

## ANNEXE 2

## Comment juger la plausibilité d'un lien causal entre un facteur et la survenue d'une pathologie ?

Les études épidémiologiques permettent d'établir des associations entre des facteurs d'exposition et le risque de survenue d'une maladie. Des mesures d'association telles que le risque relatif ou l'*odds ratio* sont estimées à partir de ces études afin de quantifier la force de cette association. En cas d'association positive, c'est-à-dire si le risque de la maladie augmente avec l'exposition au facteur considéré, et après avoir autant que possible contrôlé les différents biais possibles des études épidémiologiques, ce facteur est alors considéré comme un facteur de risque. Pour autant, la preuve absolue de la nature causale de la relation entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie n'est pas obtenue. Est-il possible d'obtenir la preuve de la nature causale d'une telle relation ? Si une hypothèse (de relation causale par exemple) peut tout à fait être réfutée par des résultats expérimentaux ou d'observation incompatibles avec cette hypothèse, la preuve d'une hypothèse est au contraire impossible à obtenir. Malgré cela, les épidémiologistes s'efforcent de juger du degré de plausibilité de la causalité d'une relation en fonction des résultats disponibles.

Les arguments de causalité les plus connus sont ceux proposés par Austin Bradford Hill. Le principe général est d'évaluer l'application de chacun de ces arguments au contexte considéré et de procéder à une synthèse de ces évaluations pour juger du degré global de plausibilité de la causalité de l'association. On distingue des arguments caractérisant la nature de l'association (force de l'association, existence d'une relation dose-risque, temporalité de l'association, spécificité de l'association, reproductibilité dans plusieurs études) et des arguments contextuels (plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales, analogie à d'autres relations causales).

Critères de causalité de Hill (1965) :

- association forte
- relation dose-effet
- la cause précède l'effet
- spécificité de l'association
- reproductibilité des résultats
- plausibilité biologique

- cohérence biologique
- présence de données expérimentales
- analogie

### **Force de l'association**

La force de l'association est quantifiée par les mesures d'association que constituent le risque relatif et l'*odds ratio* par exemple. Elle est d'autant plus élevée que ces mesures prennent des valeurs estimées importantes dans les études épidémiologiques. Dans les études épidémiologiques, il existe des biais susceptibles de modifier les résultats. La force de l'association est en général considérée, de façon conforme à l'intuition, comme un critère fort de causalité. Cependant, il ne s'agit pas d'un critère suffisant de causalité.

### **Relation dose-effet**

Ce critère, alternativement dénommé « gradient biologique », consiste en la présence d'une relation monotone entre le niveau d'exposition au facteur considéré (ou « dose ») et le risque de développer la maladie étudiée (ou « effet »). Ce critère est en général considéré comme un critère fort de causalité dans la mesure où l'on s'attend à ce qu'une exposition croissante expose à des lésions tissulaires plus importantes favorisant d'autant plus le processus pathologique. Cependant, il ne s'agit pas d'un critère suffisant de causalité.

### **Temporalité de l'association**

Ce critère se réfère simplement au fait que la cause, c'est-à-dire l'exposition, doit précéder l'effet, c'est-à-dire l'apparition de la maladie. L'établissement de cette relation temporelle étant indispensable pour envisager une relation causale, ce critère est le critère nécessaire à la causalité. Ce n'est bien sûr en revanche pas un critère suffisant.

### **Spécificité de l'association**

Ce critère signifie qu'une cause doit conduire à un seul effet, c'est-à-dire qu'à une exposition de nature causale ne doit être associée qu'une seule maladie causée par l'exposition. La justification de son inclusion comme critère de causalité serait qu'il suggère l'existence d'un mécanisme propre à la maladie étudiée, ce qui est en faveur d'une relation causale. Toutefois, ce critère est extrêmement critiquable et ne semble pas être un critère approprié de causalité même s'il est régulièrement cité comme tel.

## Reproductibilité des résultats de l'association

Ce critère se réfère à la réplication dans plusieurs études de l'observation de l'association considérée entre facteur d'exposition et maladie. Ce critère est d'autant plus fort que ces études ont été réalisées dans des populations ou contextes différents. Ce critère est généralement considéré comme un critère fort de causalité. Toutefois, il ne constitue pas un critère nécessaire.

## Plausibilité biologique de l'association

Ce critère détermine si l'association considérée est cohérente par rapport aux connaissances biologiques générales. Ce critère est habituellement considéré comme un critère fort de causalité car une association de nature causale doit forcément reposer sur des mécanismes biologiques. Toutefois, il ne s'agit pas d'un critère nécessaire de causalité car l'absence de connaissance biologique pertinente à un sujet donné peut n'être que temporaire et refléter seulement l'état présent des connaissances scientifiques. À l'inverse, la plausibilité biologique n'est pas un critère suffisant de causalité car l'élucidation de mécanismes biologiques à partir d'études *in vitro* ou d'études animales par exemple n'est pas nécessairement transposable *in vivo* chez l'homme.

## Cohérence biologique

Ce critère est vérifié quand l'interprétation causale de l'association considérée ne se retrouve pas en contradiction avec les connaissances disponibles concernant spécifiquement l'histoire naturelle et la biologie de la maladie. Il est très proche du critère précédent et n'en est parfois pas distingué. La cohérence biologique est parfois interprétée comme un critère nécessaire de causalité, mais juger de la contradiction est délicat d'autant plus que ce jugement peut évoluer avec les connaissances disponibles.

## Présence de données expérimentales

Ce critère apparaît mal défini par Hill en 1965. Il peut recouvrir l'existence de données expérimentales biologiques ou animales mais aussi des données concernant les effets de l'élimination d'une exposition délétère dans une population. Ce critère n'est ni nécessaire ni suffisant pour affirmer la causalité. Étant donné les incertitudes concernant la définition de ce critère, il est par ailleurs difficile de juger s'il s'agit d'un critère fort ou faible de causalité. Il est parfois purement et simplement omis de la liste des critères de causalité.

## Analogie

Il s'agit de l'analogie par rapport à d'autres relations causales et à leurs mécanismes. Ce critère n'est ni nécessaire ni suffisant. Il est considéré comme un critère faible de causalité du fait de sa subjectivité importante et est parfois purement et simplement omis de la liste des critères de causalité comme le critère précédent.

Au total, l'utilisation des critères de Hill pour déterminer la nature causale d'une association est très délicate. Seuls cinq critères sont généralement considérés comme forts : la force de l'association, l'existence d'une relation dose-effet monotone, la reproductibilité de l'association, la plausibilité et la cohérence biologiques qui sont parfois confondues. Aucun de ces critères n'est suffisant que ce soit individuellement ou en association. Seule la temporalité de l'association est nécessaire à la causalité. La cohérence biologique peut aussi être considérée comme nécessaire avec quelques réserves cependant. L'utilisation des critères de causalité ne fait pas consensus mais elle peut néanmoins procurer une aide dans la tâche complexe qui consiste à évaluer la plausibilité de la nature causale d'une association en fournissant une grille d'évaluation de la plausibilité de la nature causale d'une association.