

Titre courant : La méthode de la série de cas

**Mots clé :** Série de cas, auto-appariement, événement à survenue aigüe, exposition intermittente, vaccination.

**Key words:** Case series, self-control, acute event, transient exposures, vaccination.

## ABSTRACT

The case series method was developed by Farrington (1995) to investigate the strength of association between a time-varying exposure and an acute rare event potentially recurrent, using cases only. It can be used when the exposure can only be causally related to the event during a limited period of time and it has been widely used in pharmaco-epidemiology, particularly in the study of vaccine safety. The method is derived from a Poisson model by conditioning on the individual total number of events and his exposure history. As a consequence of this conditioning the effects of fixed covariates cancel out, and offer to the method a particular advantage as compared to cohort and case-control studies.

## RESUME

La méthode de la série de cas a été développée par C. P. Farrington (1995) pour étudier la liaison entre une exposition intermittente et un événement à survenue aiguë, rare, potentiellement récurrent, en n'utilisant que des sujets cas. Elle s'applique lorsque la responsabilité de l'exposition dans la survenue de l'événement d'intérêt n'est plausible que dans un intervalle de temps limité et elle a été largement utilisée en pharmaco-épidémiologie, en particulier dans les études de sécurité vaccinale. Cette approche repose sur un modèle de Poisson conditionné sur le nombre d'événements du sujet et ses antécédents d'exposition. Le conditionnement conduit à un ajustement sur les facteurs constants au cours du temps, et permet ainsi d'éviter certains biais de sélection ou de confusion auxquels sont exposées les enquêtes cas-témoins ou les études de cohorte.

## 1. Introduction

La méthode de la série de cas de C.P. Farrington [1], permet d'étudier la liaison entre un événement à survenue aiguë, rare, potentiellement récurrent et une exposition intermittente, en utilisant seulement les données des sujets ayant présenté l'événement sur une période prédéfinie, c'est-à-dire en n'observant que des cas. Elle s'applique lorsque la responsabilité de l'exposition dans la survenue de l'événement d'intérêt n'est plausible que dans un intervalle de temps limité, et s'appuie sur un partage de la période d'observation du sujet en périodes "à risque" au cours desquelles l'exposition est supposée pouvoir entraîner la survenue de l'événement d'intérêt et en périodes "sans risque" où une telle responsabilité est exclue. En pratique, les sujets sont comparés à eux mêmes, comme dans les essais thérapeutiques en cross-over. Concrètement, on suppose que le risque de survenue de l'événement d'intérêt est égal au risque de base durant les périodes sans risque, et qu'il est multiplié par une quantité RR durant les périodes à risque. Ce risque relatif RR est estimé en comparant l'incidence des événements pendant les périodes à risque et les périodes sans risque.

Cet auto-appariement entraîne plusieurs avantages par rapport aux études de cohorte et cas-témoins :

- l'ajustement sur l'ensemble des facteurs de confusion qui ne varient pas au cours du temps (sexe, caractéristiques génétiques, socio-économiques, ...) est automatique ;
- la mise en œuvre est facile et rapide puisque aucune information n'est recherchée sur les non cas ;

- les difficultés liées au choix de témoins pertinents sont évitées.

La méthode de la série de cas a été utilisée dans divers domaines de l'épidémiologie. Par exemple, dans des études de sécurité vaccinale par Farrington et coll. (1995) [2], Miller et coll. (2001) [3], Andrews et coll. (2002) [4] et Hocine et coll. (2007) [5]; en pharmaco-épidémiologie non vaccinale par Mullooly et coll. (2002) [6], Hubbard et coll. (2003) [7] et Hocine et coll. (2005, 2006) [8, 9]. Becker et coll. (2004) [10] ont utilisé la méthode pour étudier la liaison entre vol de longue durée et thromboembolie veineuse. Gibson et coll. (2009) [11] ont étudié la relation entre prescriptions de divers médicaments et accidents de circulation.

Une description de la méthode de la série de cas et des hypothèses sur lesquelles elle repose sont exposées en Section 2. Nous présentons trois applications qui illustrent l'intérêt d'une étude en série de cas par rapport à une étude de cohorte ou une étude cas-témoins en Section 3. Nous montrons en section 4 comment analyser pratiquement une série de cas. Une discussion figure en Section 5.

## **2. La méthode de la série de cas : modèle et conditions d'application**

Le modèle de la série de cas se déduit simplement d'un modèle de cohorte qui repose sur les hypothèses suivantes : *i*) les risques de base, pendant les périodes sans risque, varient d'un sujet à l'autre mais restent constants au cours du temps, *ii*) le risque relatif (RR), entre périodes à risque et sans risque, est le même pour tous les sujets ( $RR = \exp(\beta)$ ), et *iii*) le nombre d'événements pendant une période de durée  $e$  au niveau de risque  $\lambda$  suit une loi de Poisson de paramètre  $\lambda e$ . Il s'agit donc d'un modèle à risques

proportionnels et constants par intervalle. Nous verrons plus loin qu'il est possible d'assouplir ces hypothèses en faisant intervenir plusieurs variables explicatives dépendant du temps au prix d'un découpage plus fin des périodes d'observation.

Soit  $\lambda_i$  le risque de base d'un sujet  $i$  dont la période d'observation est divisée en une période à risque de durée  $e_1$  et une période sans risque de durée  $e_0$ . Pour simplifier les calculs, nous supposerons que l'événement étudié est suffisamment rare pour que la probabilité d'en observer plusieurs chez un même sujet soit négligeable. Dans une loi de Poisson de paramètre  $\lambda e$ , la probabilité de n'observer aucun événement est  $\exp(-\lambda e)$  alors que la probabilité d'en observer un seul est  $\lambda e \exp(-\lambda e)$ . La probabilité d'observer un événement chez le sujet  $i$  pendant la période sans risque et aucun pendant la période à risque est donc

$$\pi_{0i} = \lambda_i e_0 \exp(-\lambda_i e_0) \exp(-\lambda_i \exp(\beta) e_1),$$

tandis que la probabilité d'observer un événement pendant la période à risque et aucun pendant la période sans risque est

$$\pi_{1i} = \lambda_i \exp(\beta) e_1 \exp(-\lambda_i \exp(\beta) e_1) \exp(-\lambda_i e_0)$$

Cependant, pour tenir compte du fait que seuls les cas sont observés, il faut considérer les probabilités conditionnelles à la survenue d'un événement pendant la période d'observation du sujet. La probabilité conditionnelle que l'événement se produise pendant la période à risque sachant qu'un seul événement est observé chez ce sujet est

$$\begin{aligned} \frac{\pi_{1i}}{\pi_{0i} + \pi_{1i}} &= \frac{\lambda_i \exp(\beta) e_1 \exp(-\lambda_i e_0 - \lambda_i \exp(\beta) e_1)}{(\lambda_i \exp(\beta) e_1 + \lambda_i e_0) \exp(-\lambda_i e_0 - \lambda_i \exp(\beta) e_1)} \\ &= \frac{\exp(\beta) e_1}{\exp(\beta) e_1 + e_0} \end{aligned}$$

Il découle de cette formule que seuls les sujets dont le niveau d'exposition change au cours de la période d'observation contribuent à l'estimation de la mesure du RR. Quand un sujet n'est jamais exposé, il est certain que l'événement s'est produit pendant la

période sans risque, et ce sujet n'apporte donc aucune information sur l'estimation de l'effet de l'exposition. En revanche, il peut contribuer à l'estimation d'autres effets sur lesquels on souhaite ajuster, comme celui de l'âge.

Notons aussi que le risque de base  $\lambda_i$  a disparu de cette expression et, par la même occasion, l'effet des variables de confusion constantes au cours du temps. Seul l'effet de l'exposition  $\beta$  est estimable, ou celui de toute autre variable dépendant du temps. L'interaction entre l'exposition et une caractéristique constante des sujets, comme le sexe, est, elle aussi, mesurable puisque c'est une variable dépendant du temps. On remarque aussi que le modèle conduit à une loi de Bernoulli (binomiale avec  $n=1$ ) pour la probabilité du nombre d'événements (0 ou 1) pendant la période à risque. Quand on étudie des événements suffisamment fréquents pour que plusieurs puissent être observés chez un même sujet, un raisonnement analogue conduit à une loi binomiale ( $n$  égal au nombre d'événements du sujet considéré).

Dans le cas simple considéré ci-dessus, il n'existe que deux niveaux de risque (à risque et sans risque). La méthode de la série de cas permet de considérer plusieurs types d'exposition (plusieurs traitements, différentes doses du même traitement,...), en associant une période à risque spécifique à chaque type d'exposition,  $\beta$  devient le vecteur des paramètres associés à chaque type d'exposition). Notons que les hypothèses formulées plus haut autorisent à regrouper d'une part toutes les périodes sans risque et d'autre part, s'il y a lieu, toutes les périodes à risque de même type.

La méthode permet d'estimer les effets d'autres facteurs variant au cours du temps, comme l'âge, en faisant un découpage en plusieurs classes d'âge où le risque de base est supposé constant par classe [1]. Les sujets qui n'ont pas été exposés mais qui changent au moins une fois de classe d'âge durant leur période d'observation contribuent à

l'estimation de l'effet de l'âge, mais non à celui de l'exposition. Il existe également une version semiparamétrique de ce modèle où l'effet de l'âge n'est pas spécifié et est modélisé par une fonction quelconque [12].

## **2.2. Conditions d'application**

En pratique, l'analyse d'une série de cas fournit une estimation sans biais du RR si les hypothèses précisées au début de cette section et les conditions suivantes sont réunies :

- Condition 1 : la survenue de l'événement ne modifie pas la probabilité des expositions ultérieures. En particulier, l'événement n'est pas une contre-indication de l'exposition, comme c'est le cas de l'invagination intestinale vis-à-vis du vaccin oral antipolio. En ce cas, le sujet ne peut être vacciné après que l'événement ait eu lieu, et le modèle présenté ci-dessus n'est plus valide.
- Condition 2 : la période d'observation du sujet est indépendante des dates de survenue des événements. Cette condition peut être restrictive, par exemple si la survenue de l'événement augmente le risque de mortalité à court terme.
- Condition 3 : les événements qui surviennent chez un même sujet doivent être indépendants. En pratique, cette condition n'est pas restrictive quand les événements sont rares, mais elle est nécessaire dans le cas récurrent, par exemple pour étudier la survenue d'épisodes successifs d'infarctus du myocarde.

### 3. Mise en œuvre de la méthode

*Les périodes d'observation* des sujets sont souvent définies par une combinaison du temps calendaire et de limites d'âge: par exemple, « tous les cas d'asthme aigu qui ont eu lieu chez des enfants âgés de 366 à 730 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2006 ». La période d'observation de chaque cas s'étendra du maximum entre l'âge de 366 jours et l'âge au 1<sup>er</sup> janvier 2004, jusqu'au minimum entre l'âge de 730 jours et l'âge au 31 décembre 2006. Notons qu'il est important d'être rigoureux dans la définition des périodes d'observation.

*Les cas* sont les sujets qui ont présenté l'événement d'intérêt (diagnostic, hospitalisation,...) dans la période d'observation ainsi définie. Ces données peuvent être obtenues par exemple à partir de registres ou de bases d'admission hospitalières.

*L'historique des expositions* des cas est alors documenté en utilisant des bases de données indépendantes de celles des événements. Notons que toutes les expositions durant la période d'observation de chaque cas doivent être obtenues.

*Les périodes à risque* sont souvent définies sur la base d'une hypothèse a priori fondée sur une connaissance de l'effet de l'exposition sur la survenue de l'événement étudié. Mais leur durée peut aussi être estimée à partir des données recueillies, en prenant quelques périodes à risque courtes suivant chaque dose d'exposition, puis en regroupant celles qui conduisent à des estimations similaires du risque relatif.

*Le fichier de données* doit contenir pour chaque sujet une ligne par période, avec l'identification du sujet, les caractéristiques de la période (niveau de *risque*, 1 ou 0, et éventuellement, classe d'âge et classe des autres variables étudiées), la longueur de la période  $e$  et le nombre d'événements  $n$  survenus sur cette période. Le modèle de la série de cas est estimé en ajustant au nombre d'événements  $n$  un modèle de régression de



Poisson (avec fonction de lien logarithmique) où  $\log(e) = \text{loge}$  intervient comme terme de compensation (offset). Pour conditionner par rapport au fait qu'au moins un événement a été observé chez chaque sujet, et ajuster sur ses caractéristiques individuelles, il suffit d'introduire dans le modèle un facteur sujet (*indiv*) considéré comme fixe. Les instructions correspondantes en SAS avec la procédure GENMOD sont :

```
PROC GENMOD DATA=données;  
CLASS indiv;  
MODEL n = indiv risque / DIST=POISSON LINK=LOG OFFSET=loge;
```

Bien que ce modèle log-linéaire puisse être ajusté en utilisant la plupart des logiciels statistiques. Des programmes qui permettent d'ajuster le modèle en utilisant les logiciels SAS, R, STATA, GENSTAT et GLIM, ainsi que des exemples, une bibliographie et des instructions sur la mise en œuvre de la méthode sont disponibles sur le site: <http://statistics.open.ac.uk/sccs/>.

### **Exemple illustratif**

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est une maladie hématologique rare, potentiellement récurrente. Dans certains cas, le vaccin ROR peut causer un PTI. Les données de cet exemple sont décrites dans Farrington et Whitaker [12], et correspondent au premier épisode de PTI chez 35 enfants âgés de 1 à 2 ans avec leur histoire de vaccinations ROR. Les périodes d'observation vont de l'âge 366 à 730 jours dans la période de l'étude. Dans cet exemple, une seule période à risque post-vaccination ROR a été définie. Elle inclut le jour de la vaccination et les 42 jours suivants. La période sans risque inclut tous les autres jours de la période d'observation.

Considérons le premier enfant qui est rentré dans l'étude à l'âge 453 jours, a été vacciné à l'âge 670 jours et a eu un premier épisode de PTI à l'âge 691 jours. La figure 1 montre la période d'observation de cet enfant. Les détails pour chaque période sont donnés dans le tableau 1.

(Insérer ici la figure 1)

(Insérer ici le tableau 1)

La contribution de cet enfant à la vraisemblance est basée sur la probabilité que l'événement survienne dans la période à risque (à l'âge 691 jours), sachant qu'il a eu lieu durant sa période d'observation (de 453 à 730 jours d'âge), est :  $43 \cdot \exp(\beta) / \{(217 + 18) + 43 \cdot \exp(\beta)\}$ . La probabilité conditionnelle pour chacun des 35 enfants est obtenue de la même façon.

Le risque relatif d'un premier épisode de PTI dans les 42 jours suivant une vaccination ROR est estimé à 4.52, avec un intervalle de confiance à 95% ( $IC_{95} = (2.27, 9.01)$ ). Pour prendre en compte l'effet de l'âge, on peut ajuster un modèle paramétrique avec, par exemple, 6 classes d'âge : 366-426 jours, 427-487 jours, 488-548 jours, 549-609 jours, 610-670 jours et 671-730 jours d'âge, ce qui conduit à  $RR = 3.27$ ,  $IC_{95} = (1.53, 6.79)$ , ou ajuster un modèle semiparamétrique qui n'exige aucune hypothèse a priori sur l'effet de l'âge, ce qui conduit à  $RR = 3.01$ ,  $IC_{95} = (1.38, 6.54)$ .

Vous pouvez retrouver ces résultats vous-même sur le lien <http://statistics.open.ac.uk/scs/r.htm>, cliquez sur `itp.txt` pour importer les données sur les 35 sujets, ensuite cliquez sur `itp.r` et exécutez son contenu dans R pour visualiser les résultats.

#### **4. Etudes comparatives**

Les exemples suivants comparent l'analyse d'une série de cas aux études de cohorte et cas-témoins. L'exemple 1 illustre l'intérêt de la série de cas par rapport à une cohorte du point de vue de l'effort de collection des données. Les deux autres montrent l'intérêt d'une ré-analyse en série de cas après une étude de cohorte (exemple 2) ou après une étude cas-témoins (exemple 3), notamment en présence d'un biais d'indication ou de sélection qui n'a pu être complètement éliminé dans l'étude initiale.

##### **Exemple 1 : vaccin ROR et crises de convulsion**

Barlow et coll. [14] ont étudié l'association entre le vaccin ROR (contre rougeole, oreillons et rubéole) et les crises de convulsion, à partir des données d'une large cohorte incluant 679 942 enfants âgés de moins de sept ans. L'estimation du risque relatif d'une première crise de convulsion dans la deuxième semaine suivant une vaccination ROR (8-14 jours) était de 2.83, avec un  $IC_{95} = (1.44, 5.55)$ . Une étude similaire réalisée par Farrington et coll. (1995) [2], en utilisant la méthode de la série de cas sur 952 patients âgés de 12 à 23 mois, a conduit à une estimation du risque relatif de 3.04,  $IC_{95} = (2.27, 4.07)$ . Une comparaison entre ces deux estimations montre d'une part, la similitude des résultats malgré la différence importante de taille des études, et d'autre part, la plus grande précision des résultats obtenus sur la série de cas. En effet, l'étude de cohorte n'incluait que 716 cas.

### **Exemple 2 : vaccin antigrippal et asthme**

Kramarz et coll. [15] ont utilisé les données d'une cohorte de 70 753 enfants asthmatiques âgés de 1-6 ans, pour déterminer si la vaccination antigrippale augmentait le risque de crise d'asthme. Le risque relatif brut durant les deux semaines suivant une vaccination était de 3.29,  $IC_{95} = (2.55, 4.15)$ , et décroissait à 1.39,  $IC_{95} = (1.08, 1.77)$  après ajustement sur le sexe, l'âge, le temps calendaire, la sévérité de l'asthme et les soins préventifs. L'analyse en série de cas a été réalisée en utilisant les 2 075 enfants de la cohorte qui ont eu au moins une crise d'asthme durant trois saisons grippales, du 1<sup>er</sup> octobre 1993 au 30 avril 1996. L'estimation du risque de crise d'asthme dans les deux semaines suivant une vaccination antigrippale était de 0.98,  $IC_{95} = (0.76, 1.27)$ . Ce résultat montre que l'analyse d'une série de cas, qui permet un ajustement complet sur tous les facteurs de confusion constants au cours du temps, conduit à l'élimination du biais d'indication associé à la sévérité de l'asthme ; les enfants gravement atteints étaient plus souvent vaccinés que les autres. Dans l'analyse de cohorte, un codage binaire avait été utilisé pour décrire la sévérité de l'asthme, et le biais d'indication n'avait sans doute pas été entièrement éliminé.

### **Exemple 3 : antidépresseurs et fracture de la hanche**

Hubbard et coll. [16] ont réalisé des analyses cas-témoins et en série de cas pour étudier l'association entre médicaments antidépresseurs tricycliques et fracture de la hanche ou du col fémoral. L'ensemble des données incluait 16 341 cas et 29 889 témoins.

Dans l'étude cas-témoins, le risque de fracture dans les 15 jours suivant une prescription d'antidépresseurs tricycliques était de 4.76,  $IC_{95} = (3.06, 7.41)$ , alors que le risque relatif équivalent obtenu à partir de l'analyse de séries de cas était de 2.30,  $IC_{95} = (1.82, 2.90)$ . Les deux schémas d'étude montrent une association positive entre antidépresseurs tricycliques et fracture de la hanche dans les 15 premiers jours du traitement, mais l'association dans l'étude cas-témoins était deux fois plus forte que dans l'étude de séries de cas. Les estimations obtenues en utilisant l'approche par série de cas sont vraisemblablement plus exactes car les biais qui peuvent être engendrés par les études de type cas-témoins sont éliminés. Mais l'analyse de la série de cas pourrait sous-estimer le risque si la causalité était inversée et que la survenue d'une fracture conduisait à la prescription d'antidépresseurs chez certains patients.

## **5. Autres méthodes n'utilisant que des cas**

Il existe d'autres méthodes n'utilisant que les données de cas souffrant d'une même pathologie.

Les généticiens échantillonnent parfois les seuls cas (case-only design) pour mesurer l'interaction entre un gène et une exposition environnementale [17]. Si l'exposition et le génotype sont distribués indépendamment, et si la maladie est rare, le tableau de contingence construit sur ces deux variables permet de mesurer l'effet de leur interaction ou de tester son existence. De façon similaire, et sous le nom de  $Cas^2$  (case-case ou Case<sup>2</sup>), McCarthy et Giesecke [18] ont proposé de comparer deux groupes de patients atteints de la même infection mais qui ne peuvent partager la même source de

contamination, par exemple des infections alimentaires de sérotypes différents. On évite ainsi les biais de sélection, au niveau des cas comme des témoins. Ces approches sont fondamentalement différentes de la série de cas, puisque ici les sujets ne sont pas leurs propres témoins.

D'autres approches partagent avec la série de cas la comparaison de deux groupes d'observations, celles pour lesquelles il est exclu que l'exposition soit une cause et celles pour lesquelles cette responsabilité ne peut être écartée [19]. Prentice et coll. [20] ont développé un test d'absence d'association entre l'exposition et la survenue de l'événement à partir d'un modèle de Cox à risques proportionnels, mais sans estimer le paramètre d'association. Feldmann [21] a proposé une approche de type cohorte qui permet d'estimer le risque relatif d'un événement lié à une exposition intermittente binaire. Le modèle utilisé est additif, ne tient pas compte du nombre d'évènements survenus chez l'individu et ne permet pas de tenir compte de facteurs variant au cours du temps.

Maclure [22] a proposé la méthode cas-croisés (case-crossover), qui comme la méthode de la série de cas, considère le sujet comme son propre témoin et présente le double avantage d'éliminer la difficulté du choix des témoins, et d'ajuster systématiquement sur les facteurs de confusion fixes. Cette méthode était initialement basée sur une approche cas-témoins où un seul intervalle cas associé au temps de l'événement était apparié à des intervalles de temps antérieurs et adjacents. Cette sélection peut conduire à un biais de confusion en présence de variations temporelles de l'exposition, par exemple, monotones croissantes. Un choix judicieux des intervalles témoins permet de l'éviter: appariement sur le jour de la semaine en présence d'un cycle hebdomadaire, appariement sur le mois en présence d'un cycle annuel, sélection

bidirectionnelle (avant ET après l'événement) en présence d'une tendance monotone, ... Toutefois certaines de ces approches impliquent un autre risque de biais étudié par Lumley et Levy (2000) [23], Janes et coll. (2005) [24], Whittaker et coll. (2008) [25]. Ce sont celles pour lesquelles le plan de sélection des périodes témoins n'est pas aléatoire ; et la connaissance de la date de l'événement détermine exactement les périodes témoins (par exemple, 7 jours avant et 7 jours après l'événement). En ce cas, la probabilité que l'événement se produise dans la période intermédiaire est égale à 1, et l'estimateur proposé par Maclure, qui ne correspond pas à la vraisemblance conditionnelle des observations, est biaisé [24]. Les estimateurs sans biais s'obtiennent à partir de plans d'échantillonnage aléatoires des périodes témoins, par exemple le plan bidirectionnel semi-symétrique [25], où la période témoin, avant ou après l'événement, est tirée au sort. Les méthodes case-crossover proposés par Navidi [27, 28], ou Lumley et Levy [23], reposent sur un échantillonnage de type cohorte où l'exposition est fixée et la date de l'événement aléatoire. Elles ne sont donc pas affectées par le biais évoqué plus haut [25], et s'apparentent à la méthode de la série de cas, tout en revendiquant l'appellation case-crossover.

## **6. Conclusion**

Depuis sa proposition initiale en 1995, l'analyse des séries de cas a fait l'objet de divers développements. Récemment, deux nouvelles approches séquentielles ont été proposées pour la surveillance prospective d'un nouveau vaccin ou médicament [29] et pour la surveillance à plus long terme des traitements [30]. D'autres extensions ont été proposées pour permettre une utilisation plus large de la méthode de la série de cas en

pratique, lorsque une des conditions 1, 2 ou 3 (décrites en section 2) sur lesquelles repose la méthode n'est pas vérifiée (voir <http://statistics.open.ac.uk/sccs>).

L'utilisation exclusive des données de cas et l'ajustement systématique sur les facteurs individuels constants au cours du temps sont les deux caractéristiques principales de la série de cas, c'est un double avantage par rapport aux études de cohorte ou cas-témoins qui explique son utilisation croissante en pharmaco-épidémiologie. La méthode a une efficacité proche de celle d'une cohorte lorsque la période à risque est courte par rapport à la durée de la période d'observation [1], mais elle peut être utilisée pour des périodes à risque longues, voire illimitées [11]. Une formule permettant de calculer le nombre de sujets nécessaire est donnée par Musonda et coll. [13]. La rapidité et la facilité de mise en œuvre de la méthode constituent un avantage supplémentaire particulièrement appréciable en pharmacovigilance. Nous sommes convaincus que son utilisation est appelée à croître et que des applications à d'autres champs de l'épidémiologie verront le jour.

## Références

- [1] Whitaker HJ, Farrington CP and Musonda P. Tutorial in Biostatistics: The self-controlled case series method. *Statistics in Medicine* 2006;**25**(10):1768-1797.
- [2] Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, Rush M, Miller E. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995 ;345:567-569.



- [3] Miller E, Waight P, Farrington P, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Archives of Disease in Childhood* 2001;84:227-229.
- [4] Andrews N, Miller E, Waight P, Farrington CP, Crowcroft N, Stowe J, Taylor B. Does oral polio vaccine cause intessusception in infants? Evidence from a sequence of three self-controlled case series studies in the United Kingdom. *European Journal of Epidemiology* 2001;17:701-706.
- [5] Hocine MN, Farrington CP, Touzé E, Whitaker HJ, Fourrier A, Moreau T, Tubert-Bitter P. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: Reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method. *Vaccine* 2007;25:5938-43.
- [6] Mullooly JP, Pearson J, Drew L, Schuler R, Maher J, Gargiullo P, De Stefano F, Chen R and the vaccine safety datalink working group. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of full-term infants. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002;11:21-30.
- [7] Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *American Journal of Epidemiology* 2003;158:77-84.
- [8] Hocine M, Guillemot D, Tubert-Bitter P, Moreau T. Testing independence between two Poisson-generated multinomial variables in case-series and cohort studies. *Statistics in Medicine* 2005;24:4035-4044.
- [9] Hocine M, Tubert-Bitter P, Moreau T, Chavance M, Varon E, Guillemot D. A relative risks ratio between antibiotic use and recurrent bacteria colonization in cohort and case-series studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 2007;60(4):361-365.
- [10] Becker NG, Li Z, Kelman CW. The effect of transient exposures on the risk of an acute illness with low hazard rate. *Biostatistics* 2004;5:239-248.

- [11] Gibson JE, Hubbard RB, Smith CJP, et al. Use of Self-controlled Analytical Techniques to Assess the Association Between Use of Prescription Medications and the Risk of Motor Vehicle Crashes. *American Journal of Epidemiology* 2009;169(6):761-768.
- [12] Farrington CP, Whitaker HJ. Semiparametric analysis of case series data (with discussion). *Journal of Royal Statistical Society Series C* 2006;55(5):553-594.
- [13] Musonda P, Farrington CP and Whitaker HJ. Sample sizes for self-controlled case series studies. *Statistics in Medicine* 2006; 25(15):2618-2631
- [14] Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, for the Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:656-661.
- [15] Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Bohlke K, Ward JI, Marcy SM. Does influenza vaccination exacerbate asthma? *Archives of Family Medicine*. 2000;9:617-623.
- [16] Hubbard R, Lewis S, West J, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P and Britton J. Bupropion and the risk of sudden death: a self-controlled case-series analysis using The Health Improvement Network. *Thorax* 2005;60(10):848-850.
- [17] Piegorsch WW, Weinberg CR, Taylor JA. Non-hierarchical logistic models and case-only designs for assessing susceptibility in population-based case-control studies. *Stat Med* 1994;13:153-162.
- [18] McCarthy M, Giesecke J. Case-case comparisons to study causation of common infectious diseases. *Int J Epidemiol* 1999;28:764-768.
- [19] Rosenbaum PR. Attributable effects in Case2 studies. *Biometrics* 2005;61:246-253.

- [20] Prentice R.L, Vollmer W.M, Kalbfleisch J.D. On the use of case series to identify disease risk factors. *Biometrics* 1984;40:445-58.
- [21] Feldmann U. Epidemiologic assessment of risks of adverse reactions associated with intermittent exposure. *Biometrics* 1993;49:419-28.
- [22] Maclure M. The Case-Crossover Design : a method for studying transient effects on the risk of acute events. *American Journal of Epidemiology* 1991;133:144-53.
- [23] Lumley T, Levy D. Bias in the case-crossover design: Implications for studies of air pollution. *Environmetrics* 2000;11:689-704.
- [24] Janes H, Sheppard L, Lumley T. Overlap bias in the case-crossover design, with application to air pollution exposures. *Statistics in Medicine* 2005;24:285-300.
- [25] Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. On case-crossover methods for environmental time series data. *Environmetrics* 2007;18:157-171.
- [26] Bateson TF, Schwartz J. Selection bias and confounding in case-crossover analyses of environmental time series data. *Epidemiology* 2001;12:654-661.
- [27] Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics* 1998;54(2):596-605.
- [28] Navidi W, Weinhandl E. Risk set sampling for case-crossover designs, *Epidemiology* 2001;13:100-105.
- [29] Hocine MN., Musonda P, Andrews NJ and Farrington CP. Sequential case series for pharmacovigilance. *Journal of Royal Statistical Society Series A* 2009;172:213-236.
- [30] Musonda P, Hocine MN, Andrews N, Farrington CP. Surveillance of vaccine safety using CUSUM charts with the self-controlled case series method. *Vaccine* 2008;26:5358-5367.

