

Les enquêtes cas-témoins

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.episure.fr/>)

Introduction

Il s'agit d'enquêtes étiologiques destinées à faire le lien entre une maladie et une exposition. Elles sont destinées à remplacer les enquêtes de cohorte car elles sont plus faciles à organiser, mais elles sont aussi plus susceptibles de biais. En anglais : *case-control study*

Principe

Les cas et les témoins sont sélectionnés à un moment donné, dans une période courte. L'exposition est évaluée a posteriori par interrogatoire le plus souvent (consommation de tabac, d'alcool), ou par des analyses sanguines ou d'autres prélèvements quand on en dispose (dosage de l'aluminium dans le sang, drogues dans les cheveux, dans le sang du cordon pour les nouveau-nés par exemple).

Exemple d'étude cas témoins : Facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite C.

V. Merle et coll. Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23, 439-446

Pour rechercher des facteurs expliquant la contamination de personnes par le virus C de l'hépatite, en particulier ceux liés aux soins reçus antérieurement, une enquête a comparé :

- des cas constitués de personnes séropositives pour le virus de l'hépatite C
- et des témoins (personnes inscrites sur les listes électorales ou patients des médecins généralistes), habitant la même zone géographique, mais séronégatifs pour le virus de l'hépatite C.

Des données démographiques, médicales, professionnelles, et environnementales ont fait l'objet de comparaisons statistiques entre les groupes.

Plusieurs facteurs étaient plus fréquents dans le groupe des cas que chez les témoins :

- la séropositivité pour le virus C chez un proche parent
- des antécédents de transfusion sanguine
- des antécédents d'intervention chirurgicale
- des antécédents d'injections ou de soins médicaux dans les suites d'un accident

A. Définition des cas

C'est assez facile : il suffit de définir les critères de la maladie retenue qui est diagnostiquée en pratique clinique. S'il s'agit de cancers, il faut avoir la preuve anatomo-pathologique (examen des tissus = histologie ou examens des cellules sanguines = cytologie) par un prélèvement.

Les cas sont des personnes atteintes par un problème de santé donné, faisant l'objet d'une définition précise, et opérationnelle, c'est à dire applicable à chaque personne incluse dans l'enquête. Ces cas doivent être homogènes, susceptibles d'être liés à un même facteur de risque causal : cette homogénéité peut correspondre à une même localisation (exemple : insuffisance coronarienne), une histologie identique (exemple : carcinome bronchique épidermoïde), voire un même sous groupe d'âge (exemple : cancer du sein avant 40 ans, pour lequel les facteurs de risques semblent différents).

Si les critères définissant les cas sont flous, le risque est d'inclure dans les cas des personnes ayant en réalité une autre affection (erreur de classement), ce qui affaiblit la différence entre les cas et les témoins pour les facteurs de risque, cette différence devenant trop petite pour être prise en compte (« effet de dilution »). Lorsqu'il n'existe pas pour tous les cas inclus un critère formel (comme l'anatomie pathologique), on peut les classer en cas « certains » (une preuve existe), « probables » (on a une forte présomption), ou seulement possibles (on dispose de certains arguments). Le constat que la différence entre les cas et les témoins pour un facteur étudié est d'autant plus forte que les cas sont certains, suggère l'existence de telles erreurs de classement chez les cas.

→ Une autre règle est que les cas soient aussi des personnes qui aient eu la possibilité d'une exposition aux facteurs étudiés.

Pour étudier certaines affections évoluant par plusieurs étapes, il peut être intéressant d'avoir plusieurs groupes de cas : ainsi pour l'étude des adénocarcinomes du colon, la constitution d'un autre groupe constitué d'adénomes du colon, états pré-néoplasiques peut être utile, en plus d'un groupe témoin.

→ Etude conjointe de plusieurs facteurs : recrutement plus large de cas

Le type de cas à inclure est un point important du protocole : il peut s'agir de nouveaux cas (cas incidents), diagnostiqués récemment, ou de cas déjà connus depuis une période plus ou moins longue (cas prévalents). En principe le choix de cas incidents est préférable, même s'il implique des contraintes supplémentaires. Outre les avantages et inconvénients, on doit envisager en effet que les cas prévalents ont pu modifier leur mode de vie depuis le début de leur maladie ; il peut être alors difficile de distinguer rétrospectivement des facteurs antérieurs au début de la maladie, qui peuvent être en cause dans l'étiologie, et des facteurs postérieurs, qui peuvent être des conséquences, et non des causes de l'affection. Si le choix se porte sur les cas prévalents, il est utile de vérifier que leur exposition est similaire, quel que soit l'ancienneté de l'affection.

→ Le mode de recrutement fait distinguer :

- les cas inclus à partir de la population générale, connu par un registre, découverts par dépistage (y compris les cas asymptomatiques) ou diagnostic,
- les cas inclus à partir du recours à une structure de soins (hôpital) dont la représentativité par rapport à l'ensemble des cas peut être discutée : sélection de formes plus graves, de patients ayant plus de facilités pour accéder aux soins...

S'agissant de personnes malades, on doit naturellement écarter de l'enquête celles qui sont hors d'état de répondre ou de subir les investigations nécessaires, et celles qui ne le souhaitent pas ; il faut toutefois recueillir les raisons précises qui amènent à exclure les cas de l'étude, de façon à pouvoir identifier ultérieurement un éventuel biais de sélection. Pour la même raison, le recueil et la comparaison de données démographiques et socioéconomiques simples chez les cas potentiels, et les cas finalement inclus, permet de rechercher un tel biais.

B. Définition des témoins

C'est le point méthodologique le plus délicat d'une étude cas-témoins. Comment les choisir ? S'ils sont « trop loin » des cas (au pire, prendre les hommes comme témoins de femmes atteintes de cancer, ou choisir des personnes d'âges très différents !!!!), l'étude ne veut rien dire (ou risque artificiel de surestimation des expositions). S'ils sont « trop près » des cas, il y a risque de sous-estimer les facteurs. Formellement, les témoins doivent avoir le même risque de « croiser » l'exposition que les cas, mais soit en y ayant plus recours ou moins recours. C'est le principal biais de ce type d'études ;

Exemple :

- Exposition : tabagisme des parents – Cas = bronchiolite des enfants âgés de moins de un an et hospitalisés – Comment trouver les témoins ?
- Exposition : tabagisme des patients – Cas = cancers de vessie hospitalisés - Comment trouver les témoins ?
- Exposition : césarienne – Cas = mères obèses - Comment trouver les témoins ?

C. Définition de l'exposition

- Bien définir. Cas du tabac. Exemple de l'alcool.
- En épidémiologie environnementale : durée de l'exposition ?

Difficultés potentielles

- Nombre de témoins/ cas : 1 pour 1 jusqu'à 1 pour 4 ?
- Biais de sélection : des témoins sont des cas.
- Appariement sur des données biologiques fortes : sexe, âge, milieu social..
- Biais de mémoire de l'exposition
- Surestimation de l'effet/ sous-estimation de l'effet

Mesures

Tableau synthétique

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

	Cas	Témoins	Sens de l'analyse
Critère présent	a	b	↓
Critère absent	c	d	
Total	M ₁	M ₀	

Odds ratio ou rapport des cotes : voir le cours sur les mesures d'association

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

- 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 à 95 % 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 :

$$\ln OR \pm 1.96 \left(\frac{1}{\sqrt{\chi^2}} \ln OR \right) \quad \Rightarrow \text{borne 1 et borne 2}$$

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 :

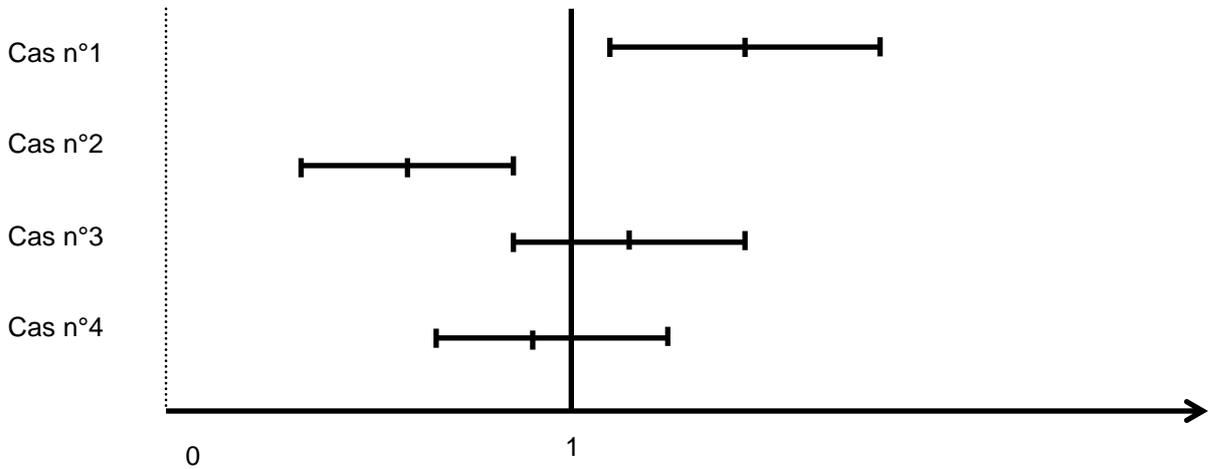
$$\ln OR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

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

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



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

Exposé des résultats d'une enquête cas-témoins

- **Premier tableau** : comparaison des cas et témoins sur des variables générales : pas de différence significative si les témoins sont bien choisis : sexe, âge, antécédents...

	Cas	Témoins
Age		
Sexe		
Homme		
Femme		
Parité		
Atcd IVG		

- **Deuxième tableau** : comparaison des cas et témoins pour le(s) critère(s) de jugement.

	Cas n =	Témoins n =	OR IC à 95 %	p
Exposition (%)				

Exemple

Tableau II : Comparaison des parturientes obèses et non-obèses

Tous les accouchements	Obèses (cas) n=60	Témoins n=120	OR	p
<i>Age mère (ans)</i>	30.4 ± 5.2	27.8 ± 5.1	--	< 0.01
- <i>Age > 35 ans (%)</i>	63.3 %	43.3 %	2.3 1.1 - 4.5	< 0.05
<i>Parité : % de nullipares</i>	35.0 %	45.0 %	0.7 0.3 - 1.3	NS
<i>CSP mère autres que cadres et prof. Inter (%)</i>	86.7 %	75.0 %	2.2 0.9 - 5.4	NS
<i>Césarienne (%)</i>	33.3 %	19.2 %	2.1 1.1 - 8.9	< 0.05
<i>Atcd utérus cicatriciel (%)</i>	20.0 %	7.5 %	3.1 1.1 - 8.9	< 0.05
<i>Prise de poids < 9 kg</i>	55.0 %	14.2 %	7.4 3.4 - 16.4	< 0.0001
<i>Insuline (%)</i>	11.7 %	1.7 %	7.8 1.4 - 57.1	< 0.01
<i>AG (SA)</i>	38.9 ± 2.8	39.3 ± 2.1	--	NS
<i>Prématurité (%)</i>	11.7 %	14.2 %	0.8	NS
<i>Sexe (garçons %)</i>	55.0 %	55.8 %	1	NS
<i>Poids nouveau-né (g)</i>	3360 ± 785	3147 ± 537	--	< 0.05
<i>> 3500 g (%)</i>	51.7 %	22.5 %	3.7 1.8 - 7.6	< 0.01
Voie basses	n=40	n=97		
<i>Durée accouchement (h)</i>	6.1 ± 2.9	6.5 ± 2.9	--	NS
- <i>Durée de W < 6 h (%)</i>	55.0 %	40.2 %	1.8 0.9 - 3.6	NS
<i>Durée expulsion (mn)</i>	7.6 ± 7.5	11.2 ± 10.0	--	NS
- <i>Durée < 5 mn (%)</i>	30.0 %	21.6 %	1.5	NS
- <i>Durée < 7 mn (%)</i>	70.0 %	42.3 %	3.2 1.6 - 6.7	< 0.01
<i>Apgar 1 mn < 7 (%)</i>	10.0 %	6.7 %	1.6 0.4 - 5.3	NS

Avantages

Ces enquêtes représentent un intérêt considérable pour plusieurs raisons :

- Les enquêtes cas-témoins sont naturellement plus courtes et donc particulièrement bien adaptées aux problèmes de santé dont l'histoire naturelle est longue (des années), comme les cancers par exemple, dont l'étude dans le cadre d'une enquête de cohorte nécessite une durée considérable : il n'y a pas à attendre la survenue éventuelle de cas.
- Durée de l'enquête plus courte donc leur coût nettement plus faible
 - moins de personnes (quelques dizaines à quelques centaines)
 - pas de suivi : chaque personne vue une seule fois
 - certaines données déjà recueillies (?)

- De même, contrairement aux enquêtes de cohorte, ces enquêtes sont bien adaptées à la recherche étiologique des multiples plusieurs facteurs de concernant une affection déterminée ("fishing expedition") et l'étude de leur interaction

Puissance supérieure à une enquête de cohorte pour identifier une liaison à effectif égal. Ces enquêtes sont en outre bien adaptées aux affections rares ; elles sont également plus puissantes que les enquêtes de cohorte, à effectif égal.

Bien adaptée aux affections spécifiques de l'exposition ; *Exemples* : DiEthylStilbestrol et adénocarcinome vaginal à cellules claires, contraceptifs oraux et adénomes hépatocellulaires bénins

Ces enquêtes sont bien adaptées aux situations où l'incidence de la maladie est faible *exemple* : pour une affection dont l'incidence est de 10^{-6} pour un risque relatif de 100 : le suivi d'une cohorte de 10 000 personnes exposées pendant 10 ans conduit à ... 10 cas

Inconvénients

Il n'est pas possible dans ces enquêtes de mesurer une incidence ou une prévalence ; on ne mesure qu'une proportion d'exposés dans l'un et l'autre groupe : on ne peut donc pas d'estimation du risque absolu ni calculer directement le risque relatif, mais seulement l'estimer par l'odds ratio.

➔ Biais de sélection qui rend les témoins non comparables aux cas +++

La véritable difficulté des études cas-témoins, est représentée par le choix d'un groupe témoin.

Les qualités de ce groupe témoin, pour l'étude du problème de santé concerné, sont essentielles : les critères à prendre en compte à cet égard sont nombreux et souvent complexes. On est parfois amené à prendre plusieurs groupes témoins distincts, de manière à s'assurer que les différences observées avec les cas ne s'observent pas qu'avec certains témoins, et pas d'autres. Un exemple classique est celui des enquêtes où les cas sont recrutés en milieu hospitalier ; ceux-ci sont alors souvent constitués de formes les plus graves de la maladie.

En outre, ce sont les malades qui ont choisi, volontairement ou non, de se soigner à l'hôpital sélection liée au recours aux soins: les facteurs liés à l'hospitalisation pourront constitués autant de facteurs de risque apparents, sauf si les témoins sont également choisis parmi les hospitalisés. Dans ce dernier cas, il faut cependant prendre en considération le fait que la présence à l'hôpital est le fait d'autres maladies dont les facteurs de risque peuvent interférer avec l'enquête...

- Sélection par des facteurs de confusion

Nombre de sujets nécessaires (taille de l'échantillon)

Plus la différence à mettre en évidence est grande, moins il faut de sujets. Cela suppose

- que l'on connaisse les grandes lignes de la différence que l'on veut mettre en évidence
- que l'on calcule au plus juste (avec une marge supérieure) le nombre de sujets (cas et témoins) que l'on peut trouver, qu'on a le temps de rassembler et d'étudier compte tenu de son calendrier et de ses moyens (une inclusion coûte forcément de l'argent à quelqu'un).

Souvent, compte tenu des différences que l'on veut mettre en évidence, et à la vue du nombre de sujets à inclure, on « rabaisse » ses prétentions..

Exemple avec OPEN-EPI → différence de 20 % entre deux pourcentages

Taille d'échantillon pour études transversales, de cohorte, & et d'essais cliniques aléatoires		
Niveau de confiance bilatéral (%)	95	(1-alpha) habituellement 95%
Puissance (1-beta ou % de chances de détection)	80	Habituellement 80%
Rapport des non exposés sur les exposés dans l'échantillon	1.0	Pour échantillons égaux, utilisez 1,0
Pourcentage des non exposés avec résultats	20	Entre 0,0 et 99,9
Veuillez remplir avec 1 dans ce qui suit. Les autres seront calculés.		
Rapport de cotes	2.67	
Pourcentage d'exposés avec résultats	40	Entre 0,0 et 99,9
Rapport Risque/Prévalence	2.00	
Différence Risque/Prévalence	20.00	Entre -99,99 et 99,99

Résultats avec OPEN-EPI pour ≠ de 20 %

	Kelsey	Fleiss	Fleis avec CC
Taille d'échantillon - exposés	83	82	91
Taille d'échantillon – non exposés	83	82	91
Taille totale d'échantillon :	166	164	182

Références

Kelsey et al., Méthodes dans Epidémiologie d'observation 2ème Édition, Tableau 12-15
 Fleiss, Méthodes statistiques pour taux et proportions, formules 3.18 & 3.19

CC = Correction de continuité

Les résultats sont arrondis à l'entier le plus proche.

Imprimez depuis le navigateur ou sélectionnez, copiez et collez dans d'autres programmes.

Résultats de OpenEpi, Version 2, calculateur open source--SSCohort

Résultats avec OPEN-EPI pour \neq de 10 %

Taille d'échantillon pour études transversales, de cohorte, & et d'essais cliniques aléatoires

Niveau significatif bilatéral (1-alpha)	95
Puissance (1-beta, % de chances de détection) :	80
Rapport de taille d'échantillon, non exposés/exposés	1
Pourcentage des non exposés avec résultats :	20
Pourcentage des exposés avec résultats :	30
Rapport de cotes :	1.7
Rapport risque/prévalence	1.5
Différence risque/prévalence	10

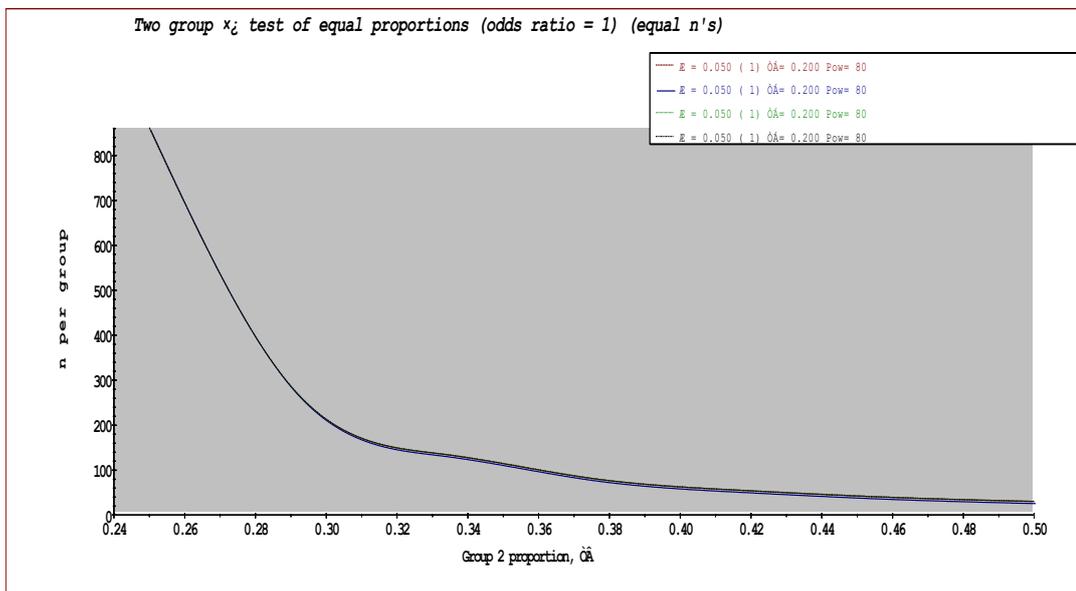
	Kelsey	Fleiss	Fleiss avec CC
Taille d'échantillon - exposés	298	297	316
Taille d'échantillon - non exposés	298	297	316
Taille totale d'échantillon :	596	594	632

Références

Kelsey et al., Méthodes dans Epidémiologie d'observation 2ème Édition, Tableau 12-15
 Fleiss, Méthodes statistiques pour taux et proportions, formules 3.18 & 3.19

Avec NQuery40

	1	2	3	4	5
Test significance level, α	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
1 or 2 sided test?	1	1	1	1	1
Group 1 proportion, π_1	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200
Group 2 proportion, π_2	0.400	0.350	0.300	0.250	0.220
Odds ratio, $\theta = \frac{\pi_2 (1 - \pi_1)}{\pi_1 (1 - \pi_2)}$	2.667	2.154	1.714	1.333	1.128
Power (%)	80	80	80	80	80
n per group	64	109	231	862	5128



Conclusion

- La difficulté du choix des témoins est la limite de cette méthode
- Risque de facteurs de confusion non connus et donc non pris en compte
- D'où risque de conclusion fausse de causalité
- Appariement en cas de doute sur le tirage au sort des témoins/ cas

=====

Exemple : Bronchiolites des nourrissons et tabagisme des parents

- **Problématique** : le tabagisme des parents pourrait être responsable de maladies respiratoires chez l'enfant (tabagisme passif).
- **Objectif** : mettre en évidence le rôle du tabac dans les bronchiolites du nourrisson. Une enquête cas-témoins permettrait de mettre en évidence cette hypothèse.
- **Méthodes** : on veut comparer les enfants hospitalisés (les cas) pour bronchiolites avec des témoins hospitalisés pour autre chose qu'une bronchiolite ou d'une infection ORL. Le facteur d'exposition recherché est le tabagisme des parents (père, mère, amis). Age de 2 mois à 24 mois. Pas d'appariement. Période d'hiver. Nombre de sujets nécessaires : pour un risque relatif de 2, avec un **taux de fumeurs de 40 %**, chez les témoins, et 10 % d'écart entre exposition cas et témoins ==> 150 cas et 150 témoins
- **Déroulement** : il s'agit d'une enquête organisée à la demande d'élèves-infirmières. Questionnaire : âge, diagnostic, parents ou nourrices fumeurs ou non, atcd allergiques, environnement ...
- **Résultats** : en raison d'un temps restreint, le nombre de sujets inclus a été inférieur au nombre prévu (total = 95)
 - * **47 cas** : âge = 9.5 mois ± 8.9, sexe = 50 % de garçons
 - * **48 témoins** : âge = 15.5 mois ± 13.2, sexe = 50 % de garçons

* Tabagisme du père :

65.9 % (31/47) des pères des cas fument versus 54.3 % (25/46) des témoins

Père	Bronchiolites	Témoins	Total
Tabac +	31	25/ 18	56
Tabac -	16	21 / 28	37
Total	47	46	93

Quelles sont vos conclusions pour l'exposition au tabac du père ?

- Analyse:

Le taux de père fumeur n'est pas différent entre les bronchiolites et les témoins

$\chi^2 = 1.69 \implies p = 0.19$

$OR = 32 \times 22 / 24 \times 17 = 1.7$ (IC à 95 % = 0.7 - 4.3)

(NS ==> l'intervalle de confiance comprend 1)

- Suite des résultats -

* Mère: OR = 1.8 (NS)

* Ensemble: OR = 1.9 (NS)

* Nourrice, amis: NS

* Atcd de rhume: OR=4.4(1.6-12.1)

* Moquette: OR=0.38(0.15-0.97)

* Tous critères en Régression Logistique (avec ajustement sur l'âge): OR tabac non significatif

- Pourquoi n'a-t-on pas trouvé de différences ?

= problème de puissance : le fait qu'il y ait trop de peu de sujets ne permet pas de mettre en évidence une petite différence (si elle existe) telle que 65.9 % - 54.3 % = 11.6 %. On peut dire que la loupe n'est pas assez grande pour observer cette différence. Augmenter le nombre de sujets, tel qu'il était prévu, aurait peut-être permis

de trouver une différence.

= le problème des témoins : il se trouve que les parents des témoins (hospitalisés) sont très souvent fumeurs. Ceci sous-estime les OR qui se rapproche de 1. Le taux de fumeurs des parents de témoins est de 54 % au lieu de 40 % en population générale ! Ce ne sont pas de « bons témoins ».

- CONCLUSION:

** si on était sûr de ne pas avoir suffisamment de sujets, ne pas commencer*

** choisir des « bons » témoins ni surexposés (souvent le cas en milieu hospitalier), ni sous-exposés (les enfants de vos amis, ou de votre quartier ..).*

Exemple : Toxi-infections alimentaires collectives : la listériose (BEH : 4/1993 et 34/1993)

a) **Du 18 mars au 23 décembre 1992**, 279 cas de listériose ont été recensés (déclarations DDASS), Description de la population : 92 cas de femmes enceintes ou de nouveau-nés (7 décès...). Reste: 53 % de méningites.

Enquête cas-témoins dans le but de rechercher un aliment responsable : 1 cas pour 2 témoins. Produits connus auparavant : lait, viandes. 228 malades et 324 témoins. Résultats complets pour 144 cas et 288 témoins.

Première enquête : pas d'OR significatif ? Peut-être charcuterie. Prélèvements effectués par les services vétérinaires : produits de charcuterie vendus à la coupe.

Deuxième enquête : 140 malades et 164 témoins. Langue de porc en *gelée* : OR = 9.2 (3.8 22.4) (46.5 % pour les malades versus 8.4 % pour les témoins). OR plus élevé pour les femmes enceintes : OR brut = 23.1

Femmes enceintes et nouveau-nés	Cas	Témoins
Langue de porc +	36	5
Langue de porc -	24	77
Total	60	82

b) **Autres épidémie : juillet 1993.** Souche particulière : lyso-var 2671-108-312.

Enquête cas-témoins : 20 cas versus 53 témoins .

	Cas	Témoins	OR	IC à 95 %
	n = 20	n= 53		
Rillettes	16 (80 %)	20 (38 %)	6.6	1.8 – 30.2
Achats de charcuterie Leclerc	17 (85 -70)	17 (32 %)	12.0	2.8 – 69.9
Rillettes Tradilège Leclerc	17 (70 %)	5 (9 %)	22.4	5.1 – 105.3

Exemple : Pertes fœtales après amniocentèse

Mauvaise enquête : compter les pertes fœtale après seulement les amniocentèse

- *Première (bonne) enquête (Eddleman 2006)*

Avant 24 SA Population de femmes enceintes	Perte fœtale après amniocentèse (n=3 096)	Perte fœtale sans amniocentèse (n=31 907)	Différence
Tous les cas (n=35 003)	1.00 % (0.68 – 1.42 %)	0.94 % (0.84 – 1.05 %)	+ 0.06 (-0.26 à 0.49)
Mères de 35 ans ou plus (n=7 085)	1.06 % (0.66 – 1.62)	1.92 (1.56 – 2.33)	- 0.86 (-1.41 à -0.21)
Mère âgée de moins de 35 ans (n=27 918)	0.89 % (0.43 – 1.63)	0.75 % (0.65 – 0.86)	+ 0.14 (-0.29 à + 0.88)

- *Deuxième (bonne) enquête (Towner 2007)*

Avant 24 SA Mères avec indication d'amniocentèse	Acceptation amniocentèse (n=15 005)	Refus amniocentèse (n=17 045)	Différence	OR	p
Tous les cas	0.46 % (0.36 – 0.58 %)	0.53 % (0.43 – 0.65 %)	- 0.07 % (-0.22 à +0.08)	0.87 (0.63 – 1.21)	0.38
Dans les deux semaines suivant a.	0.11 % (0.07 – 0.18 %)	0.19 % (0.14 – 0.27 %)	- 0.08 % (-0.16 à + 0.0048)	0.58 (0.32 – 1.05)	0.06

Exemple : Choix des témoins dans une enquête sur les cancers de vessie

Tabac et cancers de vessie : 219 cas de K de vessie, avec 196 témoins hospitalisés et 794 témoins de population à partir des listes électorales. Exemple de biais suivant le lieu d'étude des témoins (Clavel, 1989) : cancer de vessie et tabac

Tableau XIV : Lien entre cancer de vessie et tabac selon deux choix de témoins

Tabac (Nbre cig)	Témoins : cardiopathies ischémiques				Témoins : population générale			
	Cas	Témoins	OR	p	Cas	Témoins	OR	p
Non	12	15	1.00		35	104	1.00	
1 - 19	58	49	1.48	NS	200	191	3.26	p < 0.01
20 - 39	43	42	1.28	NS	186	137	4.41	p < 0.01
> 40	9	16	0.70	NS	52	25	6.92	p < 0.01
Pipe	--	--			4	20		
Total	122	122			477	477		

Lien SEP et vaccinations HBV : www.sante.gouv.fr/hm/pointsur/vaccins/dartiques.pdf

Tableau 3. Synthèse des différentes études sur la relation entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaque (SEP) ou épisode aigu de démyélinisation (EAD)

Etude	Salpêtrière	France	GPRD		NHS I/II	HMO
Type d'étude	cas-témoin	cas-témoin	cas-témoin		cas-témoin nichée	cohorte
Nombre de sujets*	121c/ 121t	236c/355t	343c/2058t		190c/534t	134 698
Age moyen	33 ans	35 ans	20 à 60 ans		25 à 55 ans	0 à 40 ans
Mesure exposition**	Q/CV	Q/CV	Q/CV		Q/CV	DI
Proportion d'exposés						
Cas	4,9%	5,5%	4,2%		4,7%	---
Témoins	3,3%	3,4%	2,1%		5,6%	---
Maladie étudiée	EAD	EAD	EAD	SEP	SEP	SEP
Association avec Q/CV***	1,7 (0,5-6,3)	1,8 (0,7-4,6)	2,2 (0,8-5,9)	1,2 (0,7-2,3)	0,7 (0,3-1,7)	1,3(0,4-4,8)
Association avec CV***		1,4 (0,4-4,5)				

* nombre de sujets pris en compte dans l'analyse principale ; c = cas ; t = témoins

** Q = questionnaire ; CV = Certificat de Vaccination ; DI = Dossier Informatisé

*** Odds ratio et IC 95% pour les études cas-témoin, risque relatif pour les cohortes

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. 3^{ème} édition. 28 €.**
11. Goldberg M. Epidémiologie sans peine. Editions Frison-Roche. 194 pages

oo