

Les « très grandes » études épidémiologiques

Mode ou nécessité ?

P.Ducimetiere

IFR69 INSERM-Paris XI

Villejuif

Il y a 15 ans ...

Epidemiology faces its limits !

« ... The search for subtle links between diet, lifestyle or environmental factors and disease is an unending source of fear, but often yields little certainty... »

Gary TAUBES
Science 1995

- Quelle épidémiologie ?
 - Epidémiologie étiologique d'observation
 - Maladies complexes fréquentes
- Quelle certitude ?
 - Existence de l'association (puissance)
 - Causalité de la relation

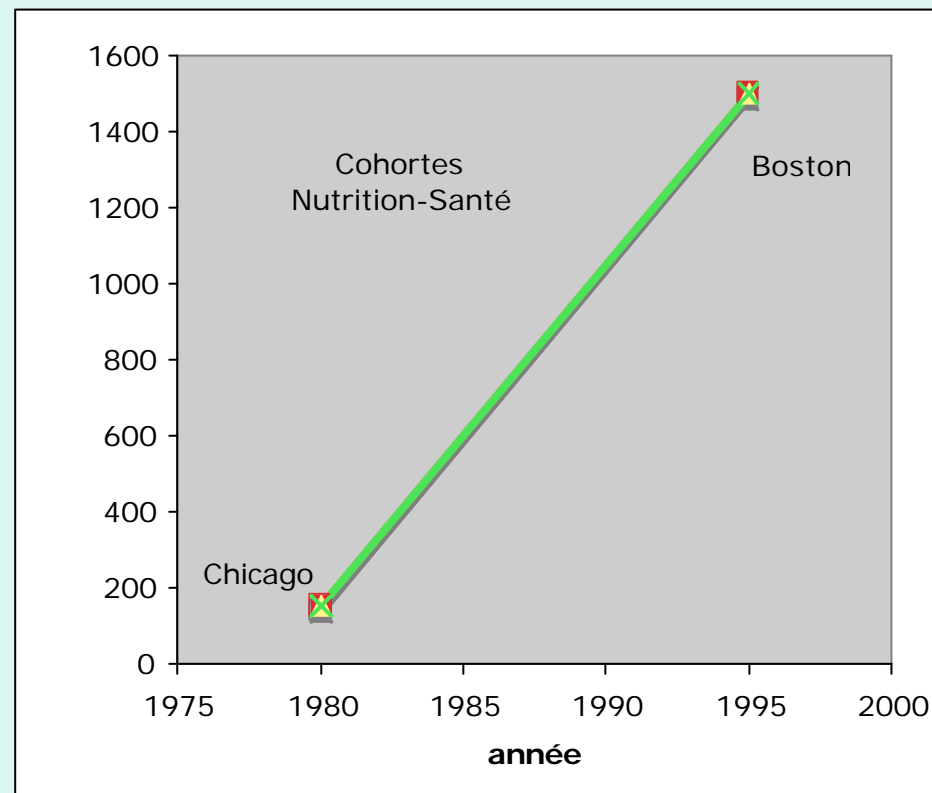
Le tournant des années 80...

Augmenter la puissance des études d'observation

- La taille de l'étude
 - Le type d'étude
- La qualité des mesures

La taille des cohortes...

Exemple : alimentation et maladie coronaire



Le type de l'étude d'observation

Exemple : alimentation et cancers

Etudes cas-témoins

Etudes de cohortes

(plusieurs dizaines de milliers de sujets)

La qualité des mesures ...

De nombreuses contraintes...

- Multiplication des recueils par questionnaires
- Absence d'examen médical
- Absence de mesures physiologiques
- Evènements-cibles globaux

...

Les conséquences ...

Des gains de puissance considérables...

Exemple de l'alimentation

- De nombreux facteurs candidats avec des RR faibles (#1,5) mais reproductibles...
- Causalité seulement supposée ...
- Divergence avec les résultats des essais d'intervention...
- Complexité des messages de santé publique...

Les limites de la science « normale » : l'épidémiologie « boîte noire »

« Opening the Black Box : a motivation for the assessment of mediation » *Hafeman DM and Schwartz S IJE 2009 38:838-45*

- Intégrer l'histoire naturelle de la pathologie
- Mesurer des phénotypes intermédiaires
- Différencier les mesures d'exposition
- Mieux caractériser les évènements

...

« L'irruption » de la génétique moléculaire

En schématisant...

- Polymorphismes de l'ADN fréquents (>5%)
 - Sans variabilité individuelle
 - Exposition depuis la naissance
- Nombreux systèmes biologiques « candidats »

Application aux maladies complexes fréquentes : les années 90...

- Etudes cas-témoins de taille limitée (<500 cas)
- De nombreux résultats non robustes...
(meta-analyses)

Quelle conclusion ?

Rejet de l'hypothèse d'un petit nombre de gènes candidats à effet important ($RR > 1,5$)

Recherches dans le génome « entier » (GWA) : depuis 2005 ...

- Associations avec typiquement $5 \cdot 10^5$ SNPs
- Très grandes études >2000 cas
- Signification statistique $p \# 10^{-8}$ pour RR#1,3
- Nécessité d'études de confirmation
- En pratique : réunion de plusieurs études cas-témoins ou cohortes

De l'ordre d'une dizaine d'associations géniques dans chaque grande pathologie avec RR # 1,3 ...

Développements et limitations des GWA...

En augmentant la taille des études :

- On peut s'attendre à un grand nombre d'associations significatives avec des RR de 1,1-1,3
- On peut imaginer mettre en évidence des interactions gène*gène - hypothèse plausible : >10 000 cas
- On peut envisager quelques mega études (?) pour rechercher des interactions gène(s)*environnement

Associations génétiques : de nouvelles « boîtes noires » à ouvrir ...

En schématisant :

- Le gène appartient à un système biologique candidat
 - Etudes de l'expression génique
 - Pistes d'interactions gène*environnement
(cela peut arriver !)
- Polymorphisme en dehors de gènes connus ou sans fonctionnalité établie
 - Recherche de gène fonctionnel en déséquilibre de liaison
 - Recherche de mécanismes biologiques
(le plus souvent !)

En conclusion...

La taille des études n'est plus le déterminant principal du progrès des connaissances concernant l'étiologie des maladies multifactorielles fréquentes...

The New Epidemiology : Putting pieces together in complex disease etiology .

LJ Palmer IJE 2004;33:925-8

Le mot de la fin ...

... The challenge for us is to progressively stretch our methods and concepts... so that interactions are soluble in epidemiology without epidemiology dissolving in interactions ...

In

Morabia responds to the « Context and Challenge of von Pettenkofer's contributions to Epidemiology »

A Morabia AJE 2007;166:1242-3