

Mercredi 14 mars  
UE 10 Épidémiologie  
Ronéotypeur: Paul Hermabessière  
Ronéolectrice: Julie Gauthey

# UE 10 Épidémiologie

## Cours n°4: Étude cas-témoins

# Plan

## Introduction

## I - Sélection des cas et témoins: méthodologie

## II - Mesure de l'exposition et de l'association

## III - Les biais

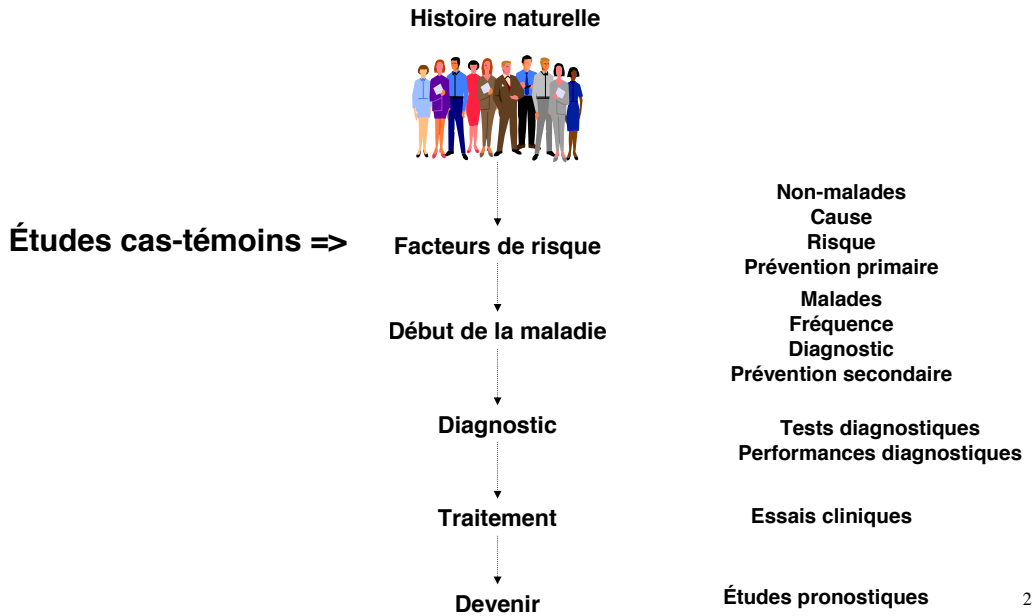
## IV - Interprétation des résultats

## Conclusion

*L'introduction de la prof est un peu confuse (donc la mienne l'est aussi un poil) tout comme son plan mais à ce niveau là j'ai réussi à faire quelque chose de tout à fait correct.*

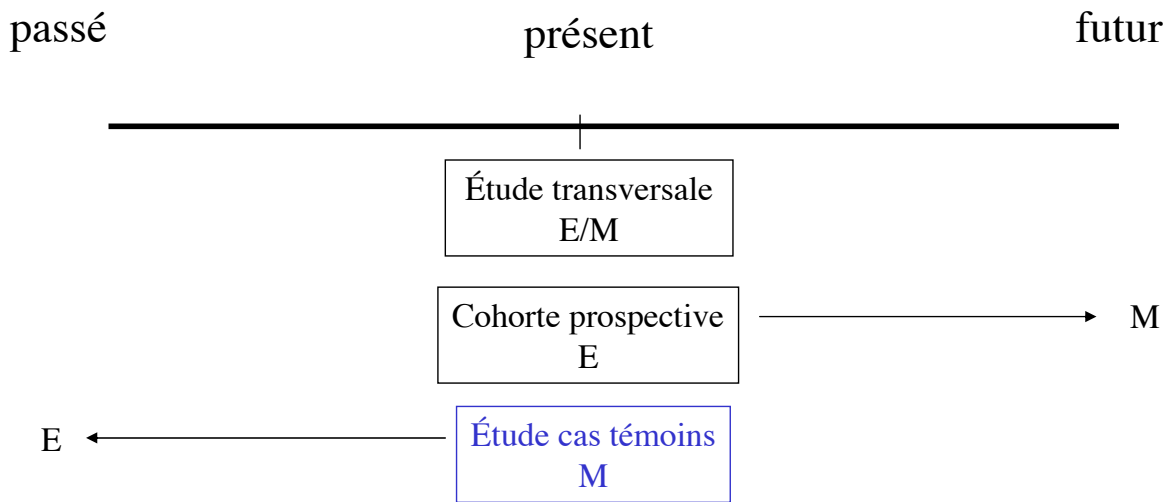
# Introduction

La prof commence par replacer l'étude cas-témoins dans l'histoire de la maladie



Les études cas-témoins sont principalement utilisées au niveau «**facteurs de risque**»: **recherche de l'influence d'un facteur sur la survenue d'une maladie** mais peuvent aussi être utilisées pour les études pronostiques (risques de développer des complications)

E = exposition  
M= maladie



Étude de cohorte: On inclus des patients et on regarde qui est exposé au facteur de risque, (*ex: qui est fumeur*) on effectue un suivi pendant X années pour déterminer à la fin de l'étude la proportion de malades chez les exposés et chez les non exposés (*ex: la proportion de cancers du poumon chez les fumeurs et chez les non fumeurs*). C'est une étude **prospective**.

Étude cas-témoins: On inclus des individus malades et des individus sains et on recherche dans ces deux groupes qui a été dans le passé exposé au facteur qu'on suspecte être un facteur de risque pour la maladie étudiée. C'est une étude **rétrospective**.

## Exposition au facteur d'exposition

Oui

Non

Oui

Non

TEMPS

RECHERCHE

## Cas

Échantillon de malades

Population à risque

Échantillon de non malades

## Témoins

Ce schéma apporte une information très importante: Les cas et les témoins doivent être issus d'une **même population** afin qu'ils aient tous la **même opportunité d'être exposés au facteur supposé à risque** (l'objectif à terme étant de montrer que les malades ont été plus exposés que les témoins).

### Principales caractéristiques de l'étude cas-témoins:

- Principe: **comparer la fréquence d'une exposition antérieure entre un groupe de cas et un groupe de témoins**
- Plutôt utilisé pour identifier des **facteurs de risque** de maladie, plutôt que des facteurs pronostiques
- Faisabilité: seule étude adaptée quand l'**évènement est très rare**

#### *Exemples d'études:*

- Association entre consommation de tabac ou de café et survenue d'un cancer de la vessie
- Association entre leucémie aiguë myéloïde et expositions professionnelles

## I - Sélection des cas et témoins: méthodologie

### 1) Définition et sélection des cas

a) Il est impératif de **définir précisément la maladie étudié**

#### *Exemples:*

- Avant 1940 on parlait de cancer de l'utérus sans distinguer le cancer du col et celui du corps, or les facteurs de risque pour ces deux pathologies sont très différents, les études étaient donc biaisées
- Si on étudie les effets tératogènes d'un médicament en prenant en compte tous les cas de malformations congénitales, on va conclure à tort que la substance étudiée n'est pas

*tératogène car une substance n'augmente pas uniformément le risque de toutes les maladies congénitales mais seulement de certaines malformations bien précises.*

### - Homogénéité des cas

- Même localisation (*athérome dans les coronaires ≠ athérome artères cérébrales*)
- Même histologie (*cancers du poumon : cancer épidermoïde ≠ cancer anaplasique*)
- Même groupe d'âge (*pathologies dont les causes ne sont pas les mêmes chez l'enfant et l'adulte*)
- Eventuellement si il existe un problème de certitude diagnostique, classer les malades en : Sûrs > Probables > Possibles

### c) Critères de sélection des cas

#### - Représentativité des cas

Pour obtenir un échantillon bien représentatif de la population on va constituer un échantillon généralisable à la population, or cette **généralisation** peut nuire à la **validité**:

*Exemple salvateur: Un échantillon randomisé des cas d'infarctus survenus dans la population est-il préférable à un choix d'hommes de 45 à 75 ans hospitalisés dans un hôpital ?*

*\*Echantillon randomisé => plus représentatif de l'ensemble de la population des hommes ayant fait un infarctus donc plus facilement généralisable MAIS la validité de l'information n'est pas assurée: (imaginons que l'étude soit faite par téléphone) parmi ceux sélectionnés certains n'auront pas fait d'infarctus du myocarde parce qu'ils ont confondu avec une autre douleur thoracique tandis que d'autres auraient dû faire partie de l'échantillon ils ont effectivement fait un IDM mais l'ont oublié.*

*\*Hommes entre 45 à 75 ans hospitalisés dans un hôpital précis => Moins généralisable à l'ensemble de la population des hommes ayant fait un infarctus (limite d'âge, localisation restreinte car un seul hôpital...) MAIS validité assurée car l'infarctus a été vérifié par toute un batterie de test.*

Il faut donc trouver le meilleur **compromis** entre la validité de la définition de la maladie et la généralité des résultats obtenus par la suite MAIS **la validité doit toujours être assurée** il est donc nécessaire d'avoir une information complète et exacte sur la maladie étudiée.

#### - Cas incidents / Cas prévalents

- Cas incident : Inclus dans l'étude **au moment où il devient malade** soit les nouveaux cas.
- Cas prévalent : Individu qui était **malade avant d'être inclus dans l'étude** (en gros les cas hospitalisés ou qui l'ont été dans le passé). C'est donc un cas incident ayant **survécu** (ne prend pas en compte les cas très graves accompagnés d'une mort précoce) ou **n'ayant pas été perdus de vue** à la date d'inclusion dans l'étude. Donc inclure des cas prévalents c'est inclure un **échantillon qui est biaisé**. C'est d'autant plus important dans le cas des maladies graves, les cas prévalents étant sélectionnés

sur la survie.

Et si la survie est elle même associée au facteurs de risque étudié, la mesure de l'association entre exposition et maladie sera biaisée (ex : *malformations congénitales*).

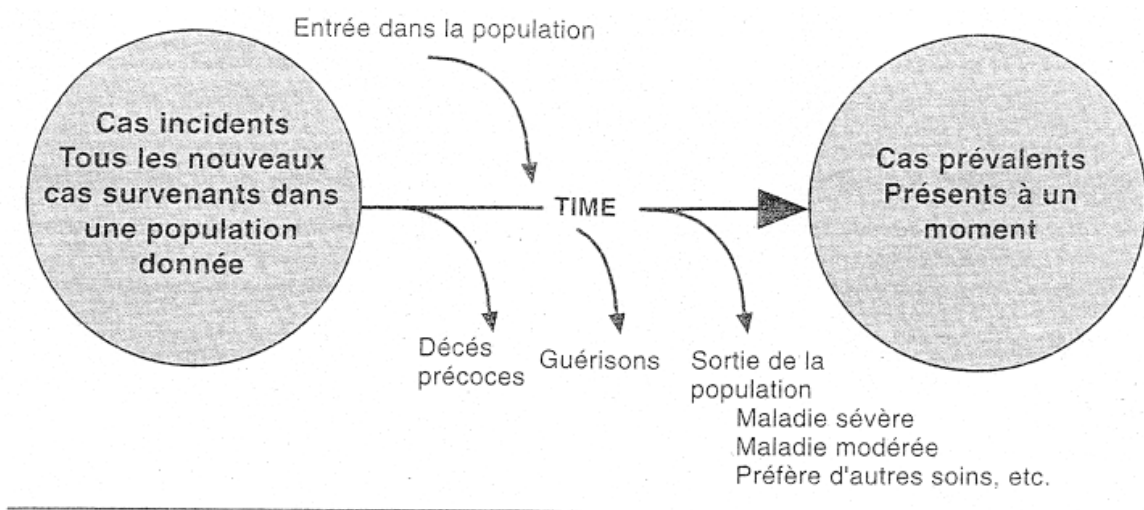


Fig. 4-5. La différence de cas entre les études de prévalence et d'incidence.

De plus, les **critères diagnostiques peuvent changer au cours du temps** (diagnostics les plus récents sont plus précis) ce qui induit une moins bonne qualité des données. (Exemple: certains cas peuvent avoir été diagnostiqués à tort dans le passé car les moyens techniques étaient différents)

**Il est donc préférable de n'utiliser que des cas incidents** (les cas prévalents sont le plus souvent intéressants dans les maladies rares pour lesquelles on galère à trouver des cas)

	Cas incidents	Cas prévalents
Sources habituelles	Registres	Structure des soins
Durée nécessaire à l'inclusion	Longue	Courte
Biais de sélection par le pronostic	Peu vraisemblable	Possible : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolution plus longue → pronostic meilleur</li> <li>• Parfois au contraire mauvais pronostic</li> </ul>
Biais de sélection par le recours aux soins	Peu vraisemblable	fréquente

b) Populations dont sont issus les individus malades (cas)

- **Basé sur une population**

• Idéalement : sélection de tous les sujets malades d'un échantillon randomisé d'une population définie

• Intérêt: Évite la survenue de biais

• Inconvénients: Logistiquement et financièrement coûteux (*sauf dans certaines régions dans lesquelles par exemple chaque cancer sera déclaré et enregistré*)

*À noter qu'on applique souvent des restrictions générales: âge, sexe, lieu d'habitation, origine géographique*

- **Basée sur une population particulière** (le plus souvent des malades hospitalisés)

2) Définition et sélection des témoins

La sélection des témoins est la partie de l'étude qui demeure la plus complexe car elle cause beaucoup de biais, il n'y a pas de groupe idéal mais il y a des critères à respecter.

a) Critères de sélection des témoins

- **Non atteints par la maladie étudiée**

- La sélection des témoins se fait **pour un groupe particulier de cas**

• Il est nécessaire d'obtenir des **informations comparables** chez les cas et les témoins et donc d'utiliser les **mêmes méthodes de recrutement** (téléphone, internet, recherche dans les hôpitaux...)

*Ex: Si on prend des cas hospitalisés (infos sûres avec tests à l'appui...) et des témoins en ville pour lesquels on n'a pas de confirmations médicales sur leur état de santé, le niveau d'information sera différent => biais*

- **Mêmes restrictions générales et spécifiques** que les cas ainsi il doivent être:

• Issus de la **même population** que les cas

• **L'opportunité d'être exposé doit être la même chez les cas et les témoins**, tandis que l'exposition elle-même ne doit pas différer (enfin c'est ce qu'on cherche à montrer, on attend que les malades aient été plus exposés au facteur (*Ex: tabac*) qu'on pense être responsable de la maladie (*Ex: cancer*))

*Ex: si on étudie l'influence de la pilule sur l'incidence des phlébites on ne peut pas prendre des hommes dans l'étude car ils n'ont pas l'opportunité de la prendre. Donc*

• **La sélection des témoins est indépendante de l'existence ou non d'une exposition**

- Ils doivent être avant tout **comparables à la population des sujets malades et que toute exclusion ou restriction intervenant dans la sélection des cas doit leur être également appliquée et vice-versa**

## b) Populations dont sont issus les témoins

- Population générale
- Patients hospitalisés pour une autre maladie que celle étudiée (évidemment sinon ce seraient des cas; intéressant pour leur disponibilité) => une des sources les plus fréquentes
- Proches des patients (plus concernés donc plus disponibles)
- Plusieurs groupes témoins (pour s'assurer que les résultats convergent)

### Témoins hospitalisés:

- Avantages du choix de témoins hospitalisés: Avantages pratiques et scientifiques:

- Facilité de recrutement (diminution du coût)
- Du fait de leur hospitalisation, ils ont plus de chance que des sujets sains de connaître leurs antécédents ou leurs expositions antérieures.  
**Leur manière de fournir l'information est comparable à celle des cas ce qui permet une diminution de la possibilité de biais de mémoire.** Biais de mémoire: le fait que les cas et les témoins ne se souviennent pas de la même manière et avec la même précision des différents événements qui pourraient constituer un facteur de risque.  
*(Puisque que les cas les témoins hospitalisés ont été tout comme les cas, interrogés 120 fois par les externes/internes/médecins/P2enstagequis'ennuie, ils ont eu l'occasion de fouiller dans leur mémoire pour dénicher la moindre information qui pourrait être utile)*
- Hospitalisés dans le même hôpital => **Biais de sélection (socio- économiques ou autres) identiques aux cas** (*la population hospitalisée est le plus souvent originaire de la même région*) sauf si réputation de l'hôpital diffère pour certaines pathologies et que les patients viennent des quatre coins de la France pour y être soignés.
- **Coopération potentielle plus facile** que celle de sujets en bonne santé => **Diminution biais liés à l'absence de réponse** (*Lorsqu'on appelle les gens lambdas pour l'étude on se voit répondre: «Non je n'ai pas besoin de fenêtres, au revoir !». Tandis que le patient se sent bien plus concerné et n'a de plus pas grand chose d'autre à glander*)

- Inconvénients:

- Ils sont par définition **malades et différents donc d'individus en bonne santé par un certain nombre de caractères qui peuvent avoir un rapport avec leur maladie ou avec l'hospitalisation**

=> ATCD d'exposition peuvent ne pas être très représentatifs de ceux de la population dont sont issus les cas

- Patients hospitalisés ont plus tendance à fumer, utiliser des contraceptifs oraux, boire de l'alcool...
- Les maladies ayant motivé l'hospitalisation des témoins constituent un problème majeur car **elles peuvent également être associées aux facteurs de risque que l'on veut étudier.** Il faut donc exclure les patients atteints de maladies connues pour être associés plus ou moins à l'exposition étudiée, *Ex: tabac : facteur de risques des maladies*



respiratoires (bronchite, pneumopathie), ainsi si on utilise pour un étude cas-témoins sur le tabac et le cancer du poumon des témoins atteints de bronchite, on aura une sous-estimation du véritable risque lié au tabagisme (proportion de fumeurs dans les 2 groupes étant artificiellement identique). De plus l'exposition dans le groupe témoin ne reflète pas l'exposition dans la population générale, c'est un **biais de sélection**.

Témoins issus de la population générale:

Recrutement à partir de listes électorales ou de l'annuaire téléphonique mais :

- Identification des témoins difficile
- Difficiles à contacter
- Refusant fréquemment de participer
- Il peu y avoir un rapport entre le risque de développer la maladie et le fait de participer (mineur)

*Ex: étude sur l'activité physique et la maladie coronarienne avec des témoins issus de la population générale recrutés à domicile => On obtient un groupe de témoins avec une plus grande proportion d'individus moins actifs car ceux-ci ont plus de chance d'être chez eux lors de l'appel des enquêteurs => pas représentatif de la population générale.*

Témoins issus de groupes particuliers: amis, parents, conjoints, voisins:

- Avantages des témoins issus de la population générale : **bien portants**
- Plus de chance d'être **coopératifs**
- Permettant également de **contrôler certains facteurs de confusion importants** en relation avec l'origine ethnique, le statut socio-économique ou l'environnement. Contrôle difficilement envisageable autrement

**- Attention si le facteur étudié est le même chez les amis, les membres de la famille,...car ça induirait une sous estimation de l'effet réel de l'exposition**

*Exemple: si on s'intéresse aux habitudes alimentaires ou tabagiques, les individus proches auront probablement les mêmes expositions et ne sont pas des groupes témoins appropriés*

	<b>Témoins hospitalisés</b>	<b>Témoins de population</b>
Accès aux personnes	Facile (regroupés)	Long et coûteux (dispersés)
Motivation à participer	Forte (malades)	Faible (en bonne santé)
Disponibilité (temps)	Souvent grande	Souvent limitée (occupations)
Taux de réponse	Souvent élevé	Parfois moyen ou faible
Origine sociogéographique	Même zone d'attraction que les cas	Souvent plus large que les cas (si hospitaliers)
Biais de sélection	En principe important	En principe limité
Biais de mémoire (différentielle)	En principe réduit	Possible
Surexposition au facteur	Possible	Peu probable
Biais de mesure de l'exposition	Possible (si état de santé connu)	Possible (lieu d'interrogatoire différent)
Généralisation des résultats	Limitée	large

### c) Nombre de témoins et appariement

- Nombre de sujets témoins

- **Rapport optimal 1/1**, soit un cas pour un témoin (en particulier si le nombre de cas est important)
- Si le nombre de cas est faible (*souvent le cas pour les maladies rares*) la **puissance de l'étude augmente avec le nombre de sujets témoins**, on peut donc aller jusqu'à **4 témoins pour 1 cas** (au delà la puissance n'augmente plus significativement).

- L'appariement

**Chaque cas peut être apparié avec un ou plusieurs témoins ayant des caractéristiques communes**

- en général sexe, âge, lieu de résidence
- autres facteurs de risque connus considérés comme importants

But: **Réduit les différences entre cas et témoins et ainsi augmente la puissance de l'étude**

Inconvénient: **L'appariement excessif**: on apparie sur un **facteur lui-même lié à l'exposition étudiée**, les cas et les témoins auront vraisemblablement une **même histoire d'exposition => biais**

*Exemple: On étudie le lien entre la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et les hémorragies digestives. Si on apparie sur la caractéristique «avoir des douleurs articulaires» (symptôme de l'arthrose), on est presque sûr que les cas et les témoins prennent des AINS, ils ont donc la même exposition et les résultats de l'étude indiqueront que la prise d'AINS et l'occurrence d'hémorragies digestives ne sont pas liées.*

## II - Mesure de l'exposition et de l'association

### 1) Mesure de l'exposition

- On recherche l'exposition de façon **rétrospective** (évidemment puisque les cas sont déjà malades) auprès de:

- Sujets eux-mêmes (interview ou questionnaire postal)
- D'un proche (conjoint)
- Mère des enfants
- Informations dans l'observation médicale

- Risque:

- **Biais de mémoire** (comme expliqué précédemment les malades ont tendance à plus cogiter que les témoins: « pourquoi moi ? qu'est-ce que j'ai pu faire pour finir dans cet état ? » et sont donc plus précis en ce qui concerne les questions portant sur l'exposition aux facteurs de risque) surtout pour les faits anciens et lorsqu'on demande des quantifications (ex: conso de tabac).

=> Pour y remédier on **standardise** le recueil d'informations pour qu'il soit **aussi semblable que possible chez les malades et les témoins**

- **Biais d'observation**: Les enquêteurs peuvent avoir tendance à plus s'intéresser à l'exposition chez les cas que chez les témoins car les malades plus concernés par l'étude vont rendre la discussion plus agréable et celle-ci sera plus poussée (*explication mot pour mot de la prof*) => Pour y remédier le enquêteur mènent l'étude **en aveugle sur la catégorie d'individus** (malades ou témoins).

- **Biais de prévarication**: La déclaration de l'exposition à certains facteurs peut faire espérer une **réparation** ou faire **craindre l'opprobre** (*mentir sur l'exposition car elle est honteuse ou bien parce qu'on est dans le déni, ex: conso d'alcool*)

## 2) Mesure d'association

	Cas	Témoins	
Exposés	a	b	a+b
Non exposés	c	d	c+d
	a + c	b + d	

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

Le rapport du nombre de cas au nombre de témoin est fixé par le chercheur

Les proportions  $a/a+b$  et  $c/c+d$  sont arbitraires et ne représentent pas une mesure du risque

Risque relatif = risque de maladie chez les exposés / risque de maladie chez les non exposés  
RR > 1: facteur de risque de la maladie  
RR < 1: facteur protecteur de la maladie

## Exemples

Exemple 1	Cas	Témoins
Exposés	80	50
Non exposés	120	150
	<b>200</b>	<b>200</b>

$$RR = (80/130) / (120/270)$$

$$RR = 0.6 / 0.4 = 1.5$$

On a dans les deux exemples les mêmes proportions d'exposés et de non exposés (1/3), la seule différence étant qu'il a été choisi dans l'exemple 2 de prendre 2 témoins pour un cas => On trouve des résultats différents => C'est chiant

Exemple 2	Cas	Témoins
Exposés	80	100
Non exposés	120	300
Non exposés	<b>200</b>	<b>400</b>

X 2

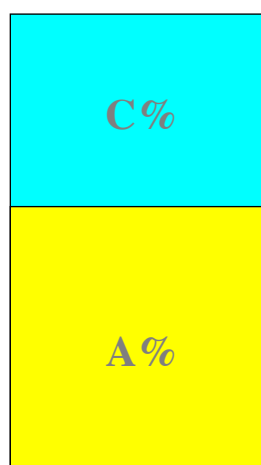
$$RR = (80/180) / (120/420) = 0.4 / 0.3 = 1.3$$

**Du fait que ce soit le chercheur qui détermine les proportions de cas et de témoins, on ne peut pas calculer directement le risque relatif (c'est ce qu'il faut retenir)**

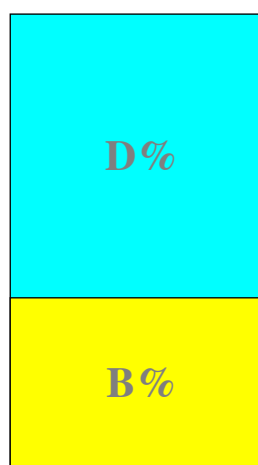
Ainsi pour les études cas-témoins, on n'utilise pas le RR comme dans les études de cohorte (prochain cours) mais l'**Odd Ratio OR** qui a la même interprétation que le risque relatif (on peut aussi l'utiliser pour les études de cohorte).

Odd Ratio (comme pour le RR, on s'en fout un peu de l'aspect «biostat», c'est juste pour comprendre, la prof est passé très vite):

Odd Ratio ou Rapport de cotes =  $P(\text{succès})/P(\text{échec}) = P/(1-P)$



Cas



Témoins

Non exposés

Exposés

Cote (odd) d'exposition parmi les cas =  $A/C$

Cote (odd) d'exposition parmi les témoins =  $B/D$

Rapport de cotes - **Odd Ratio** -  
 $= (A/C)/(B/D) = AD/BC$

- Mesure de l'association:

	Cas	Témoins	
Exposés	a	b	a+b
Non exposés	c	d	c+d
	a + c = M <sub>1</sub>	b + d = M <sub>0</sub>	

Estimation du RR par le calcul d'OR (Odds ratio = rapport de cotes)

(a / M<sub>1</sub>) = prob d'être exposé chez les cas  
 (c / M<sub>1</sub>) = prob de ne pas être exposé chez les cas

**Cote = P/(1-P) = a/c**

(b / M<sub>0</sub>) = prob d'être exposé chez les témoins  
 (d / M<sub>0</sub>) = prob de ne pas être exposé chez les témoins

**Cote = P/(1-P) = b/d**

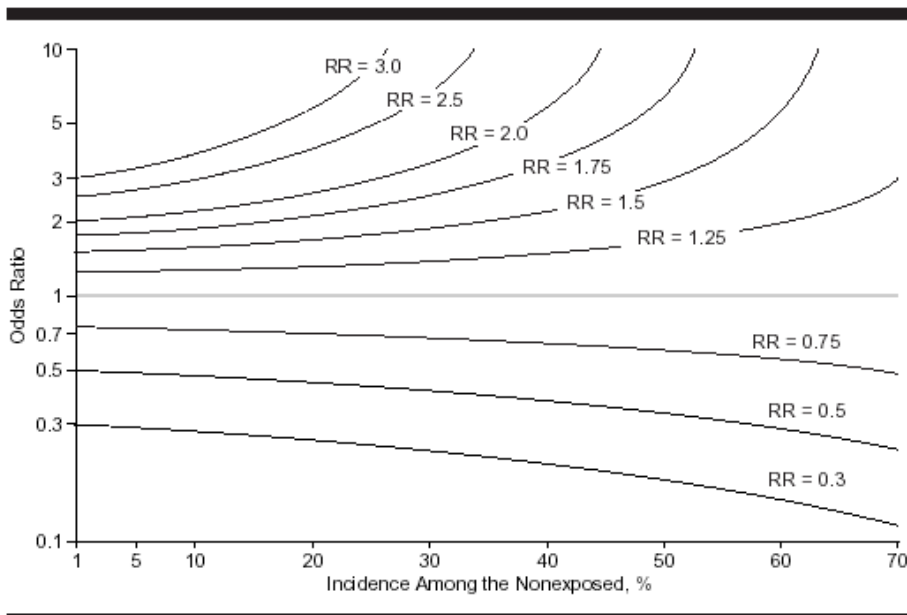
**OR = ad/bc**  
 OR= rapport d'exposition d'un cas sur celui d'un témoin

42

**Au lieu d'avoir RR = a/a+b / c/c+d on a OR = ad/bc**

*C'est ce qu'il faut retenir, la démonstration c'est juste pour comprendre*

**Relation entre RR et OR (important):**



Pour des **incidences importantes**, OR et RR sont **très proches pour des valeurs faibles et proches de 1** mais **s'éloignent pour des valeurs importantes** (on le voit bien pour 3).

Mais

Pour des **incidences faibles (maladies rares)**, OR et RR **s'interprètent de la même manière car on a OR = RR**, ce qui tombe bien puisque les études cas-témoins sont surtout utilisées pour les maladies rares.

**Si la maladie est rare (prévalence < 5 %) OR est sensiblement équivalent au RR**  
**Les sujets exposés ont une probabilité d'avoir la maladie OR fois celle des non-exposés**

- OR = 1 signifie qu'il n'y a pas d'association entre l'exposition et la maladie, la cote d'exposition des cas est la même que la cote d'exposition des témoins
- OR=2: la cote d'exposition des cas est 2 X la cote d'exposition des témoins, il s'agit d'un FDR
- OR=0.5: la cote d'exposition des cas est /2 par rapport la cote d'exposition des témoins il s'agit d'un facteur protecteur

*Exemple le retour:*

Exemple 1	Cas	Témoins
Exposés	80	50
Non exposés	120	150
	<b>200</b>	<b>200</b>

$$RR = (80/130) / (120/270)$$

$$RR = 0.6 / 0.4 = 1.5$$

$$OR = 80 \times 150 / 50 \times 120 = 2$$

Exemple 2	Cas	Témoins
Exposés	80	100
Non exposés	120	300
Non exposés	<b>200</b>	<b>400</b>

On trouve OR = 2 dans les deux exemples, ce n'est plus chiant, on est content.

X 2

$$RR = (80/180) / (120/420) = 0.4 / 0.3 = 1.3$$

$$OR = 80 \times 300 / 100 \times 120 = 2$$

44

- Précision du risque et IC95%

- Soit  $OR=3,3$   $IC95\% [1,8-5,9]$   $\Leftrightarrow p < 0.05$ , l'Odds Ratio est inclus dans un intervalle de confiance à 95% ce qui signifie que dans notre échantillon  $OR=3,3$  mais que dans la population cible, il y a 95% de chances que ce ne soit pas le cas et que  $OR$  soit égal à une autre valeur comprise entre 1,8 et 5,9. Conclusion  $\Rightarrow$  FDR
- Il est important pour pouvoir conclure, que **l'IC95% ne contienne pas le chiffre 1** qui signifie la non-association entre la maladie et l'exposition.

Exemple:

$OR=1,8$   $IC95\% [0,9-3,6]$   $\Leftrightarrow p \geq 0.05$  (Un IC95 avec 1 dedans c'est comme  $p \geq 0.05$ )

Il y a 95% de chances que la vraie valeur soit entre 0,9 et 3,6 ce qui signifie qu'elle peut être égale à 1, donc ici  $OR=1,8$  n'est pas statistiquement différent de  $OR=1$   $\Rightarrow$  Pas de lien avec la maladie

- **Plus le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand, plus la précision de l'estimation est grande.**

### III - Les biais

- **Biais de sélection:**

- Au moment de l'inclusion
- Biais qui survient quand le **critère de sélection des cas et des témoins n'est pas indépendant de l'exposition (la fréquence de l'exposition chez les témoins est différente entre l'échantillon et la population cible).**
- Attention au biais de sélection si le **taux de participation est peu élevé ou très différent entre cas et témoins**

Exemple:

Cas	Témoins	Exposition	Biais
SIDA vivant à San Francisco	Témoins consultant pour MST	Nombre de partenaires (forte prévalence d'exposition)	$OR=2.9$ Biais de sélection
SIDA vivant à San Francisco	Les voisins	Nombre de partenaires (faible prévalence d'exposition)	$OR=52.0$

*Les voisins ont le même genre d'exposition que les cas mais contrairement aux patients consultants pour des MST (nombre de partenaires souvent plus élevé), ils ont un nombre de partenaires qui est plus représentatif de celui de la population générale.*

## - Biais d'observation

- Erreur systématique lors du recueil d'information (exposition) chez les sujets retenus pour l'étude

=> La **connaissance de la maladie peut modifier le rendu de l'information** par le sujet, et l'**interprétation** par l'enquêteur et c'est d'autant plus important que la mesure de l'exposition peut être **subjective**.

- Difficulté à définir le **seuil à partir duquel un individu est considéré comme exposé** car cela nécessite des connaissances sur la maladie

*Ex:*

*\*tabac et cancer du poumon:*

*La durée de la période de tabac est plus importante que la quantité moyenne de tabac fumée quotidiennement*

*\*tabac et infarctus*

*C'est l'inverse, la quantité de tabac fumée est plus importante que la durée*

► Intérêt +++ des informations recueillies avant la survenue de la maladie car exactitude des données ne dépend pas dans ce cas de l'apparition ultérieure de la maladie

## - Biais de mémoire

- **Les individus qui ont été malades, ont tendance à rechercher les causes possibles de la maladie donc la façon dont ils vont relater l'exposition diffèrera en fonction de leur statut malade ou non malade**

- Pour limiter ces biais:

- Questionnaire et interviews **standardisés**

- Conditions de recueil **comparables** (*questionnaire, téléphone, registres...*)

- En **aveugle du statut cas ou témoin**

- En **aveugle de l'hypothèse de l'étude** (l'enquêteur pose des questions sur différentes expositions (*tabac, alcool...*) mais ne connaît pas celle qu'on étudie.

## - Biais de classement

- **Erreur dans le classement en malade/non malade et exposé/non exposé**
- Erreur **inévitable**

Conséquences variables selon que l'erreur de classement d'un paramètre est indépendante de l'autre paramètre c'est à dire si la proportion des erreurs de classement portant sur l'exposition ou sur la maladie est **la même dans les groupes comparés**

*Exemple: Étude sur le risque d'AVC et HTA:*

*1) 80 % des cas et des témoins rapportent avec exactitude leurs antécédents hypertensifs (20% se plantent car ils confondent stress et hypertension d'autres qui pensent que leur traitement quotidien les a guéri de l'HTA...)*

*=> On a la même proportion d'erreur chez les cas et les témoins, il s'agit d'une erreur de classement sur l'exposition mais cette erreur est indépendante de la maladie (erreur non différentielle)*



2) Si parmi les sujets avec antécédents d'hypertension 90 % des cas et 60 % des témoins les signalent  
 => Erreur de classement de l'exposition non indépendante de la maladie (erreur différentielle)

Conséquences:

1) Erreur de classement due au hasard => **sous-estimation du RR ou OR** (une association observée ne peut donc être fausse)

2) Erreur de classement non due au hasard => **sur ou sous-estimation du RR ou OR selon la situation (difficultés d'interprétation)**

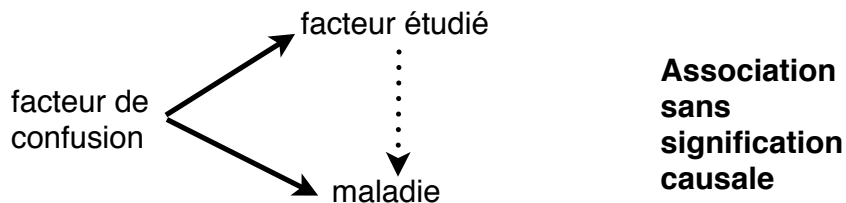
### - Facteurs de confusion

Précisions de la prof: il y a souvent des confusions à ce niveau (non cette blague n'est pas de moi), il ne s'agit pas d'un biais, un biais c'est quelque chose d'artificiel qui va distordre les résultats et qui est dû à la façon dont on a construit l'étude. Le facteur de confusion lui n'est pas artificiel (si t'es pas plus avancé tape dans tes mains ! Clap ! Clap !).

Il s'agit d'un tiers facteur qui est associé à la fois au facteur d'exposition et à la maladie. Sa présence déforme la réalité de l'association entre les facteurs d'exposition et la maladie. La déformation de la force d'association est due à une distribution différente du tiers facteur entre les cas et les témoins. (C'est chaud quand même)

Un facteur de confusion est une variable qui doit être :

- associée à l'exposition mais ne pas en être la conséquence
- associée à la maladie indépendamment de l'exposition



Exemple:

Étude sur la consommation de café et le risque d'infarctus du myocarde



Et on conclut que la consommation de café augmente le risque d'IDM...

**Si une variable est associée à la maladie et non à l'exposition ou vice versa, elle ne peut être un facteur de confusion**

- Prise en compte des facteurs de confusion

• Avant le début de l'étude

– **Restriction** lors de la sélection des cas et des témoins (*On exclut toutes les personnes présentant/n'ayant pas le facteur de confusion donc que chez les gens qui ne fument pas/ que des gens qui fument*)

– **Appariement**: pour un cas présentant le facteur de confusion on prend un témoin le possédant également (Pb de l'appariement excessif vu précédemment)

• Après de début de l'étude

– **Stratification** ou analyse en sous groupes (*On analyse en séparant les fumeurs des non fumeurs*)

– **Ajustement**: On fait un modèle plus compliqué en rajoutant la variable source de confusion en plus des variables malades/non malades (*la prof n'a pas plus expliqué que ça, ça ne doit pas être très important*)

## IV - Interprétation des résultats

- Relation statistiquement significative = Plus de malades exposés que de sains exposés  
=> Victoire ? Faux !

Il faut **rechercher des explications alternatives** avant de pouvoir conclure à un lien de causalité entre exposition et maladie, on recherche donc:

• **Les biais**:

- Biais de sélection
- Biais d'observation
- Biais de mémoire
- Erreurs de classement
- Non prise en compte de l'ensemble des facteurs de confusion

• **Chance**: IC95% laisse tout de même 5% de chance d'erreur

De plus si les tests ont de multiples hypothèses, le risque de conclure à tort (risque  $\alpha$ ) augmente

- Différence non significative entre cas et témoins

- **Différentes explications doivent être envisagées avant de conclure à l'absence d'effet à l'exposition étudiée** :

- Puissance n'est peut être pas suffisante => taille d'échantillon trop petite
- Erreurs de classement imputables au hasard

- Diminution du risque relatif

- Non prise en compte de facteurs de confusion plus fréquents chez les témoins que chez les cas

- Absence d'association entre exposition et maladie liée à un manque de spécificité  
Il est possible que seul un sous-groupe de malades ou seul un sous- groupe d'exposés présente un risque élevé (risque dilué si l'ensemble des malades ou l'ensemble des exposés est étudié)

#### - Lien de causalité

Pour conclure à la causalité il faut qu'il y ait:

- Une **relation temporelle logique** (*veiller que les cas soient bien tombés malades après l'exposition (pas si simple surtout avec le cancer qui évolue lentement)*)
- **Convergence des études épidémiologiques**
- **Association forte** (RR et OR élevés) (*ex: pour l'influence tabac sur la survenue du cancer du poumon que personne ne remet en cause, on a OR= 9*)
- Existence d'un **gradient effet-dose** (*ex: tabac*)
- FDR suspecté est **spécifique de la maladie**
- Association causale plausible car **cohérente avec les données de la littérature et l'expérience clinique**
- **Réduction de l'incidence de la maladie si diminution du FDR** (*ex: mort subite du nouveau né aka l'histoire dont était très fier monsieur Douste-blazy*)

## Conclusion:

Un bon résumé sur l'étude cas-témoins:

#### - Intérêt:

- Résultats rapides
- Coût faible

#### - Indications

- Maladies dont les périodes de latence sont longues (période entre l'exposition et le développement de la maladie)
- Maladies rares
- Étude de plusieurs facteurs étiologiques pour une seule maladie

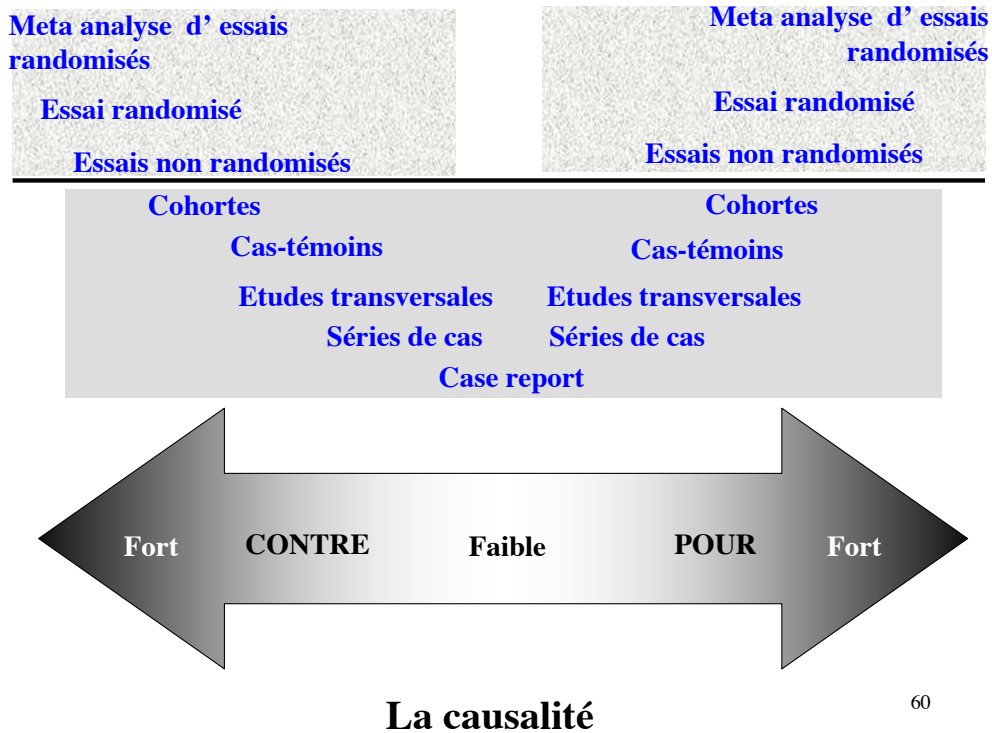
#### - Principal problème

Maladie et exposition existent déjà au moment où les participants entrent dans l'étude => Risque de biais de sélection et de mémoire (les plus importants)

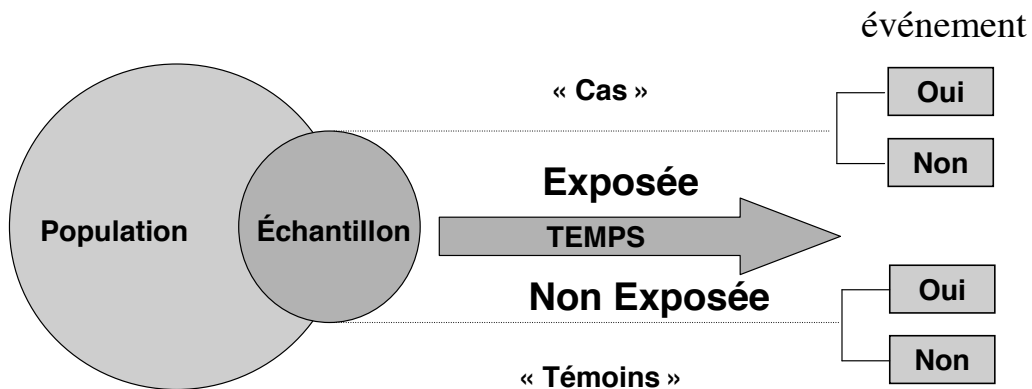
#### - Limites

- Ne permet pas l'étude de plus d'une maladie à la fois
- Ne permettent pas d'évaluer les expositions rares, sauf si le pourcentage de risque attribuable est élevé (*si l'exposition est rare mais que la maladie qu'elle entraîne est exclusive de ce facteur de risque: ex: le mésothéliome qu'on ne retrouve que chez les personnes exposées à l'amiante*)
- Ne permettent pas un calcul direct des taux d'incidence de la maladie chez les patients exposés et non exposés => estimation du risque par OR (bonne estimation du risque relatif si la prévalence de la maladie chez les exposés et non exposés est faible <5%)
- Les risques de biais sont important particulièrement ceux de sélection et de mémoire.
- La relation chronologique entre exposition et maladie peut être difficile à établir
- Moins bonne qualité des données d'exposition (recueil rétrospectif)
- Difficultés du choix de témoins

Niveau de preuve des différentes études épidémiologiques (juste pour se faire une idée et savoir que la cohorte c'est mieux)



Étude de cohorte et étude cas-témoins:



### Étude de cohorte (prospective)

62

Il y a souvent une confusion chez les médecins qui font une étude de cohorte (prospective) et qui appellent cela étude cas-témoins (rétrospective). La confusion vient du fait qu'ils appellent les exposés des «cas» et les non exposés les «témoins». (Anecdotique mais ça avait l'air d'excessivement l'énerver et de lui tenir à coeur.)

*Ce cours devait initialement avoir lieu après celui sur les études de cohorte mais puisque ça s'est finalement mal goupillé (ça vous la coupe je sais) il a finalement eu lieu avant donc la dernière diapo est un tableau cohorte VS cas-témoins.*

<b>Cohorte</b>	<b>Cas-témoins</b>
Débute avec une population à risque définie	Débute avec une population à risque souvent mal définie
Inclusion de tous les cas	Sélection des cas à partir de la population disponible
Témoins non sélectionnés	Témoins sélectionnés
Exposition mesuré avant la survenue de la maladie	Exposition mesurée ou reconstruite après la survenue de la maladie
Incidence Risque relatif	Odd ratio

## DÉDICACES

- À mes premiers compagnons de stage, les blouses blanches du 9e ouest:

**Élisa** plus connu sous son nom de scène «pupute la reine de la nuit» et **Deleuze** grand vainqueur de la belotte de Winchester et râleur devant l'éternel dont l'optimisme légendaire me fera toujours rire.

- À la Famille du ski:

**Sofiane** la force tranquille, l'homme sobre qui forçait l'admiration chaque matin au ski, **Karim** l'irrésistible qui peut prétendre porter «The Belt», **Simon** le magicien dont le talent me scie les nerfs mais qui reconnaît que le gras c'est la vie, **Franck** le guitariste des fins de soirées qui a laissé sa voix au WEI, **Amélie** la plus dynamique des ronéotypeuses, égérie de Andros et rappeuse de génie, **Joséphine** qui tombe à pic pendant les soirées médecine, **Lisa Marie** qui raconte si bien les chutes d'une personne précédemment nommée, **Pauline** reine du capitaine bloom qui descend les verres aussi vite que les pistes noires, **Safia** à la culture aussi invraisemblable que géniale qui manie l'archaïsme comme personne, **Ingrid** l'abonnée absente du Frenchy et fétichiste à ses heures, **Karl** l'homme du tahh et des références mais aussi futur homme sain, **Vincent Pouillgreux** futur hôte de qualité, moniteur de ski pour personnes âgées et grand adversaire des joutes de messages improvisées (by the way je vais te mettre la fièvre au PIMP).

- Aux glandus de Beaujon:

**Louis Big Daddy** standardiste des CCA le jour et animal la nuit, **Corien** le seul trappeur-Dj d'Ile de France, **David** la seule personne assez inconsciente/courageuse pour fréquenter le self de Beaujon et une dernière personne déjà cité qui va se faire désenchanter au PIMP.

- Aux P1: **Olivier** ami de longue date, squatteur de longue date et irrémédiable timbré qui réussira médecine sans le moindre doute car les autres sont vraiment moins drôles (il dit qu'il n'a plus de genoux) et **Ema** mère des enfants que nous n'aurons jamais et qui je suis sûr finira par porter une blouse quelque soit sa profession ;)

- Mais aussi à **Khider**, **Amélie F**, **Sarah M**, **Sarah R** la consciencieuse et **Zak** l'amoureux du jeu ouvert e offensif