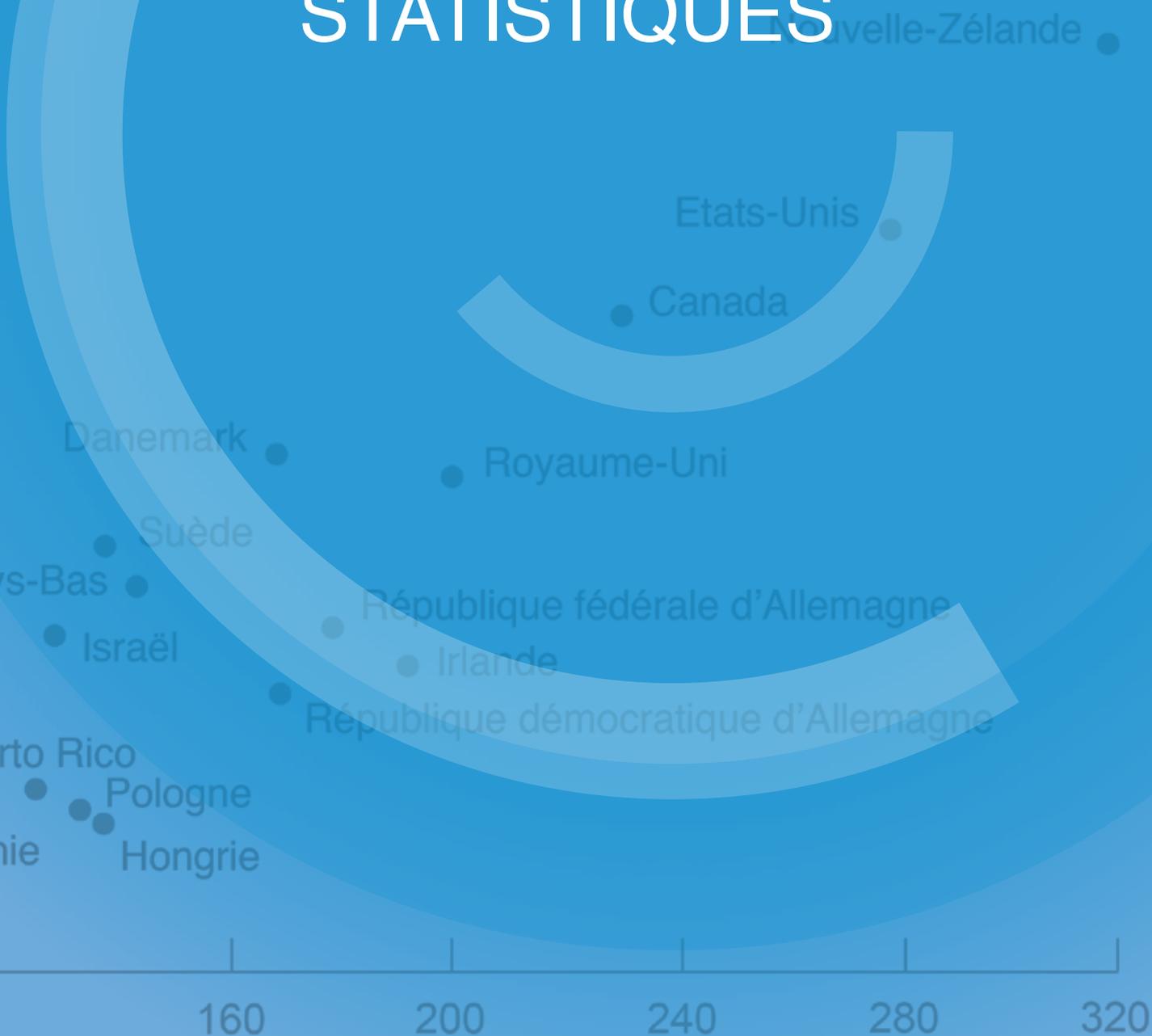


INNOVATION DANS LES METHODES STATISTIQUES



DE VIANDE/PERSONNE/JOUR – GRAMMES

INNOVATION DANS LES METHODES STATISTIQUES

A l'époque de la création du CIRC, en 1965, on manquait de compétences en conception et en analyse statistique pour conduire des études expérimentales, cliniques et épidémiologiques sur le cancer, de même que sur les maladies en général. Il était toutefois difficile de répondre à ce besoin en raison du manque de personnes qualifiées, pénurie d'autant plus grave qu'il fallait aussi développer des méthodes appropriées à l'étude des maladies non transmissibles et maîtriser le potentiel informatique récemment introduit et encore peu exploité.

A cette fin, le CIRC a très tôt initié des études de méthodologie statistique dans le cadre de ses différents domaines de recherche. Comme dans d'autres instituts, la situation au CIRC en matière d'informatique reflétait celle de la fin des années 1960. Jacques Estève, alors chef du service des technologies de l'information du Centre, se souvient : « j'ai introduit le premier système de gestion des données. Les premières années ont été assez difficiles. Les épidémiologistes n'étaient pas satisfaits car ils avaient du mal à récupérer leurs données une fois qu'ils les avaient entrées dans l'ordinateur : y accéder relevait d'une sorte de mystère. Quant à l'installation informatique elle-même, elle occupait une grande salle, pour une puissance de calcul bien inférieure à celle du plus petit PC portable d'aujourd'hui. Mais en quelques années, la performance du système s'est améliorée. » Ce n'était que la première d'une longue série de transformations qui allaient permettre au système informatique du CIRC de rester à la pointe d'une technologique en constante évolution.

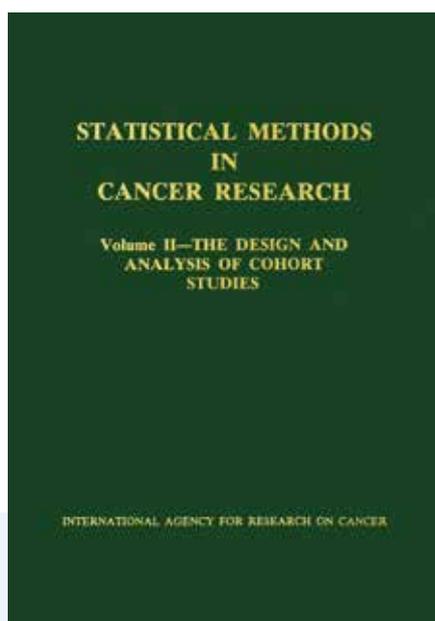
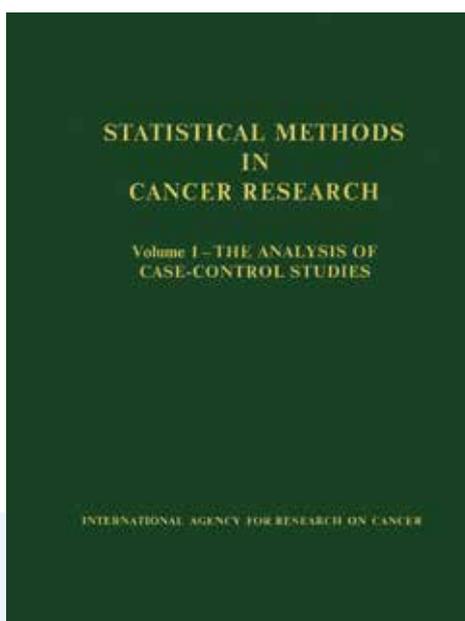


Etudiants travaillant sur des machines à calculer mécaniques, utilisées à la fin des années 1960 pour l'analyse statistique des séries de données épidémiologiques. Outre les quatre opérations arithmétiques, ces machines pouvaient calculer la somme d'une séquence de nombres, ainsi que la somme des produits de deux séquences de nombres.

UN CADRE UNIFORMISE POUR LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'ETIOLOGIE DU CANCER

Les recherches épidémiologiques sur l'étiologie du cancer ont été – et restent – au cœur des activités du CIRC, avec notamment le développement de méthodes statistiques qui ont débouché sur d'importantes publications, dont certaines servent encore de référence aujourd'hui. Il s'agit notamment de l'ouvrage *Statistical Methods in Cancer Research*, par Norman Breslow et Nick Day, publiés en deux tomes : *The Analysis of Case–Control Studies* (1980) et *The Design and Analysis of Cohort Studies* (1987). Disponible sur le site internet du CIRC, cet ouvrage est, à juste titre, reconnu comme un classique dans ce domaine (voir « Recherche pionnière en statistiques : Norman Breslow et Nick Day »).

Ce livre a connu un véritable succès pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il est paru au bon moment et si son titre fait référence à la recherche sur le cancer en général, il traite essentiellement des méthodes statistiques appliquées à l'épidémiologie du cancer (même si certaines d'entre elles, telle que l'analyse de la survie, peuvent également être appliquées aux essais chez l'animal de laboratoire). Depuis les années 1950, le domaine de l'épidémiologie du cancer avait certes bénéficié de nombreuses innovations méthodologiques permettant de résoudre des problèmes spécifiques d'analyse des données, mais il n'était pas facile de faire le lien entre les différentes méthodes. De plus, leurs avantages et limites respectives en termes d'applicabilité étaient mal définies. Norman Breslow et Nick Day vont alors réaliser un examen critique de ces méthodes, décrites de façon disséminée dans des revues de statistique et d'épidémiologie, et les rassembler dans un cadre cohérent. Une autre raison du succès de cet ouvrage tient à l'exploitation par les auteurs des résultats originaux de leur propre recherche méthodologique. Par ailleurs, tout en étant d'une





Simone Veil, alors ministre de la Santé, en visite au CIRC, le 3 novembre 1975, pour l'inauguration d'un symposium sur la pollution environnementale et les risques cancérigènes. Nick Day lui présente un affichage informatique d'analyse de données épidémiologiques. Entre 1970 et 1986, Nick Day et son équipe ont fait du CIRC un centre mondial de premier plan en biostatistiques. Nick Day est ensuite parti à Cambridge, au Royaume-Uni, où il a terminé sa carrière en qualité de professeur d'épidémiologie et de santé publique.

RECHERCHE PIONNIERE EN STATISTIQUES : NORMAN BRESLOW ET NICK DAY

Nick Day, aujourd'hui retraité, vit à Guernesey. Il se souvient de ses travaux en statistiques : « Les deux monographies sur la méthodologie statistique ont été essentielles pour moi, surtout la première concernant les études cas-témoins qui constituaient à l'époque le fondement de l'épidémiologie du cancer. Leur principe, leur conception et leur analyse avaient fait l'objet de nombreux articles, et même d'ouvrages, mais c'était confus, sans grande cohérence. Avec Norman Breslow, nous nous sommes aperçus que l'évolution des statistiques fondamentales dans les années 1970 pouvait apporter une assise cohérente aux études cas-témoins, une base théorique si vous préférez, qui débouchait directement sur des méthodes susceptibles d'être appliquées de façon générale. Nous nous sommes alors lancés dans la rédaction du premier volume qui a très vite reçu l'approbation générale et a été traduit dans plusieurs langues en partie ou intégralement. Il y a quelques années, l'*American Journal of Epidemiology* a identifié les publications les plus citées dans ses articles au cours des 25 années précédentes. Notre livre se trouvait tout en haut de la liste. »

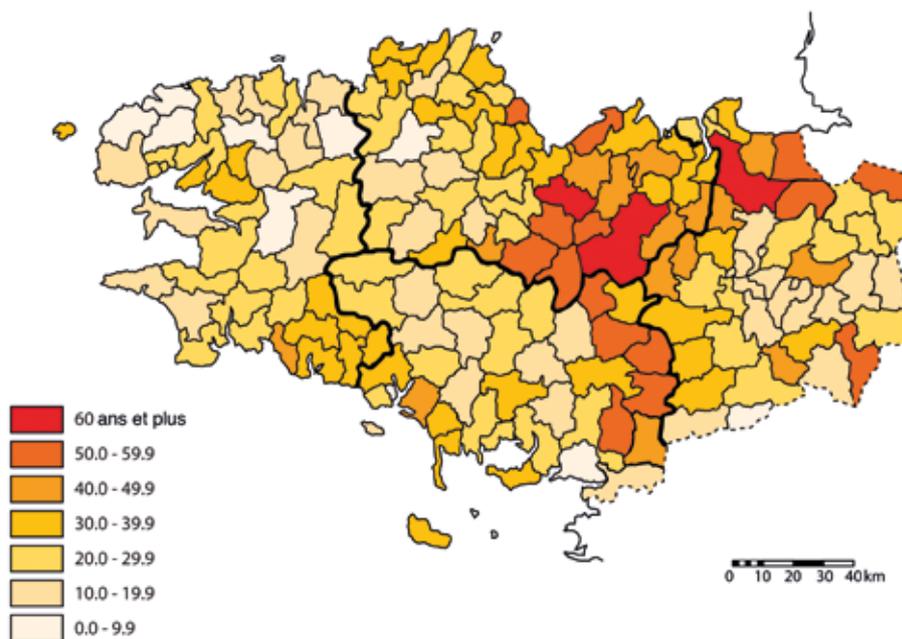
Norman Breslow, qui partage désormais son temps entre Seattle et la Provence (France), ajoute : « Le volume traitant des études cas-témoins a été un franc succès, bien au-delà de nos rêves les plus fous, dans la mesure où c'est devenu un manuel de référence au sein de la communauté des épidémiologistes et des biostatisticiens. Ce n'était pourtant pas notre intention première, car il s'agissait initialement d'une monographie destinée à recenser les dernières évolutions en biostatistiques liées à l'épidémiologie, tout en s'appuyant sur les recherches auxquelles Nick Day et moi-même participions à Lyon. Si cet ouvrage a eu un tel succès, je crois que c'est parce qu'il ne s'agissait pas d'une présentation théorique des statistiques et de l'épidémiologie, insistant sur tel ou tel aspect particulier de ce type d'étude, comme la préparation de questionnaires ou l'organisation de la collecte d'échantillons. Le contenu s'adressait aussi bien à des statisticiens qu'à des épidémiologistes possédant une formation en mathématiques. Je me suis d'ailleurs servi de cette monographie comme manuel pour un cours que j'ai démarré en 1980, à Seattle, destiné à la fois aux étudiants en master de biostatistiques et aux étudiants de deuxième année d'épidémiologie. Ce cours a eu beaucoup de succès et j'imagine que de nombreuses universités en donnent de semblables. Les épidémiologistes apprécient eux aussi cet ouvrage, parce qu'il s'appuie sur des données réelles, sur de véritables exemples – il ne s'attarde pas sur les aspects mathématiques, mais il met l'accent sur ce qui est utile pour répondre aux questions qui intéressent les épidémiologistes. »



Norman Breslow aime bien revenir au CIRC. Il y a travaillé dans les années 1970, pendant 4 ans, en étroite collaboration avec Nick Day, notamment à la rédaction de leur ouvrage sur les méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer (on le voit ici assister à une conférence qui s'est récemment tenue au CIRC). Au sein de l'École de santé publique de l'Université de Washington, à Seattle, Breslow a lancé et développé une unité de biostatistiques dont il est aujourd'hui professeur émérite.

“ En 1972, le siège de l'OMS avait fait l'acquisition d'un IBM 360, qui était à l'époque un ordinateur extrêmement puissant. Nous avons écrit des programmes en FORTRAN et préparé une série de cartes Hollerith donnant les instructions nécessaires à l'ordinateur pour analyser 600 à 1000 cartes de données. Je me levais à 5h00 du matin, je marchais jusqu'à la Gare des Brotteaux à Lyon, sautais dans le train de nuit allant de Barcelone à Copenhague, pour m'arrêter à Genève. Là, je prenais un petit déjeuner dans la Gare de Cornavin, puis je prenais un bus jusqu'au siège de l'OMS. Je travaillais toute la journée à entrer mes cartes dans la machine et, le soir, je reprenais le train pour Lyon. – Norman Breslow, ancien chercheur du CIRC

grande rigueur théorique et technique, son contenu est accessible aux lecteurs ne possédant pas une formation approfondie en mathématiques. Enfin, et c'est sans doute le point le plus important, les auteurs ont su illustrer les analyses statistiques, étape par étape, en les appliquant à de véritables données tirées d'études épidémiologiques, approche peu courante dans les manuels méthodologiques publiés à l'époque et même par la suite. Chaque méthode statistique est ainsi présentée en lien direct avec l'objet d'une étude épidémiologique, telle que l'étude des relations entre la consommation d'alcool et le cancer de l'œsophage, entre les hormones et le cancer de l'endomètre, ou entre les rayonnements ionisants et le cancer du poumon.



Taux de mortalité par cancer de l'œsophage en Bretagne, par canton (décès pour 100 000 personnes/an, entre 1958 et 1966). Ces taux sont nettement plus élevés que les taux moyens relevés dans le reste de la France. Au sein même de la région, on distingue de fortes variations entre les cantons. Des études épidémiologiques ont été entreprises pour vérifier l'hypothèse d'une relation avec les différents niveaux de consommation d'alcool.

ANALYSE DES ESSAIS DE CANCEROGENICITE CHEZ L'ANIMAL

Les tests de cancérogénicité chez l'animal consistent habituellement à exposer des groupes d'animaux (des rats, par exemple) à une substance (par exemple, un produit chimique dont la structure moléculaire en fait un cancérogène présumé), à les suivre et à enregistrer le nombre de tumeurs détectées dans différents organes. Si la substance est cancérogène, on observera davantage de tumeurs chez les animaux exposés que chez les non exposés (témoins).

Toutefois, les tumeurs peuvent être détectées de différentes façons : soit parce qu'elles sont directement visibles sur la peau ou les muqueuses, soit parce qu'elles affectent un organe interne et provoquent la mort de l'animal, soit parce qu'elles sont découvertes à l'autopsie lors du sacrifice à temps fixe d'animaux en apparente bonne santé. Un procédé simpliste, assez fréquent dans la littérature, consiste à recenser toutes les tumeurs indépendamment de la façon dont elles ont été détectées. Mais ce procédé peut aboutir à des conclusions inexactes pour ce qui est des comparaisons entre animaux exposés et non exposés. Implicitement, on sait qu'une tumeur découverte à l'autopsie, après sacrifice d'un animal en apparente bonne santé, n'a pas la même importance qu'une tumeur responsable du décès de l'animal. Les tumeurs doivent donc être enregistrées et comparées séparément, en fonction de la façon dont elles ont été détectées. Il faut pour cela réaliser une analyse statistique complexe, capable de combiner les résultats de comparaisons distinctes entre animaux exposés et non exposés.

Il existe une relation intéressante entre ces méthodes et ce qu'on peut ou non observer dans les populations humaines. Lorsqu'on se concentre sur une seule cause de décès (par exemple, par cancer du poumon), ce que nous observons, ce sont les décès associés au cancer du poumon qui n'ont pas été exclus par des décès provoqués un peu plus tôt par toutes les autres causes de mortalité. Naturellement, lors des décès provoqués par d'autres causes, on peut aussi détecter quelques cancers du poumon à l'autopsie. Lors des essais de cancérogénicité en laboratoire, on sacrifie les animaux à temps fixes pour simuler la mortalité liée à toutes les autres causes de décès. Ces temps fixés pour le sacrifice constituent le principal déterminant de l'âge moyen de décès des animaux. De la même façon, c'est essentiellement l'ensemble de toutes les autres causes de décès – plutôt que la seule cause qui nous intéresse (cancer du poumon) – qui détermine l'âge moyen de décès par cancer du poumon dans la population humaine. C'est contraire à ce que l'on pourrait penser de prime abord.

D'après les conclusions d'une enquête de 2014 sur le taux de citation dans la littérature biomédicale des ouvrages consacrés aux méthodes statistiques et épidémiologiques, celui de Breslow et Day est cité 100 à 200 fois par an, dans le cadre de travaux de recherche ou à des fins d'enseignement (voir « Etudes cas-témoins »). Le test Breslow-Day, présenté pour la première fois dans cet ouvrage, est très souvent cité dans des publications scientifiques en qualité de test statistique permettant de déterminer si le risque (par exemple, l'incidence du cancer du poumon chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs) est similaire dans différents sous-groupes de population (par exemple, chez les hommes et chez les femmes).

L'ouvrage de Breslow et Day traite des méthodes d'analyse de l'incidence des cancers au sein de cohortes d'individus spécialement constituées pour étudier les causes de la maladie. Toutefois, on peut aussi examiner l'incidence ou la mortalité associée au cancer dans des populations de régions géographiques bien définies, ou bien analyser les décès ou les récidives associés au cancer dans un groupe de patients. Les méthodes statistiques appliquées à ces deux dernières situations ont fait l'objet d'une publication du CIRC en 1994, dont Jacques Estève est co-rédacteur, *Statistical Methods in Cancer Research: Descriptive Epidemiology*. Ce manuel détaille les méthodes d'analyse des données collectées par les registres du

cancer, pour étudier notamment l'évolution chronologique et les variations géographiques des taux d'incidence, ainsi que leurs corrélations avec différents facteurs tels que le revenu, la pollution de l'air, la consommation d'alcool et l'alimentation. Ce manuel traite aussi d'un sujet essentiel pour évaluer l'efficacité des traitements anticancéreux : l'analyse de la survie des patients.

L'analyse de la survie est également un aspect fondamental des essais chez l'animal de laboratoire visant à déterminer le potentiel cancérigène d'une substance. A cet égard, le supplément 2 des Monographies du CIRC sur l'Evaluation des risques cancérigènes pour l'homme, publié en 1980, comporte une annexe d'une centaine de pages consacrée aux méthodes statistiques. Rédigée conjointement par des statisticiens du CIRC et des collègues extérieurs, cette annexe présente très clairement la façon dont les résultats des essais de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire doivent être analysés (voir « Analyse des essais de cancérigénicité chez l'animal »). Un complément important consacré aux modèles statistiques théoriques d'analyse a été apporté en 1987 avec la publication du CIRC *Statistical Methods in Cancer Research: The Design and Analysis of Long-Term Animal Experiments*, dont Jürgen Wahrendorf a été co-auteur. Les points développés dans ces ouvrages illustrent une fois de plus l'importance des contributions apportées par le CIRC à l'analyse des données du cancer et de façon plus générale aux essais de toxicité à long terme.

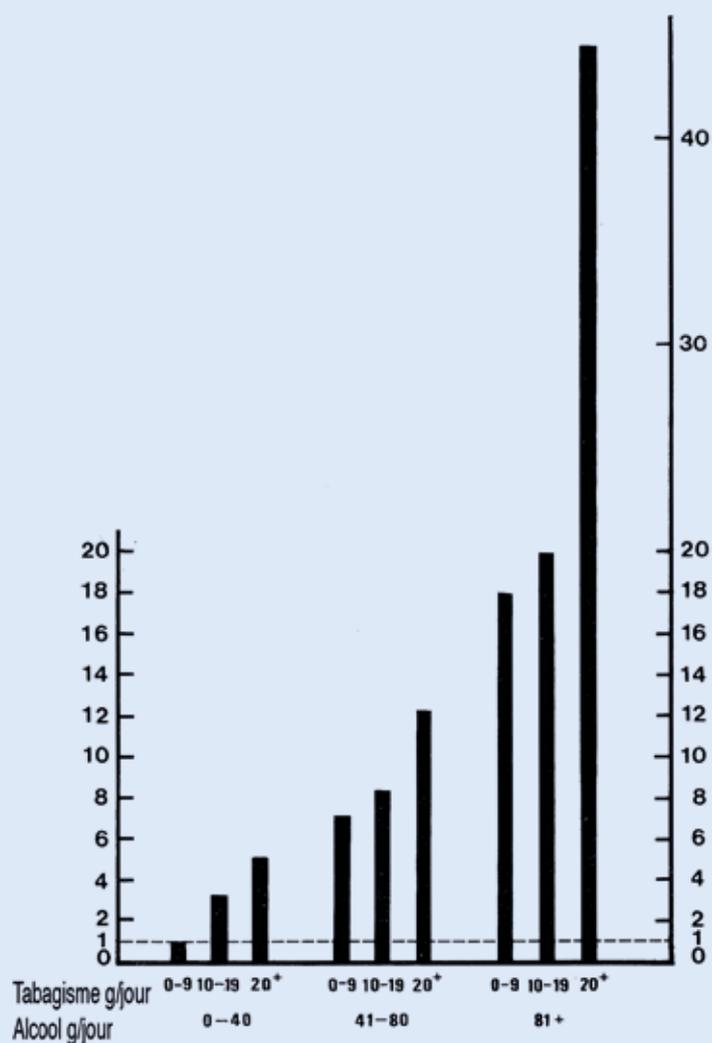
ETUDES CAS-TEMOINS

L'observation d'une incidence élevée de cancer de l'œsophage dans les régions françaises de Bretagne et de Normandie souleva la question suivante : était-il possible que cette incidence accrue soit due à la consommation notoirement importante de boissons alcoolisées (certaines typiques de ces régions) ou au tabagisme (comme le suggéraient de précédentes études conduites dans d'autres régions du monde), ou bien aux deux ? Pour obtenir une première réponse assez rapide à cette question, il fallait savoir si les personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage consommaient plus d'alcool ou fumaient davantage que les personnes en bonne santé du même âge et de même sexe.

Pour répondre à cette question, une étude fut organisée dans les hôpitaux du département breton d'Ille-et-Vilaine, entre 1972 et 1975. Cette étude comptait 200 patients ayant un cancer de l'œsophage (« cas ») et 778 personnes non touchées par ce cancer (« témoins »), tous originaires des communes de la région. Dans cette étude cas-témoins typique, les participants ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire standard sur les quantités de vin, de bière et de spiritueux habituellement consommées. Ces quantités ont ensuite été converties en grammes d'alcool par jour. Les résultats étaient clairs : la majorité des patients souffrant d'un cancer de l'œsophage (85,5%) consommaient un minimum de 40 grammes d'alcool par jour, alors que la moitié seulement des témoins (50,2%) en consommaient autant.

Au vu de ces résultats, on peut raisonnablement penser qu'une personne qui boit plus d'alcool qu'une autre a davantage de risque de développer un cancer de l'œsophage. Mais comment obtenir la mesure réellement intéressante, c'est-à-dire le risque de développer un cancer en fonction des différents niveaux de consommation d'alcool, quand on dispose uniquement de données sur des cas déjà survenus (et des témoins) ? Faut-il mener une étude de cohorte dans laquelle on évaluera la consommation d'alcool d'un grand nombre d'individus suivis pendant 20 à 30 ans pour dénombrer les cas de cancer qui surviennent dans les différentes catégories de consommation ? Il s'agit là d'une mesure directe du risque, indispensable pour conclure que l'alcool provoque le cancer de l'œsophage. Mais il n'est pas nécessaire d'attendre aussi longtemps. Globalement, on peut obtenir cette mesure pour une population donnée, aussi bien à partir d'une étude cas-témoins que d'une étude de cohorte. Une justification officielle de cette solution apparemment magique avait déjà été avancée dans les années 1950. L'ouvrage *Statistical Methods in Cancer Research* s'est chargé de l'intégrer dans un cadre logique et probabiliste cohérent, en montrant qu'en théorie, les études cas-témoins (traitées dans le Volume 1) sont équivalentes aux études de cohorte (traitées dans le Volume 2). En pratique, cette équivalence se vérifie sous certaines conditions, notamment selon le mode de sélection des cas et des témoins.

Cette avancée essentielle en matière de méthodologie, exposée dans l'ouvrage de Breslow et Day, a permis de standardiser les différents types d'études et d'utiliser des méthodes identiques d'analyse des données pour traiter les problèmes issus de ces études. Ainsi, pour réaliser une étude comparative en fonction de différents niveaux de consommation d'alcool, il faut tenir compte de facteurs externes (par exemple, tabagisme) susceptibles de fausser l'effet réel de l'alcool ou d'en modifier l'impact. Comme l'illustre le graphe ci-contre, les gros consommateurs d'alcool (au moins 81 g d'alcool par jour) qui fument au moins 20 cigarettes par jour – colonne à l'extrême droite du graphe – ont un risque de cancer de l'œsophage 40 fois plus important que celui des personnes qui consomment 0 à 40 g d'alcool par jour et fument moins de 9 cigarettes par jour (colonne à l'extrême gauche du graphe).



Risque relatif de cancer de l'œsophage dans le département breton d'Ille-et-Vilaine en fonction de la consommation quotidienne de tabac et d'alcool.

UNE NOUVELLE CONCEPTION DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

L'analyse fiable des données ne dépend pas seulement de la méthode statistique utilisée, elle dépend aussi du mode de recueil des données. Par conséquent, le protocole d'étude est tout aussi important que l'approche analytique. L'Étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, un des grands projets du CIRC, en est un parfait exemple. En effet, cette étude qui vise à déterminer l'étiologie du cancer du foie et à tester l'efficacité préventive du vaccin contre l'hépatite B (voir le chapitre « Virus et vaccins »), n'est pas seulement importante du point de vue méthodologique, elle l'est aussi de par son protocole novateur.

Ce projet a débuté au milieu des années 1980, dans des circonstances un peu particulières. Un vaccin reconnu efficace contre le virus de l'hépatite B (VHB) venait d'être commercialisé et il s'agissait de savoir si la prévention de l'infection par ce virus (c'est-à-dire la vaccination des nouveau-nés pour éviter qu'ils deviennent porteurs du VHB) pourrait prévenir la survenue ultérieure d'un hépatocarcinome primaire. Il semblait initialement que la seule façon de répondre à cette question d'une façon acceptable au plan éthique, consistait à vacciner tous les nouveau-nés d'une année donnée et à comparer (plusieurs décennies après) l'incidence de cancer du foie entre les individus vaccinés et ceux non vaccinés, nés avant le démarrage du programme de vaccination. On parle alors de comparaison « pré-post ». Une telle approche peut cependant être biaisée, car beaucoup d'autres facteurs variables dans le temps et n'ayant rien à voir avec le vaccin peuvent modifier l'incidence de la maladie et la détection des cas.

Sur le plan éthique, ce protocole d'étude ne posait aucun problème, comme le confirma le Comité d'éthique du CIRC qui venait tout juste d'être constitué (voir « Comité d'éthique du CIRC »). Mais il était scientifiquement discutable, ce qui représente un sérieux handicap compte tenu de l'énorme investissement de ressources qu'exigeait un tel projet prévu sur 40 ans. Mais des problèmes logistiques liés à la distribution du vaccin allaient finalement imposer un autre protocole d'étude, plus solide. En effet, il était impossible de vacciner en une seule année tous les nouveau-nés de Gambie – plus de 60 000, disséminés dans des zones rurales. L'unique procédure envisageable consistait donc à introduire le vaccin progressivement sur plusieurs années.

La principale innovation méthodologique tient à la sélection aléatoire – plutôt que par



Ce qui m'a énormément impressionné, c'est le programme de l'hépatite B en Gambie et l'attachement du Directeur de l'époque à garantir que le Centre poursuivrait la campagne de vaccination, même après avoir atteint un nombre suffisant de groupes vaccinés pour l'étude. La plupart des chercheurs auraient dit : « Notre programme de recherche continue, mais, désolé, vous allez devoir chercher l'argent ailleurs pour poursuivre les vaccinations. » Ce n'était pas l'approche du CIRC. Et j'ai trouvé que c'était une excellente chose.

– Bruce Armstrong, ancien Directeur adjoint du CIRC

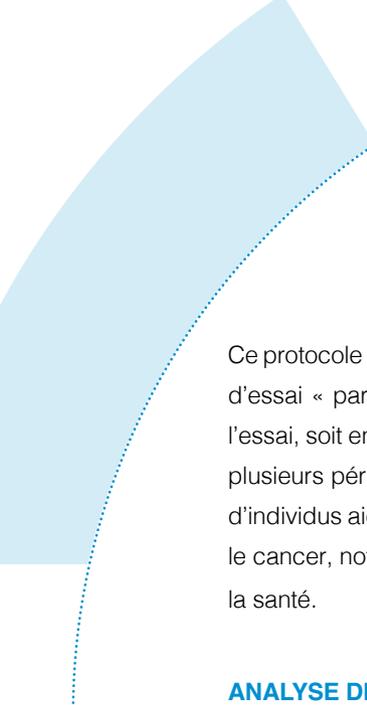
COMITE D'ETHIQUE DU CIRC

Créé en 1982, le Comité d'éthique du CIRC assure deux tâches spécifiques : premièrement, vérifier que les projets de recherche auxquels participe le CIRC et qui comportent des sujets humains ont bien reçu l'autorisation des comités d'éthique adéquats au niveau national ; deuxièmement, s'assurer qu'il est approprié au plan éthique que le Centre participe à de tels projets au vu de sa mission de recherche et de son rôle en santé publique au sein de l'Organisation mondiale de la Santé. Les projets doivent recevoir l'aval du Comité d'éthique avant de débiter. Toute modification ultérieure de protocole doit être soumise à son approbation. Le Comité d'éthique est constitué de chercheurs et de membres de la société civile. La majorité de ses membres, notamment le président et le vice-président, sont extérieurs au Centre.



Membres du Comité d'éthique du CIRC lors d'une récente réunion.

commodité ou de façon systématique – des nouveau-nés à vacciner chaque année. On a ainsi sélectionné aléatoirement des groupes de nouveau-nés (en fonction des équipes locales de vaccination) plutôt que des nouveau-nés individuels. La première année du programme (1986), on a vacciné environ 25% de tous les nouveau-nés dans les régions couvertes par quatre équipes de vaccination choisies au hasard parmi les 17 que comptait le pays (ces 25% seraient à comparer avec les 75% n'ayant pas été vaccinés). La deuxième année, 50% des nouveau-nés ont été vaccinés. La troisième année, ce pourcentage s'élevait à 75% pour atteindre les 100%, la quatrième année. Ce protocole permet une comparaison non biaisée entre les groupes d'individus choisis aléatoirement pour être ou non vaccinés dans chacune des trois premières années du programme. Ce choix aléatoire était acceptable d'un point de vue éthique, dans la mesure où il était impartial et non discriminatoire.



Ce protocole scientifiquement fondé et conforme à l'éthique fait désormais partie des méthodes standardisées d'essai « par étapes ». Le principe consiste à assigner aléatoirement à une intervention les participants à l'essai, soit en tant qu'individus, soit en tant que groupes d'individus, et ce, séquentiellement, c'est-à-dire sur plusieurs périodes, de sorte qu'à la fin de cette assignation aléatoire, tous les individus ou tous les groupes d'individus aient reçu l'intervention. Ce type de protocole d'étude est utilisé dans le cadre de la recherche sur le cancer, notamment pour évaluer l'impact des programmes de vaccination, de dépistage et d'éducation à la santé.

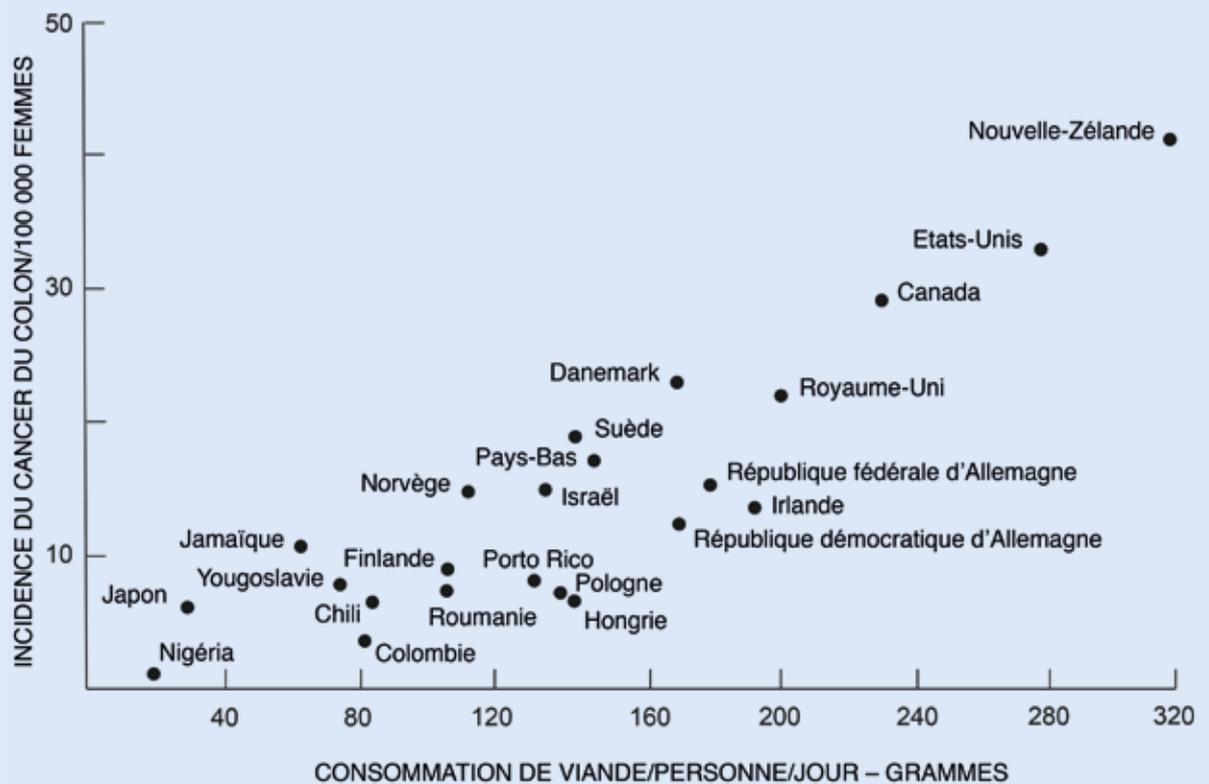
ANALYSE DES DONNEES D'ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES MULTICENTRIQUES – UNE ACTIVITE CLE DU CIRC

Le travail de synthèse de Day et Breslow a consolidé un socle méthodologique de référence pour toute une variété de développements scientifiques particuliers. Les activités du CIRC en méthodologie statistique se sont spécialisées au cours des décennies et sont aujourd'hui intégrées à différents types d'études épidémiologiques. Toutefois, certaines conservent une perspective plus générale, illustrée par la récente publication du CIRC intitulée « *Penalized loss functions for Bayesian model comparison* ». En dépit d'un titre qui peut paraître ésotérique, ce travail aborde en réalité la question fondamentale du choix du meilleur modèle pour l'analyse de séries de données (par exemple, comment formuler au mieux la relation mathématique entre la consommation de divers aliments et l'incidence du cancer du côlon).

L'analyse des données des études épidémiologiques multicentriques constitue un autre thème important. Ce type de recherches portant sur plusieurs populations est en effet l'une des raisons scientifiques qui ont justifié la création du Centre en 1965, car les études multicentriques sur le cancer étaient rares à l'époque. Elles peuvent concerner plusieurs populations d'origine géographique différente, sélectionnées en raison de modes de vie particuliers. Il peut aussi s'agir de plusieurs populations d'ouvriers exposés au même risque potentiel de cancer (par exemple, substance chimique), recrutés dans différentes industries de façon à atteindre le nombre de participants suffisant pour obtenir une sensibilité suffisamment élevée pour pouvoir détecter un risque accru s'il existe. Les études multicentriques permettent également de vérifier la cohérence des résultats obtenus dans différentes populations. Par exemple, si l'on découvre la même relation inverse entre la consommation de fibres végétales et l'incidence du cancer du côlon dans différentes populations, c'est la preuve que les fibres végétales ont un rôle préventif. En science, la répliquabilité des résultats, tout au moins leur cohérence, constitue le critère le plus rigoureux pour juger d'une relation de cause à effet. Les méthodes permettant d'évaluer la cohérence sont simples en théorie, mais complexes en pratique (voir « Combiner les résultats épidémiologiques de différentes populations »). Leur optimisation fait l'objet de recherches biostatistiques constantes au CIRC.

COMBINER LES RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES DE DIFFERENTES POPULATIONS

De façon générale, il est possible de réaliser deux types de comparaison quand on étudie des facteurs susceptibles de provoquer un cancer. La première consiste à comparer les individus : on mesure pour chaque individu le niveau d'exposition au facteur qui nous intéresse (par exemple, la consommation quotidienne de viande). La seconde consiste à comparer des groupes d'individus, généralement des populations régionales ou nationales : on estime pour chaque population le niveau moyen d'exposition (par exemple, la consommation moyenne de viande). C'est ce second type de comparaison qui est le plus souvent utilisé pour étudier le rôle de l'alimentation dans le développement des cancers, car il permet d'exploiter les fortes variations de consommation d'aliments et de nutriments divers qui apparaissent spontanément entre des populations très différentes sur le plan des habitudes culturelles et alimentaires.



On observe une relation claire entre la consommation quotidienne moyenne de viande (en grammes/jour) et l'incidence du cancer du côlon chez les femmes de différentes nationalités (en 1975) : plus la consommation est importante, plus l'incidence est élevée.

Comme le montre le graphique, quand on représente la fréquence (taux d'incidence) du cancer du côlon en fonction de la consommation quotidienne moyenne de viande chez les femmes de différentes nationalités, on observe une relation très nette entre des taux d'incidence élevés et une consommation accrue de viande. Cela signifie-t-il que la consommation de viande est à l'origine du développement d'un cancer du côlon ? Certes, mais il existe de multiples différences, autres que la seule consommation de viande, entre les populations féminines

des différents pays. Par conséquent, on ne peut affirmer que la relation observée n'est pas induite par un autre facteur, connu ou non.

La relation observée sur le graphique, dite « écologique » parce qu'elle concerne des populations entières dans des environnements différents (pays), n'a qu'un caractère purement indicatif. Elle doit être confirmée par des études conduites au niveau de l'individu, dites « analytiques », qui permettent de mesurer la consommation de viande de chaque personne et d'exclure tout autre facteur. Les études multicentriques internationales – pour lesquelles, le CIRC a développé un savoir-faire unique – combinent les avantages des deux approches, écologique et analytique, permettant ainsi de vérifier la cohérence des résultats obtenus à l'échelle à la fois des populations et des individus.

Dans le cas présent, s'il y a cohérence, on obtiendra une image similaire à celle du graphique pour chaque pays (ou, plus généralement, pour chaque site d'étude). Les points représenteront non plus des pays, mais un groupe de femmes partageant les mêmes caractéristiques, sauf en ce qui concerne la consommation de viande mesurée individuellement. (Il faudra analyser les données chez l'homme de la même façon.) Toutefois, pour évaluer s'il existe une « forte similitude », il faut faire appel à des méthodes statistiques complexes, intégrant le traitement d'éventuelles – et en réalité, inévitables – erreurs de mesure d'exposition, en l'occurrence des erreurs de mesure de la consommation de viande. Si les résultats passent avec succès les tests de cohérence et mettent en évidence la même relation entre le taux d'incidence de cancer du côlon et la consommation de viande, à l'intérieur de chaque pays et pour l'ensemble des pays, alors, on pourra conclure au rôle étiologique de la consommation de viande dans le cancer du côlon. Les méthodes permettant de combiner en une seule analyse les résultats obtenus « intrasite » et « intersites » sont très importantes en épidémiologie, comme en témoigne la conclusion d'une publication du CIRC à ce sujet : « Les études multicentriques doivent envisager l'utilisation de modèles multi-niveaux, car ils constituent une approche très efficace pour estimer les niveaux de preuve individuels vs agrégés. »

