Mesures de risque et d'association en épidémiologie

Bernard BRANGER
Epi-Sûre
(Association de conseil en épidémiologie et statistiques)
11 bis, rue Gabriel Luneau - 44000 NANTES
Mail : branger44@gmail.com - Tél 06 32 70 33 80
NB : Utilisation libre; merci de citer la référence sur le Web (https://www.epi-sure.com/)

Introduction

L'épidémiologie consiste à déterminer les liens entre :

- une **maladie** (malades-non malades), ou une état de santé (dcd, vivants; transférés-non transférés),
- et un ou des **facteurs d'exposition** (facteurs de risque) qui peuvent concerner la génétique, les antécédents médicaux familiaux ou personnels, les habitudes de vie, l'environnement…

Le lien entre une maladie et UN facteur est assez aisé : on parle **d'analyse univariée**. On compare alors des pourcentages ou des moyennes ; d'autres indices peuvent être utilisés comme le risque relatif, ou l'odds ratio qui nécessitent que la variable « exposition » soit *qualitative à deux classes*. C'est une situation assez rare (tabac dans le cancer du poumon; voir à ce sujet la remarquable présentation historique dans [9]).

On évoque le plus souvent plusieurs facteurs (causes multifactoriels) : on parle alors **d'analyse multivariée**, étudiée et conceptualisée depuis longtemps, mais remise à l'étude par la rapidité d'analyse avec les logiciels actuels.

L'objectif final, en épidémiologie, est de pouvoir agir sur les facteurs d'exposition pour prévenir l'apparition de la maladie, ou mofifier l'état de santé. C'est en cancérologie que les facteurs ont été les plus étudiés. Dans d'autres domaines, on peut raisonner aussi de la même manière. Les exemples présentés ont été utilisés en Périnatalité.

Remarque : les sorties logicielles sont constituées de EPI- INFO version 6.0 sous DOS, EPIDATA, SPSS 13.0, 14.0 et 17.0

Domaines étudiés

- Epidémiologie clinique – Enquête de cohorte (ou longitudinale) – Enquête cas-témoins
- Données qualitatives essentiellement
- Risque relatif, odds ratio.
- Ajustement
- Lien observé et causalité

Plan

I. Mesure d'association (variables qualitatives) - Analyse univariée 2
A. Enquête de cohorte ➔ Risque relatif (RR) 2
1. Risque relatif : RR brut 2
2. Autre indice d'association en cas de causalité prouvée ➔ mesures d'impact 10
3. Le RR ajusté 11
B. Enquête cas-témoins ➔ Odds ratio (OR) 15
1. OR brut 15
2. L'OR ajusté 21
3. L'OR des données appariées 25
II. Mesure avec plusieurs facteurs d'exposition (variables qualitatives) 28
III. Les mesures d'association selon les catégories de variables 29
IV. Le lien entre deux variables quantitatives 30
1. Deux méthodes possibles 30
2. Deux précautions 30
3. Exemple : Corrélation entre des séries de 25 nombres au hasard et leurs différences 30
4. Régression vers la moyenne 31
Annexe : Lien entre RR et OR dans les enquêtes de cohorte 33
Références 34

I. Mesure d'association (variables qualitatives) - Analyse univariée

A. Enquête de cohorte ➔ Risque relatif (RR)

En anglais : *« relative risk »,* ou *« hazard ratio » ou « hazard risk »*

1. Risque relatif : RR brut

Une population est suivie sur une période en lien avec le temps d'apparition de la maladie : on peut mesurer la fréquence (incidence) de la maladie, et la fréquence de l'exposition. On dresse le tableau suivant (garder le principe du sens du tableau avec *l'exposition en lignes* et *la maladie en colonnes*) :

Tableau I : Présentation des résultats dans une enquête de cohorte

Exposition	Malades +	Malades -	Total
Critère présent	a	b	E_1
Critère absent	c	d	E_0
Total	a + c = M_1	b + d = M_0	N

Sens de l'analyse ---------->

Le test d'indépendance est le χ^2; s'il est significatif, il établit qu'il y a lien. La représentation de cette association est le Risque Relatif (RR) :

$$RR = \frac{a/E_1}{c/E_0}$$

Le RR mesure le risque d'être malade quand on est exposé par rapport au risque d'être malade quand on n'est pas exposé. C'est un rapport d'incidence (incidence d'une maladie par exemple).

EPI-INFO le calcule automatiquement dans \ANALYSIS Commande TABLES; mettre le tableau "dans le bon sens" avec `tables expo maladie` ou `tables lignes colonnes`.

N.B. La valeur $RE = \frac{a/a+c}{b/b+d}$ mesure quant à elle le risque d'être exposé quand on est malade; ce n'est pas ce que l'on cherche habituellement.

Exemple pratique

Les exemples sont généralement tiré d'un mémoire de DEA [2] sur les enfants transférés à la naissance -que l'on peut assimiler à des "malades"- versus les non-transférés -les "non malades") avec recherche des facteurs d'exposition.

➔Exemple 1 : Facteur associé aux transferts à la naissance (Césariennes)

Tableau II : Lien entre transfert (= maladie) des nouveau-nés et césariennes

	Transférés +	Non transférés	Total
Césariennes +	34	184	218
Césariennes -	101	997	1098
Total	135	1181	1316

Sens de l'analyse

- Sur une cohorte, fréquence des césariennes : 218/1316 = 16.6 %
- ---------- des transferts : 135/1316 = 10.3 %
- Taux de transferts pour les césariennes = 34/218 = 15.6 %
- Taux de transferts pour les non-césariennes = 101/1098 = 9.1 %
- Différence de risque : 15.6 % - 9.1 % = 6.5 %
- RR pour les césariennes = 15.6 % / 9.1 % = 1.69

Intervalle de confiance

Au RR, il faut associer un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). A signaler qu'un RR est numériquement asymétrique puisque il est borné de 0 à 1 et de 1 à ∞. Il faut donc transformer RR en lnRR qui est borné symétriquement ($-\infty$ à 0 et 0 à $+\infty$)

EPI-INFO présente la méthode de Greeland et Robins [3] et EPIDATA la méthode MLE.

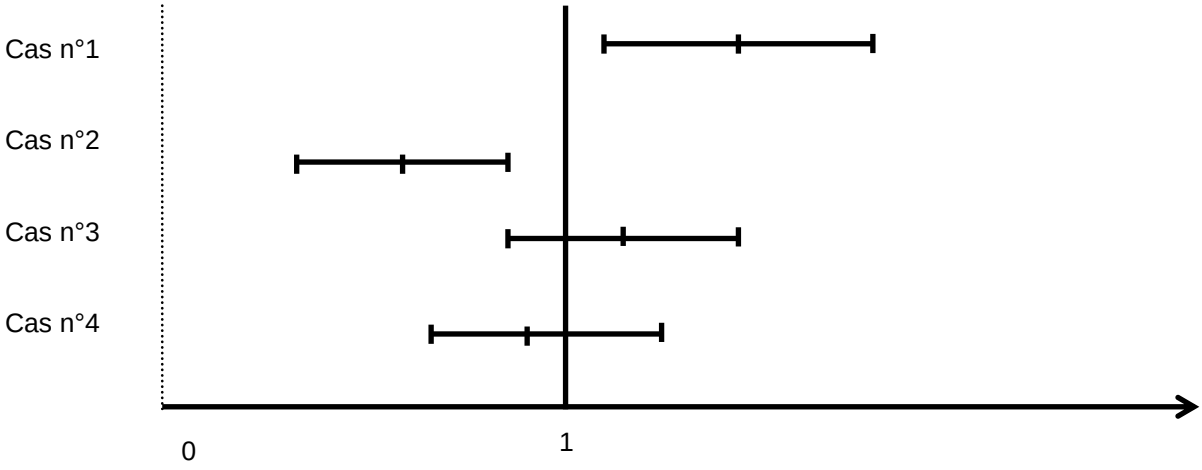
La méthode "manuelle" de calcul [4] calcule ln RR pour lequel on calcule l'écart-type qui est symétrique autour de ln RR et suit une loi normale.

$\ln RR \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{c}-\frac{1}{a+b}-\frac{1}{c+d}}$ ==> borne sup. et borne inf de ln RR.

On repasse ensuite au RR avec e^x pour la borne inférieure et la borne supérieure.

Lorsque une des bornes de IC à 95 % ne comprend pas 1, le RR est dit significatif au risque de 5 %. on peut y attacher un degré de signification par celle du χ^2. Dans l'exemple, IC du RR des césariennes = 1.18 - 2.43. Un RR > 1 veut dire que l'exposition est associée à l'augmentation de l'incidence de la maladoie), un RR<1 que l'exposition est associée à la diminution de l'incidence de la maladoie), un RR = 1 que l'exposition n'agit en rien sur l'incidence de la maladoie).

Figure 1 : Valeur et intervalle de confiance d'un RR : exemple fictif de 4 cas différents



Pour le cas n°1, le RR > 1 et significatif (c'est à dire significativement différent de 1). Pour le cas n°2, le RR < 1 et significatif. Pour le cas n°3, le RR > 1 et non significatif. Pour le cas n°4, le RR < 1, et non significatif.

Précautions de l'utilisation du RR

- La variable de maladie doit être *dichotomique* (en deux classes). Définition précise.

- La variable d'exposition foit être *dichotomique* : facile si cette présentation correspond à une variable naturellement à 2 classes (césariennes : oui, non). Des regroupements sont nécessaires dès que la variable est qualitative à plus de 2 classes (monitoring normal, anormal, non fait). Pour des variables quantitatives, des seuils ("cutpoints") doivent être trouvés : moyenne, médiane, référence admise (mères de plus de 35 ans, ou mortalité prématurée des adultes au-delà de 65 ans, nombre de cigarettes > 20 / jour..) ; toujours délicat, et le début des "petites bidouilles".

- ***RR significatif ne veut pas dire cause, mais association +++.*** Toujours se méfier d'un autre facteur, lui causal, qui peut expliquer les deux variables (la première variable, celle du RR, est dite alors facteur de confusion). Exemple : les femmes qui préparent l'accouchement allaitent plus souvent que les autres (RR=2). Conclusion erronée : c'est la préparation qui favorise l'allaitement. En fait, les femmes qui vont allaiter, préparent plus que les autres. Un tiers facteur (milieu familial et culturel, antécédents...), dit facteur de confusion) explique à la fois la préparation et l'allaitement.

- Une approximation du RR peut être l'odds ratio (OR) : voir enquêtes cas-témoins. Ici, il vaut (a :b)/(c :d) ou encore (a :c)/(b :d) ou encore (a*d)/(b*c) soit dans l'exemple : 1.82

Quatre exemples et exercices

1. Infection nosocomiale après césarienne

Surveillance des infections après césarienne. 149 césariennes. 12 infections nosocomiales soit 8.1 %.

Exploration du lien entre âge de la mère et infection. Méthode de la comparaison de moyennes (test t de Student ou test de Wilcoxon) : moyenne d'âge avec infection : 24. 9 ± 3.9 ans versus moyenne d'âge sans infection 29.2 ± 5.1 ans (p<0.005).

Méthode en déterminant un seuil. Méthodes possibles ? Choix de 25 ans.

Tableau EPIDATA.

```
. tables infection old25
```

Infection = 1 pour oui et = 2 pour non, et old25 = 1 pour < 25 ans et = 2 ≥ 25 ans - Pourcentages en lignes

	INFECTION					
OLD25	**1**	**%**	**2**	**%**	**Total**	**%**
1	6	{23.1}	20	{76.9}	26	{100.0}
2	6	{4.9}	117	{95.1}	123	{100.0}
Total	12	{8.1}	137	{91.9}	149	{100.0}

Expected value < 5 in 1 cells (25 percent). Chi^2 may not be valid.
Chi^2= 9.60 Df(1) p = 0.0019
Fisher exact: p= 0.0072

Calculez le RR et son intervalle de confiance « à la main ». Voir page 10.

2. Infection et décès

Exemple tiré de « Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. B. Falissard. Masson. 3ème édition – 28 € ». Noter le calcul de ϕ en ❷ qui vaut $\sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$ et qui est une mesure d'association indépendante de n . Le RR en ❺.

Sortie SAS - Commande PROC FREQ

TABLE OF INFECTE BY DECEDE❶

INFECTE	DECEDE		
Frequency / Percent / Row Pct / Col Pct	a oui	b non	Total
a oui	37 14.45 34.26 54.41	71 27.73 65.74 37.77	108 42.19
b non	31 12.11 20.95 45.59	117 45.70 79.05 62.23	148 57.81
Total	68 26.56	188 73.44	256 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5.673	0.017
Continuity Adj. Chi-Square	1	5.011	0.025
Phi Coefficient		0.149❷	

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)❸

Type of Study	Value	95% Confidence Bounds	
Case-Control	1.967❹	1.122	3.447
Cohort (Col1 Risk)	1.636❺	1.088	2.459
Cohort (Col2 Risk)	0.832	0.709	0.975

3. Infections de site opératoire

- ✓ Fichier de 5617 interventions. Enquête de cohorte.
- ✓ Critère de jugement : infection de site opératoire.
- ✓ Variable : score composite NNISS de gravité du patient (état physiologique), de l'intervention (durée et niveau infectieux) de 0 (peu de risque) à 3 (beaucoup de risque) avec codage 9 pour les valeurs manquantes.
- ✓ ***Sortie SPSS (export sous format Word)***

Tableau croisé nniss * iso

			iso		Total
			1 = Oui	2 = Non	
NNISS	0	Effectif	45	3778	3823
		% dans NNISS	1,2%	98,8%	100,0%
	1	Effectif	45	1233	1278
		% dans NNISS	3,5%	96,5%	100,0%
	2	Effectif	15	174	189
		% dans NNISS	7,9%	92,1%	100,0%
	3	Effectif	2	9	11
		% dans NNISS	18,2%	81,8%	100,0%
	9	Effectif	1	52	53
		% dans NNISS	1,9%	98,1%	100,0%
Total		Effectif	108	5246	5354
	% dans nniss		2,0%	98,0%	100,0%

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	76,328(a)	4	,000
Rapport de vraisemblance	52,984	4	,000
Nombre d'observations valides	5354		

a 3 cellules (30,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,22.

Estimation du risque

	Valeur
Odds Ratio pour nniss (0 / 1)	(a)

a Calcul de la statistique d'estimation du risque impossible. Calcul réservé aux tableaux 2*2 sans cellule vide.

➔ Pas de calcul du RR car codage non dichotomique

➔ Nouveau codage : 0 reste 0 et toutes les autres 1

Tableau croisé nis01 * iso

			iso		Total
			1	2	
nis01	,00	Effectif	45	3778	3823
		% dans nis01	1,2%	98,8%	100,0%
	1,00	Effectif	66	1728	1794
		% dans nis01	3,7%	96,3%	100,0%
Total		Effectif	111	5506	5617
	% dans nis01		2,0%	98,0%	100,0%

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	39,454(b)	1	,000		
Correction pour la continuité(a)	38,173	1	,000		
Test exact de Fisher				,000	,000

a Calculé uniquement pour un tableau 2x2

b 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 35,45.

Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour nis01 (,00 / 1,00)	,312	,213	,457
Pour cohorte iso = 1	**,320**	**,220**	**,465**
Pour cohorte iso = 2	1,026	1,016	1,036
Nombre d'observations valides	5617		

➔Il faut lire le RR à « cohorte iso=1 ». Le RR est < 1 : pourquoi ? Est-il significativement ≠ 1 ?

➔ Recodage : les 0 deviennent 9

Tableau croisé nis19 * iso

			iso		Total
			1	2	
nis19	1,00	Effectif	66	1728	1794
		% dans nis19	3,7%	96,3%	100,0%
	9,00	Effectif	45	3778	3823
		% dans nis19	1,2%	98,8%	100,0%
Total		Effectif	111	5506	5617
			2.0 %	98.0 %	100 %

Tests du Khi-deux = idem

Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour nis19 (1,00 / 9,00)	3,207	2,186	4,704
Pour cohorte iso = 1	**3,125**	**2,149**	**4,546**
Pour cohorte iso = 2	,975	,965	,984

- **Même fichier, autre variable : endoscopie (coelioscopie)**

		Fréquence	Pour cent	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	798	14,2	16,5	16,5
	2	4041	71,9	83,5	99,9
	9	3	,1	,1	100,0
	Total	4842	86,2	100,0	
Manquante	Système manquant	775	13,8		
Total		5617	100,0		

Tableau croisé endoscop * iso

			iso		Total
			1	2	
endoscop	1	Effectif	5	793	798
		% dans endoscop	,6%	99,4%	100,0%
	2	Effectif	85	3959	4044
		% dans endoscop	2,1%	97,9%	100,0%
Total		Effectif	90	4752	4842
	% dans endoscop		1,9%	98,1%	100,0%

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	7,952(b)	1	,005		
Correction pour la continuité(a)	7,164	1	,007		
Rapport de vraisemblance	10,172	1	,001		
Test exact de Fisher				,002	,002
Nombre d'observations valides	4842				

a Calculé uniquement pour un tableau 2x2

b 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 14,83.

Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour endoscop (1 / 2)	,294	,119	,726
Pour cohorte iso = 1	**,298**	**,121**	**,732**
Pour cohorte iso = 2	1,015	1,008	1,022
Nombre d'observations valides	4842		

Valeur du RR ; signification médicale. Rapport à la causalité.

4. Transfert de nouveau-nés (analyse univariée)

1. Anamnèse prénatale

Facteur	Oui/Non	Nombre	% de transferts	**RR**	IC 95%
Anamnèse infectieuse	oui	74	43.2 %	**5.2**	3.8 - 7.2
	non	1242	8.3 %		
Hypert artérielle maternelle	oui	44	25 %	**2.6**	1.5 - 4.4
	non	1272	9.7 %		
Anamnèse totale	oui	115	35.7 %	**4.6**	3.3 - 6.2
	non	1201	7.08 %		

2. Pratiques obstétricales et conditions de naissance

Facteur	Oui/Non	Nombre	% de transferts	**RR**	IC 95%
Déclenchement	oui	216	11.6 %	**1.2**	NS
	non	948	9.8 %		
Présentation par siège	oui	68	19.1 %	**2**	1.2 - 3.3
	non	1203	9.8 %		
Césariennes totales	oui	218	15.6 %	**1.7**	1.2 - 2.4
	non	1098	9.2 %		
César. sans travail	oui	146	11 %	**1.1**	NS
	non	1170	10.2 %		
César. avec travail	oui	72	25 %	**2.6**	1.7 - 4.1
	non	867	9.5 %		
Anesthésie péridurale	oui	773	7.8 %	**0.6**	0.4 - 0.9
	non	446	12.1 %		
Forceps	oui	227	7.9 %	**0.8**	NS
	non	866	9.5 %		
Liquide amniotique teinté	oui	132	19.7 %	**2.2**	1.4 - 3.1
	non	1304	9.1 %		
Monitoring anormal	oui	74	33.8 %	**4**	2.7 - 5.7
	non	1172	8.5 %		

3. Environnement

Facteur	Oui/Non	Nombre	% de transferts	**RR**	IC 95%
Indice bas de qualité	oui	626	13.6 %	**2**	1.4 - 2.5
	non	690	7.2 %		
Groupe de maternités C par rapport à A	oui	301	24.3 %	**7.2**	4.2 - 12.5
	non	417	3.4 %		
Groupe de maternités B/A	oui	598	8 %	**2.4**	1.3 - 4.3
	non	3.4			
Heure de naissance	oui	526	12.2 %	**1.3**	NS
	non	790	9 %		
Jour semaine (Dimanche/ autres)	oui	126	8.7 %	**0.8**	NS
	non	1190	10.4 %		

4. Données cliniques postnatales

Facteur	Oui/Non	Nombre	% de transferts	**RR**	IC 95%
Terme < 37 SA	oui	59	79.7 %	**11.4**	9 - 14.4
	non	1257	7 %		
Poids < 2500 g	oui	85	51.8 %	**7.0**	5.2 - 9.3
	non	1229	7.3 %		
Sexe	oui	664	11 %	**1.1**	NS
	non	652	9.6 %		
Apgar 1' < 7	oui	49	55.1 %	**6.5**	4.7 - 8.8
	non	1267	8.5 %		
Apgar 5' < 7	oui	18	66.7 %	**7**	4.9 - 10.2
	non	1297	9.5 %		
Jumeau	oui	32	35.5 %	**3.6**	2.2 - 6
	non	1284	9.7 %		
Frottis gastrique +	oui	33	84.3 %	**10.2**	8 - 12.8
	non	1283	8.3 %		
Retard de croissance	oui	37	32.4 %	**3.4**	2 - 5.5
	non	1279	9.6 %		
Pathologie néonatale	oui	167	47.9 %	**10**	7.4 - 13.5
	non	1149	4.8 %		

Résultats de l'exercice page 5

INFECTION OLD25	1	%	2	%	Total	%
1	6	{23.1}	20	{76.9}	26	{100.0}
2	6	{4.9}	117	{95.1}	123	{100.0}
Total	12	{8.1}	137	{91.9}	149	{100.0}

Outcome: INFECTION=1 Exposure: OLD25=1
Chi^2= 9.600 p= 0.002 $N_{Expected}$ < 5 in 1 cell Chi^2 may be invalid
Fisher exact: p= 0.0072 **RR= 4.731 (95% CI: 1.66 - 13.5)**

---

2. Autre indice d'association en cas de causalité prouvée ➔ mesures d'impact

La définition des mesures d'impact n'est pas toujours la même dans les ouvrages de statistiques. En tout état de définition, elles n'ont de sens qu'en cas de causalité +++, et elles permettent d'évaluer la proportion de cas dans la population qui peut être imputée au facteur de risque. Un risque relatif même faible peut être responsble de beaucoup de cas si la maladie est fréquente.

Tableau III : Présentation des résultats dans une enquête de cohorte (rappel)

Exposition	Malades +	Malades -	Total
Critère présent	a	b	E_1
Critère absent	c	d	E_0
Total	a + c = M_1	b + d = M_0	N

On distingue :

- La différence (absolue) de risque : $DRR = R_1 – R_0 = a/E_1 – c/E_0$

- Le risque attribuable pour les exposés (RA_{exp}) ou fraction du risque attribuable pour les exposés en %

$$RA_{exp} = \frac{(a/E_1) - (c/E_0)}{a/E_1} = \frac{RR - 1}{RR}$$

- Nombre de sujets malades à cause de l'exposition

$N_{exp} = RA_{exp} * a$

- Nombre de sujets à « traiter » pour un résultat favorable dans les essais de médicaments par exemple : NST = 1/DRR. Plus la différence de risque est grande (par exemple, traitement très efficace), moins il faut de sujets à traiter pour un bénéfice.

Tableau IV : Exemple de tableau pour les calculs de mesures d'impact

	Malades +	Malades -	Total
Exposition	20	80	100
Non exposition	10	190	200
Total	30	270	300

- **RR** = 20/100 sur 10/200 = 0.2 / 0.05 = 4.

- **DRR** = 20/100 – 10/200 = 0.2 – 0.05 = 0.15 ➔ si on supprimait l'exposition, le risque pour les malades chuterait de 15 %.

- **FRA** chez les exposés : deux calculs : ((20/100) – (10/200))/ (20/100) = 75 %

ou avec le RR : 4 – 3 / 4 = 75 %

➔ 75 % des malades survenus chez les exposés sont attribués à l'exposition, soit 15 sur les 20 (car sur ces 20, 5 sont dus à la non-exposition qui peut rendre malade aussi).

- **NST** = 1 / 0.15 = 7 (en arrondissant) ➔ il faut 7 exposés (7 traitements) pour diminuer le nombre de malades de 1.

3. Le RR ajusté

Calcul

Lorsqu'existent deux variables d'exposition, le RR peut être calculé à partir d'une variable en tenant compte de l'autre [7] : par exemple le tabac et le sexe vis-à-vis du cancer du poumon/ Le test de signification est celui du χ^2 de Mantel-Haenszel.

Tableau V : Symboles dans un tableau avec 2 strates

Strate 1			Strate 2		
a_1	b_1		a_2	b_2	
c_1	d_1		c_2	d_2	
		n_1			n_2

Pour le calcul, voir celui de l'OR ajusté avec la méthode de Mantel-Haenszel (RR_{MH})

$$RR_{MH} = \frac{\sum a_i d_i / n_i}{\sum b_i c_i / n_i} = \frac{\left(a_1 d_1 / n_1\right) + \left(a_2 d_2 / n_2\right)}{\left(b_1 c_1 / n_i\right) + \left(b_2 c_2 / n_i\right)}$$

La variance du RR se calcule selon la méthode de Miettinen :

$$\ln RR \pm 1.96\left(\frac{1}{\sqrt{\chi 2}} LnRR\right)$$ où le χ^2 est celui de M-H

Le test de signification est le χ^2 de Mantel-Haenszel [5,7] à 1 ddl.

EPI-INFO calcule le RR ajusté, son IC à 95 %, et le χ^2 de Mantel-Haenszel dans \ANALYSIS commande TABLES x1 x2 x3, où x3 est la variable d'ajustement qualitative à 2 ou plusieurs classes, et dans STATCALC en pressant F4 après le premier tableau. Exemple : RR des transferts ajustés sur le terme. Annexe 1.

Exemple de RR ajusté (RR_{MH})

1. RR brut entre césarienne et transfert (Logiciel EPI-INFO)

```
COMMANDE = TABLES FIN TRANSFERT
                      TRANSFERT
FIN         |     +      - | Total
------------+-------------+------
    CESAR+  |    34    184 |   218
            > 15.6%  84.4% > 16.6%
            | 25.2%  15.6% |
    CESAR-- |   101    997 |  1098
            >  9.2%  90.8% > 83.4%
            | 74.8%  84.4% |
------------+-------------+------
     Total  |   135   1181 |  1316
            | 10.3%  89.7% |

Relative risk of (TRANSFERT=+) for (FIN=3)              1.70
Greenland, Robins 95% conf. limits for RR   1.18 < RR < 2.43
                          Chi-Squares   P-values
                          -----------   --------
                                 8.09     0.00445824 <---
```

2. RR ajusté sur la prématurité

Un prématuré est un nouveau-né né avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (une grossesse normale a une durée de 40 à 41 SA).

```
COMMANDE = TABLES FIN TRANSFERT PREMA
** Beginning Stratified Analysis **

          PREMA = 1 (terme < 37 SA)

                      TRANSFERT
FIN         |     +      - | Total
------------+-------------+------
   CESAR+   |    19      2 |    21
            > 90.5%   9.5% > 35.6%
            | 40.4%  16.7% |
   CESAR--  |    28     10 |    38
            > 73.7%  26.3% > 64.4%
            | 59.6%  83.3% |
------------+-------------+------
     Total  |    47     12 |    59
            | 79.7%  20.3% |
```

```
Relative risk of (TRANSFERT=+) for (FIN=3)              1.23
Greenland, Robins 95% conf. limits for RR   0.97 < RR < 1.55
                (Biometrics 1985;41:55-68)
                         Chi-Squares   P-values
                         -----------   --------
                             2.35         0.12497366

       Fisher exact: 1-tailed P-value: 0.1136693
                     2-tailed P-value: 0.1816716

An expected value is less than 5; recommend Fisher exact results.
```

PREMA = 2 (terme>= 37 SA)

```
                      TRANSFERT
FIN         |     +      - | Total
------------+-------------+------
    CESAR+  |    15    182 |   197
            >  7.6% 92.4% > 15.7%
            | 17.0% 15.6% |
    CESAR-  |    73    987 |  1060
            >  6.9% 93.1% > 84.3%
            | 83.0% 84.4% |
------------+-------------+------
     Total  |    88   1169 |  1257
            |  7.0% 93.0% |
```

```
Relative risk of (TRANSFERT=+) for (FIN=3)              1.11
Greenland, Robins 95% conf. limits for RR   0.65 < RR < 1.89

                         Chi-Squares   P-values
                          -----------   --------
                                  0.14     0.71328810
        Mantel-Haenszel:          0.13     0.71339713
        Yates corrected:          0.05     0.82944726


                   SUMMARY RELATIVE RISKS
              (Ignore if Case-Control Study)
Crude RR                                                    1.70
Summary RR of (TRANSFERT=+) for (FIN=3)                     1.16
95% confidence limits for summary RR          0.86 < RR <   1.57
       (Greenland, Robins  Biometrics 1985;41:55-68)

M-H Summary Chi Square                                      0.68
P value                                                0.40954477
```

Au total, on peut dire que « transfert » est associé à « césarienne » de manière significative, que « transfert » est associé à « prématurité » (➔ établir le tableau 2 x 2 correspondant) de manière significative. Mais comme « prématurité » est associé à « césarienne », l'analyse avec ajustement permet de dire que « césarienne » n'est pas causal, mais est un facteur de confusion par l'intermédiaire de la prématurité.

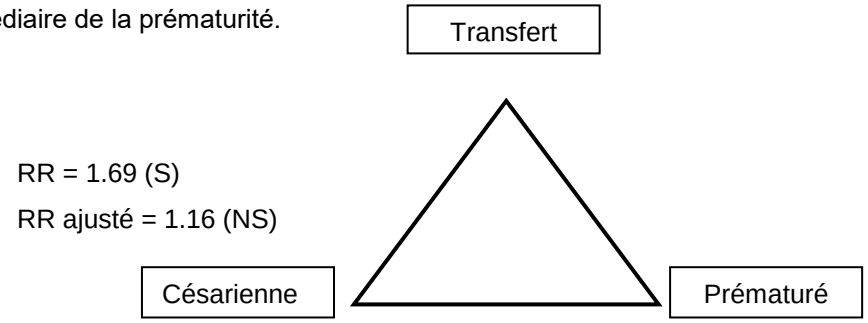


Tableau VI : Lien entre prématurés et transferts

	Transférés +	Non transférés	Total
Prématurés +	47	12	59
Prématurés -	88	1 169	
Total	135	1181	1316

RR = 11.38 (8.96 – 14 .45) ; $p< 10^{-6}$

Tableau VII : Lien entre prématurés et césariennes

	Césariennes +	Césariennes -	Total
Prématurés +	21	38	59
Prématurés -	167	1 060	1 257
Total	188	1 098	1316

RR = 2.62 (1.80 – 3.79) ; $p< 10^{-4}$

Enquête de cohorte dans le cancer du poumon

Richard Doll et Austin Bradford Hill en 1951 avec la Doctor Study : 59 600 médecins furent contactés à partir d'un registre médical (taux de réponses : 70 % des hommes et 60 % des femmes). Au final, 40 701 médecins (34 494 hommes et 6 207 femmes) furent sélectionnés en 1951 avec 149 000 années d'exposition totales (suivi maximum de 4 ans et 5 mois). En 1954, une première étude est publiée (BMJ 1954) avec peu de décès (36) dus au cancer du poumon. En 1954 (BMJ 1954), furent notés 1748 décès chez les hommes et 106 chez les femmes = 1854 décès dont 88 par cancers du poumon (84 décès assurés chez les hommes).

Tableau VIII : Taux de mortalité standardisé sur l'âge par cancer du poumon

chez les hommes de plus de 35 ans pour dix mille personnes par an

		Fumeurs*		
	Non fumeurs	**1-14 g/j**	**15-24g/j**	**Plus de 25 g/j**
Nombre de décès (n=83)	1	22	27	34
Personnes-années (≈)	25 000	51 000	46 000	26 000
Taux de mortalité st./âge	0.7	4.7	8.6	16.6
Risque relatif	***1***	***6.7***	***12.3***	***23.7***

** tous fumeurs : taux de mortalité : 9.0 pour 10 000 personnes-années*

Cohorte de Richard Doll et A. Bradford Hill. BMJ 1956

Les faits à noter de cette étude de cohorte peuvent se résumer ainsi :

- l*a cause du décès* : validité de l'autopsie
- *la consommation de cigarettes, de tabac* : nombre moyen par jour pendant 10 ans, quantité en gramme de tabac, paquets-années, non-fumeurs versus fumeurs….
- *le taux d'incidence standardisé sur l'âge* (décès par cancers plus nombreux chez les personnes plus âgées).

Tableau IX : Taux de mortalité standardisé sur l'âge pour d'autres causes chez les hommes de plus de 35 ans pour dix mille personnes par an

Cohorte de Richard Doll et A. Bradford Hill. BMJ 1956

		Fumeurs		
	Non fumeurs	**1-14 g/j**	**15-24g/j**	**Plus de 25 g/j**
Autres cancers (n=220)	20.4	20.1	15.6	26.3
Risque relatif	***1***	***0.98***	***0.76***	***1.28***
Autres mal. Resp. (n=126)	8.1	10.0	11.1	14.1
Risque relatif	***1***	***1.23***	***1.37***	***1.74***
Mal. coronariennes (n=508)	42.2	46.4	46.0	59.9
Risque relatif	***1***	***1.09***	***1.09***	***1.41***

B. Enquête cas-témoins ➔ Odds ratio (OR)

(Au lieu du terme "OR", les Québécois utilisent le terme de "Rapport des Cotes" (RC) [1])

1. OR brut

Dans ce type d'enquête, à la différence du calcul du RR, sur le tableau II, les totaux (a+b) et (c+d) n'ont pas de sens, car les sommes M_1 et M_0 sont contrôlés par l'enquêteur qui fixe le nombre de cas, avec un témoin, par exemple. Il faut donc dresser un ratio pour les cas, et un ratio pour les témoins vis-à-vis de l'exposition. Un ratio est un rapport de deux termes qui s'excluent mutuellement. Les sommes (a + b) ou (c+ d) n'a pas de sens : cela dépend du nombre de cas et témoins choisis par l'enquêteur.

Tableau X : Présentation des résultats dans une enquête cas-témoins

	Cas	**Témoins**
Critère présent	a	b
Critère absent	c	d
Total	M_1	M_0

Sens de l'analyse ↓

Sur le tableau II, on considère le ratio pour les cas : a/c. De même, pour les témoins, le risque que le ratio : b/d. L'odds ratio est le rapport de ces deux risques, soit :

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a*d}{b*c}$$

Le risque d'être malade quand on est exposé, est le même d'être exposé quand on est malade (pas de problème pour le "sens" du tableau).

Précautions de l'utilisation de l'OR

- Comme pour le RR, si OR=1, le critère a exactement le même rôle pour les cas et les témoins. Si OR > 1, le critère est un facteur de risque pour les cas; c'est la situation généralement recherchée. Si OR < 1, le critère est "protecteur" pour le cas; l'exemple en est l'étude d'un vaccin qui "protège" et diminue le risque des cas par rapport aux témoins sans vaccin.

• Un OR significativement différent ne veut pas dire facteur causal, mais facteur associé. Ce n'est qu'en situation expérimentale, où tout est contrôlé sauf pour le critère étudié, que la cause peut être identifiée [5].

• Le raisonnement sur l'OR suppose que cas et témoins sont bien séparés (c'est généralement facile), et que le critère de jugement soit dichotomique (présent/absent), ce qui nécessite des regroupements de valeurs toujours difficiles à faire. Un regroupement peut biaiser les résultats et amener à de fausses conclusions; il doit être décidé la plupart du temps a priori, ou correspondre à des entités cliniques ou biologiques, afin d'éviter les manipulations pour "trouver une différence"

Tests statistiques

Test d'indépendance : test du χ^2, ou le test de Fisher bilatéral

Intervalle de confiance de l'OR

Lorsque l'intervalle de confiance ne comprend pas 1, l'OR est dit significativement différent de 1 au risque choisi (généralement $p < 0.05$). Si cet intervalle comprend 1, l'OR est dit non significatif, et son résultat peut être dû au hasard, ou à un nombre de sujets examinés trop faible (problème de puissance). Il existe plusieurs méthodes de calcul :

1. *Méthode de Miettinen* [5] qui utilise le χ^2 dans les calculs, et le logarithme (Ln) de l'OR :

$$\ln OR \pm 196\left(\frac{1}{\sqrt{\chi 2}} LnOR\right)$$ ==> borne 1 et borne 2

On repasse ensuite aux bornes de l'OR par e^{borne}

2. *Méthode "exacte", méthode de Cornfield* : des logiciels comme Epi-Info utilisent ces méthodes plus précises [3]: programme Analysis et Statcalc.

3. *Le calcul "à la main" utilise la méthodes des "logits de Wolff"* [4,5] : on calcule d'abord le logarithme de l'OR, ln OR. Puis l'intervalle de confiance à 95 % de ce logarithme vaut :

$$\ln OR \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}$$

qui donne deux bornes : ensuite, on repasse au calcul de l'OR par e^{borne}.

4. *Autres calculs avec EPI-INFO 6.0 :*

- maximum likelihood estimate of OR (MLE) et probability of MLE ➔ estimation du maximum de vraisemblance
- exact mid-P limits for OR

Exemple

Enquête cas-témoins en milieu scolaire : troubles du comportement chez des enfants transférés à la naissance (cas) versus enfants non transférés (témoins).

Tableau XI : Tableau cas-témoins

	Cas	Témoins
Tr. comportement	29	9
Pas de troubles	80	100
Total	109	109

* Valeur de OR = (29*100)/ (80*9) = 4.03

* Intervalle de confiance à 95 % selon les différentes méthodes :

Tableau XII : Calcul des IC95 % de OR selon plusieurs méthodes

Méthode choisie	Borne inf.	Borne sup.
Mietinnen	1.87	8.66
Exacte (Statcalc de EPI-INFO)	1.72	10.19
Cornfield (Analysis EPI-INFO)	1.69	9.84
Wolff	1.80	9.00
Exact mid-P limits for MLE	1.83	9.40

Sortie sous EPI-INFO

```
COMMANDE = TABLES CATE COMPORTE

                     COMPORTE
CATE       |     +      - | Total
-----------+-------------+------
       CAS |    29     80 |   109
           > 26.6% 73.4% > 50.0%
           | 76.3% 44.4% |
   TEMOINS |     9    100 |   109
           >  8.3% 91.7% > 50.0%
           | 23.7% 55.6% |
-----------+-------------+------
     Total |    38    180 |   218
           | 17.4% 82.6% |

                   Single Table Analysis
Odds ratio                                                  4.03
Cornfield 95% confidence limits for OR      1.69 < OR < 9.84

Relative risk of (COMPORTE=+) for (CATE=1)                  3.22
Greenland, Robins 95% conf. limits for RR   1.60 < RR < 6.48
                (Biometrics 1985;41:55-68)
        Ignore relative risk if case control study.

                         Chi-Squares   P-values
                         -----------   --------
        Uncorrected:        12.75     0.00035629 <---
        Mantel-Haenszel:    12.69     0.00036760 <---
        Yates corrected:    11.51     0.00069388 <---
```

Le nombre de sujets nécessaires (ou taille de l'échantillon)

Dans le design d'une enquête cas-témoins, le ou les OR recherchés doivent être connus approximativement (de 2 ou de 3 par exemple, il est rare actuellement de trouver des OR à 10, que tout le monde ignorerait...). On doit le savoir, ou l'"espérer" [6] : il faut tenir compte du RR, ou du OR souhaité, du niveau du risque α, et du risque β. Par exemple, pour un risque significatif de 3, pour que la différence soit significative, au risque de 5 %, avec une puissance de 80 %, il faut 100 cas et 100 témoins.

Exemple sous SPSS

Deux groupes d'enfants malnutris au Burkina-Faso : l'un supplémenté de manière traditionnelle et l'autre avec la même manière + spiruline (algue protidique). Tirage au sort : est-il respecté ? Critère de jugement : la présence d'oedèmes.

Tableau croisé groupe * oedemes

			oedemes		Total
			1	2	
groupe	1	Effectif	7	53	60
		% dans groupe	11,7%	88,3%	100,0%
	2	Effectif	3	58	61
		% dans groupe	4,9%	95,1%	100,0%
Total		Effectif	10	111	121
			8.3 %	91.7 %	100 %

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	1,817(b)	1	,178		
Test exact de Fisher				,205	,155
Association linéaire par linéaire	1,802	1	,179		

a Calculé uniquement pour un tableau 2x2

b 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 4,96.

Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour groupe (1 / 2)	2,553	,628	10,384
Pour cohorte oedemes = 1	**2,372**	**,643**	**8,745**
Pour cohorte oedemes = 2	,929	,834	1,035
Nombre d'observations valides	121		

➔ Critère de jugement : décès dans la fratrie.

Tableau croisé

			decesfra		Total
			1	2	
groupe	1	Effectif	18	41	59
		% dans groupe	30,5%	69,5%	100,0%
	3	Effectif	31	30	61
		% dans groupe	50,8%	49,2%	100,0%
Total		Effectif	49	71	120
			40.8 %	59.2 %	100 %

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	5,121(b)	1	,024		
Correction pour la continuité(a)	4,315	1	,038		
Rapport de vraisemblance	5,168	1	,023		
Test exact de Fisher				,027	,019
Association linéaire par linéaire	5,079	1	,024		
Nombre d'observations valides	120				

a Calculé uniquement pour un tableau 2x2

b 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 24,09.

Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour groupe (1 / 3)	,425	,201	,897
Pour cohorte decesfra = 1	**,600**	**,380**	**,949**
Pour cohorte decesfra = 2	1,413	1,040	1,919
Nombre d'observations valides	120		

Exemple dans un article

- **Richard Doll et Austin Bradford Hill** en 1952 avec 1 465 cancers et 1 465 témoins (Doll R, Hill AB. A stydy of the aetiologu of carcinoma of the lung. BMJ 1952 (13 dec); 1271-86).

Tableau V : Enquête cas-témoins de Doll et Hill (hommes) selon la consommation de tabac depuis 10 ans : OR pour le cancer du poumon

	Cancers	**Témoins**	**OR**	**IC 95 % OR**
Non fumeurs	7	61	1	
< 5 cig.	55	129	3.72	1.52 - 9.51
5 cig.	489	570	7.48	3.26 – 18.03
15 cig.	475	431	9.60	4.18 – 23.20
25 cig.	293	154	16.58	7.09 – 40.67
50 cig.	38	12	27.60	9.07 – 88.31
Total	*1 357*	*1 357*		

Tableau VI : Tabagisme depuis 10 ans et cancer du poumon

	Cancers	**Témoins**	**OR1**	**OR2**
Fumeurs > 5 cig./jour	806	597	1.9 (1.6-2.2)	9.0 (3.9-21.6)
Fumeurs ≤ 5 cig./jour	544	699	1	
Non-fumeurs	7	61	1	1
Total	1 357	1 357	--	--

2. L'OR ajusté

Lorsqu'existent plusieurs strates d'un critère, l'OR peut être ajusté (dans l'analyse a posteriori) sur une classe de critères [7], et le test de signification est celui du χ^2 de Mantel-Haenszel.

Tableau XIII : Présentation des résultats pour le calcul d'un OR ajusté sur 2 strates.

Strate 1			Strate 2		
a1	b1		a2	b2	
c1	d1		c2	d2	
		n1			n2

Calcul de l'OR ajusté

* Méthode de Mantel-Haenszel (OR_{MH})

$$OR_{MH} = \frac{\sum aidi/ni}{\sum bici/ni} = \frac{\left(a1d1/n1\right)+\left(a2d2/n2\right)}{\left(b1c1/n1\right)+\left(b2c2/n2\right)}$$

Le test de signification est le χ^2 de Mantel-Haenszel [5] à 1 ddl.

La variance de l'OR se calcule selon la méthode de Miettinen :

$$\ln OR \pm 1.96\left(\frac{1}{\sqrt{\chi^2}}\, LnOR\right)$$ où le χ^2 est celui de M-H

EPI-INFO le calcule dans ANALYSIS (tables x1 x2 x3, où x3 est la variable d'ajustement qualitative à 2 ou plusieurs classes), et dans STATCALC en pressant F4 après le premier tableau.

* Méthode des logits de Woolf et Armitage $$LnOR_w = \frac{\sum wiLnORi}{\sum wi}$$

où wi est l'inverse de la variance de LnORi.

Ici, var(LnORw) = 1/wi = 1/(w1+w2) et w1 = 1/(1/a1 + 1/b1 + 1/c1 + 1/d1)

Exemple OR ajusté sous EPI-INFO

Enquête cas-témoins en milieu scolaire : troubles du comportement chez des enfants transférés à la naissance (cas) versus enfants non transférés (témoins). Même analyse que précédemment en tenant compte de la profession (catégorie sociale) du père de l'enfant.

PROF = 1 (ouvriers, employés, sans travail)

```
                    COMPORTE
CATE        |    +     - | Total
------------+-----------+------
       CAS  |   22    44 |    66
            >33.3%66.7% > 58.4%
            |84.6%50.6% |
  TEMOINS   |    4    43 |    47
            > 8.5%91.5% > 41.6%
            |15.4%49.4% |
------------+-----------+------
     Total  |   26    87 |   113
            |23.0%77.0% |

                          Stratum 1
Odds ratio                                          5.38
Cornfield 95% confidence limits for OR   1.55* < OR < 20.42*
                     *May be inaccurate
                        Chi-Squares   P-values
                        -----------   --------
         Uncorrected:         9.55     0.00200136 <---
         Mantel-Haenszel:     9.46     0.00209568 <---
         Yates corrected:     8.20     0.00419261 <---
```

PROF = 2 (autres, cadres, professions intermediaries..)

```
                    COMPORTE
CATE        |    +     - | Total
------------+-----------+------
       CAS  |    7    36 |    43
            >16.3%83.7% > 41.0%
            |58.3%38.7% |
   TEMOINS  |    5    57 |    62
            > 8.1%91.9% > 59.0%
            |41.7%61.3% |
------------+-----------+------
     Total  |   12    93 |   105
            |11.4%88.6% |
                                  Stratum 2
Odds ratio                                          2.22
Cornfield 95% confidence limits for OR    0.57* < OR < 8.94*
                     *May be inaccurate

                         Chi-Squares   P-values
                         -----------   --------
         Uncorrected:         1.69     0.19325917
         Mantel-Haenszel:     1.68     0.19539343
         Yates corrected:     0.98     0.32260696

        Fisher exact: 1-tailed P-value: 0.1612692
                      2-tailed P-value: 0.2233223

An expected value is less than 5; recommend Fisher exact results.

     ** Summary of 2 Tables With Non-Zero Margins **
         N for sets w/discordant results =   218

                    SUMMARY ODDS RATIOS
Crude OR for sets with discordant results                4.03
Mantel-Haenszel Weighted Odds Ratio                      3.72
95% confidence limits for M-H OR           1.64 < OR <  8.42
    (Robins, Greenland, Breslow  AJE 1986;124:719-23)

M-H Summary Chi Square                                   9.41
P value
                                    0.00216253 <---
```

Exemple sous SPSS 14.0

Analyse ➔ Statistiques descriptives ➔ Lignes = old25, Colonnes = infection, Strate = IMC30

Cocher χ^2, risque et pourcentages en lignes.

Tableau croisé old25 * INFECTION * IMC30

IMC30				INFECTION 1 Infection nococomiale	INFECTION 2 Pas d'infection	Total
1.00 IMC > 30	old25	1.00 Age < 25 ans	Effectif	1	5	6
			% dans old25	16.7%	83.3%	100.0%
		2.00 Age >= 25 ans	Effectif	3	32	35
			% dans old25	8.6%	91.4%	100.0%
	Total		Effectif	4	37	41
			% dans old25	9.8%	90.2%	100.0%
2.00 IMC <= 30	old25	1.00 Age < 25 ans	Effectif	5	15	20
			% dans old25	25.0%	75.0%	100.0%
		2.00 Age >= 25 ans	Effectif	3	85	88
			% dans old25	3.4%	96.6%	100.0%
	Total		Effectif	8	100	108
			% dans old25	7.4%	92.6%	100.0%

Tests du Khi-deux

IMC30		Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
1.00 IMC > 30	Khi-deux de Pearson	.381[b]	1	.537		
	Correction[a] pour la continuité	.000	1	1.000		
	Rapport de vraisemblance	.332	1	.564		
	Test exact de Fisher				.483	.483
	Association linéaire par linéaire	.372	1	.542		
	Nombre d'observations valides	41				
2.00 IMC <= 30	Khi-deux de Pearson	11.076[c]	1	.001		
	Correction[a] pour la continuité	8.152	1	.004		
	Rapport de vraisemblance	8.373	1	.004		
	Test exact de Fisher				.005	.005
	Association linéaire par linéaire	10.974	1	.001		
	Nombre d'observations valides	108				

a. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

b. 2 cellules (50.0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de .59.

c. 1 cellules (25.0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1.48.

Estimation du risque

IMC30		Valeur	Intervalle de confiance de 95% Inférieur	Supérieur
1.00 IMC > 30	Odds Ratio pour old25 (1.00 Age < 25 ans / 2.00 Age >= 25 ans)	2.133	.184	24.761
	Pour cohorte INFECTION = 1 Infection nococomiale	1.944	.240	15.735
	Pour cohorte INFECTION = 2 Pas d'infection	.911	.628	1.322
	Nombre d'observations valides	41		
2.00 IMC <= 30	Odds Ratio pour old25 (1.00 Age < 25 ans / 2.00 Age >= 25 ans)	9.444	2.039	43.747
	Pour cohorte INFECTION = 1 Infection nococomiale	7.333	1.908	28.189
	Pour cohorte INFECTION = 2 Pas d'infection	.776	.601	1.003
	Nombre d'observations valides	108		

Estimation des Odds Ratio de Mantel-Haenszel

Estimation			6.026
ln(Estimation)			1.796
Erreur standard de ln(Estimation)			.632
Sign. asymp. (bilatérale)			.004
Intervalle de confiance de 95 % asymptotique	Odds Ratio standard	Borne inférieure	1.747
		Borne supérieure	20.793
	ln(Odds Ratio)	Borne inférieure	.558
		Borne supérieure	3.035

L'estimation des riques relatifs de Mantel-Haenszel est distribuée normalement de manière asymtotique selon les Odds ratio de l'hypothèse 1.000. Le log népérien de l'estimation est ainsi obtenu.

<u>Exemple dans un article</u>

Utilisation de la tétine chez les nourrissons et mort subite du nourrisson. En comparant 169 nourrissons décédés de mort subite et 309 témoins non décédés (voir critères en bas de la page 1 : témoins = « controls » en anglais), l'odds ratio de l'utilisation de la tétine est de OR = 0.14 (IC95 : 0.06 – 0.31 ; $p<10^{-6}$) avec 4.1 % de tétines chez les enfants décédés de mort subite et 23.6 % de tétines chez les témons. En fonction de caractéristiques de la mère, de l'enfant ou des circonstances de sommeil (tableau1), l'odds ratio est < 1 et différent de 1. *Référence : Li DK. Use of dummy(pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome. BMJ 2006 Jan 7;332(7532):18-22.*

3. L'OR des données appariées

Apparier veut dire établir des paires cas-témoins sur un critère donné (âge, sexe...). Dans le plan d'étude, c'est un choix a priori. L'ORapp se calcule sur le tableau des paires, où les valeurs marginales (somme des colonnes et des lignes) sont les valeurs centrales du tableau habituel. On ne prend que les paires discordantes.

Tableau XIV : Présentation des résultats pour le calcul d'un OR en cas de cas et témoins appariés ➔ tableau des paires

		M+ (Malades)		
		E+	E-	Total
M-(non malades)	E+	a	b	E+M-
	E-	c	d	E-M-
	Total	E+M+	E-M+	N

OR app = c/b = (E+M+) et (E-M-)/(E-M+) et (E+M-)

La variance de OR app se calcule à partir de p = c/(c + b). En effet, OR app = p/(1-p).

On en déduit l'écart-type d'un pourcentage si les effectifs sont suffisants avec l'écart-type $\sigma = \sqrt{\frac{p*(1-p)}{b+c}}$ et p_{sup}= p + 1.96 σ et p_{inf} = p – 1.96σ.

Puis on repasse à OR par

Borne sup (OR app) =p_{sup} /(1-p_{sup}) et Borne inf (OR inf) = p_{inf} /(1-p_{inf})

EPI-INFO traite ce genre de problème avec la commande Match dans Analysis. Chaque individu doit être codé par numéro de paire et par cas ou témoin.

Le test de signification est le test de Mac Nemar sur les paires (+++)

$$\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c} \text{ à 1 ddl}$$

ou bien $\chi^2_{MH} = \frac{\left[(b-c)-1\right]^2}{b+c}$

Note : un appariement se fait a priori, un ajustement a posteriori. Que faut-il mieux ? Un appariement permet d'augmenter la puissance, mais le critère sur lequel on apparie ne peut pas être étudié (ce critère étant reparti également entre les cas et les témoins). Sur combien de critères apparier ? 1 ou 2 est préférable, au-delà le design devient difficile.

Un ajustement permet de se « rattraper » si un facteur est très déséquilibré entre les cas et les témoins (par hasard), mais il fait diminuer la puissance. Plus le nombre de facteurs d'ajustement est grand, moins l'analyse est puissante, et plus elle est difficile.

Exemple : 109 Paires de 4 types différentes :

* *Paire 1* : (exp. avec comport. +) et (non exp. avec comport. +) ==> 0 paire

* *Paire 2* : (exp. avec comport. -) et (non exp. avec comport. -) ==> 71 paires

* *Paire 3* : (exp. avec comport. +) et (non exp. avec comport. -) ==> 29 paires

* *Paire 4* : (exp. avec comport. -) et (non exp. avec comport. + ==> 9 paires

(à noter que les totaux des marges sont les nombre centraux du tableau des individus).

		Cas		
Témoins		*Comportement +*	*Comportement -*	
	Comportement +	0	9	9
	Comportement -	29	71	100
		29	80	109 paires

χ^2 apparié corrigé de Mc Nemar = $\frac{(|29-9|-1)^2}{29+9} = 9.50$ p < 0.01 ➔ ORa = 29 / 9 = 3.22

L'importance du codage des variables pour l'analyse univariée ou bivariée

- **Il faut que la variable « maladie =oui » et la variable « exposition=oui » soient dans le coin supérieur gauche +++ (cellule « a ») des tableaux pour le calcul de RR et de OR**. Si seules les lignes « exposition » sont inversées, le RR et OR sont inversés (1/RR et 1/OR). Si seules les colonnes « maladies » sont inversées, RR est faux et OR est inversé (1/OR). Si les lignes et les colonnes sont inversées, RR est faux, mais OR est correct…

- Ne pas coder en « oui » et « non », ni en « Yes » et « No » : les logiciels disposent les tableaux en ordre alphabétique des codages (donc « non » est avant « oui », et « No » avant « Yes »). Ne pas coder en oui=1 et non=0 : même conséquence. A noter que certains logiciels transforment par défaut « Yes » en + et « No » en -, et donc le tableau s'oriente correctement avec + d'abord et – ensuite.

- Seul le codage avec oui=1 et non=2 est correct pour des tableaux 2 x 2

	Malades	**Non malades**	**Total**
Exposés	**a**	**b**	E_1
Non exposés	**c**	**d**	E_0
Total	M_1	M_0	N

Rappel ➔ $RR = \frac{a/E_1}{c/E_0}$ et $OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a*d}{b*c}$

RR ou OR des données quantitatives

Il est possible (voir méthode de régression logistique plus loin) de calculer un RR ou un OR pour des variables quantitatives. Par exemple, le risque d'avoir un cancer du poumon selon le nombre de cigarettes fumées (RR ou RR par cigarette en plus), ou le risque d'avoir une hypertension selon le poids ou l'IMC. Ce sont généralement des RR ou OR faibles (1.02 par exemple, soit 2 % par unité) mais qui peut être significatif (1.01 – 1.03). Le test du χ^2 est alors le χ^2 de tendance *(χ^2 for trend).*

Cette présentation suppose que le **risque par unité soit linéaire +++.** Il faut le prouver. Le meilleur moyen est de faire des classes (de poids, de cigarettes) et de voir si le RR ou l'OR croît linéairement sur une courbe. C'est aussi la définition de la dose-effet (qui n'est pas forcément linéaire).

II. Mesure avec plusieurs facteurs d'exposition (variables qualitatives)

En épidémiologie, il est fréquent de disposer de nombreux facteurs d'exposition dans les enquêtes de cohorte ou dans les enquêtes cas-témoins. L'analyse univariée se heurte aux problèmes suivants :

- Certains facteurs sont significatifs, mais la causalité est toujours difficile à apprécier
- D'autres sont non significatifs
- **La plupart sont souvent liés entre eux** : c'est un principe de base sur lequel il faut postuler, et que l'on peut tester en croisant les facteurs d'exposition entre eux, mais cela prend du temps ! Si on on dispose de 15 facteurs, l'étude des liens deux-à-deux nécessitent $C_{15}^{2} = \frac{15!}{2!(15-2)!} = \frac{14*15}{2} = 105$ analyses (et donc 105 χ^2 et 105 OR) … !

Seule une analyse dite multivariée est possible : ce type d'analyse, de manière générale, permet de retenir uniquement les critères non confondants en tenant compte des (en ajustant sur) autres critères. La méthode statistique pour étudier un lien pour les variables qualitatives est la régression logisttique.

NB : l'indice en régression logistique est toujours OR (dit ajusté) aussi bien dans les enquêtes cas-témoins que dans les enquêtes de cohorte (voir annexe : lien entre OR et RR).

Exemple : Facteurs associés à l'obésité de l'enfant.

OR brut et OR ajusté dans une enquête sur le lien entre obésité de l'enfant de 7 ans et 25 facteurs recherchés (sexe, BMI-IMC, grossesse, naissance, télévision, sport, sommeil, alimentation..). Calcul de l'OR lié au sexe (page 4/7, tableau 2). Problème de la référence. Calcul de l'OR lié à plus de 8 heures par semaine devant la télévision (page 5/7). Tableau 2 : deux dernières colonnes ➔ 5 facteurs restent significatifs au terme de l'analyse. Discussion. Vers la prévention ?

Référence : Reilly JJ. Early life risks factors for obesity in childhood. BMJ 2005 ;330 :1357.

III. Les mesures d'association selon les catégories de variables

Tableau XV : Méthodes des mesures d'association selon la catégorie de variables

Analyse univariée			Analyse bi-variée			Analyse multivariée		
Variable dépendante à expliquer (maladie)	Variable d'exposition explicative	Méthode, indice	Variable* dépendante à expliquer (maladie)	Deux variables d'exposition explicative	Méthode, indice	Variable* dépendante à expliquer (maladie)	Variables d'exposition explicatives	Méthode, indice
Qual*	Qual	χ^2 ou Fisher, RR et OR IC à 95 %	Qual*	Qual	χ^2_{MH} RR_{MH} et OR_{MH} IC à 95 %	Qual*	Qual, quant	Régression logistique : β_i, OR ajustés.
Quant**	Quant	r de Pearson ou de Spearman, ou pente de droite	Quant	Quant	Régression multiple : β_1 et β_2	Quant	Quant, qual	Régression multiple : β_i ou GLM
Qual*	Quant	Test t, Wilcoxon	Qual*	Quant	ANOVA : β_1 et β_2	Qual*	Quant	ANOVA : β_i Analyse discriminante ou GLM
Quant censurée (survie, durée de vie, durée en général)	Qual (événement : décès ou rechute)	Courbe de survie, probabilité de survie	Quant censurée (survie, durée de vie, durée en général)	Qual (événement : décès ou rechute)	Courbes de survie, test du logrank	Quant censurée (survie, durée de vie, durée en général)	Qual (événement : décès ou rechute)	Modèle de Cox : β_i, OR ajustés.

* Variable qualitative à deux classes (malades et non-malades).

** Par exemple, durée d'une maladie ou prise de poids ou variable biologique

IV. Le lien entre deux variables quantitatives

1. Deux méthodes possibles

- Si les variables sont « symétriques » dans leur influence biologique (il ne s'agit pas de symétrie statistique), l'une n'expliquant pas l'autre, la méthode est **le coefficient de coorélation de Pearson ou de Spearman.**

- Si une variable explique l'autre, l'une est dite dépendante (x) ou à expliquer (la maladie), et l'autre est dite explicative (y). **La méthode est la régression linéaire** et l'indice est la pente de la droite (test par rapport à 0).

2. Deux précautions

- Si les variables sont **« trop proches »** (l'une est comprise dans l'autre par exemple), la corrélation est trop évidente ; alors, r ou pente sont souvent significatifs, mais c'est de la « tautologie » ou « pseudo-évidence »..

- Si les variable sont « **trop lointaines** » (pas de lien évident entre les deux), et si r ou pente sont significatifs, çà peut n'avoir aucun sens : deux variables peuvent évoiuer en même tems sans qu'il y ait de lien causal. Par exemple, en France, le chômage croit avec la baisse de la pratique réligieuse au fil des années !

3. Exemple : Corrélation entre des séries de 25 nombres au hasard et leurs différences

Nbres A	Nbres B	Différence D
11	50	39
47	64	17
21	96	75
59	96	37
44	59	15
15	21	6
58	23	-35
99	95	-4
20	53	33
75	96	21
75	51	-24
91	25	-66
16	92	76
30	12	-18
63	40	-23
43	40	-3
61	4	-57
68	93	25
74	7	-67
54	89	35
1	67	66
2	26	24
59	99	40
20	74	54
65	75	10
49	45	-4

D = B - A

	r	
Corr A-B	0,081	Pas de corrélation entre deux séresi de nombres au hasard
Corr A-D	-0,62	Corrélation entre deux séries de nombres liées entre elles
Corr B-D	0,73	

4. Régression vers la moyenne

Extraits : La politique des grands nombres. Alain Desrosières. La Découverte. 1993

Galton (Francis, cousin de Darwin, anglais, 1822 - 1911) décide, en 1885, de mesurer en Angleterre la taille de personnes volontaires en la comparant à la taille de leurs parents. Remarquons que ceci se déroule lors d'une exposition universelle, et que ce sont les individus qui financent cette recherche...

Nous raisonnerons sur la taille des pères et sur la taille des fils. Galton observe que, EN MOYENNE, la taille des enfants est la même que celle de leur parents, et que, donc, EN MOYENNE, que les parents grands ont des enfants grands. De plus, il observe que la dispersion (c'est-à-dire la variance) est la même pour les pères que pour les fils (sy = sx) : il n'y donc pas de variance propre aux fils, qui s'ajouterait à la variance des pères.

Il dresse alors un plan à deux axes : taille du père en abscisse (contrôlée), et taille du fils (à expliquer, aléatoire). La droite de régression passe par le point (moyenne des fils - moyenne des pères), et comme coefficient de corrélation r < 1, la pente de la droite vaut $\mathbf{p_o = r\, s_y/s_x = r < 1}$. Dans l'expérience de Galton, elle vaut 2/3 = 0.66.

Sur la figure, on constate donc que lorsque $x_i > m_x$ (taille des pères grande), $y_i < y'_i$, c'est-à-dire que les enfants des pères grands sont, EN MOYENNE, plus petits que leurs pères. Il en est de même pour les enfants des pères petits qui sont, EN MOYENNE, plus grands que leurs pères. Cela explique le fait que les variances pères et fils soient égales : il existe un « tassement » autour de la moyenne. Le **terme de régression**, que Galton a inventé, s'applique ici tout à fait, et c'est ce nom-là qui sert aujourd'hui pour parler du lien entre deux variables quantitatives. Le terme régression « vers la moyenne » en est le corollaire quand on compare les tailles extrêmes des pères. Deux commentaires :

1. Les conclusions de cette observation se sont intégrées dans les discussions scientifiques, philosophiques et politiques de l'époque : pour ceux qui comparent la pente à 0 (cas scientifique habituel), la droite de régression confirme le concept d'hérédité des caractères innés (quand les pères sont grands, les enfants sont grands). C'est le courant de Darwin. D'autres comparaient, en fait, la pente à 1 et voulaient mettre en évidence le terme de régression au sens littéral et social : la « race » s'appauvrit en régressant vers la moyenne !! C'est Cheysson (Emile, français, 1836 - 1910) et Durkeim (Emile, français, 1858 - 1917) qui utiliseront ce concept.

2. Dans notre pratique quotidienne, le phénomène « régression vers la moyenne » nous guette en permanence (J Martin Bland, Douglas G Altman. Regression towards the mean, BMJ 1994; 308: 1499, et BMJ 1994; 309 : 780)
   - comparaisons de deux mesures uniquement sur les résultats pathologiques : mesure de la tension artérielle chez les hypertendus avant et après traitement, ou mesure du cholestérol. Nécessité pour contrer la phénomène « régression » d'une groupe contrôle.
   - décisions et pratiques cliniques
   - double mesure d'un paramètre et pente différente de 1
   - biais de publications !

Figure : Modèle théorique du lien taille du père – taille du fils avec une pente à 0.66

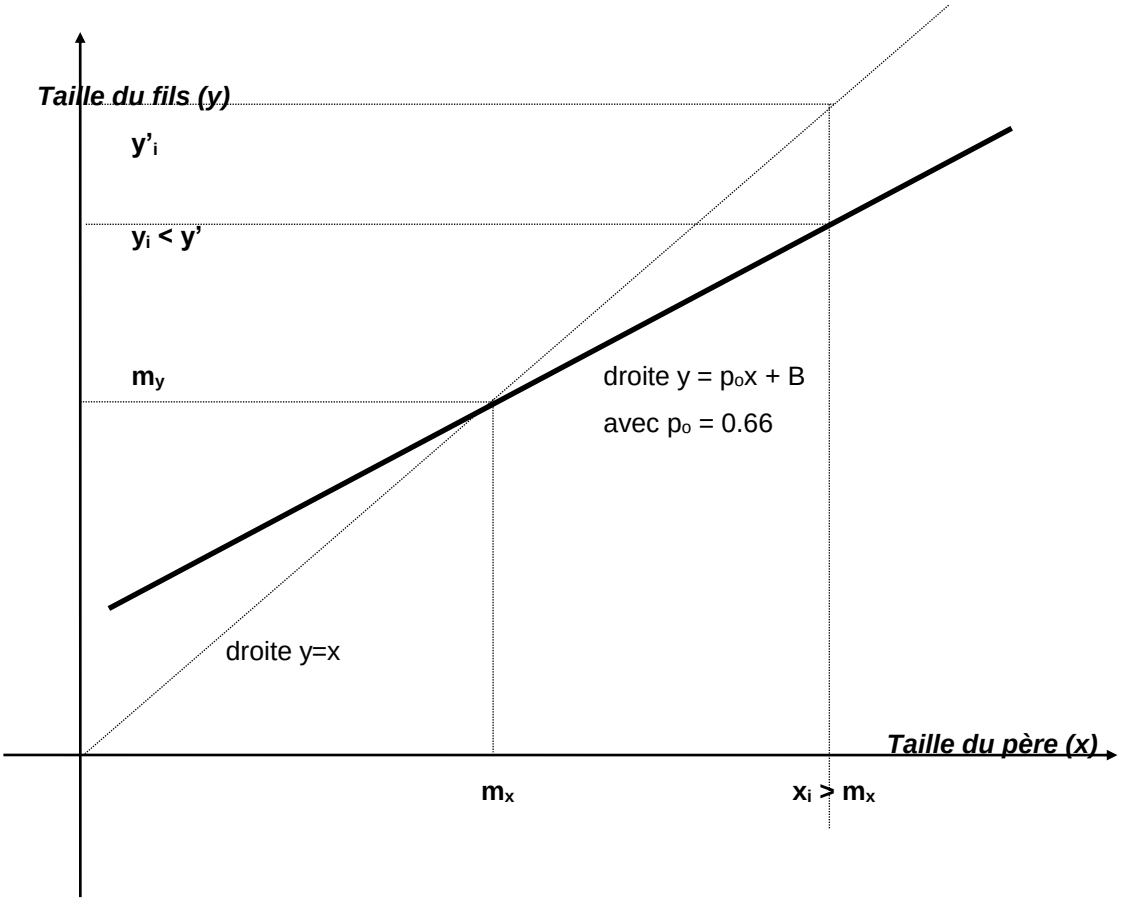
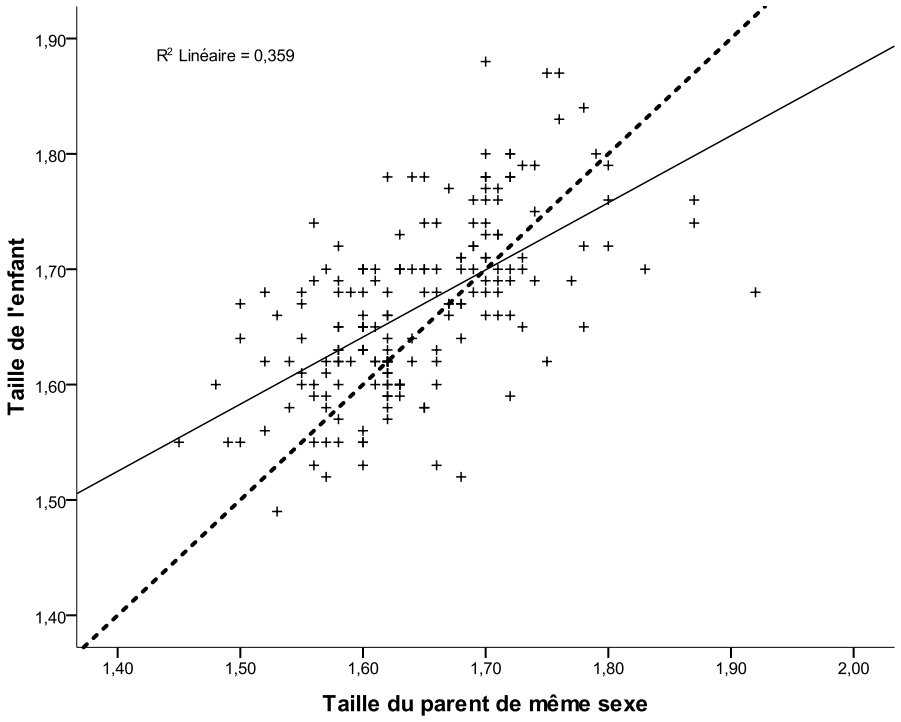


Figure : Mesures réelles sur 182 couples parents enfants

y (taille enfant) = 0.582 X taille parent) + 0.71 avec r = 0.60



Annexe : Lien entre RR et OR dans les enquêtes de cohorte

Rappel d'un tableau type dans une enquête de cohorte

Tableau XVI : Tableau avec des incidences dans une enquête de cohorte

	Malades	Non-malades	Total
Exposés	R_1	$1 - R_1$	1
Non exposés	R_0	$1 - R_0$	1
Total	M_1	M_0	N

La fréquence de la maladie dans la population totale est égale à M_1/N, et la fréquence de la maladie dans la population non exposée vaut R_0. Par ailleurs, $RR = R_1 / R_0$. D'où à partir d'une fréquence de la maladie, on peut dresser le tableau suivant tel que :

$$OR = \frac{R_1 * (1 - R_0)}{R_0 * (1 - R_1)} = RR \frac{1 - R_0}{1 - R_0 * RR}$$ ➔ OR est proche de 0 si R_0 est petit ou si RR est faible.

Tableau XVII : Valeurs de OR en fonction du RR et l'incidence de la maladie*

	Valeurs de RR de 2 à 10					
Incidence	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**
0.001	2.002	3.006	4.01	6.03	8.06	10.09
0.01	2.02	3.06	4.13	6.32	*8.61*	*11.00*
0.02	2.04	3.13	4.26	*6.68*	*9.33*	*12.25*
0.03	2.06	3.20	*4.41*	*7.10*	*10.21*	*13.86*
0.04	2.09	3.27	*4.57*	*7.58*	*11.29*	*16.00*
0.05	2.11	*3.35*	*4.75*	*8.14*	*12.67*	*19.00*
0.06	2.14	*3.44*	*4.95*	*8.81*	*14.46*	*23.50*
0.07	2.16	*3.53*	*5.17*	*9.62*	*16.91*	*31.00*
0.10	*2.25*	*3.86*	*6.00*	*13.50*	*36.00*	∞

* Zones grisées : approximation acceptable de l'approximation du RR par l'OR

** Zones en italique : l'incidence de la maladie est trop élevée ou le RR est trop grand, l'approximation n'est pas acceptable.

➔ Article de Baldini : cancer du poumon chez les femmes et les hommes en lien avec le tabac.

Références

1. Bernard PM, Lapointe C. Mesures en statistiques en Epidémiologie. Québec : Presses Université. Québec,1987: p 88-90 et 288-9

2. Branger B. Facteurs de risques des transferts des nouveau-nés en Loire-Atlantique. Mémoire DEA, Nancy, 1993. Rev Epidémio Santé Publ 1994, 42, 307-314

3. Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. Epi-Info, version 5 : a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, incorporated, Stone mountain, Georgia, 1990.

4. Altman DG. Practical Statistics for medical research. Chapitre 10. Comparing groups, categorical data. London : Chapman & Hall, 1991 : p 229-76

5. Roumeau-Rouquette C. Méthodes en Epidémiologie. Chapitre XXVII, Mesure du Risque. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1985 : 343-58

6. Schlesselman JJ. Case-control studies. New York : Oxford University Press, 1982.

7. Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R. Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Flammarion. Médecine-Sciences.

8. Bouyer J. La régression logistique en épidémiologie. Partie I : Rev Epidémio Santé Publ 1991, 39:79-87. Partie II : Rev Epidémio Santé Pub 1991, 39:183-196

9. Bouyer J. Epidémiologie, Principes et méthodes quantitatives. Ed. INSERM. 1993

10. Falissard B. Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. Masson 2005. 3ème édition. 28 €.

11. Goldberg M. Epidémiologie sans peine. Editions Frison-Roche. 194 pages

°°