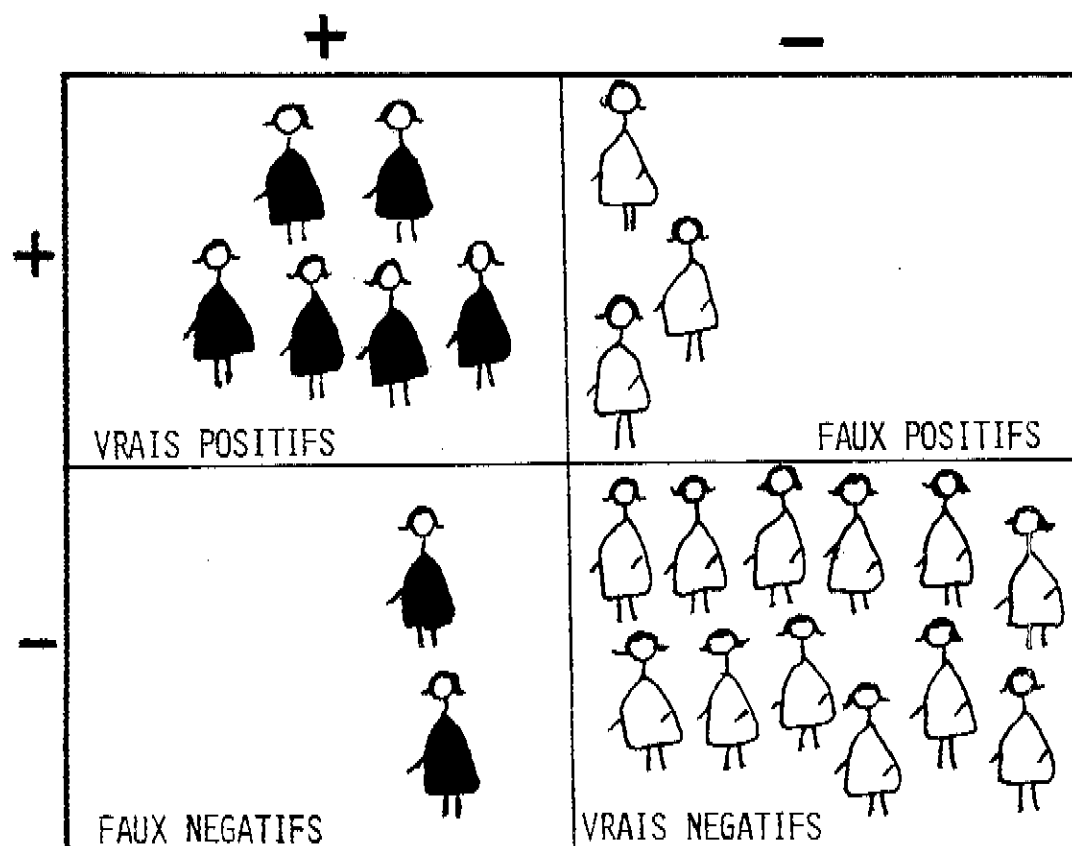


WHO/FHE/86.3

Original: anglais
Distr.: limitée

MANUEL DE PLANIFICATION ET D'EXÉCUTION DE LA
RECHERCHE DANS LE CADRE DE L'APPROCHE FONDÉE SUR LA NOTION DE
RISQUE EN SANTÉ MATERNELLE ET INFANTILE - Y COMPRIS
LA PLANIFICATION FAMILIALE

ETUDES CAS-TEMOINS



WHO 85120

Division de la Santé de la Famille
Organisation Mondiale de la Santé
Genève
1986



MANUEL DE PLANIFICATION ET D'EXECUTION DE LA RECHERCHE
DANS LE CADRE DE L'APPROCHE FONDEE SUR LA NOTION DE RISQUE
EN SANTE MATERNELLE ET INFANTILE - Y COMPRIS LA PLANIFICATION FAMILIALE

* SECTION 5.10	ETUDES CAS-TEMOINS
5.10.1	Structure des études
5.10.2	Quantification du risque
5.10.3	Types et sources d'erreurs
5.10.4	Conduite de l'étude
5.10.5	Analyse des données
5.10.6	Liens avec les enquêtes dans la population
Appendice	Estimation du risque relatif à partir de l'odds ratio pour une issue non désirée
Annexe	Exercices

* Le présent module sur les études cas-témoins complète la documentation contenue dans le document Manuel de planification et d'exécution de la recherche dans le cadre de l'approche fondée sur la notion de risque en santé maternelle et infantile - y compris la planification familiale (FHE/MCH/RA/84.1) qui peut être obtenu gratuitement sur demande adressée à la "Division de la Santé de la Famille, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse".

REMERCIEMENTS

L'OMS remercie le Fonds des Nations Unies pour les Activités en matière de Population (FNUAP) (projet INT/83/P48) pour sa participation financière à la préparation de ce document.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Résumé

Une étude cas-témoins permet de comparer les facteurs de risque pour un nombre sélectionné de cas d'issue non désirée et un nombre sélectionné de témoins ne présentant pas l'issue non désirée. Etant donné la façon dont sont choisis les cas et les témoins, la population étudiée n'est pas, en tant que groupe, représentative de la population cible. Aussi, est-il impossible de calculer l'incidence de l'issue non désirée.

Malgré cela, les études cas-témoins sont utiles pour l'application à grande échelle de l'approche fondée sur la notion de risque dans la mesure où elles offrent un moyen rapide, simple et peu coûteux d'étudier les risques, en particulier lorsque les données épidémiologiques sont nettement insuffisantes.

5.10.1 Structure des études

Les sections précédentes du présent chapitre* montraient comment une étude de cohorte permet d'établir des comparaisons entre les cas à issue non désirée et les cas à issue désirée.

Lorsque l'issue non désirée étudiée est relativement rare, il est possible que l'on obtienne un nombre insuffisant d'issues non désirées pour l'analyse et un nombre trop élevé d'issues désirées. On peut remédier à cela en traitant les uns et les autres comme deux populations distinctes et en retenant un nombre proportionnellement plus élevé de cas d'issues non désirées que de cas d'issues désirées.

Ainsi, l'étude commence par l'identification de deux groupes de population : ceux qui présentent une issue non désirée et ceux qui ne la présentent pas. On détermine ensuite quelle a été leur exposition au facteur de risque. Ce type d'étude est appelé étude cas-témoins. Les sujets ayant connu une issue non désirée sont les cas et ceux pour lesquels l'issue était désirée sont les témoins. L'étude peut également être conçue de telle sorte que les sujets présentant le facteur de risque sont considérés comme les cas et les sujets ne présentant pas ce facteur de risque comme les témoins. Cette autre conception, plus rarement utilisée, ne sera pas évoquée ici.

Si ces études permettent d'obtenir un plus grand nombre de cas à issue non désirée, leur inconvénient est que contrairement aux études de cohorte elles ne permettent pas de déduire l'incidence de l'issue non désirée et la prévalence du facteur de risque dans la population cible, ces données devant alors être obtenues d'autres sources.

Les études cas-témoins pour lesquelles sont utilisés des dossiers déjà établis sont appelées études cas-témoins rétrospectives, alors que pour les études cas-témoins prospectives on utilise des données recueillies au fur et à mesure que progresse l'étude. Les études cas-témoins sont généralement rétrospectives dans la mesure où les données concernant les facteurs de risque sont recueillies après la survenue de l'issue étudiée parmi les sujets de la population considérée.

Avantages

Cette méthode se prête particulièrement bien aux études utilisant l'approche fondée sur la notion de risque lorsque les issues non désirées étudiées sont rares. Comme ces études peuvent porter sur un grand nombre de cas présentant une issue non désirée, elles fournissent des indications précieuses.

Les études cas-témoins exigent des échantillons relativement restreints par rapport aux études de cohortes qui nécessitent de très larges échantillons en raison de la faible incidence des issues non désirées.

Les études cas-témoins offrent un moyen simple, rapide et peu coûteux de vérifier des hypothèses.

Inconvénients

Le chercheur n'a pas la possibilité d'examiner la totalité de la population exposée dans la mesure où seulement des groupes sélectionnés de sujets ayant connu une issue non désirée et de sujets ayant connu une bonne issue sont disponibles pour l'étude. Il n'est donc pas possible de calculer directement l'incidence de l'issue non désirée ou la prévalence des facteurs de risque pour l'ensemble de la population. Les estimations des risques attribuables doivent être obtenues par des méthodes indirectes.

* Chapitre 5 du Manuel de planification et d'exécution de la recherche dans le cadre de l'approche fondée sur la notion de risque en santé maternelle et infantile - y compris la planification familiale (FHE/MCH/RA/84.1). Les numéros de pages et les sections mentionnés dans ce module se réfèrent tous à ce chapitre.

Autre inconvénient majeur des études cas-témoins : leur vulnérabilité aux biais. Le biais dû à la sélection conduit à une situation telle que les cas et les témoins ne peuvent être comparés. Les critères appliqués à la sélection des témoins sont souvent contestables.

Il peut également y avoir distorsion lorsque les renseignements recueillis auprès des cas et des témoins ne sont pas pleinement comparables. De même, il peut y avoir distorsion due à la mémoire quand les personnes ayant connu une issue non désirée ont un souvenir plus précis des événements antérieurs et/ou tentent d'expliquer cette mauvaise issue. Enfin, influencé par sa connaissance de l'issue, le chercheur pourra examiner différemment les dossiers médicaux à la recherche des événements antérieurs.

Le laps de temps qui s'écoule entre l'exposition à un facteur de risque et l'exécution de l'étude fait qu'il est parfois difficile de recueillir certains types de renseignements : les gens peuvent oublier et des dossiers peuvent se perdre. Ce dernier phénomène peut concerner sélectivement les cas et les témoins selon l'intérêt professionnel que portent les agents de santé à l'issue non désirée.

Recherches dans les pays en développement

Pour des recherches sur la notion de risque en santé maternelle et infantile/planification familiale, les études cas-témoins présenteront sans doute des avantages sur les études prospectives de cohortes dans les pays en développement, où les femmes qui bénéficient de soins prénatals sont relativement peu nombreuses et où les relevés médicaux systématiques risquent de présenter des lacunes. En effet, des recherches faites à l'aide d'études prospectives de cohortes sur des issues de grossesses non désirées relativement rares supposeraient que soient identifiées et suivies jusqu'à l'accouchement un très grand nombre de femmes. Dans la mesure où seule une petite proportion se présenterait pour des soins prénatals, la plus grande partie de la population serait exclue de l'observation. De même, les femmes qui bénéficient de soins prénatals jouissent peut-être d'un statut socio-économique supérieur ou ont des grossesses difficiles. Dans les deux cas, elles ne seraient pas représentatives de la population générale des femmes enceintes. Enfin, il risque d'être impossible de recueillir des renseignements sur les facteurs de risque considérés dans la mesure où les dossiers médicaux peuvent ne pas contenir de données suffisantes ou être incomplets.

L'étude cas-témoins permet de surmonter certains de ces problèmes : un nombre relativement restreint de cas d'issue non désirée et de témoins peut être retenu après l'accouchement et des renseignements sur le déroulement de la grossesse ou sur les facteurs de risque avant la grossesse peuvent être obtenus à l'occasion d'entretiens avec la mère ou dans les dossiers médicaux. Ainsi, cette approche est plus économique et logistiquement plus simple puisqu'elle ne nécessite pas de larges échantillons et d'études prospectives de suivi. Si l'on évite de sélectionner les sujets bénéficiant de soins prénatals, la population étudiée sera peut-être plus représentative de la population cible. Par ailleurs, ce type d'étude ne dépend pas des dossiers disponibles et permet d'obtenir des renseignements de meilleure qualité et plus détaillés au moyen d'entretiens ou de mesures standardisés. Ces études ne peuvent fournir directement de données sur l'incidence des issues non désirées, mais ces dernières peuvent être obtenues d'autres sources.

5.10.2 Quantification du risque

L'objectif majeur des études cas-témoins est de déterminer l'importance des facteurs de risque; pour cela, on compare leur prévalence parmi les personnes ayant subi une issue défavorable et celles pour lesquelles l'issue a été bonne. Si la prévalence du facteur de risque est plus grande chez les cas que chez les témoins, il est probable qu'il existe une relation entre ce facteur de risque et l'issue non désirée. Dans les cas où la prévalence est du même ordre chez les cas et chez les témoins, on peut penser qu'il n'y a pas de relation. Enfin, si la prévalence du facteur de risque est moins élevée chez les cas que chez les témoins, on peut en conclure que ce facteur présumé de risque exerce en fait un effet protecteur contre l'issue non désirée.

Dans une étude des risques, qu'il s'agisse d'une étude de cohorte ou d'une étude cas-témoins, la relation entre le facteur de risque et l'issue peut être mise en tableau comme suit :

Facteur de risque	Issue		
	Non désirée	Désirée	Total
Présent	a	b	a + b
Absent	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Dans une étude de cohorte, l'incidence de l'issue non désirée dans la population est égale à $(a + c)/(a + b + c + d)$ et la prévalence du facteur de risque est : $(a + b)/(a + b + c + d)$.

Dans une étude cas-témoins où les cas et les témoins sont spécifiquement choisis en fonction de l'issue, le rapport entre bonnes et mauvaises issues $(a + c)/(b + d)$ est faussé, et n'est pas représentatif de la population cible. En conséquence, on ne peut parler que de la prévalence du facteur de risque chez les sujets pour lesquels l'issue a été défavorable ($a/(a + c)$) ou pour lesquels l'issue a été bonne ($b/(b + d)$). En fait, c'est parce que l'on a choisi des nombres déterminés de cas d'issues désirées et non désirées sans connaître le taux de ces dernières dans la population cible.

A l'aide de la méthode décrite à la section 5.7, le risque relatif peut être calculé comme suit pour une étude de cohorte :

$$\text{Risque relatif} = \frac{\text{probabilité d'une issue non désirée en présence du facteur de risque}}{\text{probabilité d'une issue non désirée en l'absence du facteur de risque}}$$

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

Lorsque l'incidence de l'issue non désirée est faible, a est négligeable comparé à b si bien que $(a + b)$ se rapproche de b; de même c est négligeable comparé à d si bien que $(c + d)$ se rapproche de d.

En conséquence, la formule ci-dessus pour l'estimation du risque relatif correspond plus ou moins à :

$$\text{Risque relatif} = \frac{ad}{bc}$$

Dans une étude cas-témoins, la colonne des issues non désirées dans le tableau ci-dessus représente les cas et la colonne des issues désirées les témoins.

La cote correspondant à la présence du facteur de risque parmi les cas est de a/c alors que la cote correspondant à la présence de ce facteur parmi les témoins est de b/d. L'odds ratio (rapport des cotes) de la présence du facteur de risque parmi les cas comparés aux témoins est :

$$\text{Odds ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Ainsi, le risque relatif correspond à peu près au rapport des cotes dans une étude cas-témoins.

L'approximation entre le risque relatif et l'odds ratio est raisonnable à la condition que l'issue non désirée soit relativement rare : une incidence inférieure à 10 % est généralement acceptable. Dans le cas d'issues non désirées plus fréquentes cependant, l'odds ratio calculé à partir d'une étude cas-témoins reviendra à surestimer le risque relatif dans la population. L'ampleur de cette surestimation peut être calculée et l'odds ratio corrigé comme on le verra à l'appendice. Il est donc important de noter que l'odds ratio établi à l'issue d'une étude cas-témoins correspond toujours à une estimation utilisable du risque relatif pour la population considérée.

Comme le risque relatif, l'odds ratio mesure la force de l'association entre la présence du facteur de risque et l'issue non désirée. Du point de vue de la communauté, l'importance d'un facteur de risque est largement fonction de sa prévalence. L'importance du facteur de risque pour la santé publique sera mesurée par le risque attribuable qui indique ce qui pourrait se passer, du point de vue de l'ensemble des issues non désirées dans la communauté, si le facteur de risque était éliminé ou si ses effets défavorables étaient prévenus (section 5.7.4).

Le risque attribuable (exprimé en %) peut être établi à partir de la formule suivante :

$$\text{Risque attribuable (\%)} = \frac{b(r - 1)}{b(r - 1) + 1} \times 100$$

où r = risque relatif et

b = proportion de la population affectée de la caractéristique.

Le risque relatif (r) peut être établi à partir de l'odds ratio. La proportion (b) de la population présentant le facteur de risque ne peut être directement calculée dans les études cas-témoins puisque le rapport cas-témoins n'est pas représentatif de la population cible. Toutefois, la prévalence du facteur de risque parmi les témoins donne une bonne estimation de la proportion de la population exposée au facteur de risque lorsque l'issue non désirée est relativement rare. Inversement, il est possible d'exécuter une enquête dans la population uniquement pour déterminer la prévalence de facteurs de risque.

5.10.3 Types et sources d'erreurs

Types d'erreurs

Il peut arriver de conclure à tort à l'existence d'une association entre un facteur de risque et une issue non désirée alors qu'en réalité, cette association n'existe pas. Il s'agit là d'une erreur de type I (ou alpha). La probabilité qu'une telle erreur se produise peut être mesurée à l'aide de tests de signification statistique. Ces tests mesurent la probabilité, alpha, qu'un résultat s'est produit fortuitement. On accepte généralement une valeur alpha de 5 % (alpha = 0,05).

Il peut aussi arriver de conclure à tort à l'absence d'association entre un facteur de risque et une issue non désirée alors qu'en fait cette association existe. Il s'agit alors

d'une erreur de type II (ou bêta) qui peut être mesurée par la probabilité (bêta) de manquer une association qui existe. Généralement, on accepte une valeur bêta de 10 % (bêta = 0,10).

Ces deux types d'erreurs sont évoqués à la section 5.4.3.

Sources d'erreurs

Comme les autres études épidémiologiques, les études cas-témoins sont sujettes à diverses erreurs (voir pages 124 et 145). Elles sont toutefois particulièrement exposées aux erreurs systématiques que sont par exemple le biais dû à la sélection, à une mauvaise classification ou le biais confondant.

Pour réduire le biais dû à la sélection, on veille à ce que les témoins soient représentatifs de la population d'où sont extraits les cas d'issue non désirée. Les cas et les témoins devraient donc être sélectionnés à partir de la même source sur une même période de temps. Toutefois, les cas sont souvent sélectionnés parmi les personnes admises dans des hôpitaux et autres centres de santé et risquent de ne pas être représentatifs de tous les cas d'issue non désirée dans la population cible. Par exemple, les mères qui accouchent dans un hôpital de ville viennent sans doute pour la plupart de zones urbaines ou appartiennent à une classe socio-économique supérieure et ont plus facilement accès à des soins prénatals que les femmes de la campagne et de niveau socio-économique inférieur qui seront moins nombreuses à accoucher dans un hôpital et auront moins facilement accès à des services de soins prénatals. Si des cas vus dans les hôpitaux étaient comparés à des témoins provenant de la population générale, il pourrait en résulter un biais dans la comparaison du recours aux services de soins prénatals. Afin d'éviter le biais dû à la sélection, il faut choisir les cas et les témoins de telle sorte que les cas affectés d'un facteur de risque présumé (manque de soins prénatals par exemple) aient autant de chances d'entrer dans l'étude que les témoins affectés de ce facteur de risque.

Il y a biais dû à une mauvaise classification lorsque la présence du facteur de risque ou la survenue de l'issue non désirée ne sont pas déterminées avec précision. Ce type de biais peut être qualifié de différentiel ou de non différentiel selon l'existence d'une relation entre l'erreur sur une variable et l'autre variable - c'est-à-dire issue non désirée lorsqu'il y a eu une erreur dans la détermination de la présence du facteur de risque et vice versa.

Lorsque le biais est non différentiel, l'erreur n'est pas liée à l'autre variable. Par exemple, l'âge de la mère peut avoir été mal calculé sur la base d'un calendrier local comportant des erreurs. Certaines mères seraient donc affectées au mauvais groupe d'âge. Cette mauvaise classification ne serait pas liée à la survenue de l'issue non désirée étudiée. En cas de mauvaise classification non différentielle, l'odds ratio observé serait une sous-estimation de l'odds ratio véritable.

Lorsque la mauvaise classification est différentielle, l'erreur est liée à l'autre variable et l'odds ratio observé peut être, soit une surestimation, soit une sous-estimation selon l'orientation de la mauvaise classification. Le biais dû à l'interview et le biais dû à la mémoire sont les formes les plus courantes de biais dû à une mauvaise classification.

Il y a biais dû à l'interview lorsque les données obtenues des cas et des témoins ne le sont pas dans des conditions analogues, qu'il s'agisse du lieu et de la structure de l'interview, de la façon dont sont posées les questions et de la conscience qu'ont enquêtés et enquêteurs des hypothèses de recherche.

En cas de biais dû à la mémoire, le souvenir des événements antérieurs est influencé par la survenue de l'issue non désirée.

Il est bien connu que les cas ont tendance à associer les issues non désirées à divers événements qui seraient donc surnotifiés. Lorsque le souvenir d'un facteur de risque est plus précis chez les cas à issue non désirée que chez les témoins, il y a association fallacieuse.

Il est possible de réduire le biais dû à une mauvaise classification en utilisant des questions et des techniques d'interview normalisées et si possible en cachant à l'enquêteur si

la mère interrogée est un cas ou un témoin. De même, les sujets de l'étude et les enquêteurs ne devraient pas être informés des hypothèses de recherche soumises à vérification. Enfin, il est souhaitable de vérifier les réponses à l'aide de données tirées d'autres sources telles que les carnets de santé.

Le biais confondant résulte d'une association indirecte ou non causale entre un facteur de risque et une issue non désirée. Il est dû aux effets d'une autre variable qui est indépendamment reliée à la fois au facteur de risque et à l'issue non désirée. La confusion est évoquée à la page 169. Il est possible de prévenir ce genre de biais dans les études cas-témoins, soit en appariant les cas et les témoins dès la conception de l'étude, soit en recourant à la stratification et à la modélisation mathématique au stade de l'analyse. Quoi qu'il en soit, cette dernière déborderait le cadre du présent ouvrage et ne sera donc pas traitée ici en détail.

5.10.4 Conduite de l'étude

Les étapes d'une étude cas-témoins sont très proches de celles d'une étude de cohorte exposées au chapitre 5. Seuls seront évoqués ici les aspects particuliers à la méthodologie des études cas-témoins.

Choix des cas et des témoins

Le choix des cas à issue non désirée et des témoins devrait obéir aux grands principes suivants :

- a) Les cas et les témoins devraient être représentatifs de la même population pendant la même période de temps.
- b) Le choix des sujets ne devrait pas être fonction de la présence ou de l'absence des facteurs de risque inclus dans les hypothèses de recherche car cela compromettrait l'analyse ultérieure de ces facteurs de risque.
- c) Les cas devraient être représentatifs de tous les cas à issue non désirée et les témoins représentatifs de tous les sujets n'ayant pas connu d'issue non désirée dans la population cible.

Les cas à issue non désirée peuvent être sélectionnés dans les hôpitaux et centres de santé ou dans la communauté.

Ils peuvent être sélectionnés dans un seul hôpital ou groupe de centres de santé. L'avantage de cette méthode est que le diagnostic est généralement plus précis et qu'il est plus facile de recenser les cas à issue non désirée dans un contexte clinique. Son inconvénient est que ces cas risquent de ne pas être représentatifs de tous les cas à issue non désirée dans la communauté. Différents facteurs, tels la zone desservie par l'hôpital, les politiques d'admission, les schémas d'orientation-recours et l'utilisation sélective des services de santé peuvent affecter la représentativité des cas choisis dans des hôpitaux et des centres de santé.

Les cas à issue non désirée peuvent aussi être sélectionnés à partir de tous les cas de ce type dans la communauté. Ils peuvent être recensés au moyen des sources disponibles, par exemple les registres de l'état-civil où sont consignés toutes les naissances et tous les décès. Toutefois, il est parfois nécessaire de conduire des enquêtes spéciales ou de prendre des arrangements particuliers pour dépister tous les cas ayant présenté l'issue non désirée étudiée dans une zone donnée. Généralement, on choisit les cas qui surviennent pendant un laps de temps donné, mais il se peut que l'on doive procéder à un échantillonnage si le nombre des cas remplissant les conditions voulues est supérieur au nombre de cas requis. Bien qu'il soit plus difficile de recenser les cas dans la communauté, l'avantage de cette méthode est d'éviter le biais dû à la sélection.

Le choix des témoins est l'aspect le plus difficile d'une étude cas-témoins. Ces derniers, pour lesquels l'issue n'a pas été défavorable, doivent être choisis à partir des mêmes sources et sur la même durée que les cas. Les témoins potentiels étant plus nombreux que les cas, il faut procéder à un sondage pour choisir un échantillon représentatif de témoins (voir page 121).

Les témoins choisis dans un contexte hospitalier sont appelés témoins "hospitaliers". Ils ont l'avantage d'être plus faciles à recenser; par ailleurs, les facteurs qui interviennent dans l'utilisation des services de santé devraient s'appliquer également aux cas et aux témoins et permettre des comparaisons internes valables. Par contre, l'inconvénient des témoins dits hospitaliers est qu'ils risquent de ne pas être représentatifs de la communauté, de sorte qu'il sera difficile de généraliser les résultats.

Les témoins choisis dans la communauté sont appelés témoins "communautaires". Ils peuvent être choisis sur la base d'un échantillon de la population d'une zone géographique (voir page 120).

Un ou plusieurs témoins peuvent être sélectionnés pour chaque cas. Un nombre élevé de témoins améliorerait la signification statistique des résultats mais demanderait aussi davantage de travail et alourdirait le coût de l'étude. C'est donc en fonction des ressources disponibles que sera fixé le rapport entre le nombre de cas et le nombre de témoins.

Une étude classique cas-témoins est conçue de façon à ce que les variables confondantes soient contrôlées par l'appariement des cas et des témoins dès le stade de la conception. Les témoins sont donc choisis en ce qu'ils diffèrent des cas pour les facteurs de risque étudiés, les facteurs de risque connus conduisant à l'issue non désirée étant contrôlés par le processus d'appariement.

Les conclusions concernant les facteurs de risque à l'étude seront donc d'autant plus valides que les cas et les témoins seront mieux appariés. Cette condition est cruciale lorsqu'il s'agit de tester l'effet d'un médicament sur l'évolution d'une maladie. Toutefois, l'appariement pour un facteur de risque particulier permet d'éliminer cette différence entre les cas et les témoins de sorte qu'il ne sera pas possible d'examiner l'importance du facteur de risque considéré au stade de l'analyse des données.

Dans une étude des risques, on considère de nombreux facteurs de risque afin de déterminer ceux qui permettent de prévoir la possibilité d'une issue non désirée. Si l'un de ces facteurs est utilisé pour l'appariement, il est perdu comme facteur de risque possible avant même d'avoir été analysé. Il n'est donc pas souhaitable de procéder à des appariements pour la plupart des études sur l'approche fondée sur la notion de risque.

Taille de l'échantillon

Ainsi qu'il est expliqué à la section 5.4, la taille de l'échantillon doit être estimée en fonction de la prévalence du facteur de risque, de l'ampleur du risque relatif qu'il s'agit de détecter et du degré de confiance que l'on souhaite accorder aux résultats.

Etapes de la détermination de la taille nécessaire d'un échantillon pour une étude cas-témoins

La méthode ci-après est une approximation simplifiée qui se prête à la plupart des études cas-témoins.

Etape 1 Estimer la prévalence, p_1 , du facteur de risque chez les témoins.

Etape 2 Préciser le niveau du risque relatif, r , qu'il s'agit de détecter.

Etape 3 Calculer la prévalence, p_2 , du facteur de risque chez les cas :

$$p_2 = \frac{p_1 r}{1 + p_1(r - 1)}$$

Etape 4 Calculer la prévalence moyenne, p , du facteur de risque chez les cas et les témoins :

$$p = \frac{1}{2}(p_1 + p_2)$$

Etape 5 Utiliser ensuite les valeurs alpha et bêta à l'aide des écarts types normaux (Z-alpha et Z-bêta comme à la page 134) afin de calculer la taille N de l'échantillon pour les cas et un nombre égal de témoins :

$$N = \frac{2p(1-p)(Z\text{-alpha} + Z\text{-bêta})^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

Si alpha est de 0,05, la valeur correspondante Z-alpha est de 1,96; avec une valeur bêta de 0,10, la valeur correspondante Z-bêta est de 1,28. Ainsi, la formule ci-dessus pour le calcul de la taille de l'échantillon peut être réduite comme suit :

$$\begin{aligned} N &= \frac{2p(1-p)(1,96 + 1,28)^2}{(p_2 - p_1)^2} \\ &= \frac{2p(1-p)(3,24)^2}{(p_2 - p_1)^2} \\ &= \frac{21p(1-p)}{(p_2 - p_1)^2} \end{aligned}$$

Cette formule simplifiée est minime, mais elle se prête à la plupart des études. Pour des raisons pratiques, la prévalence du facteur de risque parmi les témoins devrait être, soit estimée à partir des données disponibles, soit spécifiée à partir de la valeur significative la plus faible supposée.

Exemple

Etape 1 Nous estimons que la prévalence, p_1 , du facteur de risque parmi les témoins est de 0,10.

Etape 2 Nous souhaiterions déceler un risque relatif, r , de 2,0.

Etape 3 La prévalence, p_2 , du facteur de risque parmi les cas est :

$$\begin{aligned} p_2 &= \frac{p_1 r}{p_1(r-1) + 1} \\ &= \frac{0,10 \times 2}{0,10(2-1) + 1} \\ &= \frac{0,2}{0,1 + 1} \\ &= \frac{0,2}{1,1} \\ &= 0,18 \end{aligned}$$

Etape 4 La prévalence moyenne, p , du facteur de risque est :

$$\begin{aligned} p &= \frac{1}{2}(p_1 + p_2) \\ &= \frac{1}{2}(0,10 + 0,18) \\ &= \frac{0,28}{2} \\ &= 0,14 \end{aligned}$$

Etape 5 Pour une valeur alpha de 0,05 et une valeur bêta de 0,10, la taille de l'échantillon nécessaire, N , pour les cas et un nombre égal de témoins est :

$$\begin{aligned} N &= \frac{21p(1-p)}{(p_2 - p_1)^2} \\ &= \frac{21 \times 0,14 \times (1 - 0,14)}{(0,18 - 0,10)^2} \\ &= \frac{21 \times 0,14 \times 0,86}{0,08^2} \\ &= 395 \end{aligned}$$

En conséquence, il faudra environ 400 cas et 400 témoins.

5.10.5 Analyse des données

L'analyse des données doit aller du simple au complexe et du général au particulier. Chaque variable enregistrée peut être considérée comme dichotomique et les données doivent être réduites à l'une des deux réponses possibles : présence ou absence. Il est alors possible de mettre en tableau la fréquence des réponses pour chaque variable et d'estimer l'odds ratio.

Les données du tableau ci-après seront analysées pour fournir un exemple d'étude de cas-témoins conduite selon la méthodologie exposée à la section 5.10.2.

Facteur de risque 1	Issue		
	Non désirée	Désirée	Total
Présent	110	20	130
Absent	190	280	470
Total	300	300	600

Toutes ces données ayant été obtenues par la sélection de 300 cas à issue non désirée et de 300 témoins dans la population cible, le risque relatif ne peut être calculé à l'aide de la formule reproduite à la page 165 bien que la structure du tableau qui figure à cette page soit analogue à celle du tableau ci-dessus.

L'odds ratio pourra être calculé à l'aide de la formule reproduite à la section 5.10.2 :

$$\begin{aligned} \text{Odds ratio} &= \frac{110 \times 280}{20 \times 190} \\ &= 8,1 \end{aligned}$$

La proportion de témoins affectés du facteur de risque est de 20/300, soit 6,7 % ou 0,067.

Dans la mesure où l'issue non désirée est relativement peu fréquente dans la population cible, on supposera que l'odds ratio représente une approximation acceptable du risque relatif et que la proportion de témoins porteurs du facteur de risque est une approximation acceptable de la prévalence du facteur de risque dans la population cible.

Le risque attribuable (%) peut donc être calculé :

$$\begin{aligned} \text{Risque attribuable (\%)} &= \frac{b(r - 1)}{b(r - 1) + 1} \times 100 \\ &= \frac{0,067 (8,1 - 1)}{0,067 (8,1 - 1) + 1} \times 100 \\ &= 32 \end{aligned}$$

Tests de signification

Les tests de signification sont décrits en détail à la page 166. Un test simple pour l'odds ratio est le test du Chi² avec un degré de liberté, comme on le voit ci-dessous à l'aide de la notation du tableau reproduit à la section 5.10.2.

$$\text{Chi}^2 = \frac{(ad - bc - \frac{a+b+c+d}{2})^2 (a + b + c + d)}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Si l'on utilise les données du tableau ci-dessus, on obtient :

$$\begin{aligned} \text{Chi}^2 &= \frac{((110 \times 280) - (20 \times 190) - \frac{600}{2})^2 \times 600}{130 \times 470 \times 300 \times 300} \\ &= \frac{(30800 - 3800 - 300)^2 \times 600}{130 \times 470 \times 300 \times 300} = \frac{26700^2}{130 \times 470 \times 150} \\ &= 77,8, \text{ ce qui est statistiquement significatif.} \end{aligned}$$

Interdépendance

L'interdépendance est traitée à la section 5.7.2. Chaque fois que l'analyse des données suggère une association entre certains facteurs de risque et l'issue non désirée, il faut envisager la possibilité d'un biais confondant. Par exemple, si l'on constate que le jeune âge de la mère et la primiparité sont associés à un odds ratio accru pour la mortalité périnatale, il convient d'examiner la confusion entre l'âge de la mère et la parité dans la mesure où les jeunes mères ont davantage de chances d'être primipares.

Cela peut être facilement fait par la stratification des données correspondant aux primipares et aux multipares en deux tableaux séparés et le calcul des odds ratios associés au jeune âge de la mère. On examinera par exemple les odds ratios pour les analyses de la mortalité périnatale qui sont exposés dans le tableau suivant :

<u>Population</u>	<u>Facteurs de risque</u>	<u>Odds ratio</u>
Totale	Jeune âge de la mère	8,1
Totale	Primipares	6,1
Primipares seulement	Jeune âge de la mère	4,8
Multipares seulement	Jeune âge de la mère	3,5

Il est clair que l'âge de la mère est important quelle que soit la parité, mais que les risques associés à la jeunesse diminuent une fois que l'on tient compte de la parité. Les femmes jeunes et primipares paraissent être les plus exposées.

5.10.6 Liens avec les enquêtes dans la population

Les études cas-témoins sont souvent conduites dans des hôpitaux ou d'autres centres de santé qui offrent généralement les meilleures conditions pour recenser les cas d'issue non désirée et les témoins. Toutefois, ces études présentent deux inconvénients majeurs dans la

mesure où elles ne peuvent fournir de données sur les sujets qui n'utilisent pas les services de santé et où peut intervenir un biais dû à la sélection pour les sujets qui choisissent d'accoucher à domicile et n'ont jamais de contact avec les services officiels de santé.

Le seul moyen de recueillir des renseignements sur la population extérieure au secteur de la santé est de conduire des enquêtes spéciales par interview ou d'autres moyens pour estimer la prévalence des facteurs de risque dans la population cible. La prévalence des facteurs de risque pourra être utilisée pour estimer avec davantage de précision le risque attribuable.

La prévalence des facteurs de risque parmi les témoins de l'étude pourra être comparée à la population cible pour déterminer dans quelle mesure des processus de sélection peuvent affecter le recours aux services officiels de santé et donc la prise en compte dans l'étude. Cela permet non seulement de corriger éventuellement le biais dû à la sélection, mais aussi de décrire les caractéristiques des sujets qui choisissent de ne pas recourir aux services de santé pour les soins prénatals ou l'accouchement et d'estimer le risque attribuable.

La conception des enquêtes par sondage dans la population étant traitée à la section 5.3, seuls les aspects qui concernent les études cas-témoins seront examinés ici.

Les renseignements obtenus par mémorisation ont d'autant plus de chances d'être fiables que les événements considérés sont récents. En conséquence, pour les études concernant la grossesse, la population enquêtée pourrait comprendre des femmes ayant eu un enfant né vivant ou fait une fausse-couche dans les trois années précédentes, cette durée permettant déjà d'obtenir un nombre suffisant de grossesses.

Les renseignements recueillis au cours d'interviews porteraient également sur les caractéristiques socio-économiques, les antécédents en matière de reproduction, le recours aux services de santé (en particulier pendant la grossesse et l'accouchement), l'allaitement au sein et la contraception.

La taille requise pour l'échantillon pourra être estimée à l'aide de la méthode décrite à la page 134 puisque le but de l'enquête est de déterminer la prévalence de certains facteurs de risque dans la population cible. Les procédures à suivre pour sélectionner une base de sondage et obtenir un échantillon aléatoire sont décrites à la section 5.3.

L'analyse des données devrait d'abord fournir une estimation de la prévalence des facteurs de risque et d'autres caractéristiques telles que le recours aux soins prénatals dans la population cible. Il serait ainsi possible d'estimer le risque attribuable pour les facteurs de risque à l'aide de l'odds ratio obtenu de l'étude cas-témoins et du taux de prévalence obtenu de l'enquête dans la population.

Des tableaux à double entrée peuvent être construits pour recenser les caractéristiques des femmes qui ne sont pas couvertes par les services de soins prénatals. Si l'on constate par exemple que 30 % de la population cible ne bénéficient pas de soins prénatals, une ventilation de la couverture prénatale par groupes d'âge aidera à recenser les sujets qui ne recourent pas à ces services. Le tableau suivant fournit un exemple hypothétique. Il a été construit à dessein avec un biais extrême dû à la sélection des groupes d'âge.

Utilisation des services prénatals en fonction de l'âge de la mère

Age de la mère (en années)	Nombre d'enquêtées	Utilisation des services prénatals		Pourcentage non couvert par les services prénatals
		Oui	Non	
-19	100	35	65	65
20-	300	217	83	28
25-	300	196	104	35
30+	300	252	48	16
Total	1 000	700	300	30

Il apparaît clairement que les moins de 20 ans sont les plus nombreuses à ne pas bénéficier de soins prénatals.

Enfin, les données tirées de l'enquête de prévalence peuvent fournir des indications utiles sur la façon dont le choix des sujets peut avoir affecté l'étude cas-témoins. La distribution de l'âge de la mère dans la population cible et chez les témoins de l'étude cas-témoins peut par exemple être examinée dans le contexte de l'exemple hypothétique ci-dessus.

Distribution de l'âge de la mère, en fonction du recours aux
soins prénatals, pour les témoins de l'étude
et l'échantillon de population

Age de la mère (en années)	Echantillon de la population cible				Témoins de l'étude cas-témoins	
	Couverte par des soins prénatals		Non couverte par des soins prénatals		Nombre	Distribution en pourcentage
	Nombre	Distribution en pourcentage	Nombre	Distribution en pourcentage		
-19	35	5,0	65	21,7	26	7,5
20-	217	31,0	83	27,7	107	31,0
25-	196	28,0	104	34,6	89	26,0
30+	252	36,0	48	16,0	123	35,5
Total	700	100,0	300	100,0	345	100,0

La distribution de l'âge de la mère est analogue chez les utilisatrices de soins prénatals dans la population cible et parmi les témoins de l'étude. Les témoins sont donc représentatives des utilisatrices de soins prénatals. Si l'on compare la distribution de l'âge de la mère parmi les utilisatrices et les non-utilisatrices de soins prénatals, on constate une prédominance des moins de 20 ans parmi les non-utilisatrices, résultats compatibles avec la conclusion précédente.

Dans de nombreux contextes, les femmes qui ne bénéficient pas de soins prénatals sont souvent jeunes, primipares et de rang socio-économique inférieur. Ce fait doit être pris en compte dans l'analyse des résultats des études cas-témoins. L'exemple d'une prédominance de mères de rang socio-économique supérieur dans un contexte hospitalier par rapport à la population cible servira à illustrer les deux principales façons dont la sélection peut affecter les résultats d'une étude cas-témoins :

a) Les cas et les témoins peuvent être également affectés. C'est fréquemment le cas lors d'études effectuées dans des hôpitaux et d'autres services de santé, compte tenu de la différence au niveau de l'autoprise en charge sanitaire. Il s'ensuit que les mères qui se trouvent dans les hôpitaux et autres centres de santé sont d'un rang socio-économique plus élevé que la population cible. En conséquence, les odds ratios issus d'une étude conduite dans les hôpitaux et les centres de santé peuvent être appliqués aux groupes de rang socio-économique supérieur de la population cible, mais avec moins de confiance aux groupes de rang socio-économique inférieur. On peut déterminer l'étendue de cette sélection en comparant la distribution de la caractéristique pertinente (rang socio-économique dans notre exemple), chez les personnes qui bénéficient et ne bénéficient pas de soins prénatals.

b) Les cas et les témoins peuvent être inégalement affectés. C'est le cas lorsque des raisons supplémentaires expliquent les différences dans l'utilisation des services. Ainsi, de nombreuses

mères de rang socio-économique inférieur reçoivent des soins prénatals essentiellement en cas de complications graves. Ces mères représentent donc un groupe à plus haut risque que les autres mères de rang socio-économique inférieur de la population cible. En conséquence, les mères de rang socio-économique inférieur seraient surreprésentées parmi les cas à issue non désirée et sous-représentées parmi les témoins. L'odds ratio serait donc une estimation biaisée de la valeur réelle.

Estimation du risque relatif à partir de l'odds ratio
pour une issue non désirée

Comme on l'a vu à la section 5.10.2, l'odds ratio se rapproche d'autant plus du risque relatif que l'incidence de l'issue non désirée est plus faible. Lorsque cette incidence est relativement élevée, l'odds ratio est une surestimation de la valeur réelle du risque relatif. Il est cependant possible, comme le montre le tableau suivant, de corriger l'odds ratio en tenant compte :

- de l'incidence de l'issue non désirée
- de la prévalence du facteur de risque.

Par exemple, si l'incidence de l'issue non désirée est de 50 pour 1000 et la prévalence du facteur de risque de 25 %, un odds ratio de 4,0 révélerait un risque relatif de 3,7. Comme l'incidence de l'issue non désirée est faible, les valeurs de l'odds ratio et du risque relatif sont approchantes.

En revanche, si l'incidence de l'issue non désirée est de 250 pour 1000 et non plus de 50 pour 1000, la prévalence du facteur de risque et la valeur de l'odds ratio restant inchangées, l'estimation correspondante du risque relatif serait de 2,6.

En bref, même dans le cas d'issues non désirées courantes, une étude cas-témoins fournit un estimation raisonnable du risque relatif.

Estimation du risque relatif à partir de l'odds ratio, de l'incidence de l'issue non désirée et de la prévalence du facteur de risque dans la population cible

Prévalence du facteur de risque (%)	Incidence de l'issue non désirée pour 1000									
	50					100				
	5	15	25	35	45	5	15	25	35	45
Odds ratio										
2	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9
3	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,5	2,6	2,6	2,7	2,7
4	3,5	3,6	3,7	3,7	3,8	3,1	3,3	3,4	3,4	3,5
5	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7	3,7	3,9	4,1	4,2	4,3
6	5,0	5,2	5,4	5,5	5,5	4,2	4,5	4,8	5,0	5,1
7	5,6	6,0	6,2	6,3	6,5	4,6	5,1	5,5	5,7	5,9
8	6,3	6,7	7,0	7,2	7,3	5,1	5,7	6,1	6,4	6,7
9	6,9	7,5	7,8	8,1	8,2	5,4	6,2	6,8	7,2	7,5
10	7,5	8,2	8,7	8,9	9,1	5,8	6,8	7,4	7,9	8,3

Prévalence du facteur de risque (%)	Incidence de l'issue non désirée pour 1000									
	150					200				
	5	15	25	35	45	5	15	25	35	45
Odds ratio										
2	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
3	2,3	2,4	2,5	2,5	2,5	2,2	2,2	2,3	2,4	2,4
4	2,8	3,0	3,1	3,2	3,3	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0
5	3,2	3,5	3,7	3,8	4,0	2,9	3,1	3,3	3,5	3,7
6	3,6	3,9	4,2	4,5	4,7	3,2	3,5	3,8	4,0	4,3
7	3,9	4,4	4,8	5,1	5,4	3,4	3,8	4,2	4,6	4,9
8	4,2	4,8	5,3	5,7	6,1	3,6	4,1	4,6	5,1	5,5
9	4,4	5,2	5,8	6,3	6,7	3,7	4,4	5,0	5,6	6,0
10	4,6	5,5	6,3	7,0	7,4	3,9	4,6	5,4	6,1	6,6

Prévalence du facteur de risque (%)	Incidence de l'issue non désirée pour 1000									
	250					300				
	5	15	25	35	45	5	15	25	35	45
Odds ratio										
2	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6
3	2,0	2,1	2,2	2,2	2,3	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1
4	2,3	2,5	2,6	2,7	2,8	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6
5	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	2,4	2,5	2,7	2,9	3,1
6	2,8	3,1	3,4	3,6	3,9	2,5	2,7	3,0	3,3	3,5
7	3,0	3,3	3,7	4,1	4,4	2,6	2,9	3,3	3,6	3,9
8	3,1	3,5	4,0	4,5	4,9	2,7	3,1	3,5	3,9	4,4
9	3,2	3,7	4,3	4,9	5,4	2,8	3,2	3,7	4,2	4,8
10	3,3	3,9	4,6	5,3	5,9	2,9	3,3	3,9	4,5	5,2

Exercices 5.10

5.10.1 Il a été décidé d'exécuter une enquête à Mineralia dans la région montagneuse car les facteurs de risque pour la mortalité périnatale à Mineralia, pourraient être différents des facteurs de risque dans le reste de Fictitia.

Justifiez le choix d'une enquête du type étude cas-témoins.

5.10.2 Décrivez comment vous choisiriez les cas et les témoins pour cette étude.

5.10.3 Il a été décidé de mener une étude cas-témoins dans l'hôpital et les services de santé de Mineralia car il apparaît que la quasi-totalité des morts périnatales dans la communauté sont notifiées dans ces établissements. La prochaine naissance dans le même établissement a été choisie comme témoin.

Sur 300 cas de décès périnataux, 115 ont été enregistrés pour des mères de 19 ans ou moins contre 60 pour les 300 témoins.

Construisez un tableau à double entrée pour présenter les résultats de cette étude cas-témoins. Estimez le risque relatif et le risque attribuable de mortalité périnatale à Mineralia pour un âge de 19 ans ou moins.

5.10.4 Il a été décidé ultérieurement de choisir des témoins dans la communauté. Sur les 300 témoins choisis, 75 étaient âgées de 19 ans ou moins. Estimez le risque relatif et le risque attribuable de mortalité périnatale à Mineralia pour un âge maternel de 19 ans ou moins. Comment et pourquoi les résultats diffèrent-ils de ceux de l'exercice 5.10.3 ?

= = =