagées. Par exemple, une exposition à un solvant susceptible d'entraîner des polyneuropathies (comme le n-hexane, le méthylbutylcétone ou l'acrylamide) aurait dû perturber la vitesse de conduction nerveuse (VCN). S'il s'agissait d'autres problèmes médicaux liés aux motoneurons supérieurs, on devait également relever des signes de perturbations de la conscience ou des mouvements involontaires.

Les observations sur le terrain ont révélé que tous les travailleurs affectés étaient restés lucides. L'étude de la VCN chez trois des patients n'a mis en évidence aucun trouble des motoneurons inférieurs. Ils n'avaient pas d'antécédents de mouvements involontaires, de prise de médicaments, de morsures ou de piqûres avant l'apparition des symptômes. Le test à la néostigmine était négatif. Toutefois, les observations ont mis en évidence une association significative entre la maladie et le fait d'avoir pris le petit déjeuner à la cafétéria de l'atelier le 26 ou le 27 septembre: 7 sur 7 des travailleurs contaminés contre 7 sur les 32 asymptomatiques avaient pris le petit déjeuner à l'atelier au cours de ces deux jours. Un test ultérieur a confirmé la présence de la toxine du botulisme de type A dans des boîtes de conserve d'arachides venant d'une usine non agréée. Des cultures faites sur les échantillons ont également révélé la prolifération de *Clostridium botulinum*. L'essai final de réfutation a consisté à retirer du marché ces produits avariés et à constater l'absence de nouveaux cas. Cette recherche a permis de documenter les premiers cas de botulisme dus à des conserves alimentaires commerciales produites à Taiwan (Chine).

Les lésions précancéreuses de la peau chez les travailleurs du paraquat

En juin 1983, deux travailleurs d'une usine de paraquat sont venus consulter dans une clinique de dermatologie en se plaignant de nombreuses macules bilatérales hyperpigmentées, avec des plaques hyperkératotiques sur des parties des mains, du cou et du visage exposées au soleil. Certains autres endroits du corps présentaient des transformations évoquant la maladie de Bowen. Comme des lésions cancéreuses et précancéreuses de la peau avaient été signalées parmi les travailleurs s'occupant de la fabrication du bipyridyle, nous avons immédiatement envisagé une origine professionnelle. Toutefois, nous devions également considérer d'autres étiologies ou hypothèses possibles: exposition à des rayonnements ionisants ou contact avec du goudron, du brai ou d'autres hydrocarbures polycycliques aromatiques. Pour examiner toutes ces hypothèses, nous avons entrepris une étude en 1985, dans le cadre de laquelle nous avons visité l'ensemble des vingt-huit sites présents ou passés de fabrication ou d'emballage du paraquat et avons procédé à un contrôle des méthodes de fabrication et à un examen des travailleurs (Wang et coll., 1987; Wang, 1993).

Nous avons examiné 228 travailleurs. Aucun d'entre eux n'avait jamais été en contact avec les substances cancérigènes susmentionnées sauf les rayons solaires, la 4'-4'-bipyridine et ses isomères. Après avoir exclu les travailleurs soumis à de multiples expositions, nous avons noté que 1 des 7 cadres et 2 des 82 ouvriers employés à l'emballage du paraquat avaient développé des lésions hyperpigmentées de la peau, comparativement à 3 des 3 travailleurs affectés à la cristallisation et à la centrifugation de la

bipyridine. De plus, les 17 travailleurs qui présentaient des hyperkératoses ou des lésions de Bowen avaient tous des antécédents d'exposition directe au bipyridyle et à ses isomères. Plus l'exposition à ces produits était longue, plus les travailleurs étaient susceptibles de présenter des lésions cutanées. Cette tendance ne pouvait pas être expliquée par l'exposition au soleil ou par l'âge, comme l'ont démontré la stratification et l'analyse par régression logistique. De ce fait, les lésions cutanées ont été provisoirement attribuées à une double exposition au bipyridyle et aux rayons solaires. Nous avons procédé plus tard à des essais de réfutation en vérifiant si de nouveaux cas avaient été signalés après l'encoffrement de tous les processus de fabrication susceptibles d'occasionner une exposition au bipyridyle. Aucun nouveau cas n'était survenu.

Analyse et conclusions

Les trois exemples précédents montrent l'importance de l'approche de réfutation et d'une base de données sur les maladies professionnelles. La première impose d'envisager les hypothèses alternatives au même titre que les hypothèses intuitives initiales, tandis que la seconde procure une liste détaillée d'agents chimiques susceptible de mettre en évidence la véritable étiologie. L'une des limites de cette démarche tient au fait qu'on ne peut considérer que les hypothèses auxquelles on a pu penser. Si notre liste d'hypothèses est incomplète, on peut fort bien se trouver sans réponse, voire obtenir une réponse erronée. Aussi est-il indispensable pour le succès de cette stratégie de disposer d'une base de données fiable sur les maladies professionnelles.

Dans le passé, nous avons laborieusement tenté de construire notre propre base de données. Toutefois, les bases OSH-ROM, qui contiennent la base NIOSHTIC dans laquelle figurent plus de 160 000 résumés, constituent probablement la source d'information la plus complète dans ce domaine. Pour de plus amples renseignements sur cette question, on pourra se reporter au chapitre «L'information et la sécurité au travail» de la présente *Encyclopédie*. En outre, si une nouvelle maladie professionnelle survenait, nous pourrions effectuer une recherche dans une de ces bases et écarter tous les agents étiologiques connus susceptibles de causer la maladie, n'en laissant aucun sans le réfuter. Dans une telle situation, nous pourrions essayer d'identifier et de définir le nouvel agent causal (ou la profession impliquée) de façon aussi précise que possible, d'abord pour remédier au problème, ensuite pour tester de nouvelles hypothèses. Le cas des lésions précancéreuses de la peau chez les travailleurs du paraquat illustre bien le propos.

● LES QUESTIONNAIRES EN RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Steven D. Stellman et Colin L. Soskolne

Le rôle des questionnaires en recherche épidémiologique

La recherche épidémiologique sert en général à répondre à une question précise visant à établir un lien entre l'exposition d'individus à des substances ou à des situations dangereuses et des effets ultérieurs sur la santé, comme le cancer ou la mort. Toutes les enquêtes — ou presque — sont effectuées grâce à un questionnaire qui constitue l'outil de base de collecte des données. Même quand il faut procéder à des mesures physiques en milieu de travail, et surtout si l'on doit prélever des matières biologiques, comme du sérum, sur des sujets exposés ou non, il est essentiel de

disposer d'un questionnaire pour se faire une idée précise de l'exposition en recueillant systématiquement des données sur différentes caractéristiques personnelles ou non des sujets, d'une manière organisée et cohérente.

Le questionnaire remplit plusieurs fonctions déterminantes pour la recherche:

- il permet de recueillir des données sur les individus, que l'on ne pourrait obtenir nulle part ailleurs, ni dans les dossiers de l'entreprise ni en procédant à des contrôles d'ambiance;
- il donne la possibilité de faire une étude ciblée des problèmes particuliers d'un milieu de travail;
- il fournit l'information de base qui sert de critère pour l'évaluation ultérieure des effets sur la santé;
- il procure des renseignements sur les caractéristiques des participants, qui sont nécessaires à l'analyse et à l'interprétation des relations exposition-effets, notamment d'éventuels facteurs de confusion, comme l'âge et le niveau d'instruction, et d'autres variables liées au mode de vie susceptibles de modifier le risque de maladie, tels que le tabagisme ou le régime alimentaire.

La place du questionnaire dans les objectifs généraux d'étude

Même si le questionnaire constitue souvent la partie la plus visible d'une étude épidémiologique, particulièrement pour les travailleurs et les autres participants, il n'est pour le chercheur qu'un outil, ou plus précisément un «instrument». La figure 28.1 décrit d'une façon très générale les étapes d'une étude, depuis la conception jusqu'à l'analyse, en passant par la collecte des données. On y voit quatre niveaux ou paliers opératoires qui se déroulent en parallèle tout au long de l'étude: échantillonnage; questionnaire; opérations et analyse. La figure montre très clairement la façon dont les étapes de développement du questionnaire sont reliées au plan général de l'étude, partant de l'idée initiale de la première version du questionnaire et des codes correspondants, passant ensuite au prétest dans une sous-population choisie, puis à une ou plusieurs révisions découlant de l'expérience acquise durant le prétest, pour aboutir à la préparation du document final devant servir à la collecte effective des données sur le terrain. Le plus important est le contexte: chaque étape du développement du questionnaire est menée parallèlement à une étape correspondante de création et de perfectionnement du plan global d'échantillonnage, ainsi que du protocole opérationnel d'administration du questionnaire.

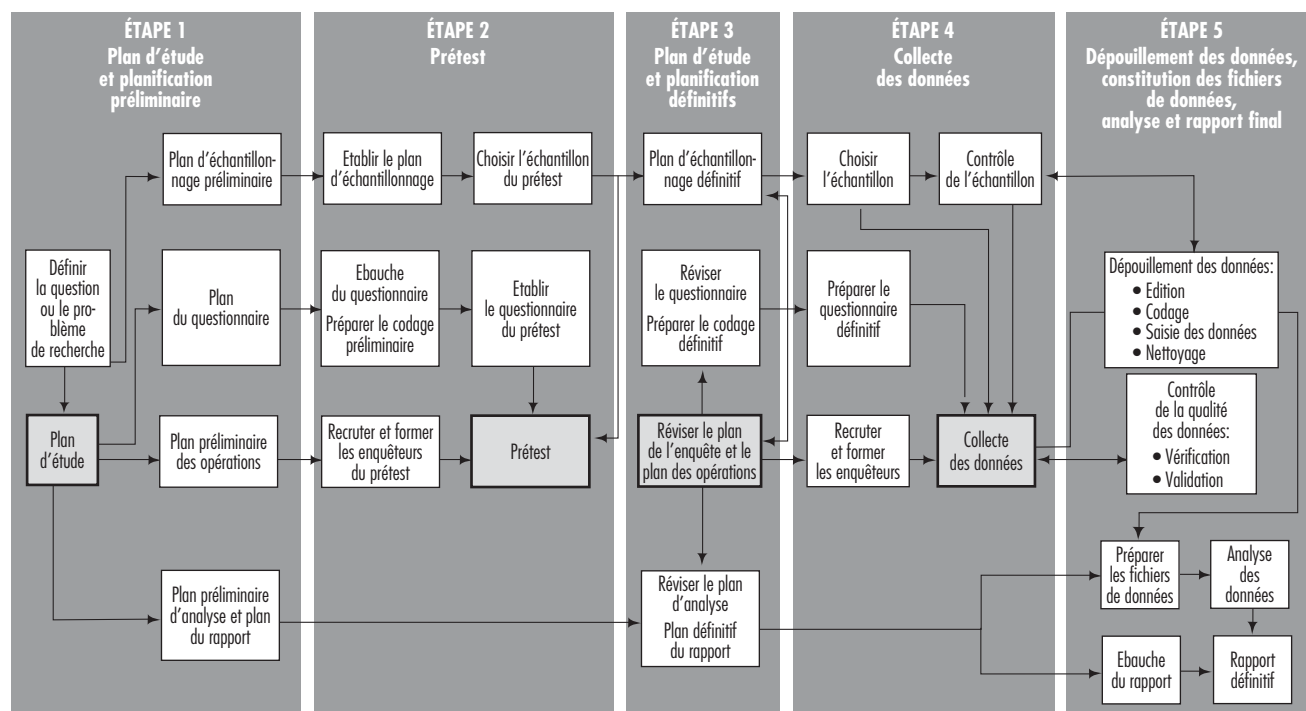
Les types d'études et de questionnaires

Les objectifs de recherche de l'étude déterminent la structure, la longueur et le contenu du questionnaire. Ces attributs sont invariablement modulés par la méthode de collecte des données, qui se fait en général de l'une des trois manières suivantes: par contact personnel, par courrier et par téléphone. Chacune a ses avantages et ses inconvénients, qui peuvent influencer non seulement sur la qualité des données, mais aussi sur la validité de toute l'étude.

Le *questionnaire postal* est le moins coûteux. Il peut couvrir les travailleurs d'une vaste aire géographique. Toutefois, le taux de réponse est souvent faible (habituellement, 45 à 75%), le questionnaire ne peut pas être trop complexe puisqu'il n'est guère possible — quand il n'est pas impossible — de fournir des éclaircissements sur les questions. Il peut aussi être difficile de vérifier si les réponses potentielles au sujet d'une exposition critique ou d'autres questions diffèrent systématiquement entre les répondants et les non-répondants. La mise en page et le vocabulaire doivent être adaptés aux moins instruits des participants et il doit être possible de répondre à toutes les questions dans un laps de temps assez court, de l'ordre de vingt à trente minutes.

Les *questionnaires téléphoniques* peuvent être utilisés dans les études de population, c'est-à-dire dans les enquêtes portant sur un échan-

Figure 28.1 • Les étapes d'une enquête



Source: Czaja et Blair, 1996.

tion d'une population géographiquement définie. Ils constituent également un moyen commode de mise à jour de fichiers de données existants. Ils peuvent être plus longs et plus complexes que les questionnaires postaux et comme ils sont administrés par des enquêteurs ayant reçu une formation spéciale, on peut partiellement compenser le coût plus élevé de l'enquête téléphonique en structurant le questionnaire de façon à en faciliter l'administration (grâce, par exemple, à des instructions de branchement du genre «si oui, passez à...»). Les taux de réponse sont souvent meilleurs que dans le cas des questionnaires postaux, mais sont sujets à des biais liés à l'utilisation croissante des répondants téléphoniques, aux refus, à l'impossibilité de joindre le sujet et au problème des populations ayant un accès limité au service téléphonique. De tels biais sont généralement reliés au plan d'échantillonnage lui-même et pas nécessairement au questionnaire. Bien que les questionnaires téléphoniques soient depuis longtemps d'un usage courant en Amérique du Nord, leur faisabilité dans d'autres régions du monde reste encore à démontrer.

Les *entrevues directes* constituent le meilleur moyen de recueillir des données complexes d'une manière précise; elles sont aussi les plus coûteuses à réaliser, car elles nécessitent de former une équipe professionnelle et de payer ses frais de déplacement. La présentation et l'ordre des questions peuvent être organisés de façon à optimiser le temps d'entretien. Les études basées sur des entrevues directes ont généralement les taux de réponse les plus élevés et le minimum de biais de réponse. Il s'agit également du type d'étude où l'enquêteur est le plus susceptible d'apprendre si le participant est un cas ou non (dans une étude cas-témoins) ou d'évaluer son statut d'exposition (dans une étude de cohorte). Il faut donc prendre soin de préserver l'objectivité de l'enquêteur en lui apprenant à éviter les questions orientées et les attitudes qui pourraient induire des réponses biaisées.

Il est de plus en plus courant d'utiliser un *protocole d'étude hybride* dans lequel les situations complexes d'exposition sont évaluées au cours d'une entrevue directe ou téléphonique qui permet d'obtenir un maximum de renseignements et d'éclaircissements, suivie d'un questionnaire postal destiné à recueillir des données sur le mode de vie, comme le tabagisme ou les habitudes alimentaires.

La confidentialité et autres questions touchant les participants

L'objectif d'un questionnaire étant d'obtenir des données sur des individus, sa conception doit respecter les normes d'éthique établies pour le traitement des êtres humains. Ces normes s'appliquent aussi bien à l'acquisition des données à inscrire sur le questionnaire qu'aux prélèvements de sang ou d'urine ou aux tests génétiques. Aux États-Unis et dans beaucoup d'autres pays, aucune étude portant sur des êtres humains et bénéficiant d'un financement public ne peut être menée sans qu'un «comité institutionnel d'examen» n'ait approuvé le contenu du questionnaire et le libellé des questions. Cette approbation n'est donnée que si les questions se limitent aux besoins légitimes de l'étude et respectent les droits des participants. Ceux-ci doivent être assurés que leur participation est entièrement facultative et que leur refus de répondre à des questions ou même de participer à l'enquête n'entraînera aucune sanction et ne modifiera en rien leurs relations avec leur employeur ou leur médecin traitant.

Les participants doivent également être assurés que l'information qu'ils donnent restera strictement confidentielle et que les responsables prendront toutes les précautions nécessaires pour garantir la sécurité matérielle et l'inviolabilité des données. Il arrive souvent que, à cette fin, on scinde les données elles-mêmes de l'identité des participants dans les fichiers informatiques. Il est

également courant d'aviser les participants que leurs réponses ne seront utilisées dans des rapports statistiques qu'après avoir été regroupées avec celles d'autres participants et qu'elles ne seront pas dévoilées à l'employeur, aux médecins ou à d'autres parties.

Les aspects de mesure dans la conception du questionnaire

Une des plus importantes fonctions d'un questionnaire est d'obtenir des données qualitatives ou quantitatives sur des caractéristiques ou des aspects précis d'un individu. Certaines questions peuvent simplement porter sur le poids, la taille ou l'âge, alors que d'autres peuvent être considérablement plus complexes, comme la réaction individuelle au stress. Les réponses qualitatives, comme le sexe, sont en général converties en variables numériques. Toutes les mesures de ce type se caractérisent par leur validité et leur précision. La validité est la mesure dans laquelle un nombre dérivé du questionnaire est proche de la vraie valeur, qui est souvent inconnue. La précision concerne la probabilité qu'une mesure donne le même résultat lorsqu'elle est répétée, que ce résultat soit proche ou non de la valeur «réelle». La figure 28.2 illustre les liens qui existent entre ces concepts. Elle montre qu'une mesure peut être valide mais non pas précise, précise mais non pas valide ou valide et précise.

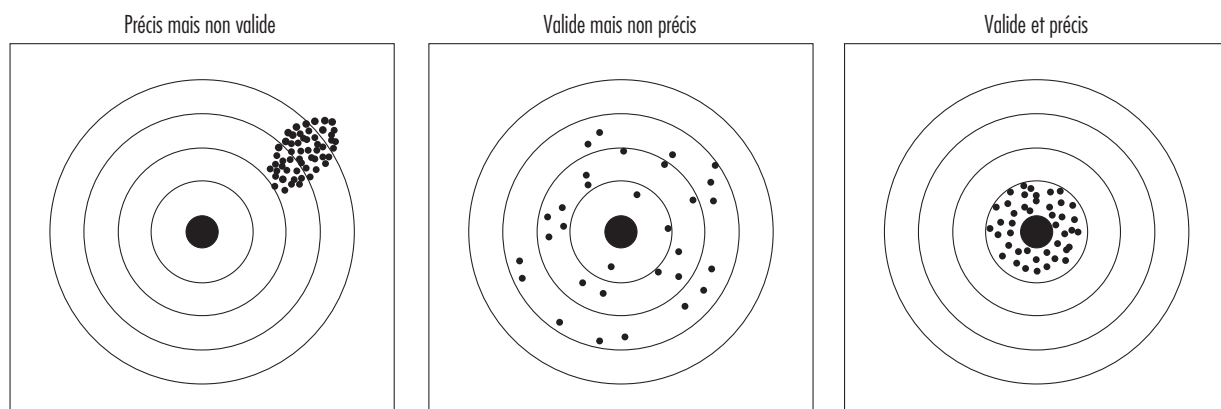
Au fil des ans, de nombreux questionnaires ont été développés par les chercheurs pour répondre à des questions très diverses. Entre autres exemples, il y a lieu de mentionner le Scholastic Aptitude Test (test d'aptitude scolaire) qui évalue le potentiel de réussite à l'université, et le Minnesota Multiphasic Personality Inventory (l'inventaire multiphasique de la personnalité du Minnesota) qui mesure certains traits psychosociaux. De très nombreux autres indicateurs psychologiques sont examinés dans le chapitre «Les facteurs psychosociaux et organisationnels». Il existe également des échelles physiologiques éprouvées, comme le questionnaire du Conseil britannique de la recherche médicale (British Medical Research Council (BMRC)) sur la fonction pulmonaire. Ces instruments présentent plusieurs grands avantages, le principal étant qu'ils ont déjà été mis au point et testés, généralement dans plusieurs populations, et que leur précision et leur validité sont connues. Toute personne élaborant un questionnaire serait bien avisée d'utiliser ces échelles si elles conviennent à l'objectif de l'étude. Ainsi, elle évitera de «réinventer la roue», mais elle aura surtout pous de chances que les résultats de l'étude soient acceptés

et reconnus par la communauté scientifique. Par ailleurs, une utilisation correcte de ces échelles facilite la comparaison des résultats obtenus dans des études différentes.

Les échelles précédentes sont des exemples de deux types importants de mesures, couramment utilisées dans les questionnaires pour quantifier des concepts qui peuvent ne pas être objectivement mesurables au sens où le sont la taille ou le poids, ou qui requièrent plusieurs questions similaires pour couvrir entièrement le domaine d'un modèle comportemental donné. Plus généralement, les indices et les échelles sont deux techniques de réduction des données qui présentent un résumé chiffré de groupes de questions. Les exemples donnés plus haut illustrent des indices physiologiques et psychologiques fréquemment utilisés pour mesurer le niveau de connaissance, l'attitude et le comportement. Brièvement, un *indice* est habituellement construit comme un score obtenu en comptant dans un groupe de questions le nombre de rubriques qui s'appliquent au participant. Par exemple, si un questionnaire présente une liste de maladies, un indice de l'histoire de maladie pourrait être le nombre total de maladies qu'un répondant dit avoir contractées. Une *échelle* est une mesure composite basée sur l'intensité avec laquelle un participant répond à une ou plusieurs questions. Ainsi, l'échelle de Likert, fréquemment employée en recherche sociologique, est typiquement conçue avec des affirmations au sujet desquelles le répondant se dit tout à fait d'accord, modérément d'accord, sans opinion, pas d'accord ou tout à fait opposé, les réponses étant cotées de 1 à 5. Les échelles et les indices peuvent s'additionner ou se combiner différemment pour composer une image assez complète des caractéristiques physiques, psychologiques, sociales ou comportementales des participants.

La validité mérite une attention particulière, car elle est le reflet de la «vérité». Il existe trois principaux types de validité: la validité apparente; la validité de contenu; et la validité prédictive. La *validité apparente* est une qualité subjective d'un indicateur qui assure que le libellé d'une question est clair et sans ambiguïté. La *validité de contenu* permet d'assurer que les questions couvrent bien la dimension de la réponse qui intéresse le chercheur. La *validité prédictive* est dérivée d'une mesure objective de l'écart entre l'évaluation d'une quantité par le questionnaire et par une méthode indépendante: par exemple, à quel point l'évaluation par questionnaire de l'apport en vitamine A correspond à la quantité réelle de vitamine A absorbée d'après des relevés diététiques détaillés.

Figure 28.2 • Validité et précision



Source: Babbie, 1992.

Le contenu, la qualité et la longueur du questionnaire

Libellé. La rédaction des questions est à la fois un art et une compétence professionnelle. Nous ne présenterons donc ici que des recommandations très générales à ce sujet. On admet en principe qu'il est souhaitable de concevoir des questions susceptibles :

1. d'inciter le participant à répondre;
2. de correspondre aux connaissances personnelles du participant;
3. de tenir compte des limites et du cadre personnel de référence afin de rendre aisément compréhensibles le but et le sens des questions;
4. de susciter une réponse basée sur le seul savoir des participants et qui ne leur demandent donc pas de deviner, sauf s'il s'agit de questions d'opinion ou d'attitude.

Enchaînement et structure des questions. L'ordre et la présentation des questions peuvent influencer sur la qualité de l'information recueillie. Un questionnaire typique, qu'il soit directement rempli par le sujet ou lu par l'enquêteur, contient un préambule qui introduit l'étude et son thème, donne toute information supplémentaire dont le sujet pourrait avoir besoin et cherche à inciter ce dernier à répondre. La plupart des questionnaires contiennent une partie destinée à recueillir des renseignements démographiques comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique et d'autres variables y compris celles de nature confusionnelle. Le sujet principal du questionnaire, comme la nature du lieu de travail et l'exposition à des substances spécifiques, constitue souvent un volet à part, en général précédé de son propre préambule, qui peut rappeler au participant certains aspects particuliers du travail ou du lieu de travail afin de préparer le terrain à des questions détaillées. La présentation des questions qui visent à établir la chronologie du travail doit être conçue pour minimiser le risque d'omissions. Enfin, il est d'usage de terminer en remerciant l'enquêté pour sa participation.

Types de questions. L'auteur du questionnaire doit faire un choix entre des questions ouvertes auxquelles les participants donnent leurs propres réponses ou des questions fermées qui imposent des réponses définies ou un choix dans une courte liste de réponses possibles. Les questions fermées ont l'avantage de clarifier les choix pour l'enquêté, d'éviter les réponses elliptiques et de minimiser les longues digressions parfois impossibles à interpréter. Cependant, elles requièrent de l'auteur qu'il anticipe les réponses possibles afin d'éviter la perte d'information, particulièrement à l'égard des situations inattendues qui surviennent sur de nombreux lieux de travail. Cela nécessite un test pilote bien planifié. L'auteur doit en outre déterminer s'il peut accepter une réponse du type «je ne sais pas» et dans quelle mesure.

Longueur. Déterminer la longueur définitive d'un questionnaire exige un équilibre entre le désir d'obtenir le plus d'informations détaillées possibles pour aboutir aux objectifs de l'étude et le fait qu'un questionnaire trop long peut entraîner une perte d'intérêt de l'enquêté qui soit arrête de répondre, soit répond hâtivement, sans précision et sans réfléchir, dans le seul but d'arriver au plus vite à la fin. D'un autre côté, un questionnaire très court peut donner un taux de réponse élevé, sans toutefois atteindre les objectifs de l'étude. Puisque la motivation de l'enquêté dépend souvent de l'intérêt personnel qu'il porte aux résultats, comme l'amélioration des conditions de travail, la tolérance d'un long questionnaire peut beaucoup varier, surtout quand certains participants (comme les travailleurs d'une installation particulière) considèrent que leur intérêt personnel est supérieur à celui des autres (personnes contactées à l'aide d'un système d'appel aléatoire). On ne peut en général atteindre cet équilibre qu'en faisant des tests pilotes et en comptant sur l'expérience acquise. Il est souhaitable, dans le cas des entrevues directes, que l'enquêteur inscrive les

heures du début et de la fin pour permettre d'en calculer la durée. Cette information est utile pour évaluer le niveau de qualité des données.

Vocabulaire. Il est essentiel d'utiliser le langage de la population cible afin de rendre le questionnaire compréhensible pour tous. Cela peut nécessiter de se familiariser avec le parler local qui peut varier d'une région à une autre. Même dans les pays où la même langue est véhiculaire, comme en Angleterre et aux États-Unis ou dans les pays hispaniques d'Amérique latine, les idiomes locaux et leur usage peuvent varier au point de fausser l'interprétation. Par exemple, aux États-Unis, «tea» désigne simplement une tasse de thé alors qu'en Angleterre, cela peut évoquer une théière pleine, une collation ou le repas principal du soir, selon le lieu et le contexte. Il est particulièrement important d'éviter le jargon scientifique, sauf si l'on sait que les participants ont des connaissances techniques particulières.

Clarté et questions orientées. Bien que les questions courtes soient souvent plus claires, il y a des exceptions, surtout lorsque le thème est complexe à présenter. Néanmoins, les questions courtes clarifient la pensée et réduisent les mots inutiles. Elles diminuent aussi le risque de surcharger l'enquêté d'informations difficiles à assimiler. Si le but de l'étude est d'obtenir une information objective sur la situation professionnelle du participant, il est important de rédiger les questions d'une façon neutre et d'éviter celles qui pourraient suggérer une réponse particulière, dans le style «êtes-vous d'accord pour dire que vos conditions de travail nuisent à votre santé?».

Présentation du questionnaire. La présentation matérielle du questionnaire peut influencer sur le coût et l'efficacité d'une étude. Elle est plus importante quand le sujet doit lui-même remplir le questionnaire que lorsque c'est l'enquêteur qui le fait. Un autoquestionnaire trop complexe ou difficile à lire risque d'être rempli sans réfléchir ou simplement mis de côté. Même les questionnaires conçus pour être lus à haute voix par des enquêteurs expérimentés doivent être imprimés en caractères faciles à déchiffrer et porter des indications claires sur l'enchaînement des questions, de façon à réduire les changements de page et les recherches pour passer à la question suivante.

Les problèmes de validité**Le biais**

Le biais est l'ennemi d'une collecte objective de données. Il résulte de différences systématiques non planifiées entre des groupes de personnes: cas et témoins dans une étude cas-témoins ou exposés et non exposés dans une étude de cohorte. Le biais d'information peut se produire lorsque deux groupes de participants ne comprennent pas de la même façon une question ou y répondent différemment. C'est le cas, par exemple, quand les questions sont posées d'une telle manière qu'elles exigent une connaissance technique spéciale d'un lieu de travail ou de ses risques, connaissance que pourraient avoir des travailleurs exposés, mais pas nécessairement la population générale dans laquelle on a recruté les témoins.

Le recours à des sujets de substitution pour remplacer des travailleurs malades ou décédés comporte un risque de biais, car les proches parents sont susceptibles de restituer l'information différemment et avec moins de précision que le travailleur lui-même. La présence de ce biais est particulièrement vraisemblable dans les études où certaines entrevues sont faites directement avec les participants tandis que d'autres sont effectuées avec des parents ou des collègues d'autres participants. Dans les deux cas, il faut prendre soin de réduire l'effet de la connaissance par l'enquêteur du statut de maladie ou d'exposition du sujet. Comme il n'est pas toujours possible de cacher ces faits aux enquêteurs, il est

important durant la formation de mettre l'accent sur l'objectivité et sur la nécessité d'éviter les questions orientées ou suggestives ou les gestes inconscients et d'assurer un contrôle de la performance tout au long de l'étude.

Le *biais de remémoration* se produit quand les cas et les témoins se «souviennent» différemment des expositions ou des situations de travail. Les cas hospitalisés pour une maladie susceptible d'être reliée à la profession sont plus à même de se rappeler les détails de leurs antécédents médicaux ou de leurs expositions professionnelles que des personnes contactées au hasard par téléphone. Une variante de ce type de biais, que l'on rencontre couramment depuis peu, pourrait s'appeler le *biais de bienséance sociale*: c'est la tendance qu'ont de nombreuses personnes à sous-estimer consciemment ou non leur penchant pour certaines mauvaises habitudes, comme le tabagisme ou la consommation d'aliments riches en gras et en cholestérol, et à surestimer les «bonnes habitudes» comme l'exercice physique.

Le *biais de réponse* dénote une situation dans laquelle un groupe de participants, tels les travailleurs subissant une exposition professionnelle particulière, peut être plus apte à remplir les questionnaires ou à participer à une étude que les personnes non exposées. Une telle situation peut entraîner une estimation biaisée de l'association exposition-maladie. On peut suspecter un biais de réponse si les taux de réponse ou les temps mis pour remplir le questionnaire ou répondre à l'enquêteur diffèrent significativement entre les groupes (cas par rapport à témoins, exposés par rapport à non exposés). Les biais de réponse varient généralement suivant le mode d'administration du questionnaire. Les questionnaires postaux sont souvent plus susceptibles d'être retournés par les personnes qui portent un intérêt personnel aux résultats de l'enquête et d'être oubliés ou jetés par les personnes choisies au hasard dans la population générale. De nombreux chercheurs qui utilisent les enquêtes postales élaborent un système de suivi pouvant comprendre un deuxième puis un troisième envoi, ainsi que des rappels téléphoniques, afin de maximiser les taux de réponse.

Les études qui emploient des enquêtes téléphoniques, y compris celles qui comportent un système d'appel aléatoire pour sélectionner les témoins, ont en général un protocole ou une série de règles établissant combien de tentatives doivent être faites pour joindre les sujets éventuels, à quel moment de la journée et si les appels en soirée et pendant la fin de semaine sont permis. Ceux qui mènent des études en milieu hospitalier notent habituellement le nombre de malades qui refusent de participer et leurs raisons. Dans tous ces cas, diverses mesures du *taux de réponse* sont enregistrées afin d'évaluer le degré de couverture de la population cible.

Le *biais de sélection* se produit quand un groupe de participants répond ou participe davantage que d'autres à une étude, ce qui entraîne une estimation biaisée de la relation entre exposition et maladie. Afin d'évaluer le biais de sélection et de distinguer s'il produit une sous-estimation ou une surestimation de l'exposition, on peut se servir de données démographiques telles que le niveau d'instruction pour comparer les répondants et les non-répondants. Par exemple, si les participants ayant un faible niveau d'instruction ont des taux de réponse plus bas que les participants plus instruits ou si l'on sait qu'un travail particulier ou certaines habitudes tabagiques sont plus fréquents chez les moins instruits, il est probable qu'il existe un biais de sélection avec sous-estimation de l'exposition pour le travail ou la catégorie de fumeurs en cause.

Les *facteurs de confusion* constituent un type important de biais de sélection qui se produit quand le choix des répondants (cas et témoins dans une étude cas-témoins, exposés et non-exposés dans une étude de cohorte) dépend d'une façon ou d'une autre d'une troisième variable, dont le chercheur n'est parfois pas conscient. Si cette variable n'est pas identifiée et contrôlée, elle peut mener de façon imprévisible à des sous-estimations ou à des surestimations des risques de maladie associés à des expositions profession-

nelles. On peut habituellement surmonter le problème de la confusion en modifiant le plan de l'étude (par exemple, en appariant les cas aux témoins en fonction de l'âge et d'autres variables) ou en intervenant au stade de l'analyse. Des détails de ces techniques sont présentés dans d'autres articles du présent chapitre.

La documentation

Dans toute recherche, les procédures d'investigation doivent être minutieusement documentées pour que tous les membres de l'équipe, y compris les enquêteurs, les superviseurs et les chercheurs, soient au courant de leurs devoirs respectifs. Dans la plupart des études basées sur un questionnaire, un *manuel de codage* est préparé pour décrire question par question tout ce que l'enquêteur pourrait avoir besoin de connaître au-delà du strict libellé des questions. Le manuel comprend des instructions pour coder les réponses nominales et peut contenir des instructions explicites sur les explications et les questions supplémentaires que l'enquêteur peut utiliser pour faire préciser certaines réponses. Dans ce cas, le manuel peut énumérer les questions pour lesquelles l'enquêteur est autorisé à «sonder» l'enquêté et celles pour lesquelles il ne l'est pas. Dans de nombreuses études, des réponses nouvelles et imprévues à certaines questions sont occasionnellement rencontrées sur le terrain; elles doivent être enregistrées dans le manuel de codage et des copies des additifs, modifications ou nouvelles instructions doivent être distribuées à tous les enquêteurs en temps opportun.

La planification, le prétest et la révision

Comme le montre la figure 28.1, la réalisation du questionnaire nécessite une *planification* approfondie. Il faut tester chaque questionnaire à plusieurs étapes afin d'être sûr que les questions «marchent», c'est-à-dire, qu'elles sont compréhensibles et produisent des réponses de la qualité attendue. Il est utile de tester les nouvelles questions sur des volontaires, puis de les interroger soigneusement pour déterminer s'il y a des problèmes ou des ambiguïtés. Les résultats peuvent alors servir pour *réviser le questionnaire* et l'opération peut être répétée si nécessaire. Les volontaires de ce genre constituent ce que l'on appelle souvent un «groupe de consultation».

Toutes les études épidémiologiques nécessitent un *test pilote*, non seulement pour les questionnaires, mais aussi pour les procédures. Un questionnaire bien conçu n'atteint son objectif que s'il peut être administré efficacement aux participants, ce que l'on ne peut vérifier qu'en réalisant des tests sur le terrain et en faisant les ajustements nécessaires.

La formation et la supervision des enquêteurs

L'enquêteur joue un rôle de premier plan dans les enquêtes par téléphone et par entrevue directe. Il est responsable non seulement de la présentation des questions aux participants et de l'enregistrement de leurs réponses, mais aussi de l'interprétation de ces dernières. Même dans le cadre d'une étude très rigide et structurée, il arrive à l'occasion que les enquêtés demandent des éclaircissements ou donnent des réponses qui ne correspondent pas aux catégories prévues. Dans ces cas, le travail de l'enquêteur est d'interpréter la question ou la réponse d'une manière qui concorde avec l'intention du chercheur. Pour que les enquêteurs puissent constamment travailler ainsi d'une manière efficace et uniforme, il faut les former et confier leur supervision à un chercheur ou à un gestionnaire expérimenté. Quand plus d'un enquêteur s'occupe d'une étude, la formation revêt une importance particulière parce qu'il faut s'assurer que les questions sont présentées et les réponses interprétées d'une façon uniforme. Dans de nombreux projets de recherche, la formation est donnée en groupe et répétée périodiquement (par exemple, chaque année). Les séminaires de formation couvrent habituellement en détail les sujets suivants:

- la présentation générale de l'étude;
- le consentement éclairé et la confidentialité;
- comment commencer l'entrevue et interagir avec les sujets;
- le sens de chaque question;
- les instructions de «sondage», c'est-à-dire comment donner des explications à l'enquêté ou l'amener à préciser ses réponses;
- la discussion des problèmes qui surgissent souvent au cours des entrevues.

La supervision de l'étude comporte souvent une observation sur le terrain, qui peut comprendre l'enregistrement sur bande des entrevues pour étude ultérieure. Il est courant pour le superviseur de revoir personnellement chaque questionnaire avant de le transmettre à la saisie des données. De plus, il fixe et fait respecter des normes de rendement pour les enquêteurs et, dans certaines études, il procède à de nouvelles entrevues indépendantes ou entrevues de contrôle avec quelques participants pour vérifier la fiabilité.

La collecte des données

La distribution des questionnaires aux participants et leur récupération ultérieure pour analyse sont réalisées par l'un des trois moyens décrits plus haut: par contact personnel, par courrier, par téléphone. Certains chercheurs organisent eux-mêmes ces travaux et vont parfois jusqu'à s'en occuper en personne dans leurs propres établissements. Si un chercheur principal a beaucoup de mérite à s'intéresser ainsi à la dynamique des entrevues, il est à la fois plus rentable et plus avantageux du point de vue du maintien d'une haute qualité de données d'inclure dans l'équipe de recherche des enquêteurs professionnels bien formés et bien supervisés.

Certains chercheurs s'adjoignent par contrat les services de sociétés spécialisées dans les enquêtes, qui peuvent se charger de diverses fonctions: distribution et récupération des questionnaires, réalisation des entrevues téléphoniques ou directes, obtention d'échantillons biologiques (sang, urine), gestion des données, analyse statistique et rédaction du rapport. Indépendamment du niveau d'intervention, les sociétés engagées à contrat doivent habituellement fournir des renseignements sur le taux de réponse et la qualité des données. Toutefois, c'est le chercheur qui assume la responsabilité finale de l'intégrité scientifique de l'étude.

La fiabilité et les entrevues de contrôle

On peut évaluer la qualité des données en reprenant les entrevues avec un échantillon des participants à l'étude d'origine. On peut ainsi établir la fiabilité des entrevues initiales et estimer la répétabilité des réponses. Il n'est pas nécessaire de repasser tout le questionnaire, une partie des questions suffisant en général. On dispose de tests statistiques pour évaluer la fiabilité d'une série de questions posées à un même participant à des moments différents, des réponses fournies par différents participants et même des questions posées par différents enquêteurs (fiabilité interenquêtes et intra-enquêtes).

Les techniques de traitement des questionnaires

Les progrès de la technologie informatique ont permis de mettre au point différents moyens de saisir les données inscrites sur les questionnaires et de les mettre à la disposition du chercheur, pour analyse informatique. Il existe trois façons fondamentalement différentes de saisir les données: en temps réel (au fur et à mesure que le participant répond au cours de l'entrevue), par introduction traditionnelle au clavier et par lecture optique.

La saisie informatique des données

De nombreux chercheurs se servent aujourd'hui d'ordinateurs pour recueillir les réponses aux questions posées en entrevue directe ou téléphonique. Les chercheurs sur le terrain trouvent

commode d'utiliser des ordinateurs portables programmés pour afficher les questions en séquence et permettre à l'enquêteur d'entrer immédiatement la réponse. Les sociétés de recherche par sondage qui réalisent les entrevues téléphoniques ont développé des moyens analogues appelés systèmes d'entrevues téléphoniques assistées par ordinateur (ETAO). Ces méthodes ont deux avantages importants par rapport au traditionnel questionnaire sur papier. Premièrement, les réponses peuvent être instantanément vérifiées par rapport à une liste de réponses permises et contrôlées du point de vue de leur cohérence avec les réponses précédentes, les divergences pouvant ainsi être immédiatement portées à l'attention de l'enquêteur et de l'enquêté, d'où un taux d'erreur sensiblement inférieur. Deuxièmement, les séquences de questions qui dépendent des réponses données sont programmées d'avance, ce qui réduit le temps d'administration du questionnaire.

La méthode la plus répandue d'introduction des données demeure toujours la traditionnelle *saisie au clavier* par un opérateur expérimenté. Pour les très grandes études, les questionnaires sont habituellement envoyés à une entreprise sous-traitante spécialisée dans la saisie de données. Ces sociétés utilisent souvent un équipement spécialisé qui permet à un opérateur de saisir au clavier un questionnaire et à un second opérateur de ressaisir les mêmes données, à la suite de quoi les résultats de la seconde saisie sont comparés à ceux de la première pour s'assurer que les données ont été entrées correctement. Des procédures d'assurance de la qualité peuvent être programmées pour vérifier que chaque réponse se situe dans la plage permise et qu'elle concorde avec les autres réponses. Les fichiers de données résultants sont alors transmis au chercheur sur disque, sur bande ou par téléphone ou réseau informatique, sous forme d'un signal électronique.

Pour les petites études, il existe de nombreux programmes commerciaux pour micro-ordinateurs, qui offrent des fonctions d'entrée de données semblables à celles des systèmes spécialisés. Les logiciels en question comprennent des programmes de gestion de bases de données (dBase, Foxpro, Microsoft Access) et des tableurs (Microsoft Excel, Lotus 1-2-3). De plus, des fonctions d'entrée de données sont incluses dans de nombreux logiciels dont l'objet principal est l'analyse statistique (SPSS, BMDP, EPI INFO).

La saisie optique est aussi une méthode largement répandue d'enregistrement des données, qui convient pour certains questionnaires spécialisés. La *lecture optique de marques* ou détection optique permet de lire les questionnaires sur lesquels les participants ont inscrit leurs réponses en noircissant de petits rectangles ou cercles. Cette méthode est efficace lorsque chaque sujet remplit son propre questionnaire. Certains matériels plus perfectionnés et coûteux peuvent reconnaître l'écriture manuscrite, mais jusqu'ici cette technique ne permet pas encore de faire une saisie efficace des données dans des études à grande échelle.

L'archivage des questionnaires et les manuels de codage

Parce que l'information est une ressource de grande valeur qui est sujette à l'interprétation et à d'autres influences, les chercheurs sont parfois invités à partager leurs données avec d'autres. La demande de partage des données peut être motivée par une multitude de raisons, allant du désir de reproduire certains résultats à la crainte que les données n'aient fait l'objet d'erreurs d'analyse ou d'interprétation.

Lorsqu'on soupçonne que des données ont été falsifiées ou fabriquées de toutes pièces, il devient essentiel de pouvoir soumettre les documents originaux sur lesquels elles se basent à une vérification. Outre les questionnaires originaux et les fichiers informatiques de données brutes, le chercheur doit être en mesure de produire pour inspection les manuels de codage établis pour l'étude et les registres dans lesquels ont été inscrites toutes les modifications apportées en cours de codage, de saisie et d'analyse.

Par exemple, si une donnée a été modifiée parce qu'elle avait initialement semblé aberrante, la modification et son motif devraient figurer sur un registre établi pour permettre des vérifications ultérieures. Ce type d'information est également précieux lors de la rédaction du rapport parce qu'il sert d'aide-mémoire permettant de déterminer comment ont été traitées les données sur lesquelles se fondent les conclusions que l'on se prépare à publier.

Pour ces raisons, le chercheur a l'obligation, lors de l'achèvement d'une étude, de s'assurer que toutes les données de base sont archivées pour une période appropriée et peuvent être retrouvées s'il est appelé à les produire.

● L'AMIANTE: UNE PERSPECTIVE HISTORIQUE

Lawrence Garfinkel

Divers exemples de risques professionnels sont souvent cités non seulement pour illustrer les troubles de santé qui peuvent être liés aux expositions en milieu de travail, mais aussi pour montrer qu'une approche systématique de l'étude de populations de travailleurs peut mettre en évidence des associations significatives entre expositions et morbidité. L'amiante en est un exemple. Lawrence Garfinkel a écrit un article qui montre avec quelle élégance, mais aussi avec quelle simplicité, le défunt docteur Irving J. Selikoff a établi le risque élevé de cancer parmi les travailleurs de l'amiante. L'article est reproduit ici avec quelques modifications mineures, avec l'autorisation du CA-A Cancer Journal for Clinicians (Garfinkel, 1988). Les tableaux sont tirés de l'article original écrit par le docteur Selikoff et ses collaborateurs (1964).

L'exposition à l'amiante est devenue un problème majeur de santé publique, dont les ramifications vont au-delà du champ d'intérêt immédiat des professionnels de la santé, pour s'étendre aux domaines du législateur, du juge, de l'avocat, de l'éducateur et d'autres responsables de la collectivité. De ce fait, les maladies liées à l'amiante préoccupent de plus en plus aussi bien les cliniciens et les responsables de la santé que les consommateurs et le grand public.

Historique

L'amiante est un minéral très utile qui a été utilisé de multiples façons depuis des temps immémoriaux. Des études archéologiques en Finlande ont mis en évidence la présence de fibres d'amiante dans des poteries datant de 2 500 ans avant J.-C. On s'en servait pour faire des mèches de lampe au V^e siècle avant J.-C. Aux environs de 456 avant J.-C., Hérodote a mentionné l'emploi du tissu d'amiante pour l'incinération. L'amiante a été utilisé dans l'armure des soldats au XV^e siècle et, vers 1720, il entrait dans la fabrication de tissus, de gants, de chaussettes et de sacs à main en Russie. Bien que l'on ne sache pas exactement quand a été perfectionné l'art du tissage de l'amiante, on sait que les Anciens le travaillaient beaucoup avec le lin. La production commerciale de ce minéral a débuté en Italie vers 1850; il servait alors dans la fabrication du papier et des tissus.

Le développement de l'exploitation des mines d'amiante au Canada et en Afrique du Sud vers 1880 a fait baisser les coûts de production et a stimulé la fabrication de produits à base d'amiante. Son extraction et sa production aux États-Unis, en Italie et en Russie ont rapidement suivi. Aux États-Unis, l'utilisation de l'amiante comme isolant de canalisations a encouragé la production et, peu après, on s'en est servi dans diverses autres applications, notamment les garnitures de freins, les canalisations en ciment, les vêtements de protection, etc.

La production aux États-Unis est passée de 6 000 tonnes environ en 1900 à 650 000 tonnes en 1975, pour chuter ensuite de 300 000 à 33 000 tonnes entre 1982 et 1994.

On rapporte que Pline le Jeune (61-113 après J.-C.) parle, dans ses écrits, d'esclaves qui étaient tombés malades après avoir travaillé l'amiante. On mentionnait déjà au XVI^e siècle des pathologies professionnelles liées à l'extraction minière, mais le premier constat de fibrose pulmonaire chez un ouvrier de l'amiante a été dressé en 1906, en Angleterre. On a rapporté peu après un nombre anormal de décès en France et en Italie, parmi les ouvriers travaillant dans les applications industrielles de l'amiante, mais il a fallu attendre 1924 pour que soit clairement reconnue en Angleterre la pathologie provoquée par l'amiante. En 1930, Bois et Gloyne avaient rapporté trente-sept cas de fibrose pulmonaire.

La première mention du carcinome du poumon chez un malade atteint de «silicose de l'amiante» a paru en 1935. Plusieurs autres cas ont été rapportés par la suite. Des taux élevés de cancer du poumon chez des malades morts d'asbestose ont été signalés en 1947, 1949 et 1951. En 1955, en Angleterre, Richard Doll a signalé l'existence d'un risque anormal de cancer du poumon chez les personnes ayant travaillé dans une usine d'amiante à partir de 1935, avec un risque particulièrement élevé chez ceux qui avaient été employés pendant plus de vingt ans.

Observations cliniques

C'est dans ce contexte que le docteur Irving Selikoff a fait ses premières observations cliniques de la pathologie liée à l'amiante. Le docteur Selikoff était alors un scientifique distingué. Ses réalisations précédentes comprenaient le développement de l'isoniazide et sa première utilisation dans le traitement de la tuberculose, pour lesquels il a reçu le Prix Lasker en 1952.

Au début des années soixante, en tant que pneumologue pratiquant à Paterson (New Jersey), il observe de nombreux cas de cancer du poumon chez les ouvriers d'une usine d'amiante de la région. Il décide alors d'étendre ses observations à deux sections du syndicat des travailleurs de l'isolation d'amiante dont les membres aussi avaient été exposés aux fibres d'amiante. S'étant aperçu que beaucoup de gens ne croyaient pas encore que le cancer du poumon était lié à l'exposition à l'amiante, il comprend que seule une étude approfondie sur l'ensemble d'une population exposée pourrait les convaincre. Il se pouvait que l'exposition à l'amiante dans la population soit en rapport avec d'autres types de cancer, tels que le mésothéliome pleural ou péritonéal, comme quelques études l'avaient suggéré. La plupart des études des effets de l'amiante sur la santé menées dans le passé avaient porté sur des travailleurs des mines et des usines d'amiante. Il était important de savoir si l'inhalation des fibres avait également affecté d'autres groupes exposés à l'amiante.

Ayant entendu parler des réalisations du docteur E. Cuyler Hammond, alors directeur de la section de recherche statistique de la Société américaine du cancer (American Cancer Society (ACS)), le docteur Selikoff décide de lui proposer de collaborer à la conception et à l'analyse d'une étude. Le docteur Hammond avait publié quelques années plus tôt une étude prospective, qui devait faire date, sur le tabagisme et la santé.

Le docteur Hammond voit immédiatement l'importance possible d'une étude portant sur les ouvriers de l'amiante. Bien qu'il soit alors très occupé par l'analyse des données de la nouvelle étude prospective de l'ACS sur la prévention du cancer (Cancer Prevention Study I ou CPS I), qu'il avait entreprise quelques années plus tôt, il consent volontiers à collaborer pendant ses «loisirs». Il propose de limiter l'analyse aux ouvriers ayant au moins vingt ans d'ancienneté, qui auraient donc subi une exposition maximale à l'amiante.

Madame Janet Kaffenburgh, attachée de recherche du docteur Selikoff à l'hôpital Mount Sinai de New York, se joint à l'équipe.

Tableau 28.16 • Années-personnes d'expérience de 632 travailleurs exposés à la poussière d'amiante pendant 20 ans ou plus

Age	Période			
	1943-1947	1948-1952	1953-1957	1958-1962
35-39	85,0	185,0	7,0	11,0
40-44	230,5	486,5	291,5	70,0
45-49	339,5	324,0	530,0	314,5
50-54	391,5	364,0	308,0	502,5
55-59	382,0	390,0	316,0	268,5
60-64	221,0	341,5	344,0	255,0
65-69	139,0	181,0	286,0	280,0
70-74	83,0	115,5	137,0	197,5
75-79	31,5	70,0	70,5	75,0
80-84	5,5	18,5	38,5	23,5
85+	3,5	2,0	8,0	13,5
Total	1 912,0	2 478,0	2 336,5	2 011,0

Elle travaille avec le docteur Hammond à la préparation des listes des sujets de sexe masculin à inclure dans l'étude, recherchant leur âge, leur date d'embauche, ainsi que les circonstances et les causes de leur décès. Elle tire des registres de la direction du syndicat les données sur les circonstances et les causes des décès. Cette information est ensuite recopiée sur des fiches cartonnées, qui sont ensuite littéralement triées à même le sol du salon du docteur Hammond, par M^{me} Kaffenburgh et lui-même.

Le docteur Jacob Churg, pathologiste du Barnert Memorial Hospital Center de Paterson (New Jersey), assure le contrôle pathologique des causes de décès.

L'étude résultante appartient à la classe des «enquêtes prospectives menées rétrospectivement». La qualité des registres du syndicat a permis l'analyse d'une étude à long terme pendant une période relativement brève. Bien que 632 hommes seulement aient été retenus pour l'étude, les données correspondaient en réalité à l'équivalent de 8 737 années-personnes d'exposition (voir tableau 28.16); 255 décès ont été dénombrés pendant les vingt années de la période d'observation, de 1943 à 1962 (voir tableau 28.17). C'est dans ce dernier tableau que l'on peut constater que le nombre observé de décès dépasse invariablement le nombre attendu, ce qui met en évidence l'association entre l'exposition professionnelle à l'amianté et un taux élevé de mortalité par cancer.

La portée des travaux

Ces travaux ont constitué une étape décisive dans notre connaissance de la pathologie liée à l'amianté et a orienté la direction de la recherche future. L'article publiée à cette occasion a été cité dans des publications scientifiques au moins 261 fois depuis sa première parution. Avec le soutien financier de l'ACS et des Instituts nationaux de la santé (National Institutes of Health ((NIH)) des Etats-Unis, les docteurs Selikoff et Hammond et leur équipe grandissante de minéralogistes, de pneumologues, de radiologues, de pathologistes, d'hygiénistes et d'épidémiologistes ont continué à explorer différentes facettes de la pathologie de l'amianté.

Tableau 28.17 • Nombre de décès observés et attendus chez 632 travailleurs exposés à la poussière d'amianté pendant 20 ans ou plus

Cause du décès	Période d'observation				Total
	1943-1947	1948-1952	1953-1957	1958-1962	
Total, toutes causes confondues					
Observés (travailleurs de l'amianté)	28,0	54,0	85,0	88,0	255,0
Attendus (Américains, hommes, de race blanche)	39,7	50,8	56,6	54,4	203,5
Total, cancer, toutes localisations					
Observés (travailleurs de l'amianté)	13,0	17,0	26,0	39,0	95,0
Attendus (Américains, hommes, de race blanche)	5,7	8,1	13,0	9,7	36,5
Cancer du poumon et de la plèvre					
Observés (travailleurs de l'amianté)	6,0	8,0	13,0	18,0	45,0
Attendus (Américains, hommes, de race blanche)	0,8	1,4	2,0	2,4	6,6
Cancer de l'estomac, du côlon et du rectum					
Observés (travailleurs de l'amianté)	4,0	4,0	7,0	14,0	29,0
Attendus (Américains, hommes, de race blanche)	2,0	2,5	2,6	2,3	9,4
Cancer, toutes autres localisations réunies					
Observés (travailleurs de l'amianté)	3,0	5,0	6,0	7,0	21,0
Attendus (Américains, hommes, de race blanche)	2,9	4,2	8,4	5,0	20,5

Un article essentiel de 1968 a rapporté les effets synergiques de la consommation de cigarettes et de l'exposition à l'amianté (Selikoff, Hammond et Churg, 1968). Les études ont été étendues aux travailleurs de production de l'amianté, à des sujets qui y sont indirectement exposés dans leur milieu de travail (travailleurs des chantiers navals, par exemple) et à d'autres dont la famille a été exposée à l'amianté.

Dans une analyse ultérieure, à laquelle a également participé Herbert Seidman, MBA, vice-président adjoint de la division épidémiologie et statistique de l'ACS, le groupe a démontré qu'une exposition à l'amianté, même de courte durée, provoque une augmentation considérable du risque de cancer, jusqu'à trente années plus tard (Seidman, Selikoff et Hammond, 1979). La première étude portant sur 632 travailleurs de l'isolation n'avait recensé que trois cas de mésothéliome, mais les enquêtes ultérieures ont montré que 8% de tous les décès parmi les travailleurs de l'amianté étaient dus aux mésothéliomes pleural et péritonéal.

A mesure que s'étendaient leurs investigations scientifiques, le docteur Selikoff et ses collaborateurs ont beaucoup contribué à la

réduction de l'exposition à l'amiante. Ils ont notamment favorisé l'adoption d'innovations dans les techniques d'hygiène industrielle, persuadé les législateurs de l'urgence du problème de l'amiante, établi un système d'évaluation des demandes de réparation des travailleurs victimes d'une maladie due à l'amiante et étudié la répartition générale des particules d'amiante dans l'eau et l'air ambiant.

Le docteur Selikoff a aussi attiré l'attention de la communauté médicale et scientifique sur le dossier de l'amiante en organisant des conférences et en participant à de nombreuses réunions scientifiques. Beaucoup des rencontres d'orientation qu'il a organisées sur la question de la pathologie de l'amiante s'adressaient en particulier à des avocats, des juges, des directeurs de grandes sociétés et des cadres de l'assurance.

Références bibliographiques

- Ahlbom, A., 1984: «Criteria of causal association in epidemiology», dans L. Nordenfelt et B.I.B. Lindahl (directeurs de publication): *Health, Disease, and Causal Explanations in Medicine* (Dordrecht, D. Reidel).
- American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH), 1991, dans S.M. Rappaport et T.J. Smith (directeurs de publication): *Exposure Assessment for Epidemiology and Hazard Control* (Chelsea, Michigan, Lewis).
- Armstrong, B.K., White, E. et Saracci, R., 1992: *Principles of Exposure Measurement in Epidemiology* (Oxford, Oxford University Press).
- Ashford, N.A., Spadafor, C.I., Hattis, D.B. et Caldwell, C.C., 1990: *Monitoring the Worker for Exposure and Disease* (Baltimore, Johns Hopkins University Press).
- Axelsson, O., 1978: «Aspects on confounding in occupational health epidemiology», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 4, n° 1, pp. 98-102.
- , 1994: «Some recent developments in occupational epidemiology», *ibid.*, vol. 20, numéro spécial, pp. 9-18.
- Ayrton-Paris, J.A., 1822: *Pharmacologia*.
- Babbie, E., 1992: *The Practice of Social Research* (Belmont, Californie, Wadsworth).
- Beauchamp, T.L., Cook, R.R., Fayerweather, W.E., Raabe, G.K., Thar, W.E., Cowles, S.R. et Spivey, G.H., 1991: «Ethical guidelines for epidemiologists», *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 44, supplément n° 1, pp. 151S-169S.
- Bell, B., 1876: «Paraffin epithelioma of the scrotum», *Edinburgh Medical Journal*, vol. 22, p. 135.
- Blondin, O. et Viau, C., 1992: «Benzo(a)pyrene-blood protein adducts in wild woodchucks used as biological sentinels of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons contamination», *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 23, n° 3, pp. 310-315.
- Buck, C., 1975: «Popper's philosophy for epidemiologists», *International Journal of Epidemiology*, vol. 4, n° 3, pp. 159-168.
- Case, R.A.M. et Hosker, M.E., 1954: «Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales», *British Journal of Preventive and Social Medicine*, vol. 8, pp. 39-50.
- Checkoway, H., Pearce, N.E. et Crawford-Brown, D.J., 1989: *Research Methods in Occupational Epidemiology* (New York, Oxford University Press).
- Clayson, D.B., 1962: *Chemical Carcinogenesis* (Londres, J.A. Churchill).
- Clayton, D., 1992: «Teaching statistical methods in epidemiology», dans J. Olsen et D. Trichopoulos (directeurs de publication): *Teaching Epidemiology. What you Should Know and What you Could Do* (Oxford, Oxford University Press).
- Clayton, D. et Hills, M., 1993: *Statistical Models in Epidemiology* (New York, Oxford University Press).
- Conference on Retrospective Assessment of Occupational Exposures in Epidemiology, 1995: *Proceedings of the Conference on Retrospective Assessment of Occupational Exposures in Epidemiology*, Lyon, 13-15 avril 1994 (Lyon, CIRC).
- Cornfield, J., 1954: «Statistical relationships and proof in medicine», *American Statistician*, vol. 8, pp. 19-21.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1991: *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiologic Studies* (Genève).
- Czaja, R. et Blair, J., 1996: *Designing Surveys* (Thousand Oaks, Californie, Pine Forge Press).
- Doll, R., 1952: «The causes of death among gas-workers with special reference to cancer of the lung», *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 9, pp. 180-185.
- , 1955: «Mortality from lung cancer in asbestos workers», *ibid.*, vol. 12, pp. 81-86.
- Droz, P.O. et Wu, M.M., 1991: «Biological monitoring strategies», dans *Exposure Assessment for Epidemiology and Hazard Control*, *op. cit.*
- Gamble, J. et Spirtas, R., 1976: «Job classification and utilization of complete work histories in occupational epidemiology», *Journal of Medicine*, vol. 18, pp. 399-404.
- Gardner, M.J. et Altman, D.G., 1989: *Statistics with Confidence. Confidence Intervals and Statistical Guidelines* (Londres, BMJ Publishing House).
- Garfinkel, L., 1988: «E. Cuyler Hammond, ScD (1912-1986)», dans *CA-Cancer Journal for Clinicians*, vol. 38, n° 1, pp. 23-27.
- Giere, R.N., 1979: *Understanding Scientific Reasoning* (New York, Holt Rinehart and Winston).
- Glickman, L.T., 1993: «Natural exposure studies in pet animals: Sentinels for environmental carcinogens», *Veterinarian Cancer Society Newsletter*, vol. 17, pp. 5-7.
- Glickman, L.T., Domanski, L.M., Maguire, T.G., Dubielzig, R.R. et Churg, A., 1983: «Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos», *Environmental Research*, vol. 32, n° 2, pp. 305-313.
- Gloynce, S.R., 1935: «Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis», *Tubercle*, vol. 17, pp. 5-10.
- , 1951: «Pneumoconiosis: Histological survey of necropsy material in 1,205 cases», *The Lancet*, vol. 1, pp. 810-814.
- Greenland, S., 1987: «Quantitative methods in the review of epidemiological literature», *Epidemiologic Reviews*, vol. 9, pp. 1-30.
- , 1990: «Randomization, statistics, and causal inference», *Epidemiology*, vol. 1, n° 6, pp. 421-429.
- Harting, F.H. et Hesse, W., 1879: «Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben». *Vierteljahrsschr. Gerichtl. Med. Öffentl. Gesundheitswesen CAPS*, vol. 30, pp. 296-307.
- Hayes, R.B., Raatgever, J.W., Bruyn, de, A., et Gérin, M., 1986: «Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure», *International Journal of Cancer*, vol. 37, n° 4, pp. 487-492.
- Hayes, H.M., Tarone, R.E., Casey, H.W. et Huxsoll, D.L., 1990: «Excess of seminomas observed in Vietnam service US military working dogs», *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 82, n° 12, pp. 1042-1046.
- Hernberg, S., 1992: *Introduction to Occupational Epidemiology* (Chelsea, Michigan, Lewis).
- Hill, A.B., 1965: «The environment and disease: Association or causation?», *Proceeding of the Royal Society of Medicine*, vol. 58, pp. 295-300.
- Hume, D., 1978: *A Treatise of Human Nature* (Oxford, Clarendon Press).
- Hungerford, L.L., Trammel, H.L. et Clark, J.M., 1995: «The potential utility of animal poisoning data to identify human exposure to environmental toxins», *Veterinary and Human Toxicology*, vol. 37, n° 2, pp. 158-162.
- Jeyaratnam, J., 1994: «Transfer of hazardous industries», dans N.E. Pearce, E. Matos, H. Vainio, P. Boffetta et M. Kogevinas (directeurs de publication): *Occupational Cancer in Developing Countries* (Lyon, CIRC).
- Karhausen, L.R., 1995: «The poverty of Popperian epidemiology», *International Journal of Epidemiology*, vol. 24, n° 5, pp. 869-874.
- Kogevinas, M., Boffetta, P. et Pearce, N.E., 1994: «Occupational exposure to carcinogens in developing countries», dans N.E. Pearce, E. Matos, H. Vainio, P. Boffetta et M. Kogevinas (directeurs de publication): *Occupational Cancer in Developing Countries*, *op. cit.*
- LaDou, J., 1991: «Deadly migration», *Technology Review*, vol. 7, pp. 47-53.
- Laurell, A.C., Noriega, M., Martinez, S. et Villegas, J., 1992: «Participatory research on workers' health», *Social Science and Medicine*, vol. 34, n° 6, pp. 603-613.
- Lilienfeld, A.M. et Lilienfeld, D.E., 1979: «A century of case-control studies: Progress?», *Chronic Diseases*, vol. 32, n° 1-2, pp. 5-13.
- Loewenson, R. et Biocca, M., 1995: «Participatory approaches in occupational health research», *Medicina del Lavoro*, vol. 86, n° 3, pp. 263-271.
- Lynch, K.M. et Smith, W.A., 1935: «Pulmonary asbestosis. III. Carcinoma of lung in asbestos-silicosis», *American Journal of Cancer*, vol. 24, pp. 56-64.
- Maclure, M., 1985: «Popperian refutation in epidemiology», *American Journal of Epidemiology*, vol. 121, n° 3, pp. 343-350.
- , 1988: «Refutation in epidemiology: Why else not?», dans K.J. Rothman (directeur de publication): *Causal Inference* (Chestnut Hill, Massachusetts, Epidemiology Resources).
- Martin, S.W., Meek, A.H. et Willeberg, P., 1987: *Veterinary Epidemiology* (Des Moines, Iowa State University Press).
- McMichael, A.J., 1994: «Invited commentary — 'Molecular epidemiology': New pathway or new travelling companion?», *American Journal of Epidemiology*, vol. 140, n° 1, pp. 1-11.
- Merletti, F. et Comba, P., 1992: «Occupational epidemiology», dans *Teaching Epidemiology. What you Should Know and What you Could Do*, *op. cit.*
- Miettinen, O.S., 1985: *Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrence Research in Medicine* (New York, John Wiley and Sons).
- Newell, K.W., Ross, A.D. et Renner, R. M., 1984: «Phenoxy and picolinic acid herbicides and small-intestinal adenocarcinoma in sheep», *The Lancet*, vol. 2, n° 8415, pp. 1301-1305.
- Olsen, J., Merletti, F., Snashall, D. et Vuylsteck, K., 1991: *Searching for Causes of Work-Related Diseases. An Introduction to Epidemiology at the Work Site* (Oxford, Oxford Medical Publications, Oxford University Press).

- Pearce, N.E., 1992: «Methodological problems of time-related variables in occupational cohort studies», *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, vol. 40, supplément n° 1, pp. 43-54.
- 1996: «Traditional epidemiology, modern epidemiology and public health», *American Journal of Public Health*, vol. 86, n° 5, pp. 678-683.
- Pearce, N.E., Matos, E., Vainio, H., Boffetta, P. et Kogevinas, M., 1994: *Occupational Cancer in Developing Countries*, CIRC, Scientific Publications, n° 129 (CIRC, Lyon).
- Pearce, N.E., De Sanjose, S., Boffetta, P., Kogevinas, M., Saracci, R. et Savitz, D., 1995: «Limitations of biomarkers of exposure in cancer epidemiology», *Epidemiology*, vol. 6, n° 2, pp. 190-194.
- Poole, C., 1987: «Beyond the confidence interval», *American Journal of Public Health*, vol. 77, n° 2, pp. 195-199.
- Pott, P., 1775: *Chirurgical Observations* (Londres, Hawes, Clarke and Collins).
- Ramazzeni, B., 1700: *De morbis arifificum diatriba* [traduction française de A. de Fourcroy, 1777: *Des maladies du travail* (éditions AléXitère, Valergues, 12430 Ayscènes, 1990)].
- Rappaport, S.M., Kromhout, H. et Symanski, E., 1993: «Variation of exposure between workers in homogeneous exposure groups», *American Industrial Hygiene Association Journal*, vol. 54, n° 11, pp. 654-662.
- Reif, J.S., Lower, K.S. et Ogilvie, G.K., 1995: «Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma», *American Journal of Epidemiology*, vol. 141, n° 4, pp. 352-359.
- Reynolds, P.M., Reif, J.S., Ramsdell, H.S. et Tessari, J.D., 1994: «Canine exposure to herbicide-treated lawns and urinary excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid», *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 3, n° 3, pp. 233-237.
- Robins, J.M., Blevins, D., Ritter, G. et Wulfsohn, M., 1992: «G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for pneumocystis carinii pneumonia on the survival of Aids patients», *Epidemiology*, vol. 3, n° 4, pp. 319-336.
- Rothman, K.J., 1986: *Modern Epidemiology* (Boston, Little, Brown and Co.).
- Saracci, R., 1995: «Epidemiology: Yesterday, today, tomorrow», dans *Lectures and Current Topics in Epidemiology* (Florence, European Educational Programme in Epidemiology).
- Schaffner, K.F., 1993: *Discovery and Explanation in Biology and Medicine* (Chicago, University of Chicago Press).
- Schlesselman, J.J., 1987: «Proof of cause and effect in epidemiologic studies: Criteria for judgement», *Preventive Medicine*, vol. 16, n° 2, pp. 195-210.
- Schulte, P.A., 1989: «Interpretation and communication of the results of medical field investigations», *Journal of Occupational Medicine*, vol. 31, n° 7, pp. 589-594.
- Schulte, P.A., Boal, W.L., Friedland, J.M., Walker, J.T., Connally, L.B., Mazzuckelli, L.F. et Fine, L.J., 1993: «Methodologic issues in risk communications to workers», *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 23, n° 1, pp. 3-9.
- Schwabe, C.W., 1993: «The current epidemiological revolution in veterinary medicine. Part II», *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 13, pp. 3-16.
- Seidman, H., Selikoff, I.J. et Hammond, E.C., 1979: «Short-term asbestos work exposure and long-term observation», *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 330, pp. 61-89.
- Selikoff, I.J., Hammond, E.C. et Churg, J., 1964: «Asbestos exposure and neoplasia», *Journal of the American Medical Association*, vol. 188, pp. 22-26.
- 1968: «Asbestos exposure, smoking and neoplasia», *ibid.*, vol. 204, pp. 106-112.
- Siemiatycki, J., Richardson, L., Gérin, M., Goldberg, M., Dewar, R., Déry, M., Campbell, S. et Wacholder, S., 1986: «Associations between several sites of cancer and nine organic dusts: Results from an hypothesis-generating case-control study in Montreal, 1979-1983», *American Journal of Epidemiology*, vol. 123, n° 2, pp. 235-249.
- Simonato, L., 1986: *Occupational Cancer Risk in Developing Countries and Priorities for Epidemiological Research*, communication présentée au Symposium international sur l'hygiène et l'environnement dans les pays en développement, Haikko, Finlande, 27-30 août 1986.
- Smith, T.J., 1987: «Exposure assessment for occupational epidemiology», *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 12, n° 3, pp. 249-268.
- Soskolne, C.L., 1985: «Epidemiological research, interest groups, and the review process», *Journal of Public Health Policy*, vol. 6, n° 2, pp. 173-184.
- 1989: «Epidemiology: Questions of science, ethics, morality and law», *American Journal of Epidemiology*, vol. 129, n° 1, pp. 1-18.
- 1993: «Introduction to misconduct in science and scientific duties», *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, vol. 3, supplément n° 1, pp. 245-251.
- Soskolne, C.L., Lilienfeld, D.E. et Black, B., 1994: «Epidemiology in legal proceedings in the United States», dans M.A. Mellman et A. Upton (directeurs de publication): *The Identification and Control of Environmental and Occupational Diseases. Advances in Modern Environmental Toxicology: Part 1* (Princeton, Princeton Scientific Publishing).
- Stellman, S.D., 1987: «Workshop on guidelines to the epidemiology of weak associations. Confounding», *Preventive Medicine*, vol. 16, n° 2, pp. 165-182.
- Suarez-Almazor, M.E., Soskolne, C.L., Fung, K. et Jhangri, G.S., 1992: «Empirical assessment of the effect of different summary worklife exposure measures on the estimation of risk in case-referent studies of occupational cancer», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 18, n° 4, pp. 233-241.
- Thrusfield, M.V., 1986: *Veterinary Epidemiology* (Londres, Butterworth Heinemann).
- Trichopoulos, D., 1995: «Accomplishments and prospects of epidemiology», dans *Lectures and Current Topics in Epidemiology*, *op. cit.*
- Van Damme, K., Cateleyn, L., Heseltine, E., Huici, A., Sorsa, M., van Larebeke, N. et Vineis, P., 1995: «Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: Scientific and ethical issues», *Journal of Experimental Medicine*, vol. 37, n° 1, pp. 91-99.
- Vineis, P., 1991: «Causality assessment in epidemiology», *Theoretical Medicine*, vol. 12, n° 2, pp. 171-181.
- 1992: «Uses of biochemical and biological markers in occupational epidemiology», *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, vol. 40, supplément n° 1, pp. 63-69.
- Vineis, P., Bartsch, H., Caporaso, N., Harrington, A.M., Kadlubar, F.F., Landi, M.T., Malaveille, C., Shields, P.G., Skipper, P., Talaska, G. et Tannenbaum, S.R., 1994: «Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low level environmental exposure to carcinogens», *Nature*, vol. 369, n° 6476, pp. 154-156.
- Vineis, P., Cantor, K., Gonzales, C., Lynge, E. et Vallyathan, V., 1995: «Occupational cancer in developed and developing countries», *International Journal of Cancer*, vol. 62, n° 6, pp. 655-660.
- Vineis, P. et Martone, T., 1995: «Genetic-environmental interactions and low-level exposure to carcinogens», *Epidemiology*, vol. 6, n° 4, pp. 455-457.
- Vineis, P. et Simonato, L., 1991: «Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: A systematic approach», *Archives of Environmental Health*, vol. 46, n° 1, pp. 6-15.
- Vineis, P. et Soskolne, C.L., 1993: «Cancer risk assessment and management: An ethical perspective», *Journal of Occupational Medicine*, vol. 35, n° 9, pp. 902-908.
- von Volkman, R., 1874: «Über Teer-und Russkrebs», *Klinische Wochenschrift*, vol. 11, p. 218.
- Walker, A.M. et Blettner, M., 1985: «Comparing imperfect measures of exposure», *American Journal of Epidemiology*, vol. 121, n° 6, pp. 783-790.
- Wang, J.D., 1991: «From conjectures and refutation to the documentation of occupational diseases in Taiwan», *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 20, n° 4, pp. 557-565.
- 1993: «Use of epidemiologic methods in studying diseases caused by toxic chemicals», *Journal of the National Public Health Association*, vol. 12, pp. 326-334.
- Wang, J.D., Li, W.M., Hu, F.C. et Fu, K.H., 1987: «Occupational risk and the development of premalignant skin lesions among paraquat manufacturers», *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 44, n° 3, pp. 196-200.
- Weed, D.L., 1986: «On the logic of causal inference», *American Journal of Epidemiology*, vol. 123, n° 6, pp. 965-979.
- 1988: «Causal criteria and popperian refutation», dans K.J. Rothman (directeur de publication): *Causal Inference*, *op. cit.*
- Wood, W.B. et Gloyne, S.R., 1930: «Pulmonary asbestosis», *The Lancet*, vol. 1, pp. 445-448.
- Wyers, H., 1949: «Asbestosis», *Postgraduate Medical Journal*, vol. 25, pp. 631-638.

Références complémentaires

- Ahlbom, A. et Norell, S., 1984: *Introduction to Modern Epidemiology* (Chestnut Hill, Massachusetts, Epidemiology Resources).
- Armitage, P., 1971: *Statistical Methods in Medical Research* (Londres, Blackwell).
- Beaglehole, R., Bonita, R. et Kjellstrom, T., 1994: *Éléments d'épidémiologie* (Genève, OMS).
- Bouyer, J., Hémon, D., Cordier, S., Derriennic, F., Stucker, I., Stengel, B. et Clavel, J., 1993: *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives* (Paris, Editions INSERM).
- Breslow, N.E. et Day, N.E., 1980: «Statistical methods in cancer research», vol. I, «The analysis of case-control studies», CIRC, *Scientific Publications*, n° 32 (Lyon, CIRC).
- 1987: «Statistical methods in cancer research», vol. II, «The design and analysis of cohort studies», *ibid.*, n° 82.
- Bunge, M., 1963: *Causality* (Cleveland, Ohio, Meridian Books).
- Carmines, E.G. et Zeller, R.A., 1979: *Reliability and Validity Assessment* (Beverly Hills, Californie, Sage University Press).
- Converse, J.M. et Presser, S., 1986: *Survey Questions. Handcrafting the Standardized Questionnaire* (Beverly Hills, Californie, Sage University Press).
- Dabis, F., Drucker, J. et Moren, A., 1992: *Epidémiologie d'intervention* (Paris, Arnette).
- Egbert, D.S. et Gerger, A.J., 1936: «Pulmonary asbestosis and carcinoma: Report of a case with necropsy findings», *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, vol. 34, pp. 143-150.
- Esteve, J., Benhamou, E. et Raymond, L., 1994: *Statistical Methods in Cancer Research* (Lyon, CIRC).
- Fraumeni, J.F.J., Devesa, S.S., Hoover, R.N. et Kinlen, L.J., 1993: «Epidemiology of cancers», dans V.T.J. DeVita, S. Hellman et S.A. Rosenberg (directeurs de publication): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Philadelphie, J.B. Lippincott).
- Hammond, E.C. et Horn, D., 1958: «Smoking and death rates: Report on 44 months of follow-up of 187,783 men. II. Death rates by cause», *Journal of the American Medical Association*, vol. 166, pp. 1159-1308.
- Hennekens, C.H. et Buring, J.E., 1987: *Epidemiology in Medicine* (Boston, Little, Brown and Co.).
- Karvonen, M. et Mikheev, M.I., 1986: *Epidemiology of Occupational Health*, WHO Regional Publications, European Series n° 20 (Copenhague, Organisation

- mondiale de la santé, Bureau régional pour l'Europe).
- Kleinbaum, D.G., Kupper, L.L. et Morgenstern, H., 1982: *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods* (Belmont, Lifetime Learning).
- Leung, H.M. et Kupper, L.L., 1981: «Comparisons of confidence intervals for attributable risk», *Biometrics*, vol. 37, n° 2, pp. 293-302.
- Lynch, K.M. et Smith, W.A., 1935: «Pulmonary asbestosis. III. Carcinoma of lung in asbestos-silicosis», *American Journal of Cancer*, vol. 24, pp. 56-64.
- MacMahon, B. et Pugh, T.F., 1970: *Epidemiology: Principles and Methods* (Boston, Little, Brown and Co.).
- Merewether, E.R.A., 1947: *Annual Report of the Chief Inspector of Factories* (Londres, Her Majesty's Stationery Office).
- Monson, R.R., 1990: *Occupational Epidemiology* (Boca Raton, Floride, CRC Press).
- Nordmann, M., 1938: «Der Berufskrebs der Asbestarbeiter», *Zeitschrift Krebsforsch.*, vol. 47, pp. 288-302.
- Rumeau-Rouquette, C., Bréart, G. et Padiou, R., 1981: *Méthodes en épidémiologie* (Paris, Flammarion Médecine Sciences).
- Selikoff, I.J. et Lee, D.H.K., 1978: *Asbestos and Disease* (New York, Academic Press).
- Woolson, R.F., 1987: *Statistical Methods for the Analysis of Biomedical Data* (New York, Wiley).