
4

Critères de causalité

La causalité est une notion complexe qui nécessite pour être abordée de définir un modèle de causalité. Pour les phénomènes biologiques, ce modèle est en général multifactoriel en ce sens qu'il fait intervenir plusieurs causes formant un ensemble suffisant de causes contributives à la réalisation d'un événement (apparition d'une maladie chez un sujet donné par exemple). Ces causes contributives doivent être rencontrées conjointement voire successivement. Plusieurs ensembles suffisants de causes contributives peuvent coexister pour un même événement.

À la différence de certains phénomènes physiques, la causalité en biologie fait intervenir des éléments stochastiques qui permettent de modéliser les facteurs inconnus qui interviennent dans la relation causale. Par exemple, pour un sujet fumeur dont on connaît précisément la consommation de tabac au cours du temps, on ne peut pas déterminer avec certitude si le sujet va développer un cancer bronchique mais les études épidémiologiques permettent de fournir des estimations du risque, c'est-à-dire de la probabilité de développer un cancer bronchique au cours du temps. La prise en compte d'autres facteurs connus comme influençant ce risque (exposition professionnelle à l'amiante par exemple) ou encore inconnus ainsi que de leurs interactions permettra en principe d'affiner ces estimations du risque. L'élément stochastique diminue ainsi avec l'augmentation de la connaissance. Selon certains auteurs, au-delà de cette modélisation stochastique de phénomènes fondamentalement déterministes (une fois tous les éléments causals connus) subsisteraient encore des éléments stochastiques gouvernant la survenue d'un événement même quand toutes les causes contributives d'un ensemble causal suffisant sont réunies. Une discussion approfondie de ces concepts peut-être trouvée dans des ouvrages de référence en épidémiologie (Kleinbaum et coll., 1982 ; Rothman et Greenland, 1998).

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 ? Selon Hume (1739) suivi en cela par Popper (1959), 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 et l'on ne peut tout au plus que vérifier, de façon répétée et dans des circonstances différentes, la cohérence des résultats avec cette hypothèse.

Critères de Hill

Malgré ces restrictions théoriques, les épidémiologistes s'efforcent de juger du degré de plausibilité de la causalité d'une relation en fonction des résultats disponibles, ceci à la fois afin d'aboutir à une meilleure connaissance des déterminants des maladies et afin que des actions de prévention puissent être proposées. Cette démarche est compliquée par le fait que les études épidémiologiques sont le plus souvent de nature observationnelle (études de cohorte et études cas-témoins par exemple) et non expérimentale. À ce sujet, il faut toutefois noter avec Rothman et Greenland (1998) que même les résultats des études expérimentales (les essais randomisés par exemple) peuvent être incohérents entre les différentes études ou se prêter à des interprétations divergentes alors que la nature non-expérimentale d'une discipline n'empêche pas à l'inverse des avancées scientifiques importantes telles que la compréhension du mouvement des planètes, la tectonique des plaques ou l'évolution des espèces.

En pratique, la démarche retenue est fondée sur un ensemble de critères dont la confrontation permet de juger du degré de plausibilité d'une relation causale. Ces critères sont examinés un à un et leur synthèse permet de progresser dans l'établissement d'un jugement global de plausibilité. Encore faut-il préciser d'emblée que ce jugement global est impossible à traduire sous forme de score ou de résultat chiffré même si des catégories de degré de plausibilité d'une relation causale sont utilisées par certains organismes (voir plus bas).

Les critères couramment utilisés sont les critères proposés par Hill (1965). Ces critères reprennent et étendent ceux proposés l'année précédente dans le rapport du « *Surgeon General* » américain sur les effets du tabagisme sur la santé (*United States Department of Health, Education and Welfare*, 1964) et peuvent être reliés de façon plus ancienne aux règles proposées par Hume (1739) et aux canons inductifs de Mill (1862). Ces critères sont au nombre de neuf (tableau 4.I) Les cinq premiers caractérisent la nature de l'association entre le facteur d'exposition considéré et le risque de la maladie étudiée en fonction des résultats d'études épidémiologiques. Les quatre derniers concernent la mise en perspective des résultats des études épidémiologiques par

Tableau 4.1 : 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

rapport aux connaissances biologiques pertinentes à l'association considérée. On peut noter que certaines versions de ces critères n'en considèrent que sept en omettant les deux derniers critères parmi le second groupe voire six en regroupant les deux premiers critères de ce second groupe.

Critères caractérisant la nature de l'association

Parmi ces cinq critères, les quatre premiers concernent les résultats des études épidémiologiques individuelles. Ils peuvent donc être vérifiés dans certaines études sans l'être dans d'autres. Ils peuvent également concerner la synthèse d'études épidémiologiques sous forme de méta-analyses. Le cinquième critère (reproductibilité) provient de la confrontation des résultats des différentes études épidémiologiques.

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. Les études épidémiologiques étant surtout de nature observationnelle, des biais divers sont possibles qui peuvent provoquer une distorsion des résultats et conduire par exemple à observer des associations fortuites. Dans ce contexte, une association quantitativement forte est moins susceptible d'être expliquée par des biais qu'une association faible. Notamment, il faudrait pour qu'un tiers facteur, connu ou inconnu, puisse expliquer cette association (biais de confusion) qu'il soit lui-même encore plus fortement associé au risque de la maladie que le facteur d'exposition considéré. D'une façon générale, seul un (ou des) biais important (s) peut (peuvent) rendre compte d'une association forte. Une association forte rend ainsi la causalité plus probable (ou moins improbable). Au contraire, des biais même faibles peuvent rendre compte d'une association faible.

Pour ces raisons, la force de l'association est en général considérée, de façon conforme à l'intuition, comme un critère fort de causalité. Toutefois, il ne

s'agit pas d'un critère nécessaire à la causalité. Par exemple, malgré une association quantitativement faible, le tabagisme passif est considéré aujourd'hui comme une cause du cancer bronchique (*International agency for research on cancer working group for the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 2004). Il ne s'agit pas non plus d'un critère suffisant de causalité puisque, même en cas d'association forte, on ne peut éliminer par exemple qu'un facteur de confusion encore plus fortement associé au risque de survenue mais non pris en compte dans les études ou inconnu soit responsable de cette association.

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 »). On parle également parfois de tendance monotone pour dénommer une telle relation. 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. Toutefois, il ne s'agit pas non plus d'un critère nécessaire à la causalité puisque d'autres formes d'une relation dose-effet peuvent exister comme une relation à seuil ainsi que cela est observé pour l'association entre le diéthylstilbœstrol (DES) et l'adénocarcinome du vagin. Il ne s'agit pas non plus d'un critère suffisant de causalité puisque, même en cas de relation dose-effet monotone clairement apparente, on ne peut éliminer par exemple qu'un facteur de confusion (connu ou inconnu) lui-même présentant une forte association monotone avec le risque de survenue de la maladie mais non pris en compte dans les études soit responsable de cette apparente relation dose-effet. On peut affirmer cependant que l'absence d'une relation dose-effet monotone permet de réfuter les hypothèses causales qui impliquent une relation dose-effet monotone.

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 un critère nécessaire à la causalité. En revanche, ce n'est pas un critère suffisant. Il faut noter par ailleurs qu'il n'est pas incompatible avec la causalité d'observer la persistance de l'exposition après la survenue de la maladie dans certains cas. Cependant, si l'exposition est uniquement observée après la survenue de la maladie, cela signifie que ce n'est pas l'exposition qui a causé la maladie. Au total, la temporalité de l'association est un critère nécessaire mais il est difficile de le qualifier comme un critère fort ou faible de causalité.

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. En effet, il n'y pas de justification forte de ce critère puisque le fait que l'exposition puisse être causale pour d'autres maladies que celle étudiée ne semble ni renforcer ni diminuer la probabilité que cette exposition soit également causale pour la maladie étudiée. D'ailleurs, Hill (1965) a émis lui-même de nombreuses réserves quant à l'utilisation de ce critère. En pratique, les exemples d'expositions qui peuvent être causales pour plusieurs maladies sont nombreux, à commencer par le tabagisme. Au total, il s'agit donc d'un critère de causalité faible voire purement et simplement invalide et qui n'est bien sûr ni nécessaire ni suffisant à l'établissement de la causalité.

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. En effet, des résultats différents entre les études peuvent provenir de différences méthodologiques voire de la simple variabilité aléatoire entre les études. Plus fondamentalement, si le facteur considéré est causal mais que d'autres causes contributives interviennent pour constituer un ensemble causal suffisant (voir plus haut), les différences entre études peuvent provenir de différences de prévalence de ces causes contributives d'une étude à l'autre pour des populations ou des périodes de temps différentes ainsi que cela est discuté par Rothman et Greenland (1998). Ce critère n'est bien sûr pas non plus un critère suffisant ne serait-ce que parce que le même biais de confusion et des biais d'autre nature peuvent se retrouver dans les différentes études considérées. Selon Rothman et Greenland (1998), le seul véritable intérêt de l'observation d'une bonne cohérence entre les résultats des études est de permettre d'éliminer l'hypothèse qu'un tiers facteur variant fortement d'une étude à l'autre puisse être responsable de différences importantes entre les études.

Critères contextuels

Les quatre derniers critères concernent les connaissances biologiques sur l'association considérée.

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. Ainsi, Rothman et Greenland (1998) citent les critiques dont avaient fait l'objet les scientifiques qui avaient proposé les premières hypothèses de transmission du typhus au XIX^e siècle du fait du manque de plausibilité de ces hypothèses au regard des connaissances biologiques très limitées sur les maladies transmissibles à cette époque. 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. Toutefois, il s'agit ici de confronter l'interprétation causale de l'association aux connaissances effectivement disponibles sur la maladie plutôt qu'aux connaissances biologiques générales comme pour le critère précédent. À ce titre, la cohérence biologique est parfois interprétée comme un critère nécessaire de causalité en ce sens que l'existence d'une contradiction entre l'interprétation causale proposée et les connaissances biologiques disponibles sur le sujet peut conduire à rejeter l'interprétation causale. Cependant, il est parfois délicat de juger avec acuité de l'existence d'une telle contradiction et ce jugement peut lui-même évoluer avec les connaissances disponibles.

Présence de données expérimentales

Ce critère apparaît mal défini par Hill (1965). Il peut recouvrir l'existence de données expérimentales biologiques ou animales mais aussi de données concernant les effets de l'élimination d'une exposition délétère dans une population. L'existence de données expérimentales à proprement parler concernant les effets d'expositions chez l'homme est rare. De telles données existent parfois dans les essais d'intervention qui ont pour but de vérifier certaines hypothèses telles que l'intérêt d'une politique de prévention donnée (par exemple, une supplémentation vitaminique). Quoiqu'il en soit, 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 (Kleinbaum et coll., 1982).

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 (Kleinbaum et coll., 1982).

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 (voir plus haut). Selon certains auteurs, l'utilisation même de critères de causalité est vaine voire contre-productive (Lanes et Poole, 1984). Hill lui-même était très sceptique quant à l'utilisation de ses critères. Cependant, ces critères peuvent 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.

Systèmes de classification de la plausibilité d'une relation causale

Afin d'aboutir à des propositions concrètes en terme de mesures de prévention et en dépit des difficultés soulignées ci-dessus, des systèmes de classification du degré de plausibilité de la nature causale d'une association ont été proposés et sont couramment utilisés en pratique. Ces systèmes intègrent des éléments proches des critères de Hill. Les deux plus connus concernent le domaine du cancer et sont celui du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui dépend de l'Organisation mondiale de la santé (<http://www-cie.iarc.fr/>) et celui de l'« *Environmental protection agency* » aux États-Unis (*United States environmental protection agency*, 1999).

Par exemple, le CIRC réunit régulièrement des experts pour juger de la nature cancérigène ou non de l'exposition à des substances de toute nature présentes dans l'environnement et publie des monographies pour rendre compte de cette évaluation. Les données chez l'homme et l'animal sont prises en compte afin d'aboutir à une évaluation globale pour chaque substance et à une classification en cinq niveaux de plausibilité de la nature cancérigène d'une substance chez l'homme :

- groupe 1 : substance cancérigène ;
- groupe 2A : substance probablement cancérigène ;
- groupe 2B : substance possiblement cancérigène ;
- groupe 3 : substance inclassifiable ;
- groupe 4 : substance probablement non cancérigène.

Dans ses 80 premières monographies (1972-2002), le CIRC a ainsi évalué 878 substances et en a classé respectivement 87, 63, 234 et 493 dans les catégories 1 à 3 ci-dessus et une seule dans la catégorie 4. Malgré la très grande utilité de ces évaluations, il faut noter que les éléments pris en compte s'inspirent des critères de Hill et sont donc sujets à des limites de même nature.

En conclusion, l'établissement d'une relation causale est utile à la fois dans un but cognitif et afin de proposer des politiques de prévention en santé publique. Il s'agit cependant d'une tâche extrêmement complexe. Les critères de causalité de Hill constituent une aide dans l'évaluation de la nature causale d'une association malgré leurs nombreuses limites et l'impossibilité d'aboutir à une conclusion formelle. Des systèmes de classification d'expositions selon le degré de plausibilité d'une association causale dont les éléments s'inspirent des critères de Hill ont été formalisés et sont utilisés en pratique.

BIBLIOGRAPHIE

HILL AB. The environment and disease : association or causation ? *Proceed R Soc Med* 1965, **58** : 295-300

HUME D. A Treatise of Human Nature. Oxford University Press, Oxford, 1888, Second Edition, 1978 (original publication, 1739)

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) WORKING GROUP FOR THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France, 2004, Volume 83

KLEINBAUM DG, KUPPER LL, MORGENSTERN H. Epidemiologic research : principles and quantitative Methods. Chap 2, John Wiley and Sons, New York, 1982 : 529p

LANES SF, POOLE C. Truth in packaging ? The unwrapping of epidemiologic research. *J Occup Med* 1984, **26** : 571-574

MILL JS. A System of Logic, Ratiocinative and Inductive. Chap 2, Fifth edition, Parker, Son and Bowin, London, 1862. In : Preventive and Community Medicine. CLARK DW, MACMAHON B. (eds), Little Brown, Boston, 1981, 2^e édition

POPPER KR. The Logic of Scientific Discovery. Harper and Row, New York, 1968

ROTHMAN KJ, GREENLAND S. Modern Epidemiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 2^e édition, chap 2

UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Smoking and Health : Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Government Printing Office, Washington, DC, PHS Publication N° 1103, 1964

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Risk Assessment Forum. NCEA-F-0644. US-EPA, Washington, DC, 1999