

UE10 : Epidémiologie
Dr Couffignal
Lundi 24 avril 2017 de 15h30 à 17h30
Ronéotypeur : Julie MAZZOLINI
Ronéoficheur: Rania ZEMIR

Cours 3 : Etudes cas témoin et études transversales

Le professeur n'a pas accepté de relire la ronéo. Contrairement à l'intitulé du cours les études transversales n'ont pas été abordées.

Plan

I/ INTRODUCTION

II/ SELECTION DES CAS

- 1) Homogénéité
- 2) Représentativité
- 3) Notion de cas incidents et de cas prévalents

III/ SELECTION DES TEMOINS

- 1) Témoins hospitalisés
- 2) Témoins issus de la population générale
- 3) Autres témoins

IV/ MESURE DE L'EXPOSITION

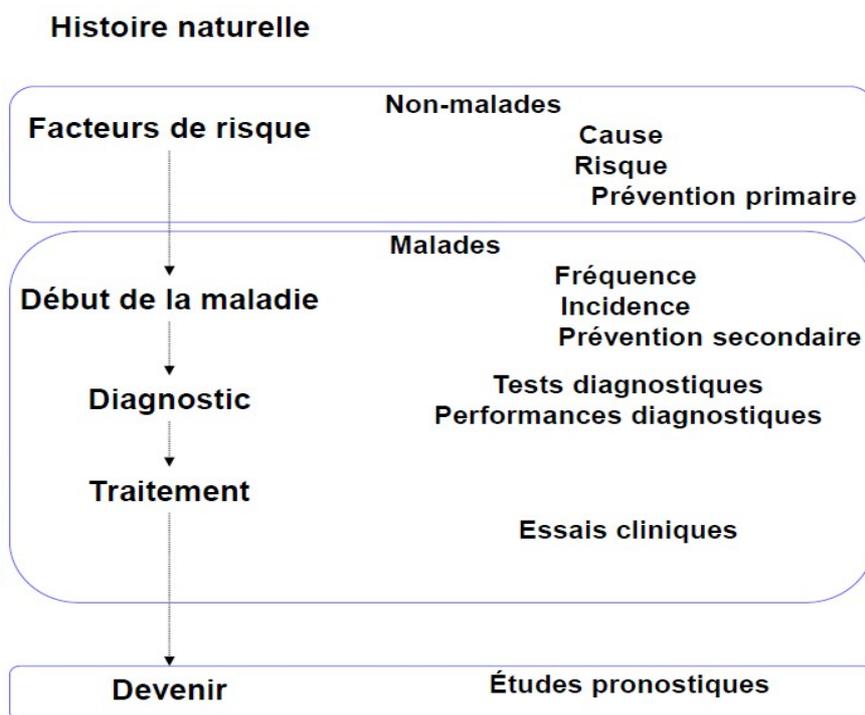
- 1) Réalisation pratique
- 2) Mesure d'association
 - a) risque relatif (non significatif dans les études cas témoin)
 - b) odds ratio
 - c) intervalle de confiance
- 3) Les biais et les facteurs de confusion

V/ INTERPRETATION DES RESULTATS

- 1) Association non significative
- 2) Notion de causalité

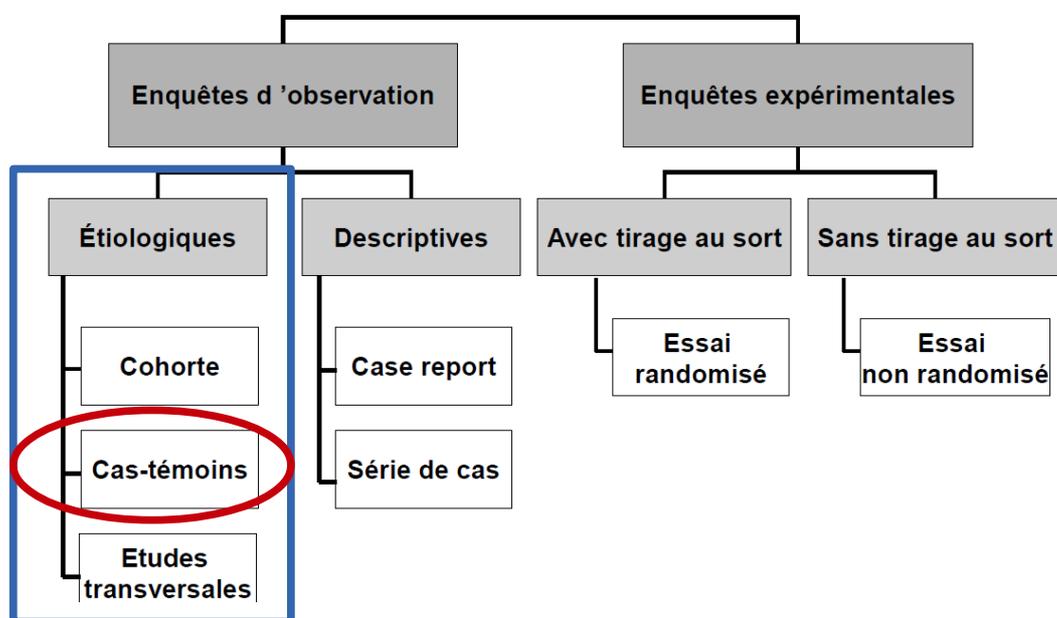
VI/ CONCLUSION

I/ INTRODUCTION



La maladie présente une histoire naturelle, depuis l'exposition des non malades à des facteurs de risque, en passant par le début de la maladie, le diagnostic, et le traitement.

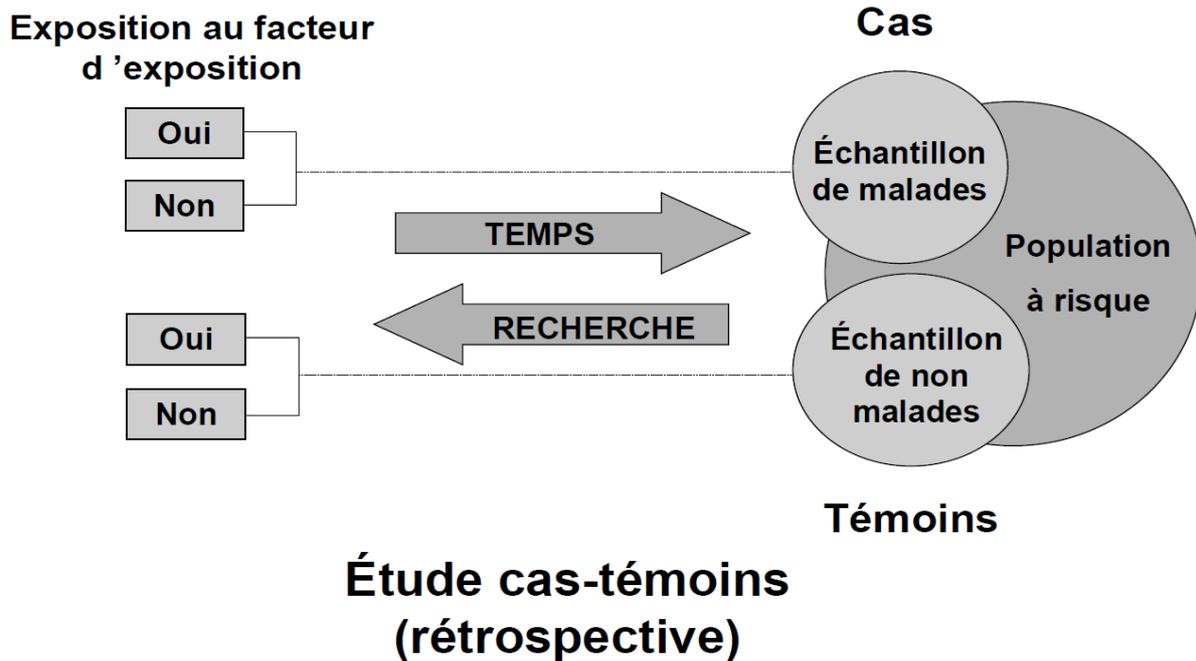
Les différentes enquêtes :



Nos cours d'épidémiologie ne porteront que sur les enquêtes d'observation de type étiologiques dont l'objectif est d'établir des liens entre des facteurs de risque et des maladies. On retrouve parmi elles :

| | | |
|---------------------------------------|--|----------------------------|
| Les cohortes (prochain cours) | Les individus sont suivis au cours du temps | Etude prospective |
| Les cas-témoins (cours d'aujourd'hui) | On sélectionne un groupe d'individus malades (les cas) et un groupe d'individus témoins. Comparaison de leur passé, de leur exposition ou non à des facteurs de risque | Etude rétrospective |
| Transversales (non traitées) | Image fixe à un moment donné | |

Le cours d'aujourd'hui ne porte donc que sur les études cas-témoins, ce sont les seules adaptées lorsque l'exposition est très rare.



Le principe consiste donc à **comparer la fréquence d'une exposition antérieure** entre un groupe de cas et un groupe de témoins.

Exemples d'objectifs d'études cas-témoins. Recherche de l'association entre :

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

II/ SELECTION DES CAS

Il faut avant tout **définir précisément la maladie**. Puis idéalement il faut sélectionner tous les sujets malades d'un échantillon avant d'effectuer une randomisation d'une population définie. Cela permet d'éviter la survenue de biais mais implique cependant un coût logistique et financier lorsque la population est très grande. On procède souvent à des restrictions générales : âge, sexe, lieu d'habitation, origine géographique. La sélection est ainsi souvent effectuée sur une population particulière (malades hospitalisés...)

Sur un point de vue pratique, la sélection des cas peut s'effectuer par différentes méthodes comme un questionnaire ou un examen clinique. Il faut cependant noter parfois une sùr-déclaration ou une sous-déclaration des cas en fonction du moyen de sélection (un patient ne connaît pas forcément de lui même les signes d'insuffisances cardiaques, on peut alors s'attendre à une sous déclaration lors du recours à un questionnaire)

1) Homogénéité

- Les cas doivent être **homogènes**, cela implique :
 - Même localisation de la pathologie (athérome, différentes localisations possibles)
 - Même histologie (dans les cancers du poumon on distingue les cancers épidermoïdes et les cancers anaplasiques)
 - Même groupe d'âge
- Mais cela peut être problématique si la pathologie présente des incertitudes diagnostiques. Il faut alors classer les malades en :
 - Sûrs
 - Probables
 - Possibles

2) Représentativité

L'étude doit à la fin pouvoir être **généralisable à l'ensemble de la population**. Il faut ainsi essayer de trouver une balance entre la généralisation et le validité des résultats. Cette dernière ne doit pas faire l'objet de compromis ou d'incertitudes.

3) Notion de cas incidents et de cas prévalents

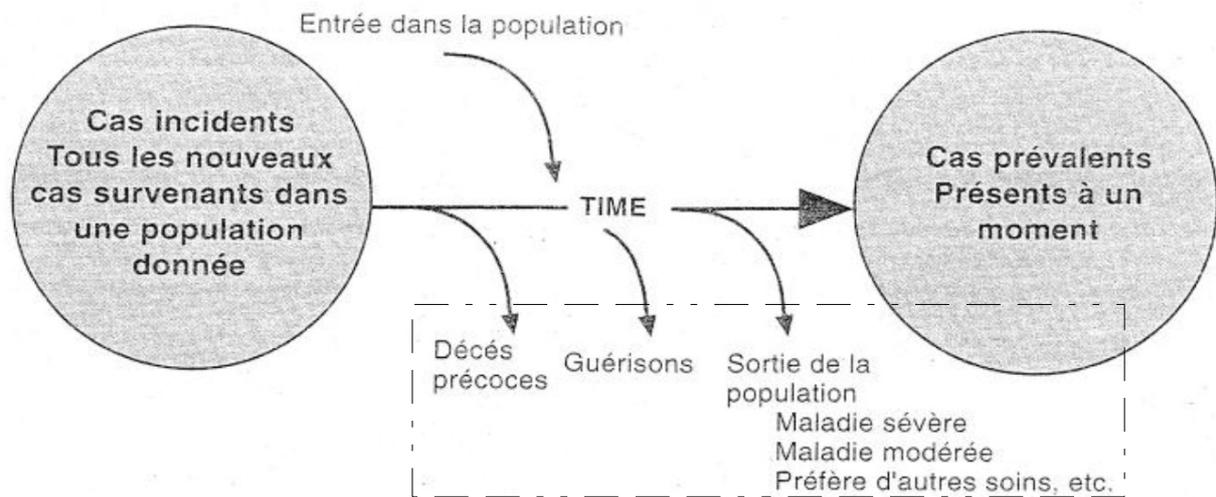
On distingue des cas incidents et des cas prévalents

| | Cas Incidents | Cas Prévalents |
|---|---|---|
| | Inclus dans l'étude dès lors qu'ils deviennent malades | L'individu était déjà malade avant d'être inclus dans l'étude |
| | Ex : un patient qui arrive aux urgences pour un infarctus du myocarde | Ex : on sélectionne ce même patient mais 3 mois après, lorsqu'il revient pour une consultation en cardiologie |
| Sources | Registres | Structures de soin : quand le patient vient se soigner |
| Durée nécessaire à l'inclusion | Longue | Courte |
| Biais de sélection par le pronostic | Peu vraisemblable | Possible : évolution plus longue--> meilleur pronostic parfois au contraire mauvais pronostic |
| Biais de sélection par le recours aux soins | Peu vraisemblable | Fréquente |

La sélection de cas prévalents peut entraîner un biais. En effet, les prévalents ne sont en fait que des incidents qui :

- ont survécu,
- sont toujours malades
- n'ont pas été perdus de vue lors de l'étude.

Sur le schéma ci dessous on comprend bien que les cas prévalents ne prennent pas en compte 3 groupes (groupes de sortie encadrés en pointillé), il y a donc une pseudo-sélection initiale.



Cependant pour les maladies rares, les cas incidents sont très peu utilisés car ils ne permettent pas d'obtenir une population suffisamment conséquente en nombre (trop peu de cas). On se réfère alors préférentiellement aux cas prévalents.

Attention :

- cela implique des biais de mémoire (revu dans la suite du cours) le patient doit se souvenir de différentes dates : expositions, diagnostic de la maladie...
- aux expositions postérieures à la maladie
- aux évolutions diagnostiques, des cas ont pu être définis comme malades il y a plusieurs années et ne seraient plus définis comme tels aujourd'hui.
- aux progrès de diagnostic, le patient était quand même malade avant que l'on ne réussisse à mettre un nom sur sa maladie.

III/ SÉLECTION DES TÉMOINS

Ils ne doivent pas être atteints par la maladie étudiée mais doivent présenter les **mêmes restrictions** générales et spécifiques que les cas. Ils doivent être issus de la même population et présenter la même opportunité d'être exposé. La sélection des témoins doit être indépendante de l'existence ou non d'une exposition. Elle est cependant plus complexe car il n'y a pas de définition précise.

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

Il existe différentes sources de témoins :

1) Patients hospitalisés mais pour une maladie autre que celle étudiée (source la plus fréquente)

| Avantages | Inconvénients |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> •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. En effet ayant déjà consulté plusieurs professionnels de santé ils ont déjà été sujets aux « interrogatoires médicaux » sur leurs antécédents et leur mode de vie. → diminution du biais de mémoire •Hospitalisés dans le même hôpital que les cas →diminution du biais de sélection (socio-économique ou autres). Attention cependant dans les cas de maladies rares, les centres de références captent des cas dans un large rayon géographique. •Coopération potentiellement plus facile que pour des sujets en bonne santé. En effet étant des « bénéficiaires » du système de santé, ils seront pour la plupart plus à même d'aider la science. → diminution du biais liés à l'absence de réponse. | <p>Ils sont par définition malades</p> <p>Leurs ATCD d'exposition peuvent ne pas être très représentatifs de ceux de la population dont sont issus les cas. En effet, les patients hospitalisés peuvent avoir plus tendance à fumer, boire de l'alcool...à être ainsi déjà davantage exposés à certains facteurs de risque (FDR)</p> <p>Les maladies ayant motivé l'hospitalisation des témoins peuvent également être associées aux FDR que l'on veut étudier. Il faut donc penser à exclure d'emblée du groupe témoin les patients atteints de maladies connues pour être associées plus ou moins à l'exposition étudiée.</p> <p><i>Par exemple dans une étude cas-témoin sur l'association entre le tabac et le cancer du poumon, on n'utilisera pas comme témoins des patients atteints de bronchite (ce qui augmenterait l'exposition de façon artificielle)</i></p> |

2) Dans la population générale

A partir des listes électorales, des annuaires téléphoniques...

Mais :

- identification des témoins difficile
- difficultés à contacter les témoins
- refus fréquent de participer
- le risque de développer la maladie peut différer entre les individus qui acceptent de participer et ceux qui refusent ou que l'on n'arrive pas à contacter

Ex : étude de l'association entre le manque d'activité physique et les maladies coronariennes

Si les témoins issus de la population générale sont recrutés via un appel à domicile

on risque d'avoir une grande proportion des témoins moins actifs que la moyenne de la population générale, car ceux-ci ont plus de chance d'être chez eux lors de l'appel des enquêteurs (souvent entre 10h et 18h). On va alors involontairement lisser notre échantillon vers une population de sujets spécifiques.

3) Autres témoins : amis, parents, conjoint, voisins...

Avantages : Ils sont issus de la population générale, donc généralement bien portants. Et étant sensibilisés par la pathologie de leur proche, ils ont plus de chance d'être coopératifs.

Cela permet également de contrôler certains facteurs de confusion importants en relation avec l'origine ethnique, le statut socio-économique ou l'environnement.

Attention si le facteur étudié est le même chez les amis, les membres de la famille on risque de sous estimer l'effet réel de l'exposition

Par exemple, si on s'intéresse aux habitudes alimentaires ou tabagiques, les individus proches auront probablement les mêmes expositions.

| | Témoins hospitalisés | Témoins de population |
|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| 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 |

Nombre de sujet :

Le rapport optimal est de **1 cas pour 1 témoin**. Mais s'il s'agit d'une maladie rare, on peut augmenter le nombre de témoins afin d'augmenter la puissance de l'étude: on peut alors aller jusqu'à 4 témoins pour 1 cas. Sachant que l'on peut prendre des témoins appartenant à différents groupes (par exemple 1 du même service, 1 de la même région géographique, 1 du cercle familial...)

Appariement :

création de paires spécifiques entre un cas et un témoin afin d'**augmenter la puissance** et de **limiter les écarts** entre les deux groupes.

Surtout effectué sur des variables socio-démographiques (sexe, âge, lieu de résidence...).

Ex : si un patient a fait un infarctus 20 ans, on va chercher à l'apparier avec un témoin indemne d'infarctus qui a le même âge.

Le problème : on limite l'exposition étudiée, tous les cas et les témoins vont tendre à avoir la même histoire d'exposition. L'odds ratio va tendre vers 1...(voir suite du cours)

Exemple : lien entre prise d'AINS et hémorragie digestive. Si on apparie sur les symptômes d'arthrose, on fait un appariement excessif car les personnes ayant de l'arthrose prennent en traitement des AINS et cela peut provoquer une hémorragie digestive. On apparie ainsi sur quelque chose qui est à la fois lié au facteur de risque et à la maladie, donc au final on mélange tout et on ne peut plus rien prouver.

IV/ MESURE DE L'EXPOSITION

1) Réalisation pratique

- Maintenant qu'on a nos cas et nos témoins, on va chercher à comparer l'exposition antérieure de ces deux groupes. Pour cela, on procède de façon **rétrospective** en se référant :
 - aux sujets eux-mêmes (interview ou questionnaire postal)
 - à un proche (conjoint)
 - aux parents s'il s'agit d'enfants
 - aux informations contenues dans les dossiers médicaux
- Le recueil de ces informations doit se faire de la façon la plus semblable possible entre le groupe des cas et le groupe des témoins. Il ne faut pas sûr-enquêter les cas par rapport aux témoins. Ainsi on privilégie des **enquêteurs « aveugles »**, c'est à dire qu'ils ne connaissent pas la nature des groupes qu'ils interrogent. Cela limite le biais d'observation.
- On recherche donc des informations sur la maladie parmi différentes sources :
 - Registres de décès
 - Registre de cas d'une maladie
 - Registre des malades sortis d'un hôpital (malades sortis avec le diagnostic d'infarctus du myocarde par exemple)
- Cependant, cette mesure de l'exposition présente certaines limites comme :
 - des **erreurs liées à la mémoire** surtout si les faits sont anciens et lorsqu'une quantification est demandée
 - des **biais de déclaration** : la déclaration de l'exposition à certains facteurs peut faire espérer une réparation (indemnisation dans le cas d'une maladie professionnelle) ou faire craindre l'opprobre (exposition à l'alcool, nombre d'IVG...) le malade aura dans ce cas là, tendance à minimiser son exposition. Il est souvent difficile de s'assurer de la véracité des faits.

2) Mesures d'association

- a) le risque relatif (RR) (!\ non utilisé dans les études cas-témoin)
- Le risque relatif correspond :
- au risque d'être malade chez les exposés $RR = a/a+b$.
 - au risque d'être malade chez les non-exposés $RR = c/c+d$
- Si on prend un tableau de contingence comme ici, cela donne :

| | 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

Or dans les études cas-témoin, le nombre de cas et le nombre de témoins a été fixé dès le départ. Les valeurs a+c et b+d sont donc artificielles. Le calcul du risque relatif n'est donc pas significatif dans les enquêtes cas-témoin, on va donc faire appel à une **autre mesure : l'odds ratio**.

Un exemple pour montrer pourquoi le calcul du risque relatif n'est pas utilisé dans les études cas-témoin :

| 1 ^{ère} étude | Cas | Témoins |
|------------------------|------------|------------|
| Exposés | 80 | 50 |
| Non exposés | 120 | 150 |
| | 200 | 200 |

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

$$RR = 0.6 / 0.4 = 1.5$$

| 2 ^{ème} étude | Cas | Témoins |
|------------------------|------------|----------------|
| Exposés | 80 | 100 |
| Non exposés | 120 | 300 |
| Non exposés | 200 | 400 x 2 |

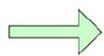
$$RR = (80/180) / (120/420)$$

$$= 0.4 / 0.3$$

$$= 1.3$$

Dans la 1^{ère} étude on a choisi arbitrairement de prendre un cas pour un témoin (200 cas et 200 témoins). On part de l'hypothèse que l'exposition et la maladie sont les mêmes dans les deux études, on a simplement doublé le nombre de témoins dans la 2^{ème} étude.

On calcule le RR dans les deux études et on voit qu'il change en fonction du nombre de témoins (RR1=1,5 et RR2=1,3).



Les enquêtes cas-témoin ne permettent pas de calcul direct du RR

b) l'odds ratio

Dans les études cas-témoin on utilise donc l'odds ratio (OR), c'est un rapport de cotes, il mesure l'association entre l'exposition et la maladie et présente la même interprétation que le risque relatif.

L'OR est égal à la probabilité du succès sur la probabilité de l'échec

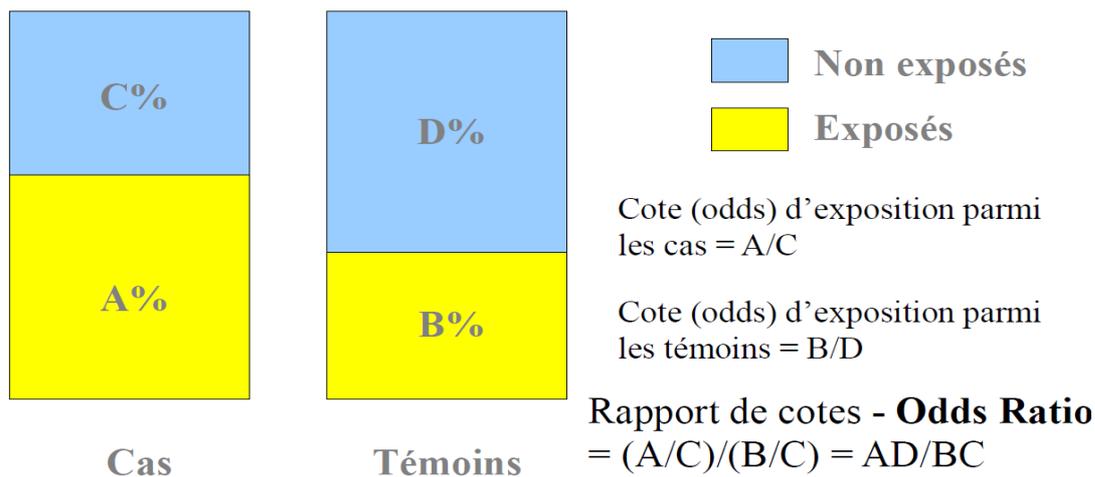
$$OR = p(\text{succès}) / p(\text{échec}) = p / (1-p)$$

Il est souvent utilisé dans les paris des courses de chevaux :

Par exemple, si 60 personnes parient sur la victoire d'un cheval et 40 personnes parient sur sa défaite, cela donne : $OR = 60/40 = 1,5/1$ on dira qu'on est à « 1,5 contre 1 ».

Au sein du groupe cas et du groupe témoins, on va avoir une proportion d'exposés et une proportion de non exposés. On s'attend à ce qu'il y ait plus d'exposés chez les cas que chez les témoins.

On va calculer le rapport de cote dans les 2 groupes.



| | Cas | Témoins | |
|-------------|---------------|---------------|-----|
| Exposés | a | b | a+b |
| Non exposés | c | d | c+d |
| | $a + c = M_1$ | $b + d = M_0$ | |

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

(a / M_1) = prob d'être exposé chez les cas
 (c / M_1) = prob de ne pas être exposé chez les cas

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

(b / M_0) = prob d'être exposé chez les témoins
 (d / M_0) = 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

| | | |
|--------|--|---------------------------------------|
| OR=0,5 | La cote d'exposition des cas est 2 fois moins importante que celle des témoins | On parle de facteur protecteur |
| OR=1 | Pas d'association entre l'exposition et la maladie | |
| OR=2 | La cote d'exposition des cas est 2 fois plus élevée que celle des témoins | On parle de facteur de risque |

Reprenons l'exemple présenté plus haut, mais en calculant cette fois l'OR :

| Exemple 1 | Cas | Témoins |
|-------------|------------|------------|
| Exposés | 80 | 50 |
| Non exposés | 120 | 150 |
| | 200 | 200 |

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

$$RR = 0.6 / 0.4 = 1.5$$

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

| Exemple 2 | Cas | Témoins |
|-------------|------------|------------|
| Exposés | 80 | 100 |
| Non exposés | 120 | 300 |
| Non exposés | 200 | 400 |

X 2

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

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

L'Odds Ratio est égal à 2 dans les deux cas, donc contrairement au calcul du risque relatif, la proportion de témoin ne change pas la mesure de l'association.

Cas particulier : si la maladie est rare (prévalence < 5%), l'OR devient sensiblement équivalent au RR. (!\ bien avoir en tête que dans une étude cas-témoin on ne calcule pas de RR, il s'agit juste d'une extrapolation possible dans le cas de maladies rares).

c) l'intervalle de confiance

Il faut toujours se référer à l'intervalle de confiance qui permet de connaître la **précision** et l'estimation du risque. En effet dans une certaine population on peut avoir des valeurs qui fluctuent légèrement dans un intervalle. La précision de cet intervalle est donnée par l'intervalle de confiance

Quelques exemples: (Rappel si OR=1 alors il n'y a pas d'association entre l'exposition et la maladie).

• OR=3,3 IC95% [1,8-5,9] $\square \leftrightarrow \square p < 0,05$

les valeurs de cet OR peuvent varier entre 1,8 et 5,9 donc toujours >1, cela constitue un FDR

• OR=0,3 IC95% [0,2-0,6] $\square \leftrightarrow \square p < 0,05$

les valeurs varient entre 0,2 et 0,6 donc toujours <1, c'est un facteur protecteur

• OR=1,8 IC95% [0,9-3,6] $\square \leftrightarrow \square p \geq 0,05$

ici l'OR > 1, on pourrait donc penser à un facteur de risque mais on voit que dans l'intervalle l'OR peut prendre la valeur 1 donc on conclut qu'il n'y a 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

3) Les biais et les facteurs de confusion

- **Biais de sélection**

Il intervient au moment de la constitution des groupes, notamment quand le critère de sélection des cas et des témoins n'est pas indépendant de l'exposition. C'est-à-dire que la fréquence de l'exposition chez les témoins est différente de celle de la population cible.

Il est aussi présent lorsque le taux de participation est peu élevé ou très différent entre les cas et les témoins. C'est ce qu'il se passe lorsque par exemple, les cas sont peu nombreux à répondre à l'appel (sous sélectionnés) alors que les témoins sont au contraire très nombreux (nécessité d'une sélection)

- **Biais d'observation**

Il s'agit d'une erreur systématique lors du recueil d'information. Il est parfois difficile de déterminer un seuil à partir duquel un individu est considéré comme exposé, on se retrouve donc face à une part importante de subjectivité. La connaissance de la maladie peut modifier le rendu de l'information par le sujet et l'interprétation par l'enquêteur.

Exemple : Pour le cancer du poumon, la durée de la période de tabagisme prévaut en terme de dangerosité sur la quantité moyenne de tabac fumée quotidiennement. Alors que pour l'infarctus, c'est l'inverse.

- **Biais de mémoire**

Il s'agit des difficultés auxquelles fait face un individu pour se remémorer son passé (chronologie, quantification des événements...)

Les individus qui ont été malades, ont tendance à rechercher les causes possibles de la maladie. De plus le fait d'être malade peut modifier l'aptitude à se rappeler de telle ou telle exposition.

Pour limiter ces biais on peut :

- utiliser des questionnaires et interviews standardisés entre les cas et les témoins
- utiliser des conditions de recueil comparables
- faire en sorte d'être en aveugle du statut cas ou témoin
- faire en sorte d'être en aveugle de l'hypothèse de l'étude. Cela permet aux enquêteur de rechercher l'ensemble des facteurs de risque sans à priori

- **Biais de classement**

Il s'agit d'un erreur inévitable dans le classement de la maladie ou de l'exposition, comme par exemple le fait de classer un individu dans la catégorie « malade » alors qu'il ne l'est pas

Les conséquences sont variables selon que l'erreur de classement d'un paramètre est indépendante de l'autre paramètre. C'est à dire que les impacts ne seront pas les mêmes si la proportion des erreurs de classement est la même entre les cas et les témoins ou non.

Ex : étude cas-témoin sur le risque d'AVC

1) 80 % des cas et des témoins rapportent avec exactitude leurs antécédents hypertensifs

Il y a certes une erreur de classement sur l'exposition mais celle-ci est indépendante de la maladie (erreur non différentielle). Que l'on soit dans le groupe cas ou le groupe témoin on a la même proportion d'individus qui font une « erreur » sur leurs antécédents.

2) Si parmi les sujets avec antécédents d'hypertension 90 % des sujets et 60 % des témoins les signalent . On a affaire ici à une erreur de classement de l'exposition non indépendante de la maladie (erreur différentielle).

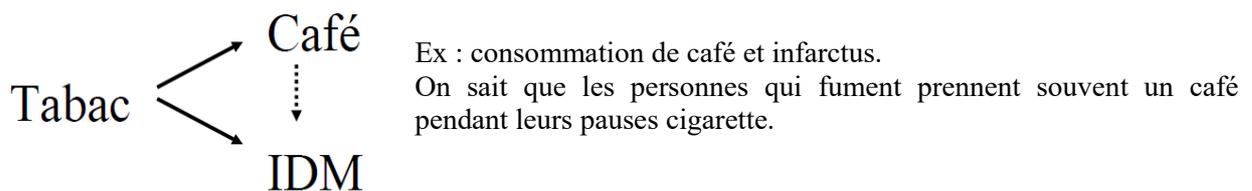
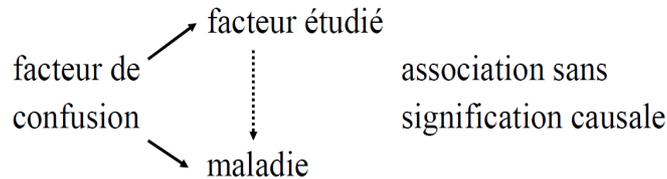
- *Cette erreur de classement peut être due au hasard, cela implique un risque de sous-estimation de l'OR (une association observée ne peut donc être fausse)*
- *Ou bien cette erreur de classement n'est pas due au hasard, cela implique un sur ou sous-estimation de l'OR selon la situation, on est alors face à des difficultés d'interprétation*

- **Facteur de confusion**

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 et modifie alors l'Odds Ratio.

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



Si on les connaît dès le début de l'étude, on peut **restreindre la sélection** ou alors effectuer un **appariement**

Si on s'en rend compte après l'étude :

- on peut effectuer une **stratification** ou une **analyse en sous groupes**
- on peut effectuer un **ajustement** entre un OR brut et un OR ajusté. L'OR brut est défini en fonction du tableau de contingence alors que l'OR ajusté est défini par une analyse multivariée.

V/ INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

A la fin de l'étude il faut s'assurer d'avoir minimisé les différents biais, de ne pas être face à des facteurs de confusion et de prendre en compte le facteur chance. En effet lorsque les hypothèses sont multiples le risque de conclure à tort (risque alpha) augmente.

1) Différence non significative entre cas et témoins

Attention on ne conclut jamais à l'absence d'effet. Cependant on peut envisager différentes explications:

- La **puissance** n'est peut être pas suffisante, taille d'échantillon trop petite
- Des **erreurs de classement** imputables au hasard

Si l'OR est plus faible que ce à quoi on s'attendait, il faut penser à :

- l'absence de prise en compte de **facteurs de confusion** (plus fréquents chez les témoins que chez les cas)
- l'absence d'association entre exposition et maladie liée à un **manque de spécificité**. La maladie choisie a peut être un spectre trop large (on pense notamment aux maladies multifactorielles avec lesquelles il est difficile de cibler l'exposition.)

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) Il peut y avoir différentes classifications de la maladie

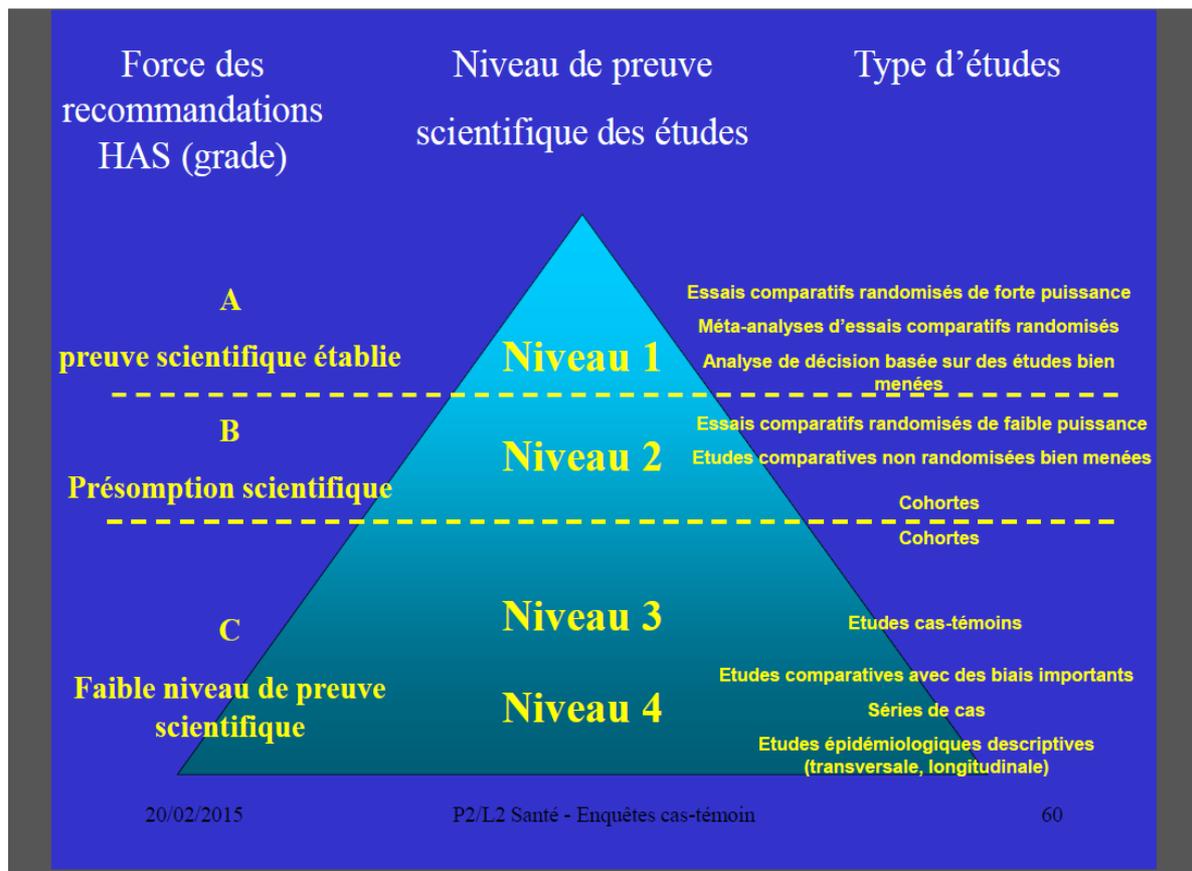
2) Notion de causalité

Lorsqu'une étude Cas-Témoin met en évidence une association statistiquement significative on peut par la suite, s'interroger sur un éventuel lien de causalité. Mais attention, pour cela il faut remplir 6 autres critères, appelés **critères de Hill** :

- Association** forte démontrée par l'étude cas-témoin ($OR \neq 1$ et Intervalle de confiance $\neq 1$)
- Existence d'un **gradient effet-dose**, plus on est exposé plus on a de risque de développer la maladie
- Relation **temporelle** logique (l'exposition doit précéder la maladie)
- Spécificité** de l'association entre le facteur de risque et la maladie
- Convergence des études épidémiologiques (étude **reproductible**)
- Association causale plausible et **cohérence** avec les données de la littérature et l'expérience clinique
- Réduction** de l'incidence de la maladie si diminution du facteur de risque

VI/ CONCLUSION

| Intérêts | Inconvénients et limites |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Résultats rapides et coûts faibles• Indications :<ul style="list-style-type: none">- Maladies dont les périodes de latence sont longues- Maladies rares- Étude de plusieurs facteurs étiologiques pour une seule maladie (étude de plusieurs facteurs d'exposition pour une même maladie) | <ul style="list-style-type: none">• Maladie et exposition existent déjà au moment où les participants entrent dans l'étude• Risque de biais d'observation et de mémoire +++ (moins bonne qualité des données d'exposition du fait du recueil rétrospectif)• Ne permet pas l'étude de plus d'une maladie à la fois. Peut poser problème pour les facteurs environnementaux qui peuvent être responsables de plusieurs maladies.• Ne permettent pas d'évaluer les expositions rares, sauf si le pourcentage de risque attribuable est élevé• Ne permettent pas un calcul direct des taux d'incidence• La relation chronologique entre exposition et maladie peut être difficile à établir• Difficultés du choix des témoins |



Avec les études cas-témoin on se trouve au **niveau 3**, cela reste un faible niveau de preuve, mais permet de constituer facilement une première hypothèse pour réaliser une cohorte (niveau 2), voire un essai thérapeutique randomisé (niveau 1).

Petite comparaison avec les cohortes qui seront étudiées au prochain cours :

| Cohorte | Cas-témoins |
|---|--|
| 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 |