

# Méthodes en Épidémiologie Nutritionnelle

Denis Corpet

Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse

Équipe E9 "Aliments & Cancer",

UMR Toxalim, INRA – Version Oct. 2013

Cours online sur <http://Corpet.net/Denis>



Denis Corpet  
Epidémiologie - 2013



# Observation ou Expérimentation

- **Observer** (sans agir sur ce qu'on observe) **ou Expérimenter** (modifier un paramètre pour en voir l'effet)
- **Observations** de populations ou d'individus
  - Études de corrélation
  - Etudes cas-témoin rétrospectives
  - Etudes de cohorte, prospectives
  - ne donne pas de preuve directe
- **Expérimenter** au labo ou "sur le terrain"
  - In vitro, culture cellulaires ou bactériennes
  - In vivo, chez l'animal (étude préclinique)
  - Chez des volontaires: intervention
  - preuve directe que l'action a un effet

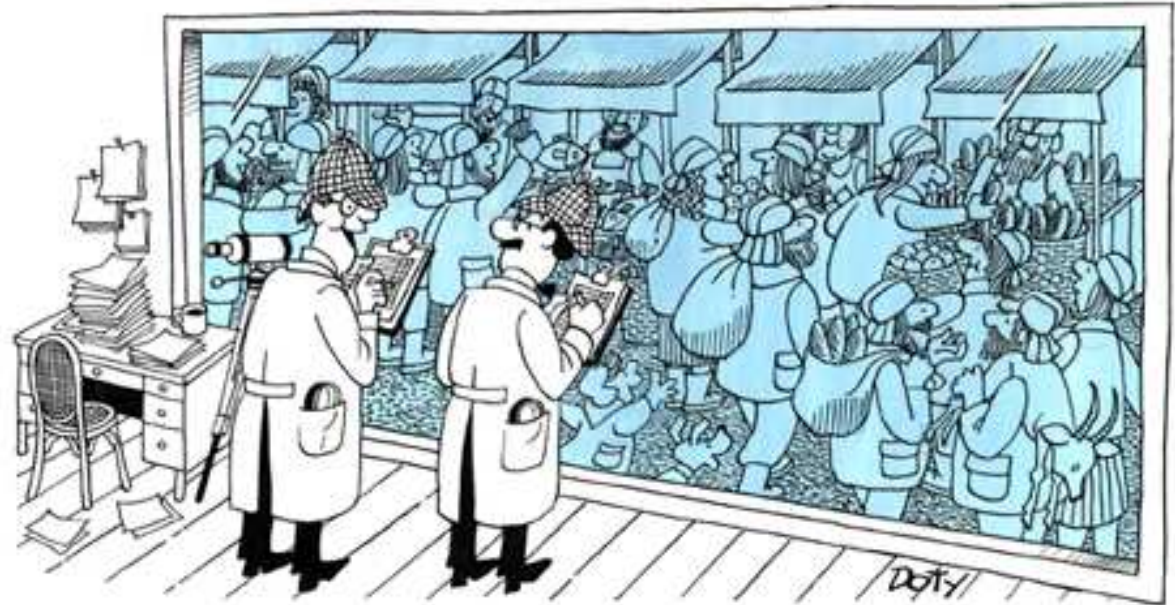
# Observation de Populations ou d'Individus

Études de corrélation internationales

Etudes de migrants

Etudes cas-témoin rétrospectives

Etudes de cohorte, prospectives



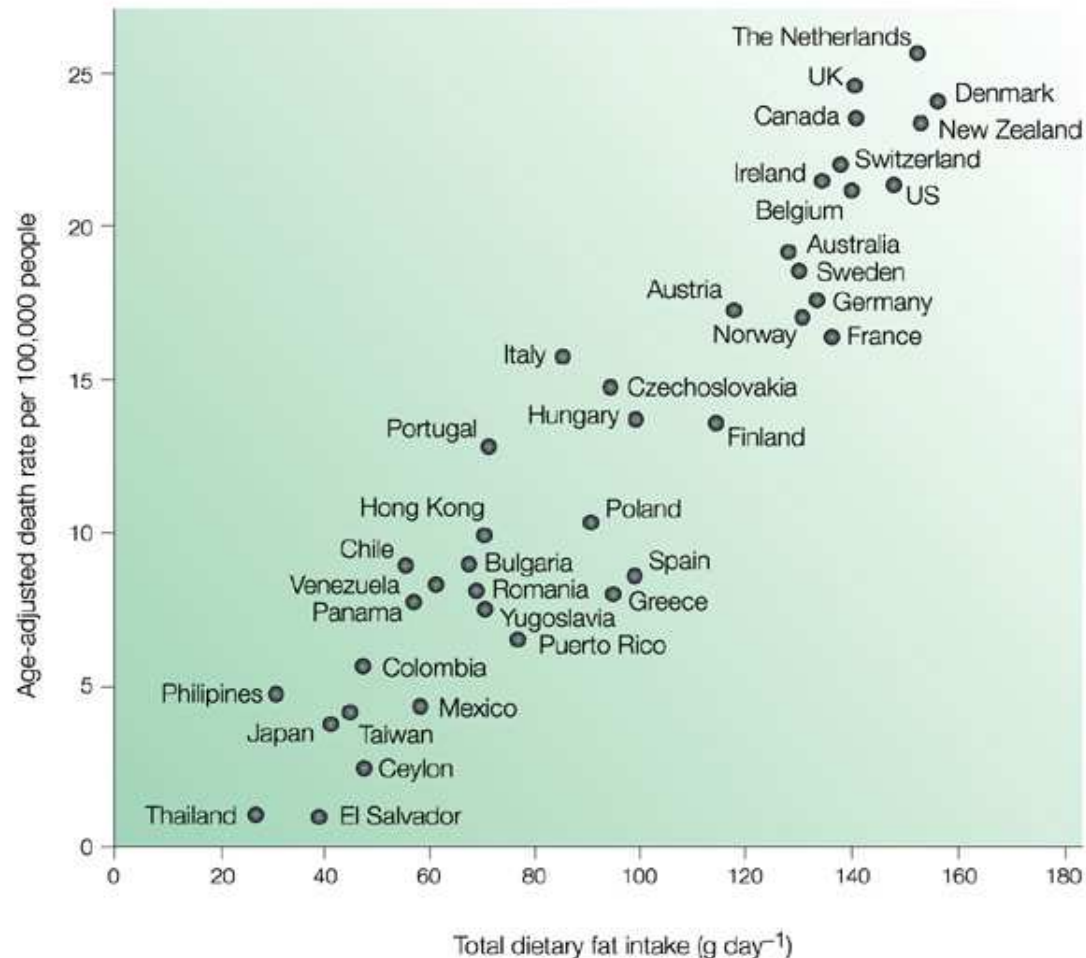
"These studies always remind me of an ant colony I had as a kid!"

*"Ça m' rappelle quand j'étais gamin :  
J'observais les fourmis entre deux vitres"*

# Observation de populations

## Études de corrélation internationale

*Par exemple:*  
Corrélation internationale  
entre  
consommation  
de **graisses**  
et mortalité par  
**cancer du sein**  
*(ce n'est pas  
une preuve !)*



Bingham & Riboli, 2004, Nature Reviews Cancer

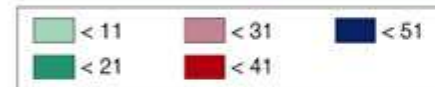
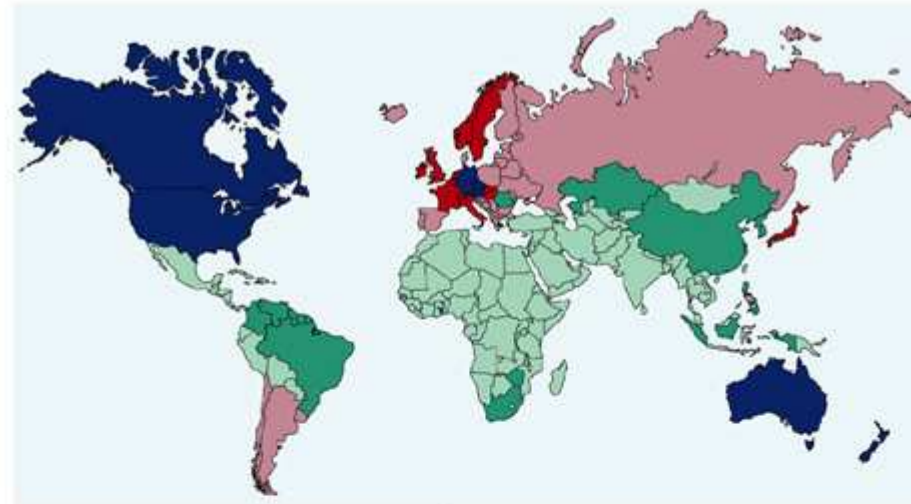
# *Corrélation Internationale*

Les pays où il y a le plus de **cancer colorectal**

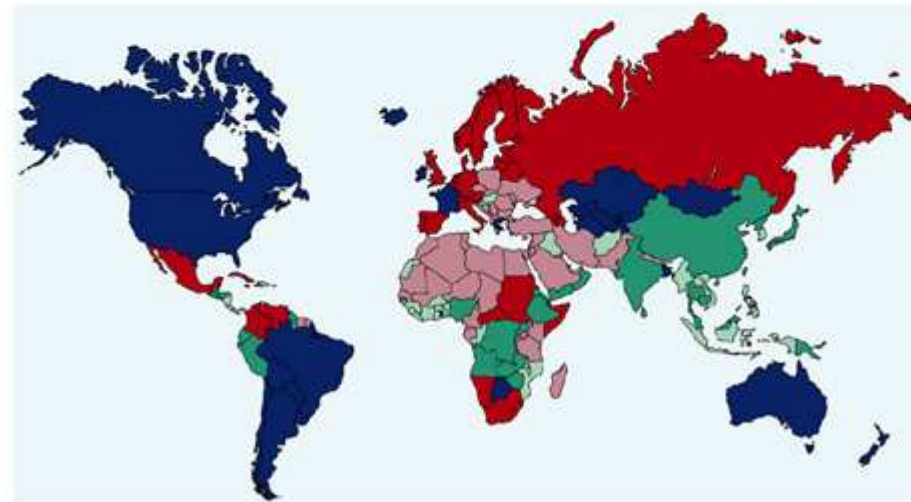
sont aussi ceux où l'on mange le plus de **viande rouge**

*cela ne prouve rien*

a Incidence rates of colorectal cancer



b Estimated red-meat consumption (grammes/day)



# Observation de populations

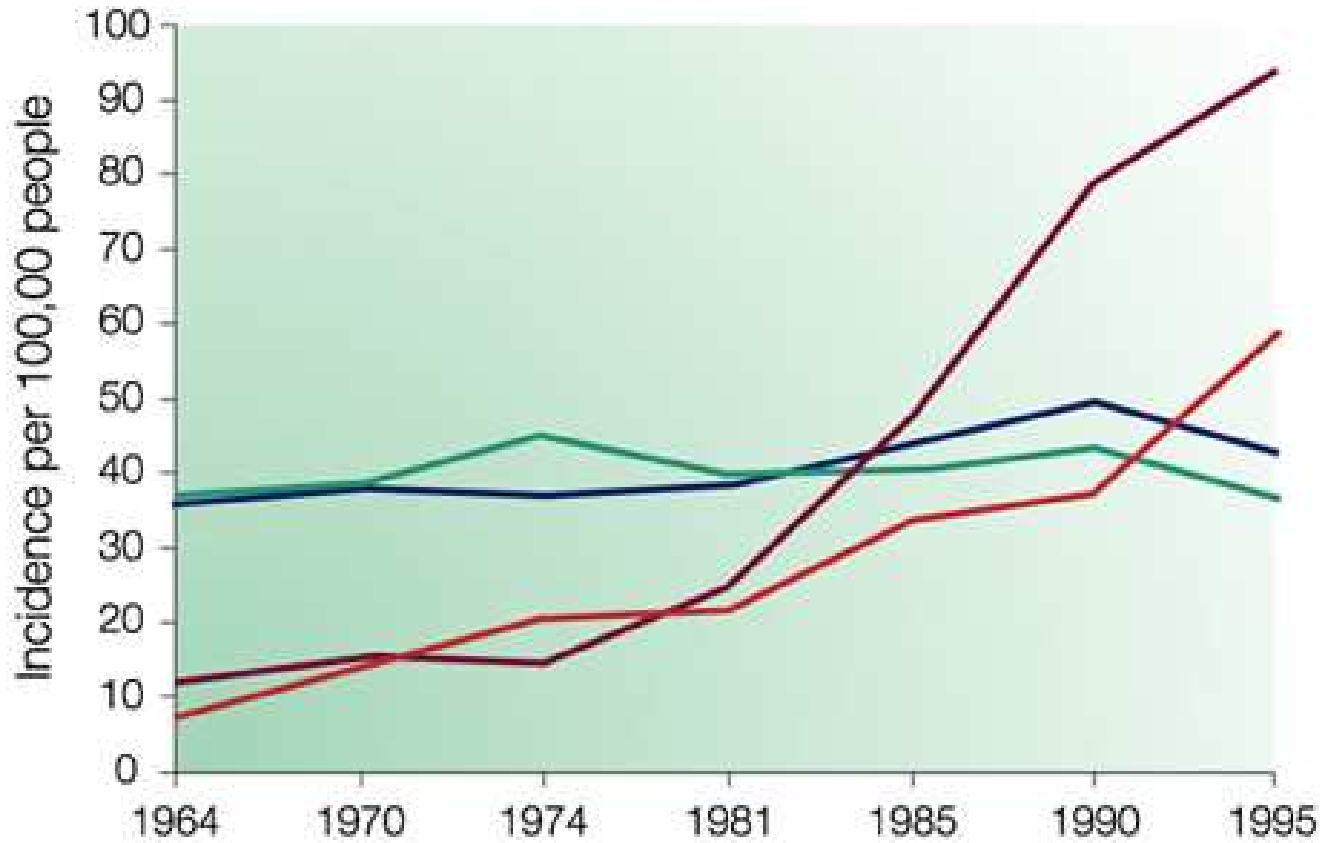
## Études d'évolution dans le temps

Au lieu d'observer tous les pays à la même date, on étudie l'évolution d'un type de maladie dans un pays, **au cours du temps**.

- On peut essayer de "deviner" ce qui a changé dans ce pays, qui aurait pu causer l'évolution de la maladie

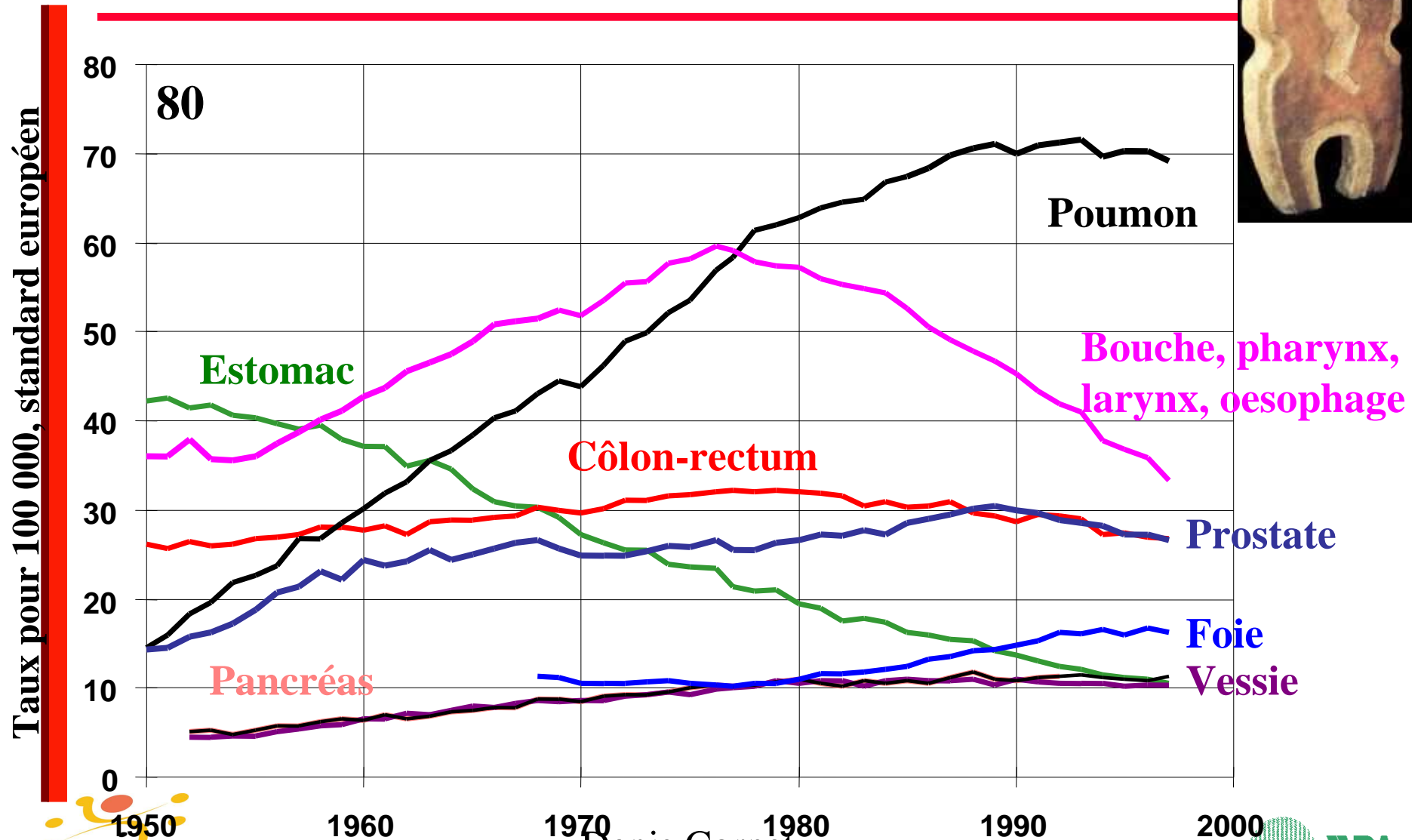
-

**(ce n'est toujours pas une preuve !)**

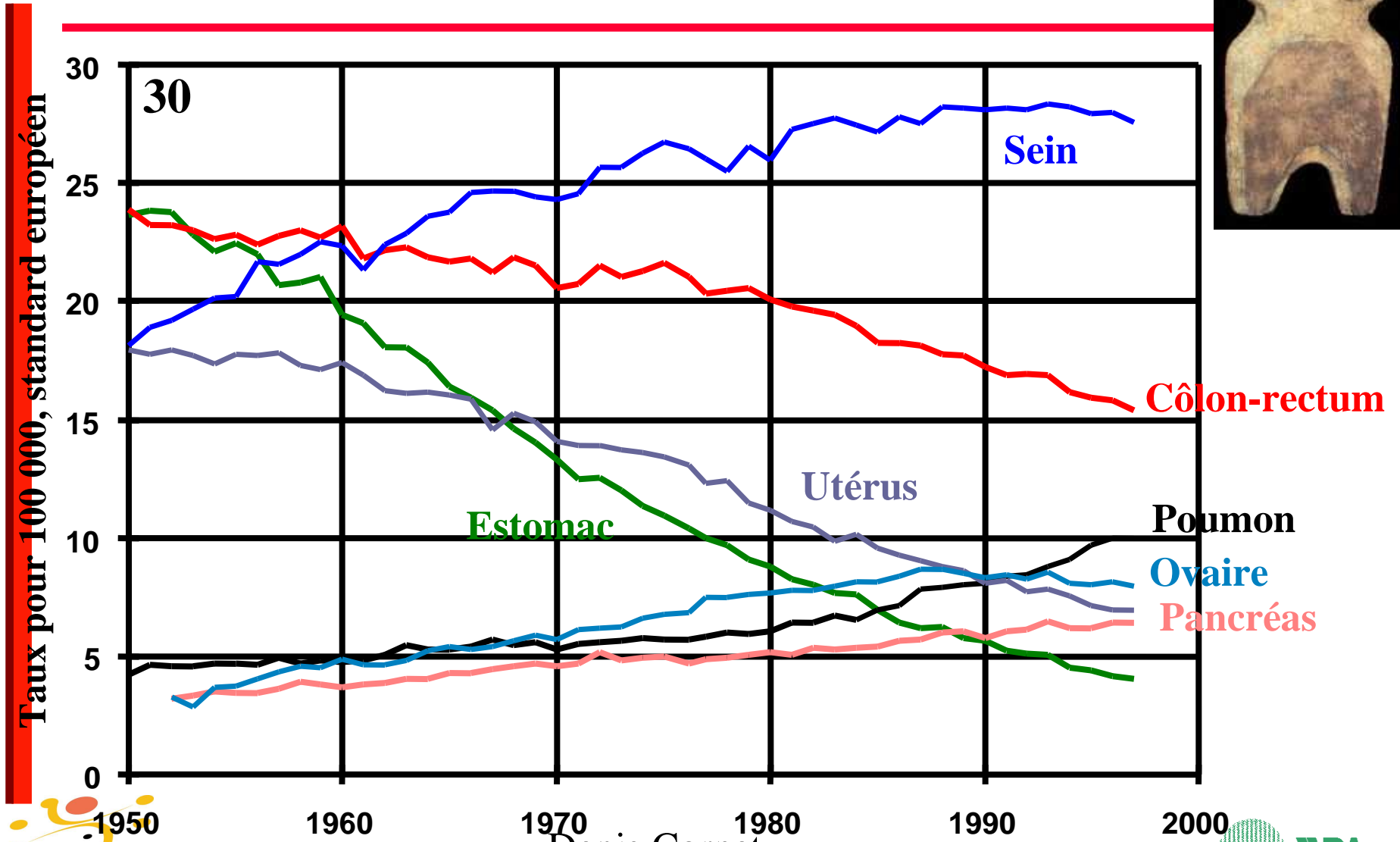


**Evolution dans le temps**  
ex.: Cancer du colon en  
Angleterre (stabilité)  
et au Japon (épidémie !)

# Evolution de la mortalité par cancer, France 1950-200, Hommes



# Evolution de la mortalité par cancer France 1950-2000 Femmes



# Observation de populations

## Études d'évolution dans le temps

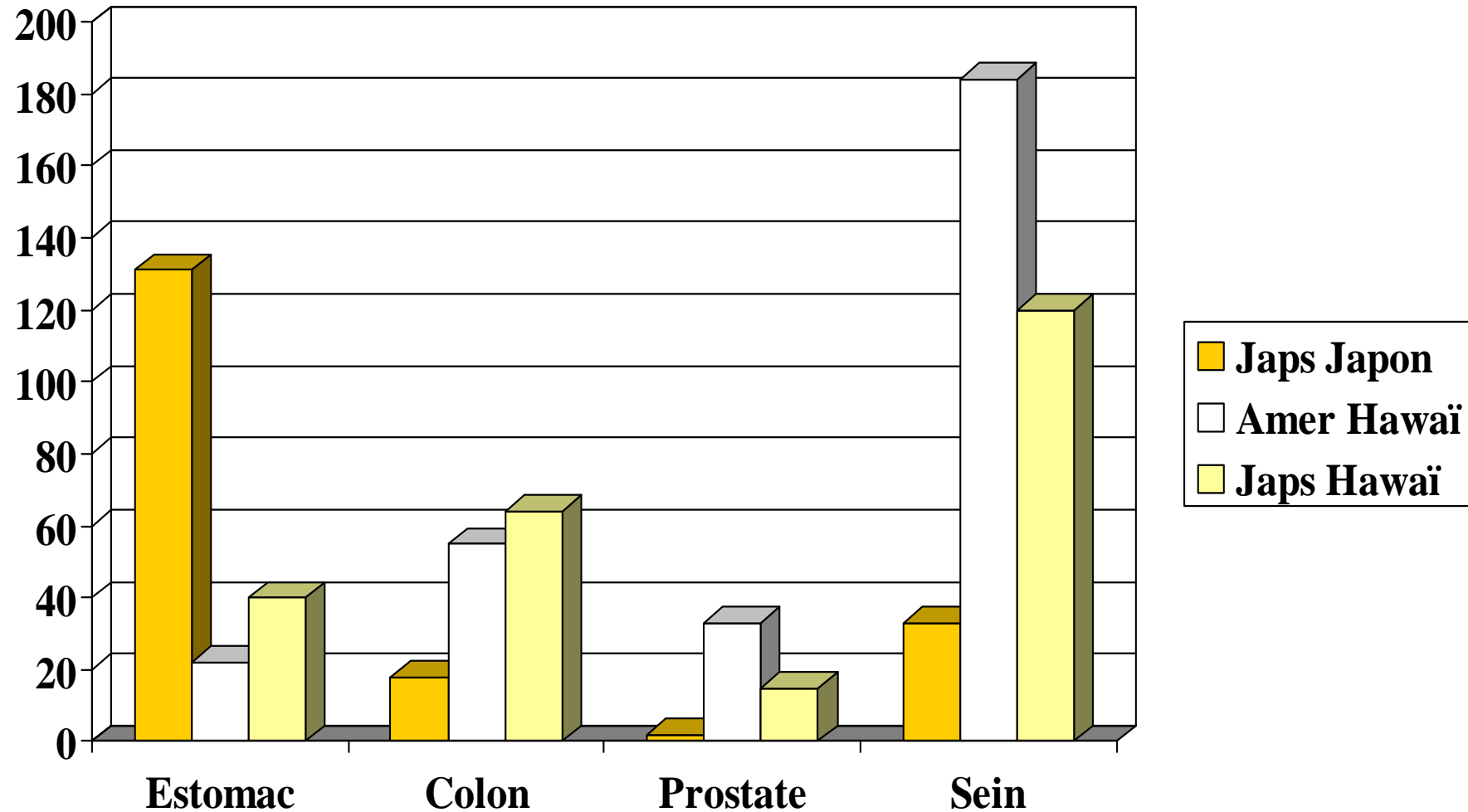
On peut donc étudier l'évolution d'un type de maladie dans un pays, **au cours du temps**.

- On peut aussi étudier les maladies des **populations migrantes**:

Voir comment le risque de maladie change chez les **immigrants** passant d'un pays dans un autre pays

# Migrants Japon=>Hawaï

Incidence cancer /100 000 (Haenszel JNCI 1968)



# Observation des Individus Études cas-témoin (rétrospectives)

- On va "au lit du **malade**"
- On l'interroge sur son mode de vie **passée**
- De même pour des non-malades similaires
- On compare les réponses des "cas" à celles des "témoins", pour un grand nombre de questions, et un grand nombre de cas et tém.
- Ex: cancer estomac et conso fruits & légum.

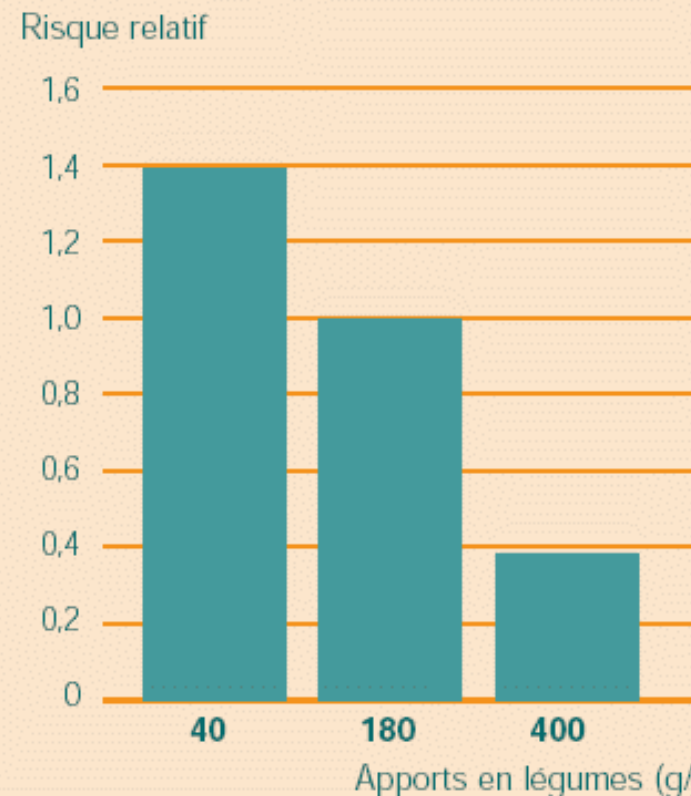
# Observation des Individus

## Études cas-témoin

### (rétrospectives)

- On coupe la population en à 5 groupes (tertiles, quartiles, quintiles)
- On regarde le risque relatif d'être malade pour les gros consommateurs comparé aux faibles consommateurs

Exemple : Risques relatifs\* de cancer de l'estomac selon la consommation quotidienne de légumes



# Observation des Individus

## Études cas-témoin

### (rétrospectives)

- Risque Relatif (plus exactement Odd Ratio)
- Et intervalle de confiance à 95%

$$RR=2,1 \text{ (I.C.95\% = 1,2 - 4,3)}$$

- Si l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur **UN**, le risque est significatif.
- Autre exemple (protection):

$$RR=0.38 \text{ (IC95 = 0.15-0.89)}$$

# Observation des Individus

## Études cas-témoin

### (rétrospectives)

- Avantage: rapide (tous les cas et les témoins "sont déjà là": suffit de les interroger)
- Inconvénients majeurs:
  - On se souvient mal (biais de mémorisation, *recall bias*): temps et maladie = fausse réponse
  - Pas de témoin idéal (Hopital? Maison? Rue?)
- Et facteurs de confusion multiples

*"Bon, si je me souviens bien, le 17 avril 1991, à 18h37, j'ai mangé 123 g de saumon grillé (du saumon d'élevage), 150 g de riz, 75 g de brocoli mi-cuit à la vapeur, une assiette de salade verte avec 2 cuillères à café de sauce vinaigrette, 3 verres de thé glacé et ..."*



**"Well, if I recall correctly, on April 17, 1991, at 6:37 p.m. Eastern Time, I ate 6 ounces of grilled salmon steak, farm raised, 2/3 cup of rice, 1/2 cup steamed broccoli, 1 cup of mixed salad greens with 2 tablespoons of French dressing, a 12 ounce glass of unsweetened iced tea and 3 scoops of Tin Roof ice cream for dessert."**

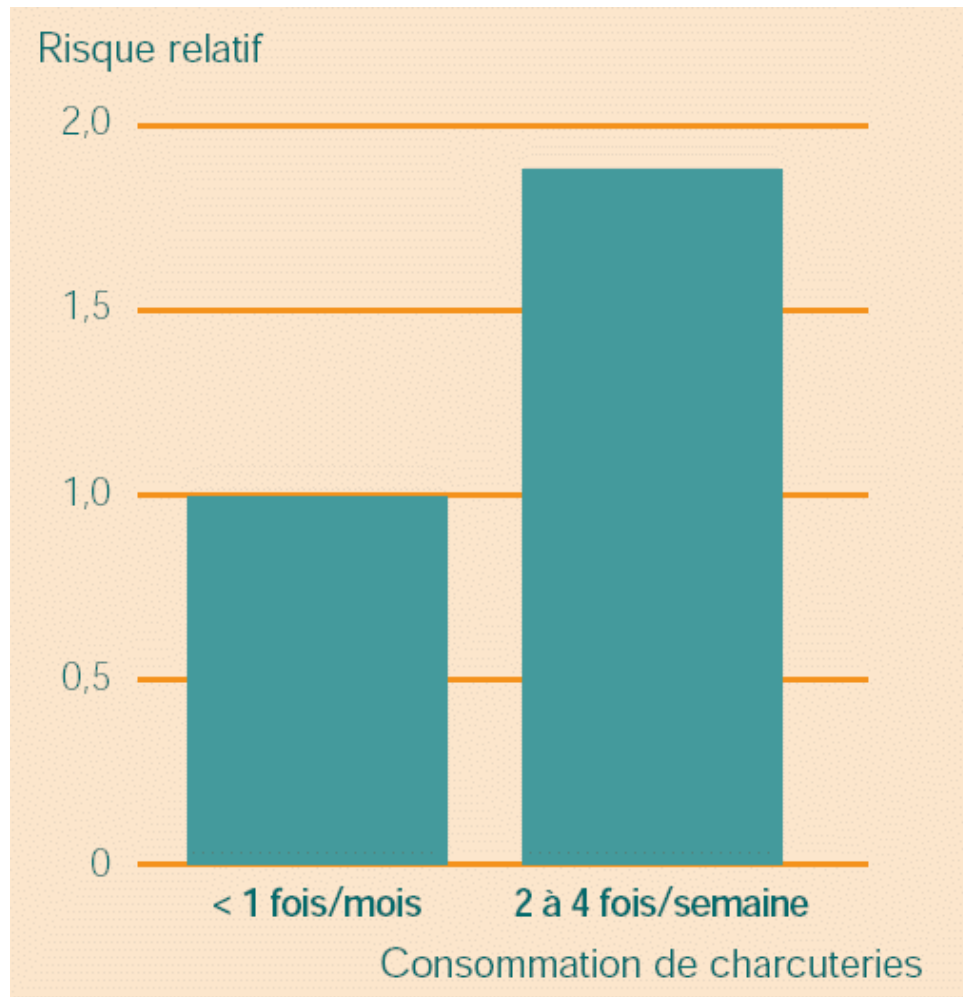
# Observation des Individus

## Études cohorte (prospective)

- On choisit une grande cohorte **bien-portante**
- On l'interroge sur son mode de vie **actuel**
- On attend (longtemps) que des gens tombent malade
- On compare les réponses des "malades" à celles de tous les "autres", pour grand nombre de questions
- On calcule les risques relatifs RR et intervalles de confiance 95%. Si différent de UN, significatif

# Observation des Individus

## Études cohorte (prospective)



- Nurses' Health Study = 72000 infirmières (Harvard, USA)
- Risque de cancer colorectal et consommation de charcuteries
- (Willet, 1990, publi initiale donne les quintiles.
- Seuls les extrêmes sont rapportés ici)

# Observation des Individus

## Études cohorte (prospectives)

- Inconvénients:
  - très long (attendre que gens "tombent malades")
  - très cher (faut énormément de gens)
- Avantages majeurs:
  - Pas de "*recall bias*": questions sur le présent, à des gens non-malades
  - Témoins idéaux: au départ tous les mêmes
- Et toujours: **facteurs de confusions possible**



"Les gens de Kratovila ont très peu de cancer.

- Ça doit être parce qu'ils boivent de la Sarsaparilla
- A moins que ce ne soit les cornichons qu'ils picorent en buvant
- Ou la sauce dans laquelle ils trempent les cornichons
- Ou que du coup ils ne fument jamais de cigarettes,
- Ou encore les épices de la sauce, ou bien... ou encore... ou...

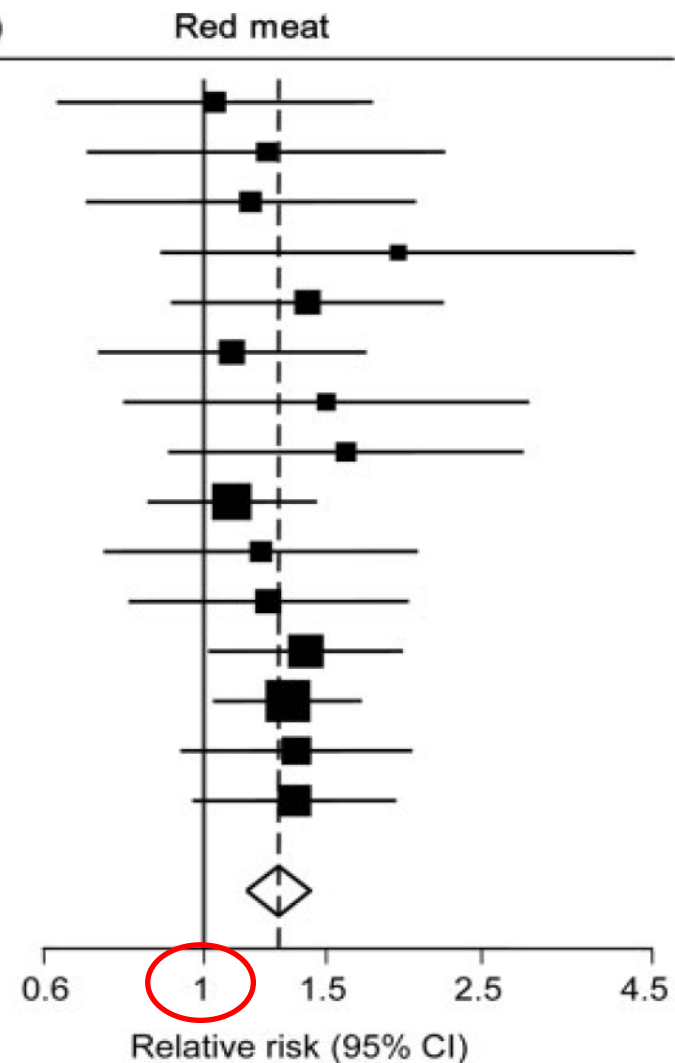
# Méta-Analyse des études de Cohorte

Larsson  
& Wolk  
IJC 2006

Colorectal  
cancer  
&  
Red meat  
Intake  
Viande  
rouge

Study	Relative risk (95% CI)
Bostick <i>et al.</i> , 1994 <sup>18</sup>	1.04 (0.62-1.76)
Kato <i>et al.</i> , 1997 <sup>21</sup>	1.23 (0.68-2.22)
Chen <i>et al.</i> , 1998 <sup>19</sup>	1.17 (0.68-2.02)
Hsing <i>et al.</i> , 1998 <sup>20</sup>	1.90 (0.90-4.30)
Singh <i>et al.</i> , 1998 <sup>24</sup>	1.41 (0.90-2.21)
Pietinen <i>et al.</i> , 1999 <sup>23</sup>	1.10 (0.70-1.70)
Järvinen <i>et al.</i> , 200 <sup>12</sup>	1.50 (0.77-2.94)
Tiemersma <i>et al.</i> , 2002 <sup>13</sup>	1.60 (0.90-2.90)
Flood <i>et al.</i> , 2003 <sup>11</sup>	1.10 (0.83-1.45)
Wei <i>et al.</i> , 2004 <sup>4*</sup>	1.21 (0.72-2.03)
Wei <i>et al.</i> , 2004 <sup>4**</sup>	1.24 (0.78-1.96)
English <i>et al.</i> , 2004 <sup>10</sup>	1.40 (1.00-1.90)
Larsson <i>et al.</i> , 2005 <sup>5</sup>	1.32 (1.03-1.68)
Chao <i>et al.</i> , 2005 <sup>9</sup>	1.36 (0.93-2.00)
Norat <i>et al.</i> , 2005 <sup>8</sup>	1.35 (0.96-1.88)
<b>Summary estimate</b>	<b>1.28 (1.15-1.42)</b>

Test for heterogeneity:  
 $Q = 4.86$ ;  $p$ -value = 0.99;  $I^2 = 0\%$



Bon, cette nouvelle étude dit "oui",  
Mais les 120 études précédentes  
disaient "non"...



**Vous entendez ça les gars ?  
La réponse est "OUI"**

# Observation & Expérimentation

- Observations de populations ou d'individus
  - Études de corrélation. Evolution dans le temps
  - Etudes cas-témoin rétrospectives
  - Etudes de cohorte, prospectives

ne donne pas de preuve directe

- Expérimenter au labo ou "sur le terrain"

In vitro, In vivo, chez des volontaires

Seules preuves directes que l'action a un effet

# Expérimentations au laboratoire

In vitro, culture cellulaires ou bactériennes

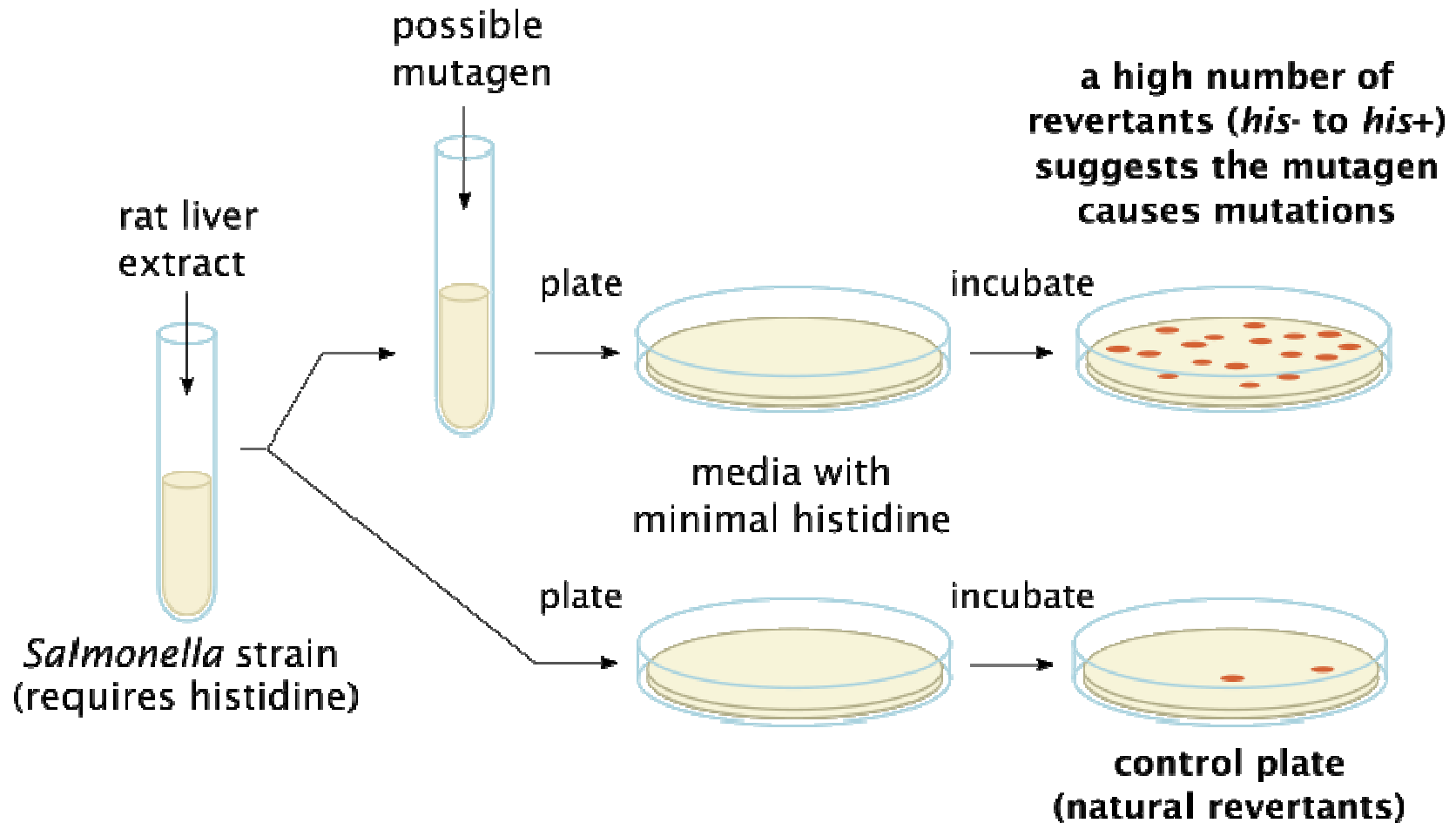
- Mutagénicité d'une substance (test de Ames)
- Clastogénicité sur chromosomes cellules humaines
- Test des comètes

In vivo, chez l'animal (étude préclinique)

- Études sur marqueurs physiologiques, toxicologiques
- Etudes de cancérogénicité (amines hétérocycliques)
- Etudes de modulation de cancérogénicité (régime gras promoteur des tumeurs mammaires induites par la MNU)

# Test de Ames (inventé par Bruce Ames)

Répond à la question: **ce produit est-il mutagène ?**

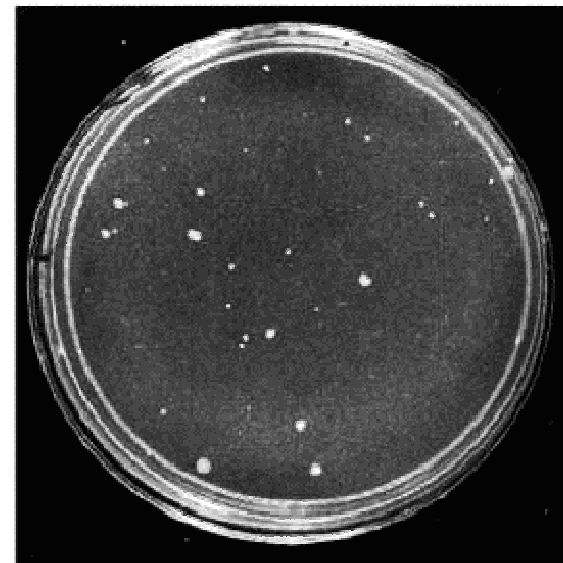


# Test de Ames

## Boite témoin

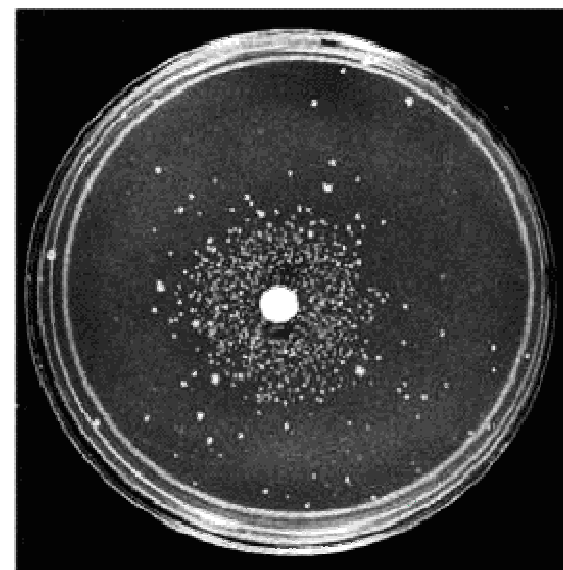
(milieu sans histidine,  
pas de mutagène ajouté):

**Quelques colonies de  
révertants spontanés His<sup>+</sup>**



## Boite test

Le produit ajouté sur le  
disque buvard augmente le  
nombre de révertants His<sup>+</sup> :  
c'est donc un **Mutagène**





# Expérimentations au laboratoire

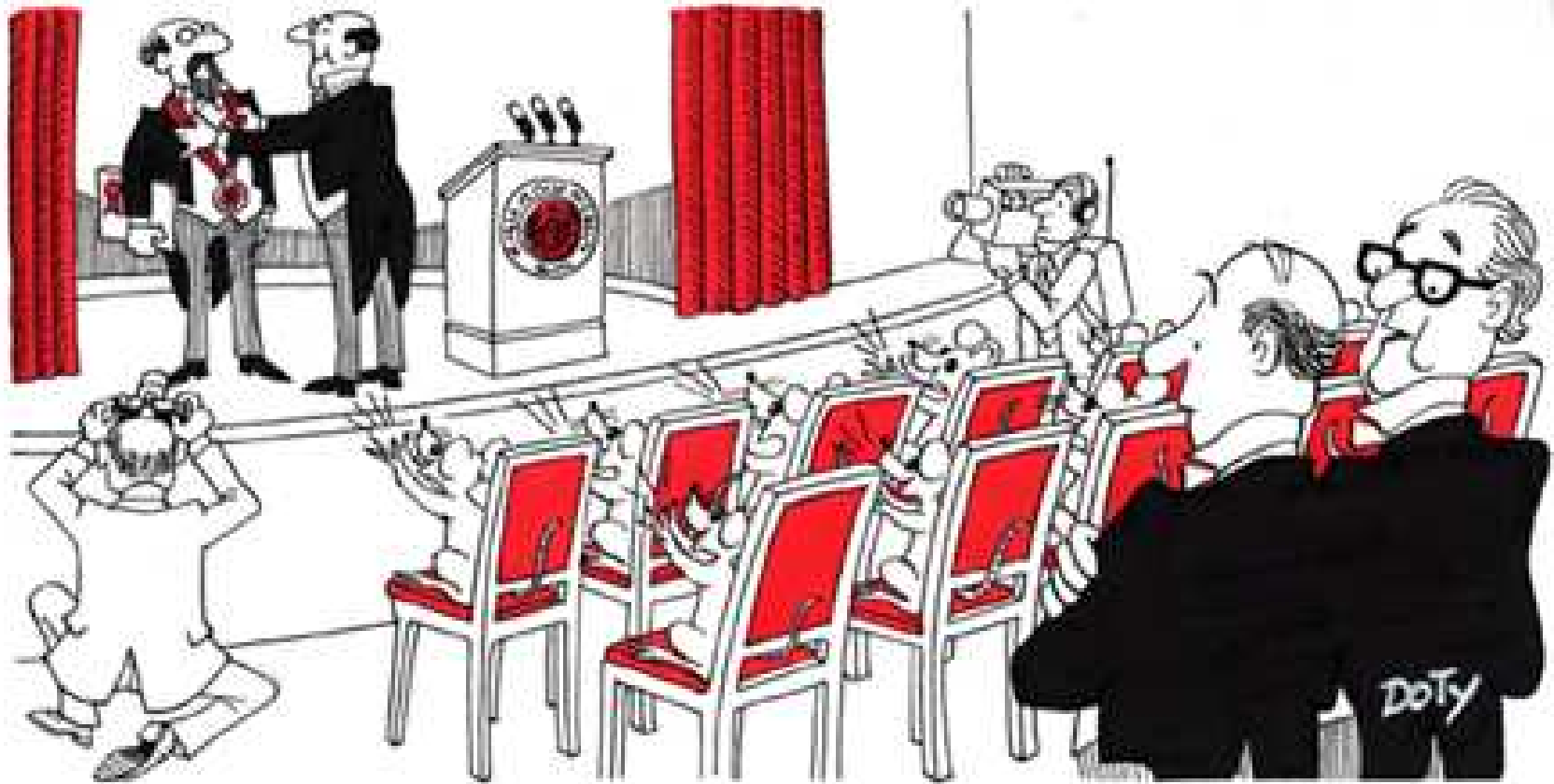
In vitro, culture cellulaires ou bactériennes

- Mutagénicité d'une substance (test de Ames)
- Clastogénicité sur chromosomes cellules humaines
- Test des comètes

In vivo, chez l'animal (étude préclinique)

- Études sur marqueurs physiologiques, toxicologiques
- Etudes de cancérogénicité (amines hétérocycliques)
- Etudes de modulation de cancérogénicité (régime gras promoteur des tumeurs mammaires induites par la MNU)

"Il gagne un prix pour un médicament anti-cancer,  
mais qui ne marche que sur les souris"



**"It's an award for a cancer cure, but it only works on mice."**

# Expérimentation chez l'Homme

## études d'intervention

- Modèle: essais cliniques des médicaments
- Traitement choisi par tirage au sort (*randomized trial*)
- Traitement comparé à un traitement placebo
- Etude en double aveugle (*double blinded*)
- Ni le volontaire, ni le médecin ne sait si c'est un traitement ou un placebo qui est pris



Qui veut faire  
une partie de  
Colin-Maillard  
après le diner ?

**"Anyone for a game of Blind Man's Bluff after dinner?"**

# Expérimentation chez l'Homme

## études d'intervention

- Les essais clinique randomisés en double aveugle contre placebo sont **les seules vraies preuves** qu'un aliment change une maladie
- Mais **Un** essai d'**Un** nutriment ou un aliment coûte entre 10 et 70 millions de dollars, et prend entre 3 et 10 ans. On comprend qu'il y en ai très peu !

# Exemple : un essai clinique

- En 1990 débute un essai clinique randomisé, multicentrique, dans l'Arizona, dirigé par David Alberts
- Un supplément alimentaire de fibres, du son de blé, prévient-il la récurrence des adénomes colorectaux ?

# Matériel et méthodes

1429 hommes et femmes  
40 – 80 ans  
Adénomes colorectaux  $\geq 1$



Répartition au hasard  
Traitement en aveugle



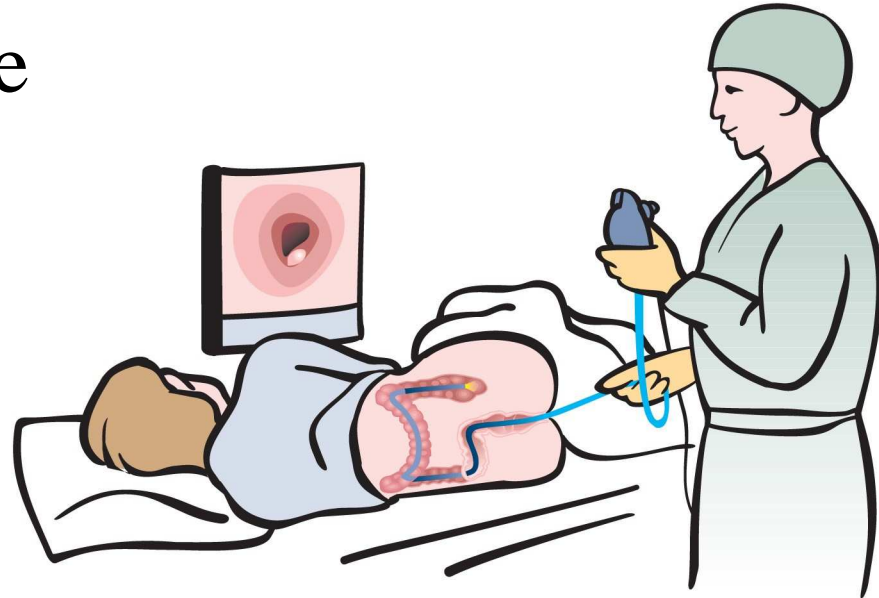
+ 2g/j  
fibres de son de blé



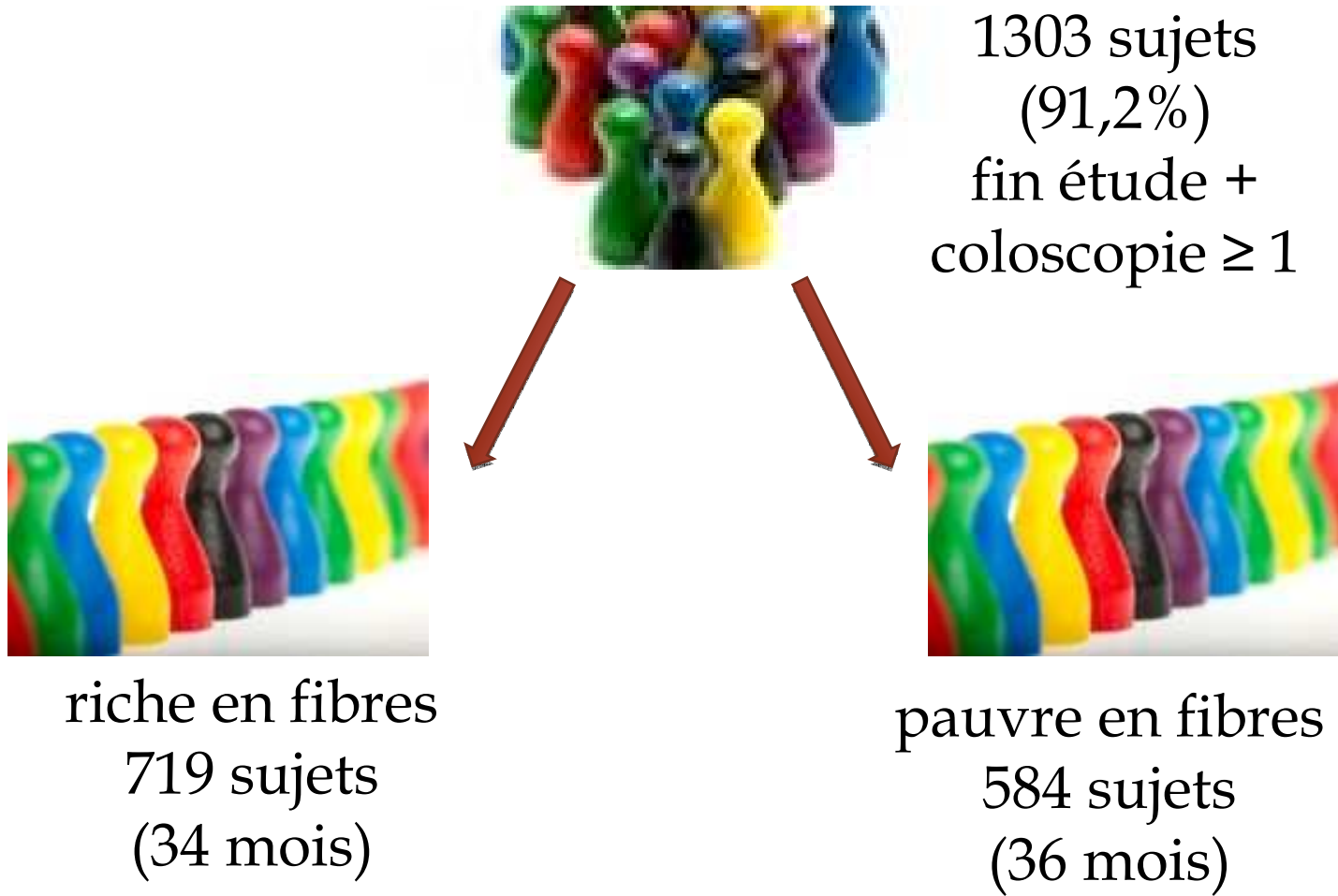
+ 13,5 g/j  
fibres de son de blé



- Mesure finale (endpoint) en aveugle aussi  
Présence ou absence de nouveaux adénomes /  
coloscopie de suivie



# Résultats et discussion



# Résultat principal

## Incidence des polypes récurrents

**TABLE 4. RISK OF RECURRENT ADENOMAS.\***

No. ANALYZED	HIGH-FIBER GROUP	LOW-FIBER GROUP	ADJUSTED	HIGH-	LOW-	ADJUSTED
			ODDS RATIO (95% CI)†	FIBER GROUP	FIBER GROUP	RELATIVE RISK (95% CI)‡
	no. with $\geq 1$ recurrent adenomas/total no. (%)			mean no. of recurrent adenomas		
1303	338/719 (47.0)	299/584 (51.2)	0.88 (0.70–1.11)	0.61	0.57	0.99 (0.71–1.36)

P = 0,93

**TABLE 6. INCIDENCE OF DEATH AND OTHER ADVERSE EVENTS AFTER RANDOMIZATION.\***

VARIABLE	LOW-FIBER GROUP (N=584)	HIGH-FIBER GROUP (N=719)
	no. of subjects (%)	
Death	10 (1.7)	13 (1.8)
Disease*		
All cancers	38 (6.5)	51 (7.1)
Cardiovascular disease	11 (1.9)	6 (0.8)
Stroke	5 (0.9)	6 (0.8)
Gastrointestinal effects*		
Nausea	21 (3.6)	44 (6.1)†
Abdominal pain	69 (11.8)	136 (18.9)†
Diarrhea	65 (11.1)	145 (20.2)†
Constipation	78 (13.4)	91 (12.7)
Intestinal gas	135 (23.1)	243 (33.8)†
Abdominal bloating	59 (10.1)	121 (16.8)†

\*Some subjects had more than one adverse event.

†P<0.01 for the comparison with the low-fiber group.

# Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas.

The New England Journal of Medicine  
2000, 342(16):1156-62

**David S. ALBERTS , M.D.,**

María Elena Martínez , Ph.D., Denise J. Roe , Dr.P.H., José M. Guillén-rodríguez , M.S., James R. Marshall , Ph.D., J. Barbara Van Leeuwen , M.A., Mary E. Reid , Ph.D., Ccheryl Ritenbaugh , Ph.D., Perla A. Vargas , Ph.D., A.B. Bhattacharyya , M.D., David L. Earnest , M.D., Richard E. Sampliner , M.D.,  
and The Phoenix Colon Cancer Preventon Physicians' Network

# Conclusions

- **Oui**, Fruits & légumes, activité physique, protègent contre les cancers. Peut-être calcium et sélénium.
- **Oui**, c'est mieux de ne pas grossir, de consommer peu de charcuteries, boire peu d'alcool, et ne pas fumer du tout de tabac
- Ce faisant, on diminue des **deux tiers** le risque d'attraper un cancer : *incroyable, mais vrai !*
- On diminue aussi le risque d'**autres maladies** (cœur, diabète). Cet effort doit être celui d'une **SOCIETE**
- Le reste, tout le reste qu'on dit, qu'on lit, qu'on entend est peut-être vrai, mais **NON démontré !**

Conférence disponible sur  
<http://Corpet.net/Denis/>



Améliorer ses menus <http://www.ligue-cancer.net/>