



Epidémiologie Etiologique

Les études cas - témoins

Emilien Jeannot, Msc, MPH, PhD cand

ISG / CHUV

Les études cas-témoin ou « case control »



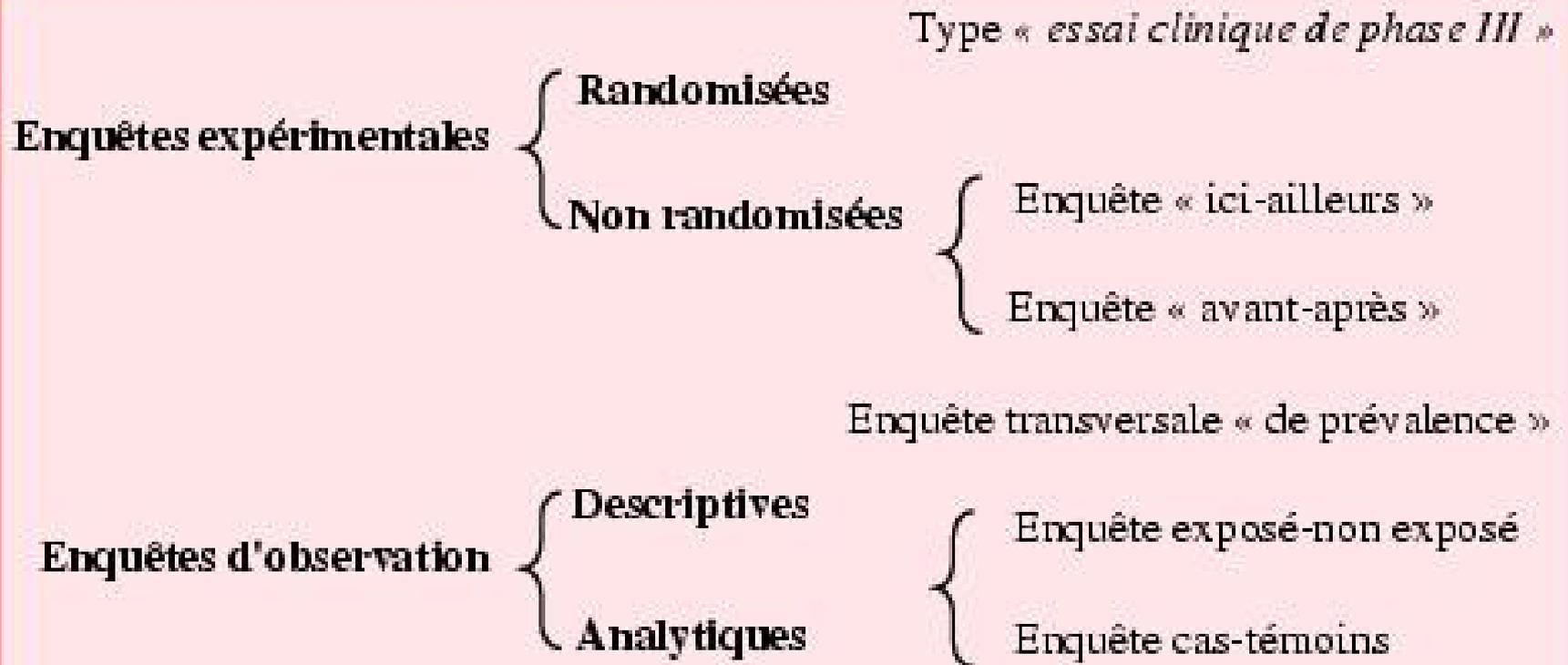
- ✦ **Objectifs du cours :**
- ✦ Connaître le principe et déroulement des études case / control
- ✦ Savoir présenter les données d'une étude cas/ témoins
- ✦ Pouvoir calculer les indicateurs d'une étude cas/ témoin
- ✦ Savoir les Avantages et inconvénients d'une étude cas témoins

Rappel

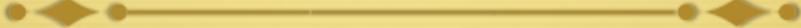


- ✦ Il existe trois branches distinctes dans l'épidémiologie:
 1. L'épidémiologie descriptive: qui permet de décrire et de mesurer l'ampleur d'un problème de santé.
 2. L'épidémiologie étiologique ou analytique: c'est le sujet de cette présentation.
 3. L'épidémiologie évaluative: qui permet d'évaluer l'efficacité d'une technique, d'une intervention etc...

Classification des études

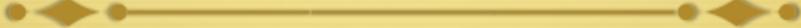


Principe et déroulement



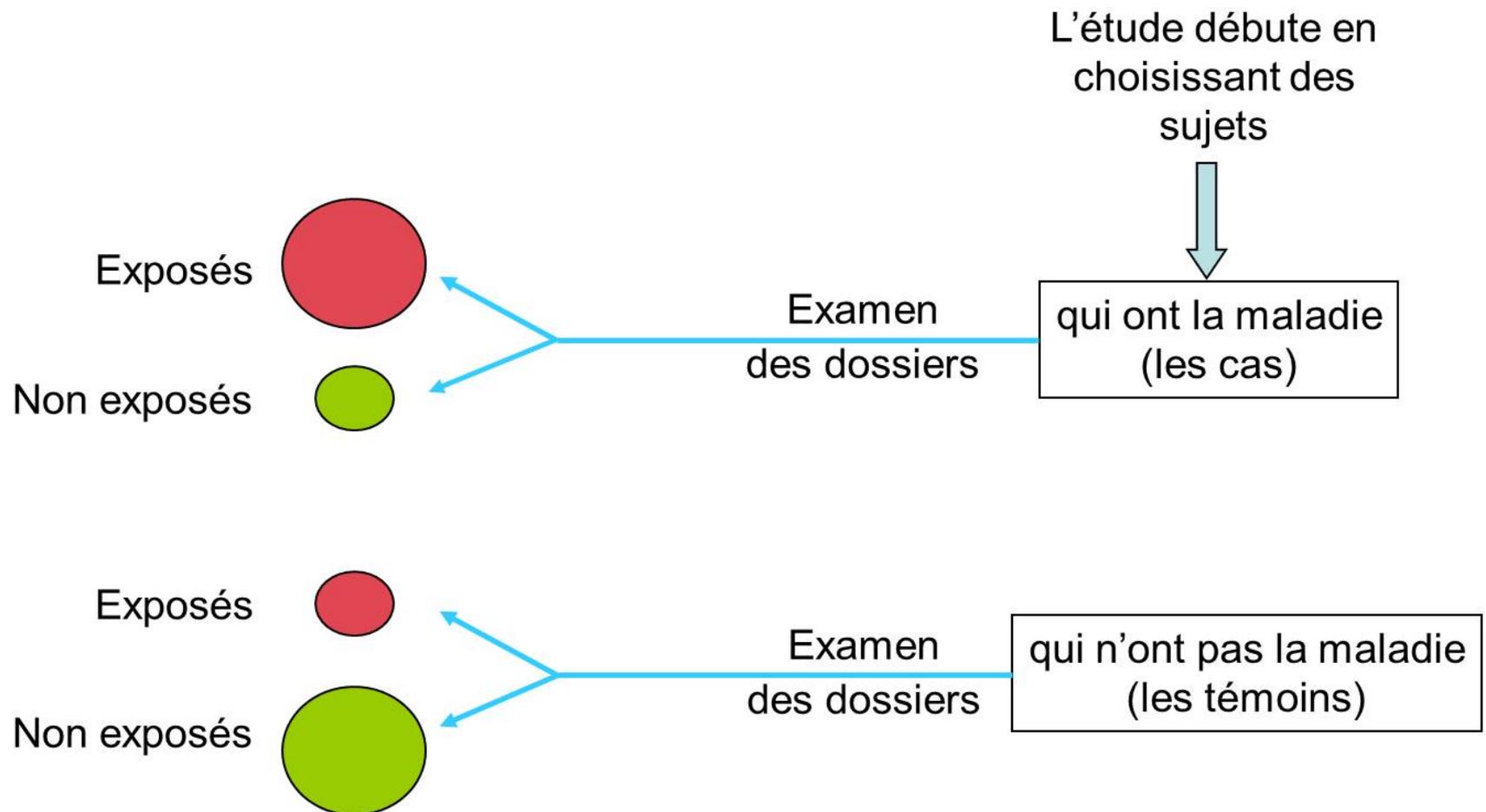
- ✦ Nous avons vu précédemment que les études de cohorte permettaient d'identifier l'association entre un facteur d'exposition et la survenue d'une ou de plusieurs maladie(s).
- ✦ Ces études ne sont pas toujours possibles pour des raisons de temps, de coût ou de logistique.
- ✦ Il existe alors d'autres types d'études observationnelles à visée analytique : les plus connues sont les enquêtes dites cas témoins (*case-control study en anglais*).

Principe et déroulement

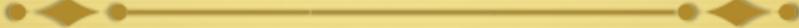


- ✦ Leur principe est simple, il consiste à comparer **l'exposition antérieure** à un facteur d'exposition dans un groupe de malades (cas) et dans un groupe exempt de cette maladie (groupe témoin ou control).
- ✦ La recherche de cette exposition se fera de façon **rétrospective**.
- ✦ S'il existe une association entre le facteur d'exposition et la survenue de la maladie, on doit obligatoirement trouver une exposition supérieure chez les malades que chez les non malades.

Schéma de déroulement d'une étude cas témoin

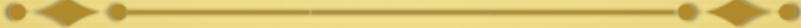


Principe et déroulement



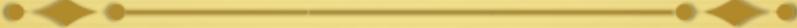
- ✦ Cette méthodologie présuppose plusieurs paramètres, le premier est que les **cas** et les **témoins** doivent être absolument **identiques** mis à part leur **degré d'exposition** et la **présence** ou non de la **maladie**. Il est donc préférable de choisir les cas et les témoins dans la même population.
- ✦ Habituellement on choisit un témoin pour chaque cas mais pour des raisons pratiques ou statistiques, nous pouvons être amenés à choisir plusieurs témoins pour chaque cas.

Principe et déroulement



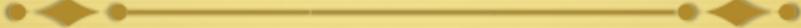
- ✦ **Qu'est qu'un CAS ?**
- ✦ Les cas sont des personnes ou groupes de personnes atteintes de la maladie ou du problème santé étudié; ils doivent être **clairement définis** et cette définition doit être **identique** pour tous les cas inclus dans l'étude.
- ✦ Ces cas doivent être relativement identiques afin de constituer un groupe relativement homogène et cohérent.
- ✦ **Les critères d'inclusion/définition** des cas sont une étape importante pour éviter la sélection de cas atteints d'une autre affection que celle étudiée, dans le but de limiter les biais de l'étude.

Choix du groupe de référence / témoins



- ✦ Cette étape est extrêmement importante et délicate lors d'une étude cas témoins. A l'instar des études de cohorte, les études cas témoins sont basées sur les comparaisons entre 2 groupes d'individus.
- ✦ **Pour que cette comparaison soit réalisable, il faut que les sujets des 2 groupes soient identiques sauf sur leur exposition et leur statut de malade.**

Choix du groupe de référence / témoins



On peut ainsi définir les **témoins** comme étant :

- ✦ **Des sujets d'étude provenant de la même population que les cas.** Ceux-ci ne doivent pas être atteints par la maladie ou l'infection qui caractérise les cas.
- ✦ **La procédure pour savoir si ils ont été exposés au facteur de risque doit être identique pour les témoins que pour les cas.**
- ✦ Il existe plusieurs techniques pour permettre de rendre ces 2 groupes comparables. On peut soit recruter à partir d'une étude de cohorte prospective (nested case-control study), soit **forcer les cas et les témoins à être similaires pour des facteurs de confusion** tels que l'âge, le sexe, la catégorie socio-professionnelle ect.... Ce qui induit la similarité des deux groupes.

Choix du groupe de référence / témoins

Pour contrôler ces cofacteurs, il est possible de réaliser :

- ✦ L'utilisation de méthodes d'analyse statistique multi-variée qui permettent un ajustement sur les facteurs de confusion/caractéristiques permettant ainsi de corriger les différences entre les cas et les témoins.
- ✦ Un appariement individuel de chaque cas sur un ou plusieurs témoin(s) disposant des mêmes caractéristiques. On établit alors des paires cas-témoins.

Cette technique fréquemment utilisée pour contrôler les facteurs de confusion permet d'augmenter le nombre de sujets et la puissance statistique de l'étude.

Présentations des données d'une étude de cas témoins

- ✦ On peut présenter les données d'une étude cas témoin de la même façon que pour les études de cohorte par l'intermédiaire d'un tableau de contingence 2X2, seul l'intitulé des colonnes change. On ne parle plus de malades et non malades (cohorte) mais de cas et de témoins.

Présentations des données d'une étude de cas témoins

	Cas	Témoins	Total
Exposés	A	B	A+B
Non exposés	C	D	C+D
	A+C	B+D	N

Principe et déroulement



- ✦ **Peut-on calculer l'incidence dans une étude cas témoin ?**
- ✦ L'un des principaux avantages des études de cohorte était de pouvoir connaître l'incidence de la maladie dans le groupe exposé et dans le groupe non exposé. Ceci permettait de calculer le Risque Relatif.
- ✦ Dans le cas des études cas-témoins, c'est l'instigateur qui fixe le nombre de personnes malades et le nombre de personnes non malades dès le début de l'étude.
- ✦ Dans ces conditions, il est impossible de calculer des taux d'incidence.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Nous avons vu qu'il était impossible de calculer des taux d'incidence du fait que le nombre de cas malades et des témoins est fixé par l'expérimentateur.
- ✦ Néanmoins, on peut comparer l'exposition à un ou plusieurs facteurs d'exposition entre les cas et les témoins.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Une étude cas témoins permet de calculer :
- ✦ Des fréquences d'exposition c'est-à-dire la probabilité d'avoir été exposé au facteur de risque selon que l'on est un cas ou un témoin. Il faut alors différencier :
 - ✦ La fréquence d'exposition chez les cas = $A / (A+C)$
 - ✦ La fréquence d'exposition chez les témoins = $B / (B+D)$
- ✦ Des cotes d'exposition :
 - ✦ Cote d'exposition chez les cas = A/C
 - ✦ Cote d'exposition chez les témoins = B/D

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Le but de toute étude analytique est d'identifier et de quantifier la liaison pouvant exister entre l'exposition et la survenue de la maladie. Dans le cas présent, c'est grâce aux cotes d'exposition que l'on pourra quantifier ce lien.
- ✦ Le rapport de ces cotes d'exposition, aussi appelé Odds Ratio, le permet.
- ✦ Calcul de l'Odds Ratio (OR) : $OR = (A/C) / (B/D)$
- ✦ $OR = (AD / CB)$

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ On peut assimiler l'odds ratio comme étant une bonne approximation du risque relatif, notamment dans les cas de prévalence faible. Néanmoins, l'odds ratio sera toujours supérieur au risque relatif.
- ✦ L'odds ratio est un nombre sans unité compris entre 0 et l'infini. Plus ce chiffre est grand, ou à l'inverse plus celui-ci est petit, plus l'association entre la survenue de la maladie ou du problème de santé et le facteur d'exposition est important.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ L'odds étant calculé lors d'études cas témoins basées sur des groupes de population (donc des échantillons), nous pouvons assimiler l'OR à une variable pour laquelle le calcul de son intervalle de confiance à 95% est indispensable pour permettre l'interprétation.
- ✦ Le calcul de l'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio est relativement compliqué. Dans la pratique, cet intervalle est calculé à l'aide d'outils informatiques de statistique ou d'épidémiologie, type Epi Info ou Stata par exemple.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Nous pouvons définir 4 cas de figures :
- ✦ Si : $OR = 1$
- ➔ Le risque de survenue de la maladie est égal dans les deux groupes.
- ➔ Le facteur étudié n'a pas d'influence sur la survenue de la maladie.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Si : $OR > 1$ (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1).
- ➔ Il existe une relation entre l'exposition au facteur étudié et la survenue de la maladie.
- ➔ Les personnes exposées à ce facteur ont un risque de survenue de la maladie accru comparé à celles non exposées; ce facteur est donc considéré comme un **facteur de risque**.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Si : $OR < 1$ (borne supérieur de l'intervalle de confiance inférieur à 1)
- ➔ Il existe une relation entre l'exposition au facteur étudié et la survenue de la maladie.
- ➔ Les personnes exposées à ce facteur ont un risque de survenue de la maladie diminué comparé a celles non exposées; ce facteur est donc considéré comme un **facteur protecteur**.

Mesures dans une étude cas témoins

- ✦ Si : $OR > 1$ ou $OR < 1$ (avec 1 compris dans l'intervalle de confiance).
- ➔ Il n'est pas possible de conclure que le facteur soit réellement un facteur de risque ou un facteur protecteur.

Exemple

- ✦ On veut vérifier le rôle de la consommation de viande de mouton dans la survenue de la toxoplasmose chez les femmes enceintes non prémunies : on dispose d'un groupe de 80 femmes ayant contracté la toxoplasmose au cours de leur grossesse et de 80 femmes enceintes séronégatives n'ayant pas contracté la maladie. La consommation de mouton pendant la grossesse a été notée et les résultats sont les suivants :

- ✦ Q1 - Quel type d'étude a été réalisé ?

Exemple

Q2 - Calculer le facteur d'association entre la maladie et l'exposition selon les résultats ci-dessous ?

	Cas	Témoins
E+	55	28
E-	25	52

Q3 – Interprétez en une phrase ce résultat.

Schéma d'interprétation

L'odds ratio



- ✦ Le schéma ci-dessous est un exemple classique de présentation des résultats d'étude cas témoins.
- ✦ Il montre les résultats de 12 études réalisées dans 9 pays. Le but de ces études était d'identifier et de quantifier l'association entre l'infection par *H. pylori* et le cancer gastrique.
- ✦ Ref: Helicobacter and cancer cooperative group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* : a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001 ; 49 : 347-53.

Schéma d'interprétation

L'odds ratio

	Cancer gastrique		Témoins	
	Nombre de cas	HP+ (%)	Nombre de cas	HP+ (%)
Royaume-Uni	9	66,7	27	44,4
États-Unis I	62	88,7	62	61,3
États-Unis II	74	95,9	74	75,7
Taiwan	21	71,4	160	60,0
Finlande I	75	88,0	130	82,3
Finlande I	93	93,5	204	71,1
Chine I	114	87,7	331	82,2
Chine II	82	62,2	174	51,1
Suède	27	88,9	108	49,1
Japon	38	89,5	190	73,7
Norvège	132	90,2	614	62,9
Islande	35	77,1	176	68,8
Total	762	86,0	2 250	68,6

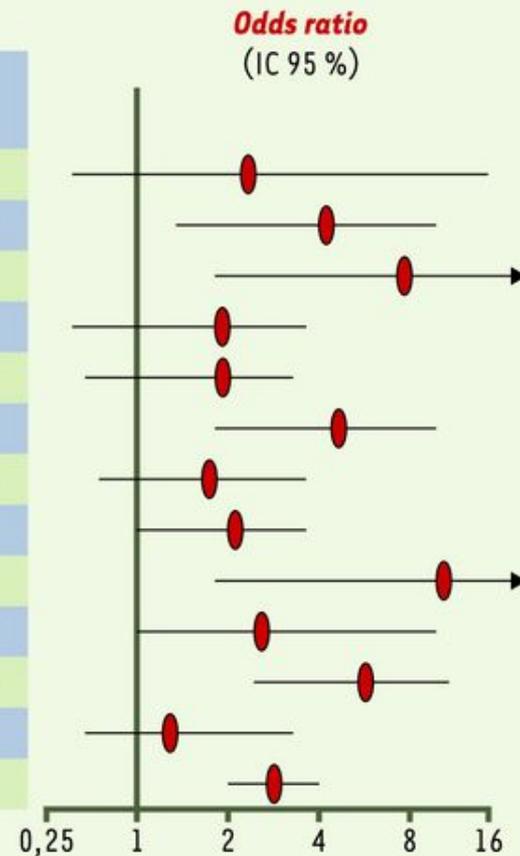


Schéma d'interprétation

L'odds ratio

- ✦ Nous voyons que seul les études réalisées aux **Etat-Unis**, en **Finlande**, en **Suède** et en **Norvège** ont pu établir un lien significatif entre l'exposition à *H. pylori* et la survenue d'un cancer gastrique (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1).
- ✦ Les autres études présentées ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'une telle relation (la valeur 1 étant comprise dans l'intervalle de confiance).
- ✦ La compilation de ces études a permis de déterminer un odds ratio de trois Intervalle de confiance à 95% = [2-4]. Les personnes exposées à *H. pylori* ont donc un risque de survenue de cancer gastrique trois fois supérieur aux personnes non exposé à *H. pylori*.

Training day



Étude clinique

**Facteurs de risque de l'éclampsie à Libreville (Gabon) :
étude cas-témoins**

Tableau 1. Facteurs de risque associés à l'éclampsie.

Table 1. Risk factors associated with eclampsia.

Variables	Cas (n = 68) N %		Témoins (n = 204) N %		OR	IC 95 %	χ^2	P
Âge (années)								
< 19	28	41	35	17	3,38	1,77-6,47	16,53	0,0001
20-24	14	21	54	26,5	2,78	1,16-6,66	6,58	0,01
25-29	6	9	50	24,5	0,72	0,35-1,46	0,94	0,33
30-34	8	12	20	10	0,3	0,11-0,77	7,68	0,005
> 35	12	17	45	22	0,76	0,35-1,61	0,6	0,43

Tableau 4 Association des caractéristiques sociodémographiques, des connaissances et des pratiques des femmes à une durée d'allaitement maternel exclusif > 3 mois

Variable ^a	Durée d'allaitement maternel exclusif		p	OR	IC _{95%}
	< 3 mois Nbre (%)	> 3 mois Nbre (%)			
Âge maternel (ans) (n=339)					
< 25	4 (16,3)	3 (6,8)	0,151	-	-
25-35	187 (63,4)	28 (63,6)			
≥ 35	60 (20,3)	13 (29,5)			
Instruction (n = 335)					
Néant ou primaire	108 (37,1)	12 (27,3)	0,135	-	-
Secondaire ou supérieur	183 (62,9)	32 (72,7)			
Profession (n = 338)					
Sans	173 (58,9)	26 (59,1)	0,55	-	-
Avec	121 (41,2)	18 (40,9)			
Parité (n = 336)					
1 enfant	71 (24,3)	10 (22,7)	0,86	-	-
2-3 enfants	171 (58,6)	25 (56,8)			
≥ 4 enfants	50 (17,1)	9 (20,5)			
Origine (n = 337)					
Urbaine	278 (94,6)	39 (90,7)	0,24	-	-
Rurale	16 (5,4)	4 (9,3)			
Niveau socio-économique (n = 335)					
Bas	36 (12,4)	5 (11,4)	0,98	-	-
Moyen	236 (81,1)	36 (81,8)			
Élevé	19 (6,5)	3 (6,8)			
Contact peau à peau (n = 334)					
Oui	22 (18,6)	195 (90,2)	0,033	1,93	1,016-3,69
Non	96 (81,4)	21 (9,8)			
Connaissances des mères (n = 313)					
< 4 bénéfices	247 (96,5)	34 (60)	0,02	2,8	1,2-6,6
≥ 4 bénéfices	9 (3,5)	23 (40)			
Utilisation du lait artificiel (n = 216)					
Oui	46 (17,5)	1 (2,3)	0,003	0,14	0,05-0,38
Non	217 (82,5)	42 (97,7)			
Utilisation de la tétine (n = 190)					
< âge de 3 mois	130 (81,8)	11 (52,4)	< 10 ⁻⁴	0,17	0,08-0,36
≥ âge de 3 mois	29 (18,2)	10 (47,6)			

^aLes totaux varient en raison des données manquantes.
OR = odds ratio ; IC = intervalle de confiance.

Avantages et inconvénients d'une étude cas témoins

Avantages	Inconvénients
Permet d'étudier les maladies rares ou de faible incidence	Impossibilité de calculer la prévalence ou l'incidence, mais uniquement la proportion d'exposés dans chaque groupe
Permet d'étudier les maladies avec une longue phase de latence	Difficulté de recruter un groupe de témoins pertinent
Nécessite de recruter moins de sujets que des études de cohorte	Séquence temporelle exposition –maladie pas clairement définie
Résultats rapides sans avoir besoin d'un suivi des patients	Difficulté de mesurer des expositions antérieures
Durée de l'étude et coût beaucoup plus faibles qu'une étude de cohorte	Ne permet d'étudier qu'une seule maladie à la fois
Permet l'étude de plusieurs facteurs de risque de la maladie en même temps	Important biais de sélection rendant la comparaison entre cas et témoins impossible
	Mal adaptée aux expositions rares

Biais dans les études cas témoins

- ✦ Comme toute étude observationnelle, les études cas témoins sont sujettes à différents biais que l'on cherche à tous prix à éviter ou à limiter.
- ✦ Du fait de son déroulement rétrospectif, les études cas témoins sont soumises principalement à deux grands types de biais.
- ✦ Les biais dit de sélection, lors de l'établissement de l'échantillon et le choix des cas et des témoins et les biais d'information, lors du recueil des données.

Biais dans les études cas témoins



- ✦ Biais de sélections ■
 - ✦ Un risque d'erreur important pour les études cas témoin est la mauvaise sélection des cas et des témoins ne permettant pas une comparaison entre les deux.

Biais dans les études cas témoins

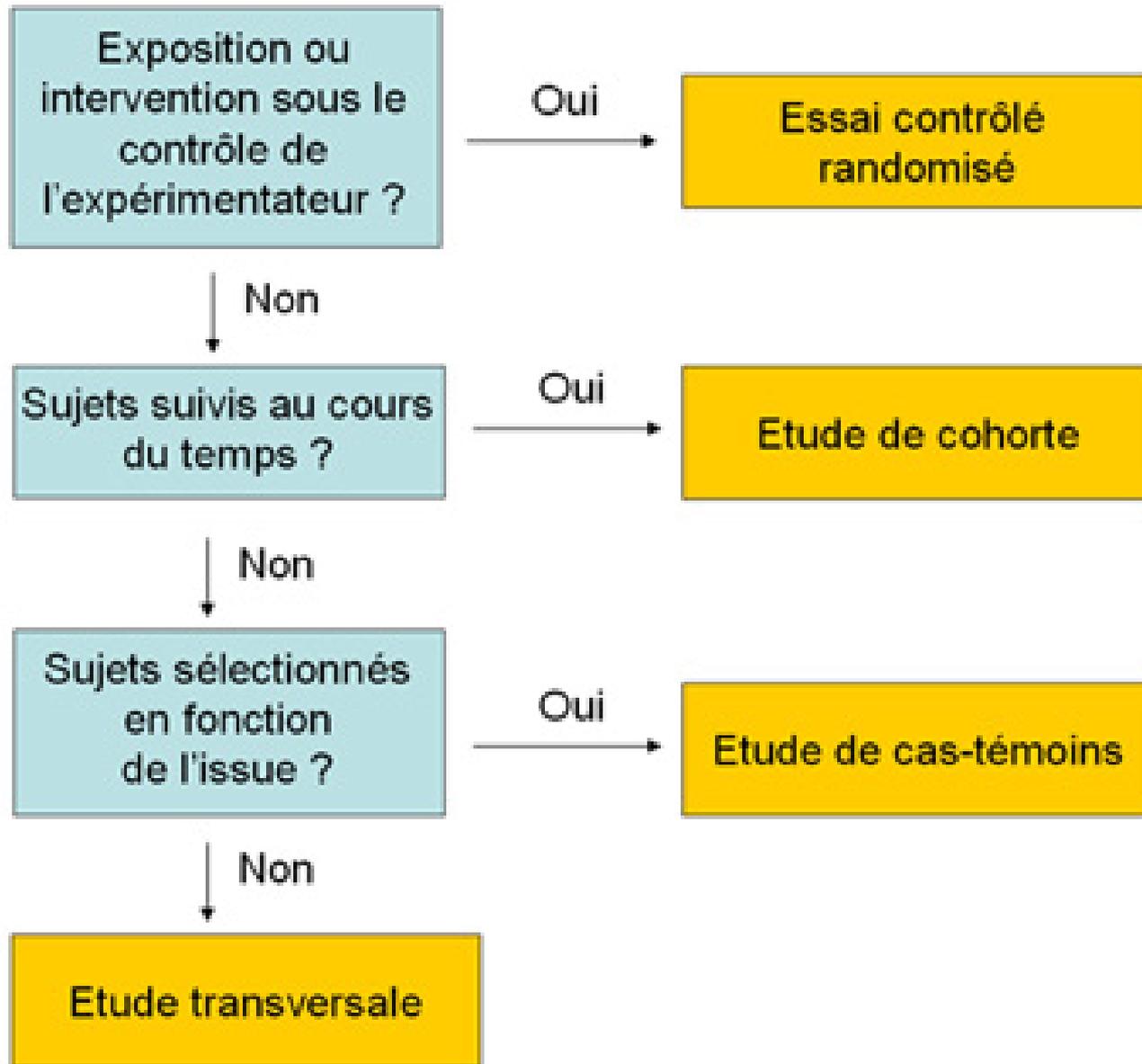
✦ Biais d'informations :

- ✦ Traduisent des erreurs dans la mesure de l'exposition. Dans le cas des études cas témoins, on retrouve fréquemment un biais de mémorisation (recherche plus importante de l'exposition chez les cas que chez les témoins), du fait de son déroulement rétrospectif.
- ✦ Un biais de mémorisation important peut également survenir du fait que l'on cherche à connaître l'exposition par l'intermédiaire des souvenirs des cas et des témoins.

- ✦ Ref : Gryparis A, Paciorek CJ, Zeka A *et al.* Measurement error caused by spatial misalignment in environmental epidemiology. *Biostatistics*. 2009;10:258-74.

Tableau XX: Type d'étude le plus adapté selon la nature de la question posée.

	Type d'étude le plus adapté
Nature de la question:	
Prévalence	Etude transversale
Incidence	Etude de cohorte
Risque	Etude de cohorte, étude cas-témoins
Pronostic	Etude de cohorte
Etiologie, causalité	Etude de cohorte, étude cas-témoins
Intervention	Essai
Diagnostic	Etude transversale, essai clinique



Les 5 niveaux de preuves

✦ Les 5 niveaux de preuve de la médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine):

✦ Niveau 1 (le plus élevé)

✦ Revue systématique d'essais randomisés : méta-analyse

✦ Niveau 2

✦ Au moins un essai randomisé

✦ Niveau 3

✦ Pas d'essai randomisé, étude de cohorte,

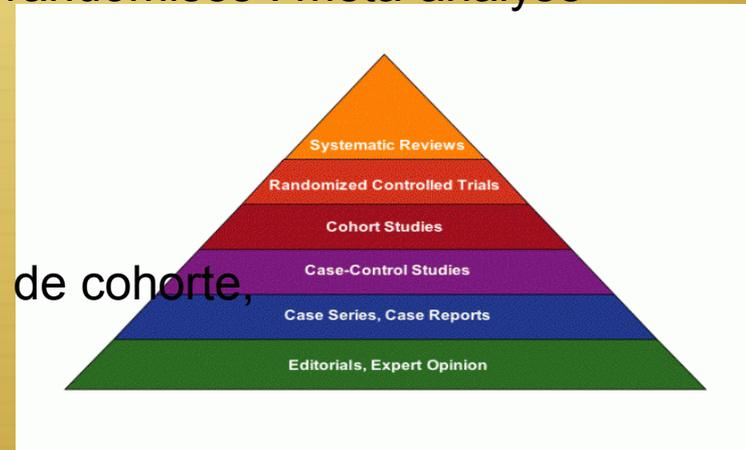
✦ étude cas témoins...

✦ Niveau 4

✦ Étude d'observation dans plusieurs groupes indépendants

✦ Niveau 5 (le plus faible)

✦ Opinion d'experts, opinion d'autorités reconnues



Hiérarchie des résultats de recherche



Merci de votre attention

