

Enquêtes cas-témoins

Enquêtes de cohortes

Isabelle Boutron

Dpt Epidémiologie, Biostatistique et Recherche Clinique,
Hôpital Bichat-Claude Bernard

Plan

- Facteurs de risque et facteurs pronostiques
- Enquêtes de cohortes
 - Principes
 - Avantages
 - Limites
 - Mesure d'association
- Enquêtes cas témoins
 - Principes
 - Avantages
 - Limites
 - Mesure d'association
- Biais
- Liens de causalité

Le risque

- Le risque: probabilité qu'un groupe de personnes exposé à certains facteurs (facteurs de risque) développe par la suite une maladie donnée
- Identification de facteurs de risque
- Estimation du risque

Facteurs de risque

- Déterminants associés à une augmentation du risque de devenir malade
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs comportementaux (tabac, sédentarité)
 - Facteurs environnementaux (qualité de l'air, qualité de l'eau, exposition à l'amiante, agents infectieux, précarité)

Identification des facteurs de risque

La reconnaissance du risque peut être difficile

- Période de latence longue
 - Délai entre l'exposition et la survenue de la maladie
 - Ex: cancer de la thyroïde après une radiothérapie pour une amygdalite dans l'enfance
- Exposition fréquente
 - Ex: Tabac
- Maladie rare
 - Cancer du poumon chez les patients tabagiques
 - Incidence du cancer du poumon = 2/1000
- Risque faible
 - Exemple cancer du sein et contraception orale

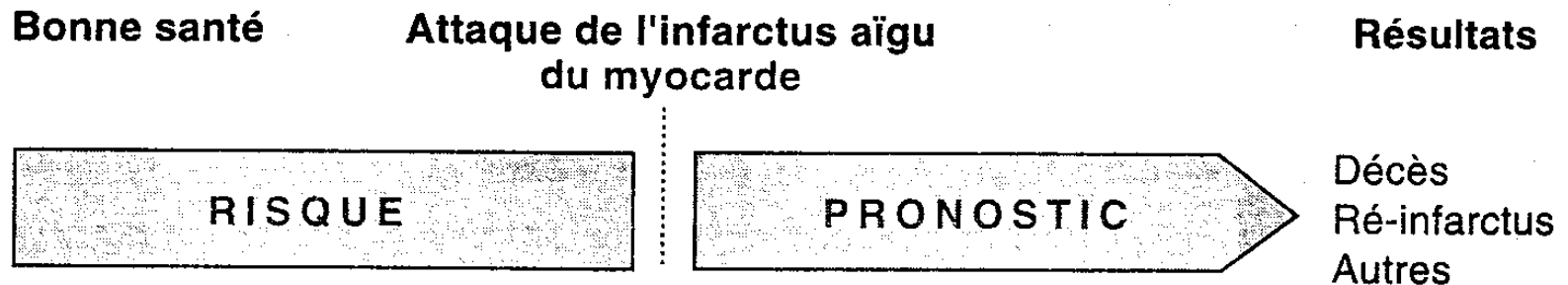
Facteurs de risque / Facteurs pronostiques

Facteurs de risque : Caractéristiques de **sujets sains** associées au développement de la maladie.

Facteurs pronostiques : Conditions associées à l'évolution de la maladie. Concernent des **sujets malades**.

Différences entre facteurs de risque et facteurs pronostiques

Exemple de l'infarctus du myocarde



Facteurs de risque

↑ Age
Homme
Fumeur
Hypertension
↑ LDL/ ↓ HDL
Inactivité

Facteurs (mauvais) pronostics

↑ Age
Femme
Fumeur
Hypotension
Infarctus antérieur
Insuffisance cardiaque congestive
Arythmie ventriculaire

Identification du risque et du pronostic

Pourquoi?

- Facteurs de risque
 - Prévenir la survenue de la maladie
- Facteurs pronostiques
 - Informer patient/famille/correspondant etc...
 - Adapter le traitement à la gravité de la maladie
 - Orienter les examens complémentaires
 - Aide à la prise de décision

Identification du risque et du pronostic

Pourquoi?

- Attention la prédiction au niveau d'un groupe n'est pas identique à la prédiction pour un individu
- Exemple:
 - Un consommateur de tabac à 20 fois plus de risque de développer un cancer du poumon par rapport à un non fumeur
 - Il a 1 chance sur 100 de développer un cancer du poumon dans les 10 prochaines années

Identification du risque

Comment?

Études observationnelles, étude analytiques

Enquête de cohorte

Exposition
Oui / non



Cas / maladie

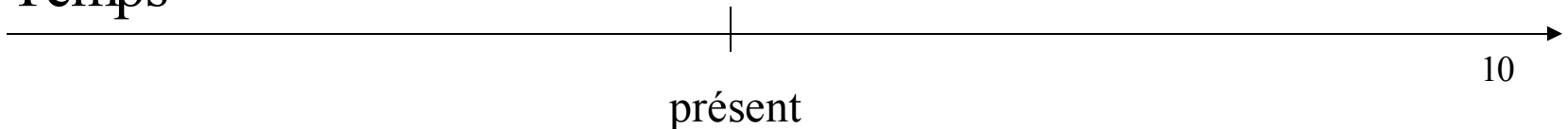
Enquête cas / témoins

Exposition
n



Cas /
maladie
Oui/non

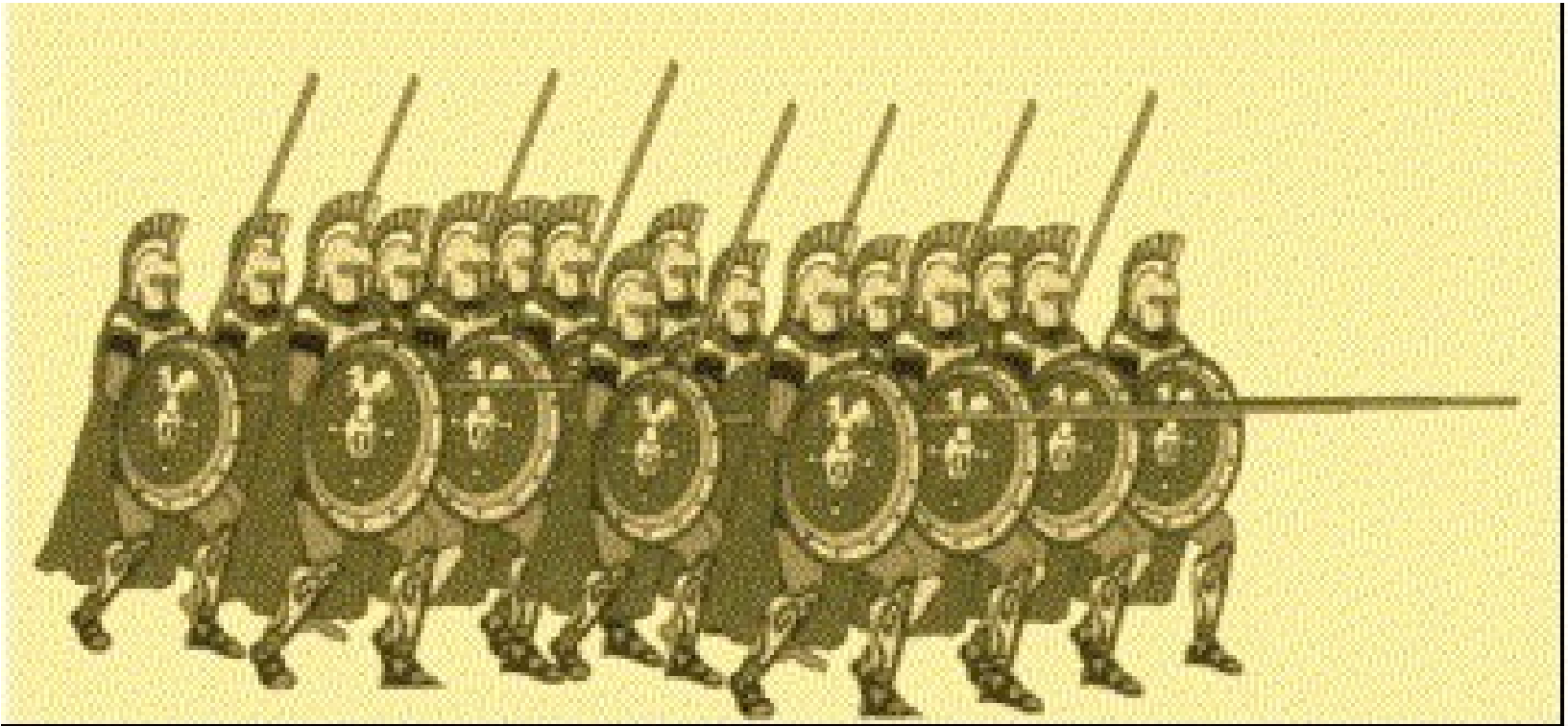
Temps



Enquêtes de cohorte

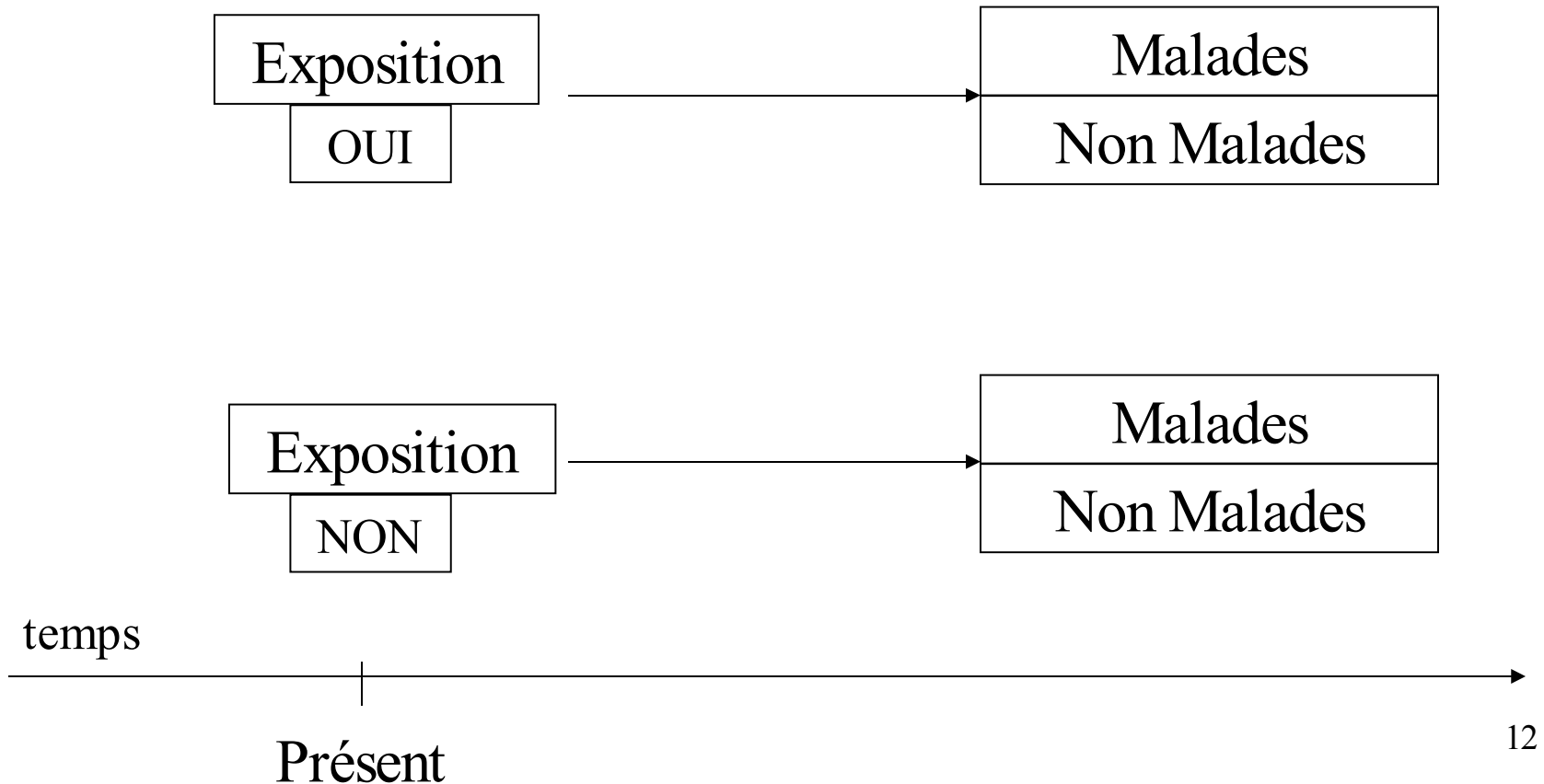
Principe

- Une cohorte = groupe de sujets suivi dans le temps



Enquêtes de cohorte

Principe



Enquêtes de cohortes

Avantages

- Étude du risque de plusieurs maladies
 - Ex: tabac → AVC, emphysème, cancer pulmonaire, cancer oropharyngé, pathologie cardiovasculaire etc.
- Expositions rares
- Séquence chronologique exposition / maladie plus facile à établir
- Limite les biais de sélection et de mémorisation car suivi prospectif
- Données d'incidence et donc une meilleure estimation du risque (RR, RA)

Enquêtes de cohortes

Inconvénients

- Souvent coûteuse et longue
- Biais de sélection
- Perdus de vue
- Peu performant pour les maladies rares, ou à temps de latence long

Étude de cohortes

Exemple

Étude **prospective** d'une cohorte de 17 800 sujets de l'union des travailleurs de l'amiante de 1967 à 1975 puis comparaison à la population générale

Mesures d'association

	Maladie	Non Malade
Exposés	a	b
Non exposés	c	d

$$E_1 = a+b$$

$$E_0 = c+d$$

$$a + c = M_1 \quad b + d = M_0$$

Exposés: Taux d'incidence = Risque = $Re = a/E_1$

Non exposés: Taux d'incidence = Risque = $Rne = c/E_0$

Risque attribuable à l'exposition: $Re - Rne$

Risque relatif = $RR = Re / Rne$

Mesures d'association

	Maladie	Non Malade	
Exposés	10	90	$E_1 = 100$
Non exposés	5	95	$E_0 = 100$
	15	185	

Exposés: Taux d'incidence = Risque = $Re = a/E_1 = 10/100 = 10\%$

Non exposés: Taux d'incidence = Risque = $Rne = c/E_0 = 5/100 = 5\%$

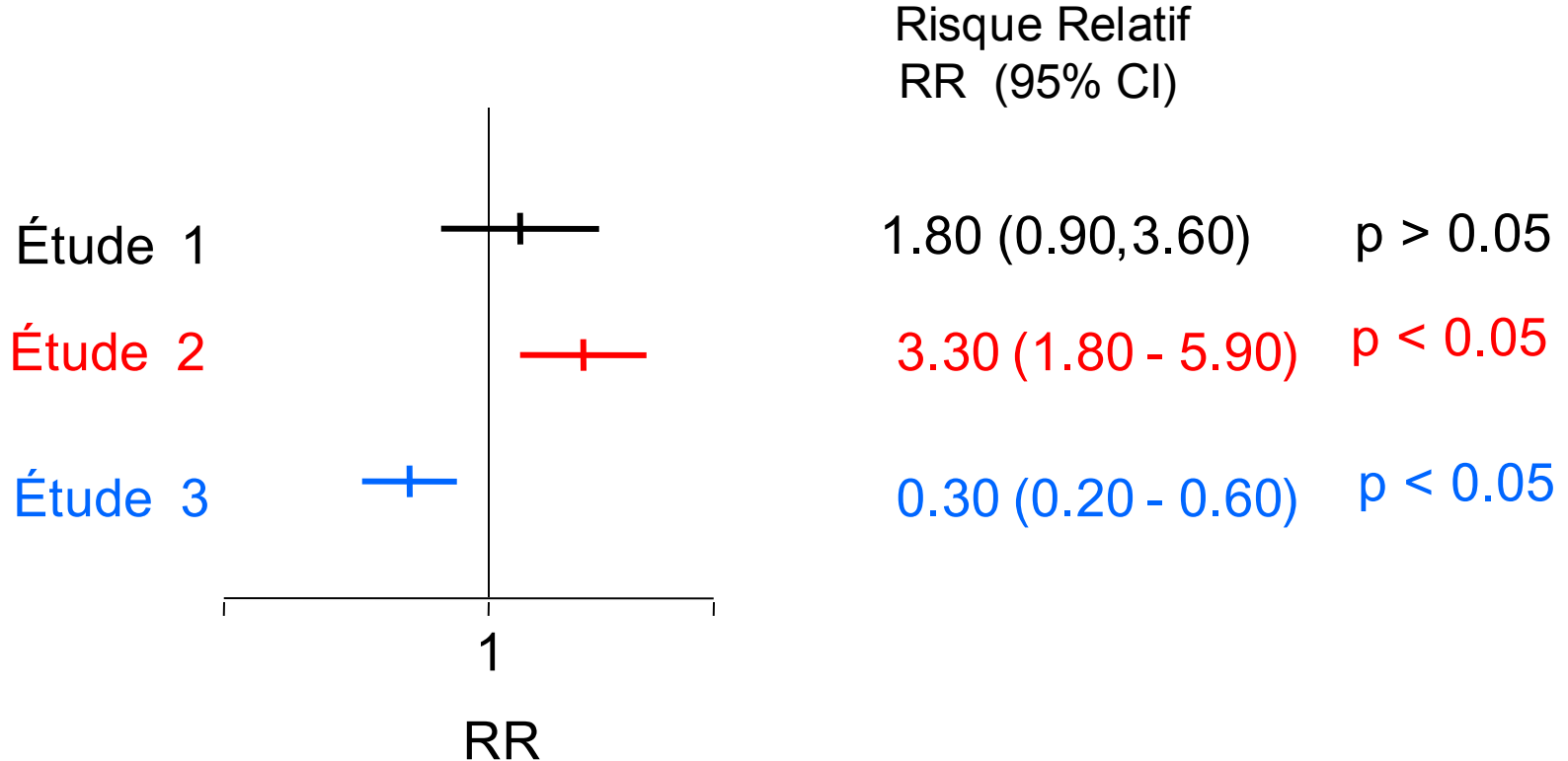
Risque attribuable à l'exposition: $Re - Rne = 10\% - 5\% = 5\%$

Risque relatif = $RR = Re / Rne = 10\% / 5\% = 2$

Mesures d'association

- Intervalle de confiance du risque relatif
 - Une enquête de cohorte est rarement réalisée sur l'ensemble de la population, mais sur un échantillon représentatif de cette population.
 - Le RR est donc une variable aléatoire qui subit une fluctuation d'échantillonnage
 - On calcul donc un intervalle de confiance à 95% du RR (IC 95%)

Interprétation du RR

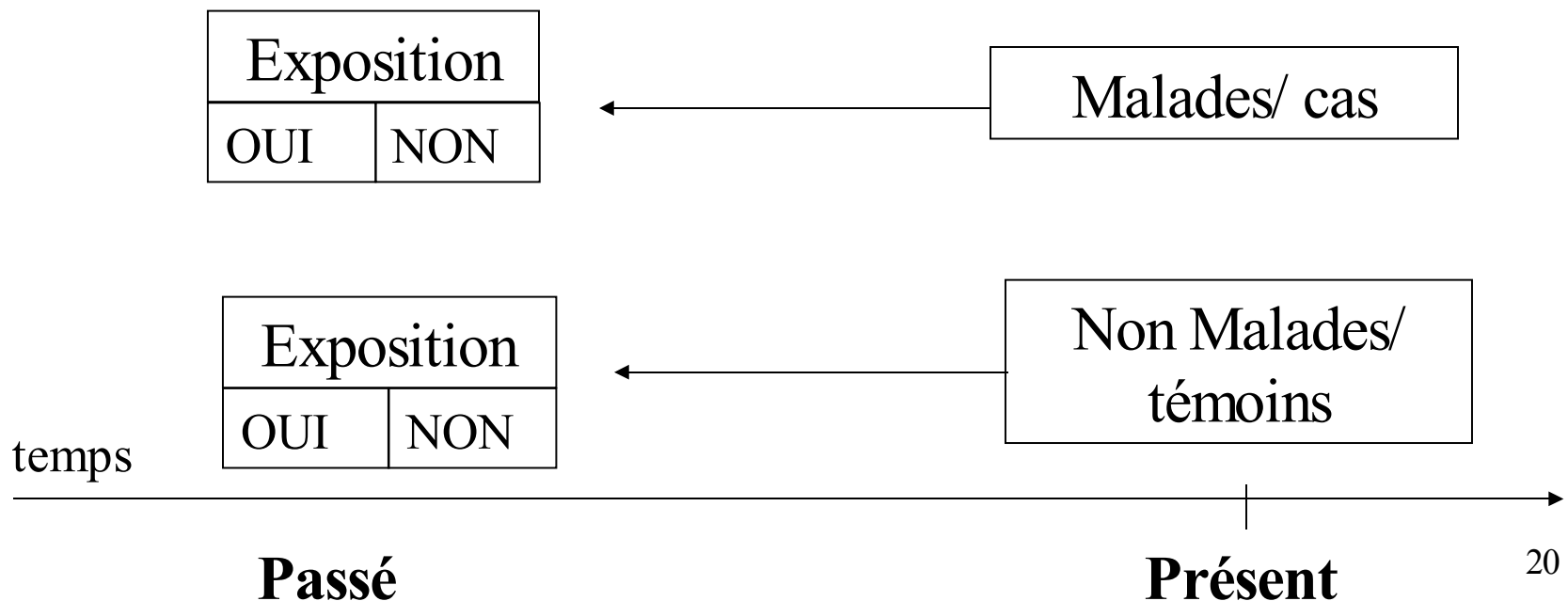


- **Étude 1: absence de risque**
- **Étude 2: facteur de risque**
- **Étude 3: facteur protecteur**

Enquêtes cas-témoins

Principes

- Étude rétrospective
- Sélection de la population en fonction de la présence ou non du critère de la maladie
- Recherche rétrospective de l'exposition aux facteurs de risque



Enquêtes cas-témoins

- Intérêt
 - Résultats rapides
 - Coût faible
- Indications
 - Maladies dont les périodes de latence sont longues
 - Maladies rares
 - Étude de plusieurs facteurs de risque pour une seule maladie

Enquêtes cas-témoins

Limites

- Pas adapté pour l'étude
 - De plusieurs maladies
 - Des expositions rares
 - De la relation chronologique entre exposition et maladie
- 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 (Odds Ratio)
- Les risques de **biais** sont important particulièrement ceux de **sélection** et de **mémoire** (recueil rétrospectif)

Mesure d'association

	Cas	Témoins	
Exposés	a	b	$E_1 = a+b$
Non exposés	c	d	$E_0 = c+d$
	$a + c = M_1$	$b + d = M_0$	

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

Fixé

$(a / M_1) = \text{prob d'être exposé chez les cas}$

$(c / M_1) = \text{prob de ne pas être exposé chez les cas}$

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

$(b / M_0) = \text{prob d'être exposé chez les témoins}$

$(d / M_0) = \text{prob de ne pas être exposé chez les témoins}$

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

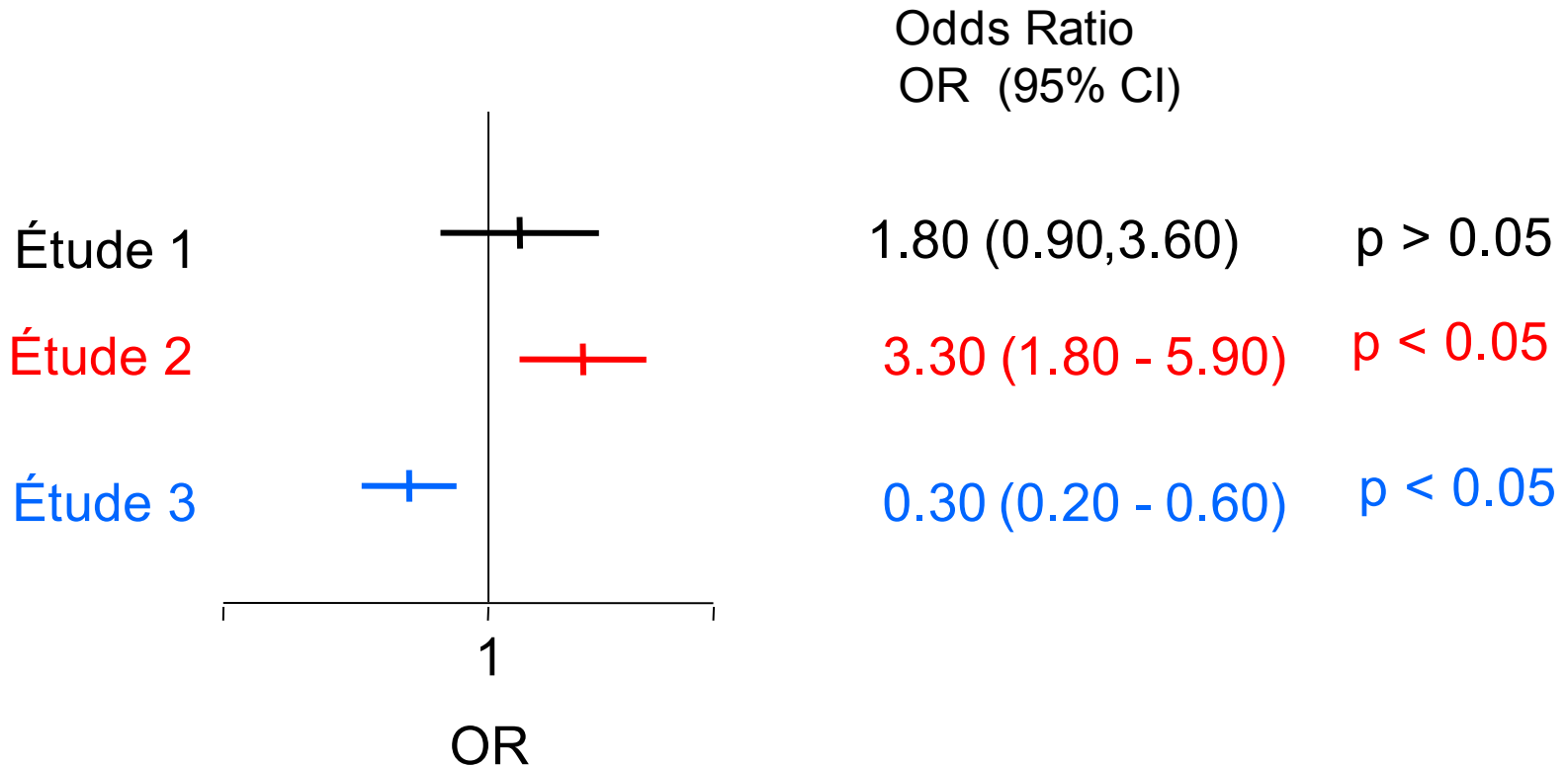
OR = ad/bc

OR= rapport d'exposition d'un cas sur celui d'un témoin

Mesure d'association

- Si maladie rare (prévalence $< 5 \%$) OR sensiblement équivalent au RR
- Les sujets exposés ont une probabilité d'avoir la maladie OR fois celle des non-exposés
- Intervalle de confiance de l'OR

Interprétation de l'OR



- Étude 1: absence de risque
- Étude 2: facteur de risque
- Étude 3: facteur protecteur

Biais

- Un biais est une erreur systématique lors de la planification ou de la mise en œuvre de l'enquête dont la conséquence est une estimation erronée du RR (cohorte) ou de l'OR (cas-témoins)
 - Sur estimation
 - Sous estimation
- Différents biais
 - Biais de sélection
 - Biais d'évaluation (mémoire)
 - Biais liés aux perdus de vue
 - Biais de confusion

Biais de sélection

Il intervient lors de la sélection des sujets dans l'enquête

- Cohorte: la sélection des exposés et non exposés dépend de la survenue de la maladie
- Cas témoins: la sélection des malades et non malades dépend du facteur d'exposition

Biais de sélection

- Exemples
 - Cohorte:
 - Étude de pronostic: stade de la maladie plus grave chez les exposés que chez les non exposés qui acceptent de participer
 - Cas témoins
 - Inclusion de cas survivants moins exposés

Sélection de la population

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

Biais d'évaluation

Biais d'information, biais de mémoire

- Cohorte
 - Informations concernant la maladie sont recueillies ou mémorisées de façon différente entre les exposés et les non exposés
- Cas cas-témoins
 - Informations concernant l'exposition au facteur de risque sont recueillies ou mémorisées de façon différente entre les cas et les témoins

Biais

Perdus de vue

- Principale source de biais des études de cohortes
- Si important 30 à 40 % ➔ doutes sur la validité des résultats
- Estimation biaisée, si l'importance des « perdus de vue » dépend de l'exposition ou de la maladie
- Éventuellement on peut calculer l'association exposition-maladie en prenant les situations les plus extrêmes d'exposition et de maladie
 - Hypothèse 1 : tous les perdus de vue ont développé la maladie
 - Hypothèse 2 : aucun des perdus de vue n'a développé la maladie

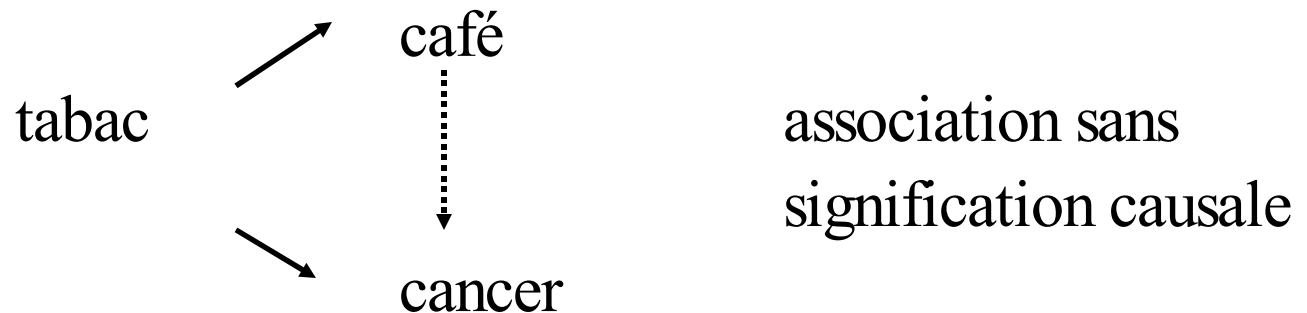
Biais de confusion

Facteurs de confusion

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

Sa présence déforme la réalité de l'association entre les facteurs d'exposition et la maladie.



Prise en compte des facteurs de confusion

- Lors de la planification de l'étude
 - Appariement
- Lors de l'analyse de l'étude
 - Stratification
 - Ajustement

Prise en compte des facteurs de confusion

Exemple

Complications chirurgicales parmi 1 600 patients opérés

Exposition	Pas de complication	Complications	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	600	200	200/800 25%	2	1.6-2.5
Autres chirurgiens	700	100	100/800 12.5%		

Facteur de confusion possible = utilisation de la technique X

Prise en compte des facteurs de confusion

Technique X Exposition	Pas de complication	Complications	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	170	230	170/400 42.5%	1.02	0.8 -1.3
Autres chirurgiens	50	70	50/120 41.7%		

Autres techniques Exposition	Pas de complication	Complications	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	30	370	30/400 7.5%	1.02	0.7 -1.6
Autres chirurgiens	50	630	50/680 7.4%		

Analyse stratifiée = analyse en sous groupe

Prise en compte des facteurs de confusion

- Ajustement
- Analyse multivariée
 - Régression logistique
 - Les résultats de la régression logistique fournissent pour chaque facteur étudié un risque (sous la forme d'un OR et d'un intervalle de confiance).
 - Lorsque ce risque est significativement différent de 1, on peut affirmer que le facteur étudié est un facteur de risque **indépendamment** des autres facteurs

Lien de causalité

- Association forte (RR et OR élevés)
- Stabilité de l'association
 - Résultats d'autres études concordants
- Spécificité de l'association
 - Un seul facteur parmi de nombreux facteurs testés
- Relation temporelle logique
- Existence d'un gradient effet-dose
- 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

Conclusions

	Cas-témoins	Cohorte
Risque de biais de sélection	+++	+ si prospective
Risque de biais d'observation	+++	+ si prospective
Risque de biais liés aux perdus de vue	-	+++
Facteurs de confusion	+++	+++