

CHAPITRE V

LES ETUDES CAS-TEMOINS

P Duhaut, J Schmidt

On a vu dans le précédent chapitre que l'étude transversale permettait, à peu de frais, de dénombrer les événements cliniques qui présentent un intérêt pour le médecin. En d'autres termes, elle permet d'apprécier l'ampleur d'un phénomène, par son caractère commun mais aussi par ses répercussions.

Il est caricatural, mais réaliste, de diviser les pathologies en deux catégories, rares et moins rares (ou fréquentes). Le monde universitaire peut confirmer l'importance de ces événements rares: il a été estimé que 90% des programmes pédagogiques concernent 10% de la pathologie. Si 40 % d'entre nous mourront d'une maladie cardio-vasculaire, et 20 à 25 % d'un cancer (dont seuls quelques-uns sont des maladies fréquentes), le pronostic des 40 % restants sera plus ou moins lié à une des très nombreuses maladies rares !

Parce qu'ils sont rares, ces événements sont souvent décrits et analysés par des études peu sophistiquées, les rapports de cas isolés ou les séries de cas. La faiblesse principale de ces études est l'absence de groupe témoin, et donc l'impossibilité d'effectuer une quelconque comparaison.

Telle n'est pas la situation avec l'étude cas-témoins. C'est une étude plus sophistiquée dans sa conception, dont les avantages, les inconvénients et les contraintes sont décrits dans les pages qui suivent. Elle a manifestement des atouts puisqu'elle bénéficie d'une "cote d'amour" chez les épidémiologistes: 30 à 40% des publications en épidémiologie sont des études cas-témoins.

L'étude cas-témoins est une étude le plus souvent rétrospective. Comme l'étude de cohorte, il s'agit d'une étude d'observation, analytique, non expérimentale.

Plan du chapitre

I- STRUCTURE DE L'ETUDE

II - ELABORATION DE L'ETUDE

A - Définition et sélection des cas

1 - Définition de la maladie

2 - Sélection des cas

B - Définition et sélection des témoins

1 - Origine des témoins

2 - Nombre de groupes témoins

3 - Nombre de témoins par cas

C - Méthodes d'échantillonnage

III - ANALYSE DES DONNEES

IV - INTERPRETATION DES DONNEES

V - AVANTAGES ET FAIBLESSES DES ETUDES CAS-TEMOINS

A - Avantages

B - Faiblesses

Les études cas-contrôle, comme les études en cohorte se rangent dans la catégorie des études d'observation par opposition aux études expérimentales représentées par les essais randomisés. Etudes d'observation, car l'on examine, sans intervenir sur le patient, les relations possibles entre un ou plusieurs facteurs de risque et la survenue d'un ou de plusieurs états pathologiques.

Contrairement aux études en cohorte, où l'on sélectionne les sujets sur le critère de l'exposition ou facteur de risque pour analyser leur devenir et les conséquences pathologiques du facteur de risque présent dans le futur, les études cas-contrôle (dites encore cas-témoins) sont basées sur la démarche inverse : les sujets sont sélectionnés **dans le présent ou le passé** en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie (ils seront donc cas, sujets atteints par la maladie, ou contrôle, sujets sains) et l'on cherche à déterminer le facteur de risque potentiel qui, **dans le présent ou le passé des sujets**, diffère entre les cas et les contrôles et pourrait donc être impliqué dans la genèse de la maladie étudiée.

Cette approche a été développée en partie pour répondre aux besoins d'étude des maladies chroniques ayant une longue période de latence. Les avantages en sont évidents:

1- Une étude cas-contrôle peut être menée à terme rapidement :

La maladie est déjà déclarée et l'enquête étiologique est habituellement rétrospective. La durée de l'étude est donc indépendante de la durée d'incubation ou de la période de latence.

2- La stratégie cas-contrôle est particulièrement intéressante pour les maladies rares :

L'étude prospective en cohorte d'une maladie rare nécessiterait un très grand nombre de sujets soumis à l'exposition présumée et suivis au cours d'un temps indéterminé avant de voir apparaître un petit nombre de sujets atteints. Le risque, particulièrement important si l'étiologie présumée n'en est pas une ou si le facteur de risque incriminé ne joue qu'un faible rôle dans la pathogénie de la maladie, est de réaliser une étude longue, coûteuse et difficile pour un résultat négatif ou non-informatif.

Exemple : l'incidence de la maladie de Horton en France est de l'ordre de 10/100 000 habitants/an ¹. Le temps de latence de la maladie est inconnu, mais elle apparaît uniquement chez des sujets de plus de 50 ans, ce qui laisse supposer la nécessité d'un vieillissement physiologique ou pathologique avant que la maladie puisse se déclarer. Il faudrait donc dans une étude de cohorte, suivre plus d'un million de personnes pour espérer rassembler, compte tenu de l'attrition obligatoire de la cohorte, une centaine de cas au terme sans doute de nombreuses années. La stratégie de la cohorte n'est pas adaptée.

Par contre, l'étude cas-contrôle permettra de rassembler un nombre suffisant de sujets malades pour comparer de manière statistiquement satisfaisante la distribution des facteurs de risque entre malades et sujets sains.

3- On peut analyser dans une étude cas-contrôle un **nombre important de facteurs de risque présumés** que l'on collecte dans les antécédents des sujets, alors que l'on assemble les populations dans une étude en cohorte sur la base de l'exposition des sujets à **un facteur de risque précis** dont on veut comprendre le rôle. En permettant d'explorer un grand nombre d'hypothèses, l'étude cas-contrôle est particulièrement utile lorsque les connaissances sur une maladie donnée sont réduites et qu'il n'existe pas de direction préférentielle d'investigation.

4- Une étude cas-contrôle est par conséquent beaucoup moins coûteuse, tant en argent qu'en temps ou en personnel.

I- STRUCTURE DE L'ETUDE :

Elle est représentée dans la figure 1. Une étude cas-témoins dans sa structure, remonte toujours le temps du présent vers le passé (contrairement à l'étude de cohorte, qui suit le temps dans sa direction 'normale' du présent vers le futur, ou du passé vers le présent).

Trois étapes sont particulièrement importantes dans sa construction :

- 1- La sélection d'un échantillon d'une population de sujets malades.
- 2- La sélection d'un échantillon d'une population de sujets sains (témoins ou contrôle).
- 3- La mesure des facteurs de risque suspectés.

II- ELABORATION DE L'ETUDE :

Clarification du vocabulaire : études rétrospectives et prospectives :

L'expression "étude rétrospective" est synonyme pour beaucoup d'auteurs d'étude cas-contrôle, et l'expression "étude prospective" d'étude en cohorte.

La réalité est cependant plus nuancée. **Une étude en cohorte peut être rétrospective** si l'exposition des sujets a été déterminée de manière précise dans le passé, et si les états pathologiques ont été dûment enregistrés. On peut ainsi réaliser une étude rétrospective en cohorte sur une population suivie dans le cadre de la médecine du travail, où tous les employés d'une usine A, soumis à une exposition toxique X accidentelle survenue l'année Y, seront comparés aux employés d'une usine similaire B où l'accident n'aura pas eu lieu. Les pathologies survenues entre l'année Y et le moment de l'étude auront été notées dans les registres du service de Médecine de travail lors des consultations obligatoires biennuelles ou annuelles. Simplement, le temps de l'étude *s'écoule dans le sens physiologique du passé vers le présent.*

De même, le terme prospectif peut s'appliquer aux études cas-contrôle lorsque l'étude ne porte pas sur les cas prévalant ou diagnostiqués dans le passé, mais sur les cas incidents qui seront recrutés durant une période de temps définie à partir du début de l'étude, et associés à des contrôles recrutés durant la même période. A partir du diagnostic des nouveaux cas, la recherche portera sur les facteurs de risque du passé, *et l'étude remonte ainsi le temps du présent vers le passé.*

A- Définition et sélection des cas :

Il s'agit d'un problème majeur dont la non-résolution peut être à l'origine d'un certain nombre de biais, tout particulièrement dans les études cas-contrôle de maladies rares impliquant une coopération multicentrique. Définition de la maladie et sélection des patients sont les deux volets de la question.

1- Définition de la maladie :

Etablir des critères objectifs pour aboutir à un diagnostic reproductible de la maladie peut être souvent assez difficile. Considérons, par exemple, le cas de la polyarthrite rhumatoïde : cette maladie relativement fréquente se présente avec de très nombreux signes cliniques et des tests de laboratoire dont la sensibilité et la spécificité sont variables en fonction du laboratoire, de l'âge du patient, de la population au sein de laquelle sont faits les tests, de l'association avec des signes cliniques plus ou moins spécifiques... De plus, la variation entre les différents observateurs dans l'interprétation des signes cliniques et des résultats de laboratoire peut être importante. Très souvent, en fait, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments et le sentiment du clinicien formé à partir de l'évolution du patient dans le temps, de l'aspect de l'inflammation articulaire, de sa localisation, de la réponse à la thérapeutique... Le cadre nosologique admet des formes frontières avec d'autres maladies systémiques, et le diagnostic différentiel peut être difficile à établir. La variabilité des critères et la subjectivité du clinicien obligatoirement mise en jeu dans le diagnostic, peuvent rendre l'homogénéité du diagnostic très aléatoire dans une étude multicentrique.

Il faut donc établir une liste de critères diagnostiques, tant symptômes que signes physiques et tests de laboratoire, et essayer de définir pour chacun d'entre eux leur **spécificité** et **sensitivité**. Il faut ensuite définir quelle combinaison de critères sera exigée pour admettre le diagnostic (Travail de l'ARA pour la polyarthrite rhumatoïde, de la DSM IV en Psychiatrie, etc). L'établissement de critères diagnostiques est ardu, y compris pour des pathologies que l'on croit bien connaître : ainsi, il n'existe pas en 2009 de critères diagnostiques validés de pneumopathie bactérienne (hormis les critères de gravité justifiant les soins intensifs), les critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren, du diabète de type 2 ou du syndrome dysmétabolique évoluent de façon constante et se heurtent à des différences de conception entre les différents continents, et l'on établira plus souvent –et plus modestement– des critères de classification que des critères diagnostiques. Une maladie relativement bien définie sur le plan anatomo-pathologique, mais très polymorphe sur le plan clinique comme la sarcoïdose, n'a pas à l'heure actuelle de critères diagnostiques ou de classification reconnus ou seulement ébauchés.

La dernière étape consistera à tester la **reproductibilité** et la **validité** des critères sur un échantillon d'investigateurs participant à l'étude :

- Quelle est la **variabilité inter-observateur**? Deux observateurs confrontés au même cas répondront-ils de la même façon?
- Quelle est la **variabilité intra-observateur**? le même observateur confronté au même cas à distance dans le temps répondra-t-il de la même façon?
- **La validité -ou exactitude-** des critères peut être plus difficile à mesurer. Les critères définissent-ils ou mesurent-ils avec exactitude ce qu'ils sont censés définir ou mesurer? La réponse nécessite l'existence d'un **critère étalon**, ou **gold standard**, qui permet un diagnostic fiable auquel on puisse se référer. De tels étalons n'existent pas toujours, et il faut alors se référer à l'avis des experts, à l'expérience de ceux qui utilisent les critères diagnostiques dans leur pratique quotidienne...ce qui implique l'apparition d'une certaine subjectivité dès la première étape de l'élaboration de l'étude.

2- Sélection des cas :

a- Critères d'inclusion ou d'éligibilité des sujets :

Les sujets inclus doivent bien sûr correspondre aux critères diagnostiques précédemment fixés, mais doivent aussi être représentatifs de l'ensemble de la population des patients à

laquelle on souhaite que les résultats de l'étude s'appliquent. Ils peuvent ne pas correspondre à *toute* la population atteinte par la maladie, car les patients doivent avoir une **probabilité raisonnable** d'être atteints par la maladie **à cause** du facteur de risque étudié, sous peine de voir l'association réelle entre facteur de risque et maladie diluée par des facteurs extérieurs:

Exemple :

Une phlébite avec ou sans embolie pulmonaire peut survenir en ville chez des sujets ambulatoires, mais on sait qu'une proportion importante survient en milieu hospitalier. L'étude de l'association thrombo-embolisme et prise de contraceptifs oraux devrait exclure – ou au moins analyser séparément- les cas de thrombo-embolisme survenus en milieu hospitalier. Les patients hospitalisés ont plus de chance d'être alités, d'avoir subi une chirurgie thrombogène (orthopédique notamment), d'être atteints de cancer, ou tout simplement d'avoir accouché... autant de facteurs de risque importants de thrombose veineuse. Par contre, ces mêmes patients, du fait de leur âge, ou de l'accouchement récent ! ont beaucoup plus de chance de ne pas être sous contraception orale que les patientes ambulatoires... une étude effectuée sur un échantillon de patients représentatifs de toute la population atteinte de thrombose veineuse pourrait donc ne pas mettre en évidence le rôle pourtant réel de la contraception orale, par effet de dilution du groupe à risque de pilule dans un groupe *subissant d'autres facteurs de risque plus importants, et ne prenant pas, ou plus, la pilule.*

Il faut choisir enfin entre cas **prévalents** -déjà traités le plus souvent- et cas **incidents**, pour lesquels la mesure de l'exposition peut se faire sans risque de modification de celle-ci par le traitement éventuel ou l'évolution de la maladie, et sans risque de confusion entre l'exposition suspectée et l'une des conséquences du processus pathologique.

Exemples :

- problèmes conjugaux comme cause ou conséquence d'une pathologie dépressive où l'interrogatoire peut être difficile et peu fiable.
- Virus de l'hépatite B : agent étiologique des carcinomes hépatiques très fréquents en Asie du Sud-Est, ou simple contaminant d'un foie préalablement pathologique ? La question était restée très longtemps débattue avant d'être tranchée par les études prospectives.

b- Origine des cas étudiés :

L'étude peut être limitée aux **cas hospitalisés**. Elle sera alors relativement facile à réaliser et peu coûteuse. Elle peut aussi s'étendre à **l'ensemble de la population** habitant une zone prédéterminée. Elle aura alors l'avantage d'embrasser un spectre beaucoup plus large de la maladie et d'éviter les **biais de sélection** inhérent à toute population hospitalisée. Elle sera par contre souvent beaucoup plus difficile et plus coûteuse à réaliser.

Le principal problème est celui de la **généralisation** des résultats :

Est-il raisonnable, pour la maladie en question, d'étendre les résultats de l'étude à l'ensemble de la population des malades si seuls les patients hospitalisés ont été étudiés?

Est-il utile de réaliser une étude sur patients hospitalisés seulement si le but final consiste par exemple en la reconnaissance et l'éviction d'un facteur de risque dans la population générale?

Est-il utile de réaliser une étude sur l'ensemble de la population si seuls les cas hospitalisés, potentiellement plus graves, posent un problème thérapeutique ou présentent un pronostic sévère?

Le problème n'est pas que théorique : on a généralisé le traitement des patients atteints d'hépatite virale C sur la base des complications observées en milieu hospitalier, et notamment des cirrhoses avec insuffisance hépatique ou hypertension portale et des hépatocarcinomes secondaires. Cependant, une des rares études basée sur la population –en double cohorte- des patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle suivis sur une période moyenne de 18 ans montre que leur mortalité globale est similaire à celle des patients sans hépatite, et que le surcroît de mortalité hépatique est avant tout en relation avec l'abus d'alcool qui agit comme modificateur d'effet agoniste, et *ceci bien que tous les patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle aient une histologie de cirrhose à la biopsie hépatique*². Faut-il dès lors imposer un traitement lourd et difficile à supporter, ou agir sur le facteur alcool ? La question mérite au moins d'être posée.

B- Sélection et définition des contrôles :

Ils doivent être issus de la **population d'où proviennent les cas** afin d'assurer une comparabilité maximale entre les cas et les témoins. Toute exclusion ou toute restriction appliquée aux cas s'applique par conséquent également aux témoins. La population dont les cas sont issus peut être différente de l'ensemble de la population non malade, et les sujets contrôles ne sont donc pas obligatoirement représentatifs de la population de sujets sains.

Le choix de la population témoin est crucial dans une étude cas-contrôle, car les résultats de l'étude reposent précisément sur la comparaison entre cas et témoins : du choix des témoins dépendront donc les conclusions et les possibles biais dont elles seront entachées.

En pratique courante, les médecins savent diagnostiquer un cas –avec les réserves émises plus haut sur la validité des critères diagnostiques- mais prêtent souvent peu d'attention aux témoins : de ce fait, ils peuvent être plus importants que les cas pour expliquer les discordances entre études cas-témoins.

Exemple : le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause a commencé à être prescrit dans les années 60, et ne comprenait que des oestrogènes non contrebalancés pas des progestatifs. En 1975 paraissait la première étude cas-témoins dans le *New England Journal of Medicine*, rapportant un excès de cancer du corps utérin chez les patientes traitées. Les patientes avec cancer de l'endomètre, et des personnes sans, étaient interrogées sur leur utilisation passée ou présente de THS. L'odds ratio en résultant s'élevait à 4,5 pour l'apparition d'un cancer sous THS, de façon significative³.

La critique à cette étude vint du mode de diagnostic du cancer de l'endomètre post-ménopausique : il fallait, pour que le diagnostic puisse être fait, que la patiente présente une métrorragie motivant le curetage biopsique. Or, les estrogènes favorisent les métrorragies... donc les patientes métrorragiques avaient plus de chance d'avoir pris des estrogènes (biais de détection) que des patientes non métrorragiques (par conséquent non biopsiées), et l'odds ratio pouvait découler du fait que la sélection des cas avait été faite non pas seulement sur la présence de la maladie, mais aussi sur la présence du facteur de risque (induisant la métrorragie, et par là le diagnostic).

Une deuxième étude, pour pallier le biais potentiel de la première, n'inclut donc que des patientes venues consulter pour métrorragies, chez lesquelles un curetage était effectué. Le biais de détection par la métrorragie disparaissait. Les patientes avec cancer diagnostiqué sur curetage constituaient le groupe des cas, les patientes sans cancer, le groupe des témoins. L'odds ratio, cette fois-ci, était égal à 1, innocentait donc le THS... et prouvait que les résultats de la première étude découlaient du biais de détection⁴.

La preuve ne tint pas longtemps : si les estrogènes induisaient les métrorragies, alors les témoins de la deuxième étude *étaient aussi plus à risque d'avoir pris des estrogènes...* et

par conséquent, *avaient aussi été sélectionnés non pas seulement sur la base de l'absence de cancer de l'endomètre, mais aussi sur la base de la présence de l'exposition au THS...* il n'était donc plus possible de mettre en évidence une différence avec les cas, puisque cas et témoins avaient été sélectionnés, en fait, sur la base de leur exposition au THS !

Plus de 20 études cas-témoins correctement construites se sont succédées sur le sujet 'Cancer de l'endomètre et THS', chacune essayant de pallier les biais potentiels de la précédente. Les odds ratio ont varié de 0,5 (protecteur) à... près de 20, démontrant ainsi qu'ils dépendaient avant tout du choix des témoins.

Finalement, une étude associant plusieurs groupes témoins différents ⁵, et les études de cohortes construites pour trancher définitivement la question, ont retrouvé des odds ratio, et un risque relatif, compris entre 2 et 3 et similaire à celui de... la première étude.

II.2.3.a- Origine des témoins :

Différentes sources sont possibles.

Les contrôles recrutés parmi **les patients hospitalisés** pour une raison différente de la maladie étudiée sont très fréquemment utilisés et présentent de nombreux avantages. Ils sont disponibles, faciles à contacter et les données seront donc peu coûteuses à collecter. Ils sont soumis aux **mêmes biais de recrutement** que les cas hospitalisés dans le même département, et ceci diminue les **biais différentiels de sélection**. Ils sont souvent, en tant que malades, plus enclins à collaborer que des sujets sains tirés au sort dans la population générale. Ils peuvent être plus conscients de leurs antécédents médicaux que des sujets interviewés à froid dans la population générale, ce qui diminuera les **biais de souvenir** (recall bias). Enfin, ils peuvent être examinés et interrogés par le même médecin que celui qui examinera et interrogera les cas, et ceci diminuera les **biais d'information** pouvant provenir d'un interrogatoire ou d'un examen effectué par deux observateurs différents.

Les contrôles recrutés en milieu hospitalier présentent cependant des **inconvenients certains**. Ils ne sont tout d'abord **pas ou peu représentatifs** de la population saine, et l'on sait que les habitudes toxiques, tabac ou alcool par exemple, sont très différentes chez des sujets hospitalisés par rapport à celles observées dans la population générale.

Bien qu'hospitalisés dans le même hôpital ou le même service que les cas, les témoins peuvent induire un **biais de sélection** si l'hôpital est un centre de référence pour le traitement ou le diagnostic de la maladie étudiée, mais non pas des maladies pour lesquelles seront hospitalisés les témoins. Les cas peuvent alors provenir d'une population beaucoup plus large que les témoins, et les deux groupes ne seront plus comparables.

Enfin les témoins peuvent être hospitalisés pour une affection présentant des **facteurs de risque communs** avec la maladie étudiée : l'association tabac-cancer du poumon ne pourrait être mise en évidence dans un service de pneumologie utilisant des bronchiteux chroniques comme témoins.

Choisir les témoins dans la **population générale** dont proviennent les cas assure le niveau maximum de **comparabilité** entre cas et contrôles. Les témoins peuvent être tirés au sort sur les listes électorales, être contactés par composition de numéros de téléphone obtenus à l'aide de tables de nombres au hasard, ou choisis au hasard sur les registres communaux... Il peut cependant être difficile de contacter des personnes engagées dans la vie active, les personnes contactables peuvent ne pas être représentatives de la population générale (personnes âgées retraitées, personnes en arrêt-maladie à domicile...). Des sujets sains peuvent ne pas avoir

prêté attention à tel facteur de risque dans leurs antécédents, alors que les patients ont pu y réfléchir longuement et **cette disparité de souvenir** introduira un biais dans l'évaluation de l'exposition dans les deux groupes. Enfin des sujets sains peuvent n'être que très peu motivés pour participer à l'étude et ceci peut introduire un **biais d'information** conséquent.

Des témoins choisis parmi **la famille, les amis ou les voisins** apportent un certain nombre de solutions aux problèmes évoqués. Ils partagent les caractéristiques de la population saine générale, mais peuvent être plus motivés pour participer à l'étude. Ils permettent d'éviter les biais de sélection relatifs au niveau socio-économique, à l'environnement ou aux caractéristiques ethniques. Mais les membres d'une même famille, les amis proches sont plus enclins à partager la même exposition à un facteur de risque donné (tabac par exemple) que les sujets malades et **l'ampleur d'une association** entre le facteur de risque et la maladie peut donc être **sous-estimée**.

II.2.3.b- Nombre de groupes contrôles et nombre de contrôles par cas :

L'utilisation de groupes contrôles multiples peut permettre de palier les biais provenant du choix d'un groupe contrôle donné. Si l'association entre facteur de risque et maladie est retrouvée que la comparaison soit faite avec un groupe de témoins hospitalisés, un groupe de témoins tirés au sort dans la population générale ou un groupe de témoins constitués de voisins directs, et si l'ampleur de l'association ne diffère pas significativement d'une comparaison à l'autre, il sera probable que l'association corresponde à une réalité et non pas à un artefact lié à la structure de l'étude. Si au contraire l'association diffère considérablement selon le groupe de comparaison utilisé, il sera probable que la structure de l'étude soit questionnable et qu'il existe d'importants biais de sélection ou d'information au niveau d'un ou de plusieurs groupes contrôles expliquant les discordances.

Indépendamment du nombre de groupes contrôles, se pose la question du nombre de contrôles par cas.

Lorsque le coût d'obtention de l'information est comparable dans les deux groupes et que le nombre de cas et de contrôles est suffisamment important, le meilleur rapport est de 1/1. L'analyse statistique des données sera en effet plus facile, de même que les calculs de taille d'échantillon.

Lorsque par contre le nombre de cas que l'on peut inclure dans l'étude est faible, soit parce que le coût de la collection de l'information est élevé, soit parce que la maladie est rare, augmenter le nombre de contrôles par cas augmentera la puissance de l'étude et par conséquent les chances de mettre en évidence une association si elle existe.

L'accroissement en puissance est cependant faible lorsque l'on dépasse 4 contrôles pour un témoin , et il est en général inutile d'aller au-delà de ce rapport.
--

II.2.4- Méthodes de sélection des cas et des contrôles. Méthodes d'échantillonnage :

Cas et contrôles proviennent d'une population de sujets malades et de sujets sains. Les sujets inclus dans l'étude doivent être représentatifs des populations dont ils proviennent. Ils doivent en constituer un **échantillon non biaisé**, c'est-à-dire que leur sélection, conditionnée par leur statut vis-vis de la maladie étudiée, ne doit pas être influencée par leur exposition au facteur de risque suspecté ou par tout autre facteur pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie de

la maladie, sous peine d'induction d'un **biais de sélection** pouvant influencer les résultats (Cf. l'étude sur cancer du poumon et tabagisme conduite dans un service hospitalier pour les cas et les témoins).

II.2.4.a- Echantillonnage au hasard (random sampling) :

Cette procédure représente la situation où tous les sujets, cas ou contrôle, ont une probabilité égale d'être sélectionnés dans leur population d'origine par tirage au sort ou par l'utilisation de tables de nombres au hasard.

II.2.4.b- Echantillonnage systématique :

Cette procédure représente la situation où les sujets sont tous inclus systématiquement dans l'étude pendant une certaine période, et sont par conséquent représentatifs de tous les cas survenus pendant la période considérée.

II.2.4.c- Echantillonnage par stratification :

Les sujets sont sélectionnés au hasard au sein de groupes préalablement définis : population urbaine, population rurale, hommes, femmes... de telle sorte à assurer un recrutement suffisant dans les différents groupes d'intérêt permettant de pouvoir établir des conclusions valides au sein de chacun d'eux.

II.2.4.c- Echantillonnage avec appariement (matching) :

Chaque cas est apparié à un ou plusieurs contrôles **sur la base d'une variable que l'on veut éliminer de la comparaison**. Par exemple, on appariera par sexe ou par âge lorsque l'on étudie une maladie plus fréquente dans un sexe ou dans un groupe d'âge, de telle sorte à ce que le cas et le contrôle soient comparables en regard de la variable âge ou sexe déterminante pour la survenue ou l'évolution de la maladie.

Le but intuitif de l'appariement est de contrôler un éventuel élément confondant (par exemple le sexe ou l'âge, comme facteurs de risque naturels d'un certain nombre de maladies). Ce but est pleinement réalisé dans les études en cohorte (qui incluent les patients sur la base des facteurs de risque, et en appariant sur un facteur de risque, l'éliminent de la comparaison), *mais ne l'est pas dans les études cas-témoins, dans lesquelles les cas comme les témoins ne doivent pas, sous peine de biais, être sélectionnés sur la base d'un facteur de risque, fût-il le facteur d'appariement, mais uniquement sur la base de l'absence, ou de la présence, de la maladie.*

L'appariement dans une étude cas-témoins permet d'augmenter la puissance de l'étude en fournissant autant de témoins que de cas pour la caractéristique d'appariement (le sexe par exemple). Il ne permet pas le contrôle du facteur confondant correspondant, et peut induire un biais d'appariement⁶.

Exemple : La maladie de Horton est une vascularite touchant les personnes âgées de plus de 50 ans, femmes dans 70 % des cas. La lésion anatomo-pathologique laisse supposer que l'athérosclérose peut faire le lit de la maladie. Une étude cas-témoins étudiant les facteurs de risque cardiovasculaire a été construite, avec appariement par âge et par sexe des témoins aux cas : cet appariement permettait de ne pas comparer un groupe de 70 % de femmes et 30 % d'hommes âgés en moyenne de 75 ans, à un groupe tiré au sort dans la

population générale, qui aurait été constitué de 50% de femmes et 50 % d'hommes, d'un âge moyen de 50 ans. Or, les facteurs de risque cardiovasculaire, et tout particulièrement le tabagisme, sont âge et sexe dépendants. L'analyse de la série totale ne permettait de dégager qu'une tendance à la maladie chez les fumeurs. L'analyse séparée des hommes et des femmes mettait en évidence le tabagisme comme le facteur de risque le plus important chez les femmes de cette génération, alors que le risque disparaissait dilué dans l'omni-tabagisme (70%) des hommes de cette génération sur le groupe complet de patients et de témoins⁷. *Dans une étude cas-témoins, l'appariement, en rapprochant trop les témoins des cas sur leur facteur d'exposition lié au facteur d'appariement (le tabac dans cette tranche d'âge est très lié au sexe, facteur d'appariement), peut induire un biais d'appariement amenant une diminution artificielle de l'odds ratio et son rapprochement de 1.*

II - ANALYSE DES DONNEES

Le calcul d'un risque est facile dans une étude de cohorte, puisque la cohorte a été formée sur la base de l'exposition au facteur de risque et que l'on examine ensuite la proportion de sujets présentant la maladie parmi le groupe des personnes exposées et non exposées.

Si cette proportion est égale à X% parmi les sujets exposés, et Y% parmi les sujets non exposés, le rapport X / Y donne le risque relatif des personnes exposées par rapport aux personnes non exposées (fig. 3).

Dans une étude cas-témoins, formée sur la base de la connaissance du statut des sujets vis-à-vis de la maladie et non pas de l'exposition, il n'est pas possible de déterminer quelle proportion de sujets exposés développera la maladie car, même si tous les cas dans une population donnée étaient enregistrés, la proportion de gens exposés dans la population de référence n'est pas connue. On détermine donc la proportion de sujets présentant l'exposition au facteur de risque parmi le groupe de sujets atteints d'une part, et parmi le groupe de sujets sains d'autre part (fig. 4). Il s'agit de la démarche inverse de celle suivie dans une étude de cohorte.

L'estimation du risque relatif peut cependant se faire sous certaines hypothèses, grâce au calcul du rapport de cotes (odds ratio) (tableau 1).

Cote (odd) d'exposition parmi les cas:

$$\frac{\text{Proportion de cas exposés}}{\text{Proportion de cas non exposés}} = \frac{a / (a+c)}{c / (a+c)} = \frac{a}{c}$$

Cote (odd) d'exposition parmi les témoins:

$$\frac{\text{Proportion de témoins exposés}}{\text{Proportion de témoins non exposés}} = \frac{b / (b+d)}{d / (b+d)} = \frac{b}{d}$$

$$\text{Rapport de cotes} = \frac{\text{Cote d'exposition parmi les cas}}{\text{Cote d'exposition parmi les témoins}} = \frac{a / c}{b / d} = \frac{ad}{bc}$$

Le rapport de cotes exprime le risque relatif lorsque la maladie est rare, et se calcule très simplement par le rapport des produits en croix de la table 2 x 2 (tableau 1).

La transformation logarithmique du rapport de cotes donne les coefficients des différents paramètres des variables dans une équation de régression logistique. Une équation de régression logistique peut donc intégrer de multiples variables représentant de multiples facteurs de risque étudiés dans une étude cas-témoins, et déterminer quels sont leur rôle et leur importance respectifs dans le risque de développer la maladie.

III - INTERPRETATION DES DONNEES

Nous avons vu qu'une attention toute particulière devait être portée aux biais potentiels lors de l'élaboration d'une étude cas-témoins. Ce type d'étude est en effet, de par sa structure même, plus sujet à l'existence de multiples biais qu'une étude de cohorte et, a fortiori, une étude randomisée.

Les biais de sélection surviennent lorsque l'inclusion des cas ou des témoins dépend de quelque façon de l'exposition que l'on se propose d'étudier. La sélection des patients ne se fait plus alors uniquement sur la maladie, mais est influencée également par l'exposition au facteur de risque qui dès lors ne peut plus être étudié sans erreur. Une étude de l'association entre bronchite chronique et tabac où tous les patients seraient recrutés à la consultation anti-tabac mettrait en évidence une association plus forte que l'association réelle (puisque tous les patients sont tabagiques) et échouerait sans doute dans la mise en évidence d'autres facteurs de risque (climatiques, antécédents d'asthme chronique, certaines maladies professionnelles, ...).

Les biais de détection sont les biais relatifs aux anomalies de diagnostic de la maladie, et peuvent être de nature multiple : la maladie peut ne pas être détectée parce qu'elle évolue longtemps à un stade infra-clinique, parce que les tests diagnostiques dont nous disposons ne sont pas assez sensibles, parce que les critères diagnostiques choisis pour l'étude sont douteux. Au contraire, elle peut être trop facilement détectée à un stade asymptomatique alors qu'elle n'aurait peut-être jamais fait parler d'elle, et le groupe de patients s'enrichira alors de patients à facteurs de risque et facteurs pronostiques potentiellement différents de ceux des patients symptomatiques (exemple : Leucémie lymphoïde chronique de sujet âgé dépistée sur une numération formule sanguine systématique ; myélome de stade 1 dépisté sur une électrophorèse des protéines de routine, etc). Les patients non détectés peuvent être différents des patients détectés, et le facteur de risque isolé peut alors ne pas être généralisable à l'ensemble des patients pour lesquels un jour, la maladie sera diagnostiquée. Si l'on utilise la radiographie pulmonaire annuelle pour le dépistage du cancer du poumon, détecte-t-on préférentiellement les cas d'évolution lente, de meilleur pronostic que les cas pouvant apparaître et devenir symptomatiques en moins de 12 mois ?

Les biais d'observation se subdivisent en biais de souvenir et biais de mauvaise classification:

- Les biais de souvenir sont tout particulièrement fréquents dans les études cas-témoins, car l'exposition au facteur de risque est déterminée *a posteriori*. Le patient ayant réfléchi sur sa maladie est plus à même de se rappeler tel ou tel facteur de risque que le sujet sain du groupe témoin. Si les souvenirs ne sont pas de qualité équivalente dans les deux groupes, la comparaison est obligatoirement faussée et a pour conséquence une valeur faussée, généralement exagérée, du rapport de cotes (odds ratio). Certaines maladies au contraire peuvent entraîner des troubles de la mémoire ou du comportement, et la collecte des données est alors moins bonne dans le groupe malade. Le rapport de cotes en est faussement abaissé.

- Les biais de mauvaise classification surviennent lorsque le statut d'exposition ou de la maladie a été faussement rapporté. Des sujets sains peuvent alors être classés dans le groupe des sujets malades, et réciproquement. Des sujets non exposés peuvent se trouver classés parmi les sujets exposés. Ce "mélange" des groupes aboutit à une dilution des causes et des effets dans chaque groupe étudié et, si cela s'est opéré sans direction préférentielle, à un affaiblissement du rapport de cotes qui se rapproche de 1.

Si la confusion s'est toujours opérée dans le même sens et si par exemple tous les sujets exposés se trouvent classés par erreur parmi les sujets malades, le rapport de cotes est anormalement augmenté. A l'inverse le rapport de cotes est anormalement abaissé en cas de mauvaise classification unidirectionnelle lorsque les sujets exposés sont préférentiellement classés parmi les sujets témoins. On peut même dans les cas extrêmes arriver à une inversion de l'association réelle !

L'appariement peut lui-même être à l'origine de nouveaux biais dans une étude cas-témoins. Ceci survient lorsque le facteur d'appariement est associé avec le facteur d'exposition que l'on veut étudier, sans qu'il existe de relation de cause à effet entre eux. Il convient alors, dans l'analyse des données, de prendre en compte le facteur d'appariement et de calculer les rapports de cotes de façon séparée dans chaque sous-groupe (par exemple, dans le groupe masculin et dans le groupe féminin si le sexe était le facteur d'appariement).

IV - AVANTAGES ET FAIBLESSES DES ETUDES CAS-TEMOINS

A - Avantages

- Elles sont de réalisation rapide et peu coûteuse comparativement aux études de cohorte.
- Elles sont particulièrement adaptées à l'étude de maladies ayant une longue période de latence.
- Elles sont particulièrement adaptées à l'étude de maladies rares.
- Elles peuvent examiner plusieurs facteurs de risque d'une même maladie.

B - Faiblesses

- Elles sont peu rentables pour l'évaluation de facteurs de risque rares, sauf si le risque est très élevé.
- Elles ne peuvent pas calculer directement l'incidence de la maladie dans les populations exposées et non exposées, sauf si l'ensemble des cas de la population considérée sont enregistrés.
- La relation de cause à effet et la séquence temporelle entre facteur de risque présumé et maladie sont parfois difficiles à établir dans certains cas, car les données concernant l'exposition sont collectées en même temps que les données concernant la maladie.
- Elles sont particulièrement sujettes aux biais, biais de sélection et biais de souvenir essentiellement.

Fig. 1 - Structure d'une étude cas-témoins

TEMPS PRESENT OU PASSE

TEMPS PRESENT

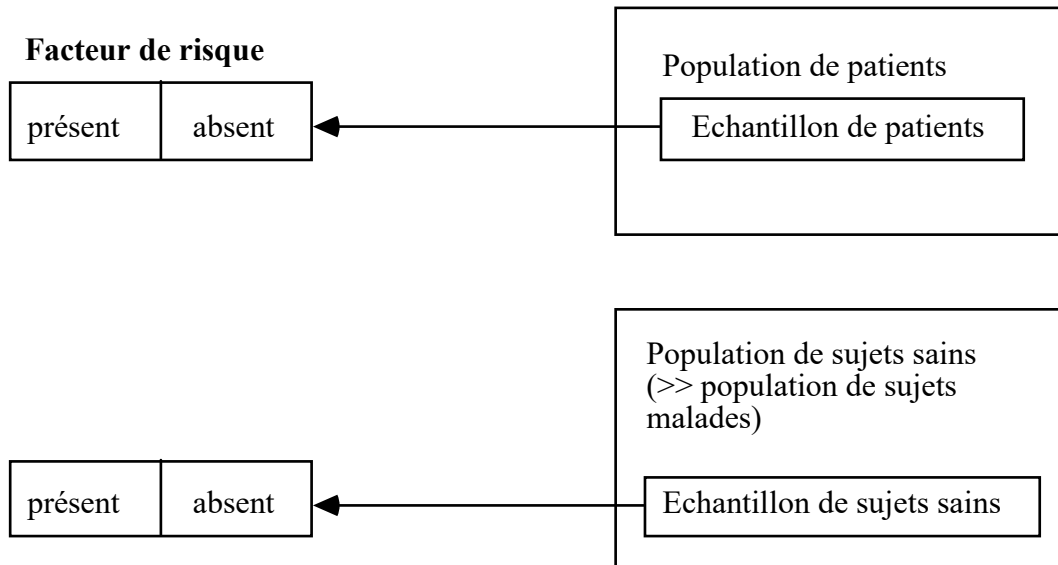


Fig. 2 - Représentation d'une étude cas-témoins par la table 2 x 2: (a + c) cas et (b + d) témoins sont définis au début de l'étude

		MALADIE		Direction de l'étude ↓
		PRESENTE	ABSENTE	
EXPOSITION - FACTEUR DE RISQUE	OUI	a	b	
	NON	c	d	
		a + c	b + d	

		CANCER DU POUMON		Direction de l'étude ↓
		PRESENT	ABSENT	
TABAGISME	OUI	a	b	
	NON	c	d	
		a + c	b + d	

Fig. 3 -

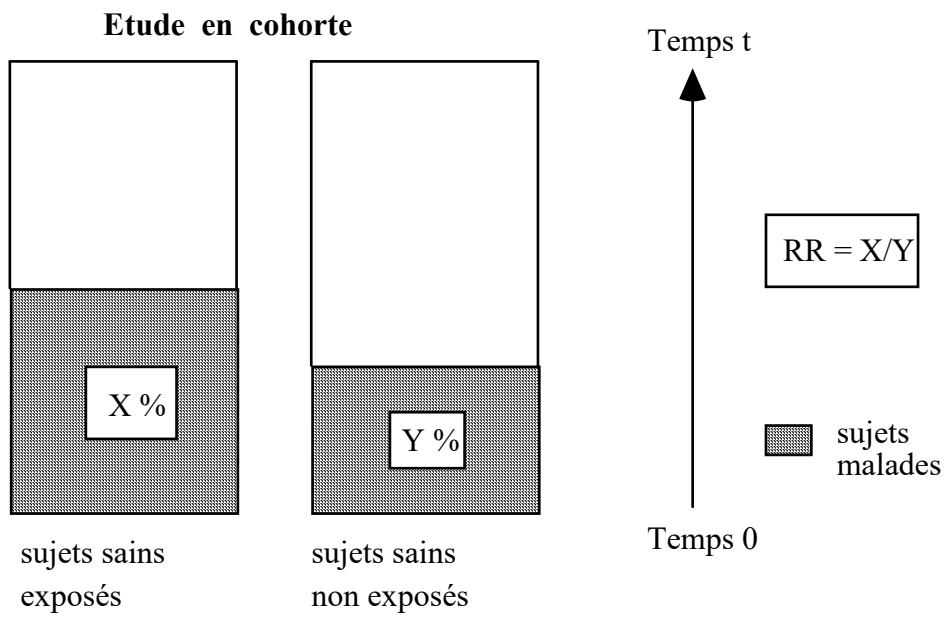


Fig. 4 -

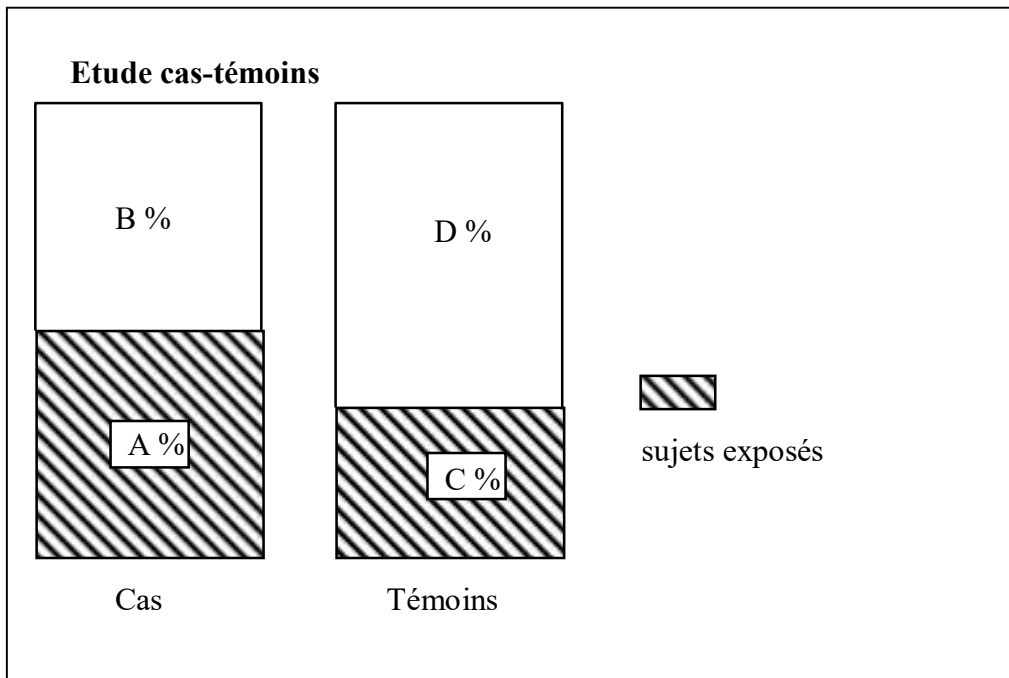


Tableau 1 - Calcul du rapport de cotes dans une étude cas-témoins; lecture verticale de la table 2 x 2

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

¹ - Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J, Grolleau JY. Approche épidémiologique de la maladie de Horton dans le département de Loire -Atlantique. 110 cas en 10 ans (1970-1979). *Rev Med Int* 1982;3:13-20.

² - Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *NEJM* 1992;327:1906-1911.

³ - Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *NEJM* 1975;293:1164-1167.

⁴ - Horwitz RI, Feinstein AR. Alternative analytic methods for case-control studies of estrogens and endometrial cancer. *NEJM* 1978;299:1089-1094.

⁵ - Hulka BS, Grimson RC, Greenberg BG, Kaufman DG, Fowler WC Jr, Hogue CJ, Berger GS, Pulliam CC. "Alternative" controls in a case-control study of endometrial cancer and exogenous estrogen. *Am J Epidemiol* 1980;112:376-87.

⁶ - Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Third Edition, 2008. Lippincott, Williams and Wilkins Editions.

⁷ - Duhaut P, Pinède L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, Ninet J, Pasquier J. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors : a multicenter, prospective case-control study. *GRACG. Arthritis Rheum* 1998;41:1960-1965.