

Observance et attrition au cours des études longitudinales en Afrique.

J. P. Chippaux

IRD, B. P. 1386, CP 18 524 Dakar, Sénégal.
Correspondance : E-mail : chippaux@ird.sn

Manuscrit n° 2616. "Epidémiologie". Reçu le 26 août 2003. Accepté le 2 juillet 2004.

Summary: Compliance and attrition in the longitudinal surveys in Africa.

Strength reduction can compromise the validity of prospective studies. Attrition of cohorts observed in Sub-Saharan Africa was measured from the data of the literature. Cohorts retained for this study were selected on operational criteria and favoured trials standardized according to CONSORT criteria's. Based on 28 surveys lasting from 1 month to 8 years, attrition follows a logarithmic reduction related to the duration. It seems especially influenced by the quality of the study organization and the rigorosity of the procedures.

Résumé :

La réduction d'effectif peut compromettre la validité d'une étude prospective. L'attrition des cohortes observées en Afrique sub-Saharienne a été mesurée à partir des données de la littérature. Les 28 cohortes retenues pour cette étude ont été sélectionnées sur des critères opérationnels en privilégiant les études standardisées selon les critères CONSORT. Toutes ont duré entre un mois et huit ans. L'attrition suit une fonction décroissante selon une équation logarithmique du temps. Elle semble surtout influencée par la qualité de l'organisation de l'étude et la rigueur des procédures.

cohort
compliance
attrition
methodology
Africa

cohorte
observance
attrition
méthodologie
Afrique

Introduction

Les études longitudinales, malgré leur coût et les contraintes logistiques qu'elles entraînent, présentent de nombreux avantages sur les enquêtes transversales en raison de la pertinence des observations et la richesse des informations qu'elles permettent d'obtenir. Le suivi de cohorte est une méthode épidémiologique très utilisée pour identifier des facteurs de risque, déterminer des étiologies ou évaluer l'efficacité des interventions. Les difficultés logistiques et le coût de cette technique apparaissent souvent dissuasifs, surtout dans les pays en développement, malgré ses avantages reconnus. Parmi les principales contraintes rencontrées, l'attrition de la cohorte est la plus redoutée. Elle concerne l'abandon de sujets qui disparaissent de l'observation, quel qu'en soit le motif, ce qui peut conduire à une diminution substantielle de la validité des résultats. Ce travail se propose, à partir de données tirées de la littérature, d'évaluer la réduction des cohortes suivies en Afrique en fonction du temps et des principaux facteurs qui peuvent influencer sur l'adhésion des sujets.

Matériel et méthode

Des suivis de cohorte récents ont été recherchés dans la littérature. Une recherche a été effectuée par Medline® à partir des mots clés « *suivi longitudinal* », « *cohorte* » et « *Afrique* » pour identifier les études rapportant des suivis de cohortes. Chacune a été sélectionnée en fonction de quatre critères principaux. La cohorte devait avoir été surveillée au minimum un mois. Les sujets ne devaient être ni hospitalisés, ni appartenir à une structure fermée (pensionnat, caserne,

covent) susceptible d'influencer les déplacements et les décisions d'adhésion ou de retrait. Nous avons exclu les études redondantes et celles dont la description des modalités de suivi était insuffisante (absence de critères d'inclusion, nombre et causes des défections). Enfin, il ne s'agissait que de cohortes recrutées et suivies en Afrique sub-saharienne. Nous avons ainsi privilégié les essais cliniques se conformant aux recommandations CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials* : 24). Ces recommandations émanent d'un groupe de chercheurs et d'éditeurs scientifiques afin d'aider les investigateurs à présenter leurs résultats. Elles se présentent sous la forme d'une liste de critères qui doivent être documentés par les auteurs.

Les données ont été colligées dans une base de donnée (Excel®). Pour chaque période, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type de la proportion résiduelle d'effectif observé lors d'un rendez-vous. Ce dernier correspond aux contacts selon une procédure de convocation ou de visite identique pour tous les membres de la cohorte, ce qui en permet le recensement exhaustif. La réduction de cohorte a été portée sur un graphique pour déterminer l'évolution de l'effectif en fonction du temps. L'ajustement de l'équation de la courbe théorique a été corrélée aux valeurs observées.

Résultat

A partir de 578 études trouvées dans Medline®, 26 répondaient aux critères énoncés ci-dessus au cours des 15 dernières années ; nous leur avons ajouté deux études personnelles sous presse au moment de l'interrogation de Medline® (tableau I). Le suivi des cohortes était compris entre 1 mois et

Tableau I.

Liste des cohortes étudiées. List of the studied cohorts.						
référence	effectif	non inclus (%)	objectif*	durée	rendez-vous	attrition (%)
1	631	5	ECR	1 an	4	11
2	300	9	ECR	2 mois	1	1
4	180		ECR	9 mois	3	19
5	180		ECR	9 mois	1	16
6	175		ECS	1 an	1	14
7	788		ECS	2 ans	1	38
8	262		ECS	8 ans	1	52
8	1309		ECS	6 ans	6	33
9	618		ECR	2 ans	4	29
10	2710		EO	7 mois	1	5
11	46		ECS	1 mois	1	15
12	223		ECS	1 mois	1	26
13	220	9	ECR	9 mois	2	13
14	266		ECR	7 mois	1	21
16	1902		EO	1,5 ans	4	44
17	533		EO	2 ans	1	58
18	291		ECR	9 mois	2	31
19	132	1	ECR	1 mois	1	16
20	370		EO	2,5 ans	1	35
21	410	4	ECR	3 mois	1	14
22	333	20	ECS	1 mois	1	10
23	291	18	ECR	10 mois	2	26
25	2077		ECS	7 mois	1	34
27	701		ECR	8 mois	3	23
28	129	15	ECR	3 mois	1	0
29	274	8	ECR	3 mois	1	22
30	60		EO	1 mois	3	0
31	328		ECR	3 mois	1	6
32	687		ECR	8 mois	2	26

* ECR = essai clinique randomisé, ECS = essai clinique simple, EO = étude épidémiologique d'observation, rendez-vous = définition donnée dans matériel et méthode.

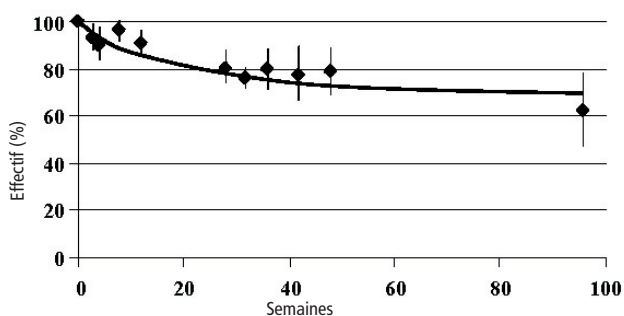
(ECR = randomised trial, ECS = non randomised trial, EO = epidemiological survey; rendez-vous = contact with all the members of the cohort following a single procedure)

8 ans, avec une moyenne de $14,2 \pm 5,4$ mois ($P = 0,05$). L'une d'entre elles a fait l'objet de deux suivis successifs, ce qui porte à 29 le nombre de cohortes étudiées. L'ensemble des rendez-vous s'élève à 53. La figure 1 représente l'attrition moyenne en fonction du temps. La moyenne des effectifs recensés aux différents rendez-vous est représentée avec l'écart-type correspondant ($P = 0,05$).

L'équation théorique répond à la formule $y = -17,76 \log x + 104,91$ où y est le pourcentage de l'effectif résiduel et x le nombre de semaines. Son ajustement avec les effectifs observés est fortement significatif ($r = -0,76$; d.d.l. = 52; $P < 10^{-3}$).

Figure 1

Evolution moyenne de l'effectif des 29 cohortes étudiées en fonction de la durée de l'observation.
Average evolution of the size of the 29 studied cohorts related to the observation duration.



Moyenne \pm DS ($p = 0,05$)
 $y = -17,76 \log (\text{semaines}) + 104,91$

Les critères de non-inclusion et le nombre de sujets non retenus pour l'étude, bien que susceptibles d'anticiper le risque

d'exclusion secondaire, ne paraissent pas intervenir de façon déterminante sur l'attrition de la cohorte correspondante. Il est vrai que cette information n'était disponible que pour 9 des 29 cohortes. La fréquence des rendez-vous ne semble pas non plus avoir d'impact décisif sur le maintien de l'effectif. En revanche, les contacts individuels n'ont pas été pris en considération lorsqu'ils n'impliquaient pas une procédure identique pour tous les sujets. Il n'a pas été possible non plus d'évaluer le rôle des moyens financiers et logistiques dévolus à chacune des enquêtes, faute d'information pertinente. De même, nous n'avons pas analysé certains aspects éthiques (qualité de l'information, recueil du consentement ou contraintes méthodologiques) et leur éventuelle influence sur la participation ou la défection des sujets, en raison de la difficulté que cela représentait.

Discussion

Le principal atout des études longitudinales est de procurer une base de données diachronique qui autorise une mesure fiable de l'évolution d'une population ou de paramètres déterminés. La précision des données accumulées et la robustesse des conclusions que l'étude de cohorte permet de formuler explique les efforts consentis. En contrepartie, les contraintes logistiques et financières, particulièrement lourdes dans ce type d'enquête, justifient que l'on cherche à prévenir les écueils ou biais qui pourraient contrarier son déroulement. L'une des principales difficultés est l'attrition de l'échantillon qui pose le double problème

du maintien de l'effectif et des causes d'abandon. Le statisticien, soucieux de la significativité des résultats, pourra proposer d'augmenter artificiellement le nombre de participants. Il ne résoudra pas pour autant le problème de l'explication du déficit final de l'échantillon par rapport au recrutement. Les « perdus de vue » ont-ils quitté l'étude parce qu'ils ont déménagé, sont guéris, ont cherché ailleurs un soulagement que l'on ne leur apportait pas ou parce qu'ils sont morts ? En Afrique, où l'état civil et l'adressage sont insuffisants, voire inexistant, une telle information n'est pas toujours accessible. En outre, on peut craindre que des conditions spécifiques, culturelles, sociales ou économiques n'accroissent le risque d'attrition.

Cette étude n'est pas exhaustive, mais elle permet néanmoins d'évaluer la tendance générale des défections au sein d'une étude longitudinale en Afrique et de mentionner, en outre, quelques-unes de leurs caractéristiques. La sélection que nous avons opérée est sévère : moins de 6 % des cohortes mentionnées dans la littérature ont été retenues afin d'écartier les études biaisées ou douteuses et celles qui concernaient le secteur hospitalier ou les milieux fermés qui facilitent grandement la surveillance des sujets et peuvent exercer une forme indirecte de coercition limitant le consentement du sujet.

Cinq principales causes de défection sont mentionnées dans ces études :

- l'exclusion est une décision prise par l'investigateur dans l'intérêt du sujet pour le soustraire à un risque ou parce que son état ne répond plus aux critères de participation à l'étude ;
- le refus est un droit permanent du sujet dont il n'a pas à se justifier. En pratique, il est en rapport, soit avec une contrainte jugée excessive (nombre et volume des prélèvements

de sang, par exemple), soit avec une perception particulière de l'étude, parfois dépendante d'une rumeur ou d'une mauvaise information ;

- la violation du protocole est une erreur du déroulement des procédures de l'enquête qui n'entraîne pas systématiquement l'exclusion ou l'abandon mais, selon sa gravité, peut remettre en cause la validité du résultat concernant le sujet ou, parfois, celle de l'ensemble du travail ;

- le décès peut être lié à l'objet d'étude ou à une cause indépendante (autre affection, accident), ce qui nécessite d'être documenté précisément ;

- enfin, l'abandon ou perte de vue, de loin la cause la plus fréquente de défection, peut être un refus déguisé, un événement méconnu (migration ou décès) ou un oubli des procédures (absence au rendez-vous) plus marqué que dans le cas d'une violation du protocole que l'investigateur ne peut, ni anticiper, ni corriger.

L'organisation de l'étude peut pallier une grande partie des défections appartenant aux trois premières circonstances : exclusion, refus et violation du protocole. La précision et le pragmatisme de la définition des critères d'inclusion peuvent restreindre les exclusions secondaires. Il semble, en effet, qu'il y ait une tendance à ce que les études dont le recrutement a été particulièrement sélectif aient une attrition plus faible. Au cours de 9 études précisant les procédures de recrutement et leurs résultats (1, 2, 13, 19, 21, 22, 23, 28, 29), l'adhésion a dépassé la moyenne dans 60 % des rendez-vous. Une explication détaillée et réaliste du protocole limitera l'incompréhension survenant au cours de l'étude, source de conflit entre investigateur et sujet conduisant à une rupture du contrat. Plusieurs auteurs ont souligné l'importance de l'information du sujet et du recueil de son consentement (3, 15, 26). Un strict respect des procédures et une préparation logistique soigneuse réduira le nombre et la gravité des violations du protocole.

Une surveillance attentive et une identification soigneuse des participants (photographie du sujet, coordonnées géographiques précises de l'habitation, plan détaillé, visites domiciliaires régulières) permettent d'exercer un contrôle sur les deux dernières causes de défection qu'il est plus difficile d'anticiper : décès et abandon.

La durée d'une étude accroît mécaniquement l'importance de son attrition. La lassitude, ressentie autant par les sujets que par les investigateurs, est une cause importante de défection tardive. On peut signaler deux circonstances qui accentuent ce risque. D'une part, l'interruption temporaire de l'étude, financièrement intéressante, entraîne des perturbations logistiques et fonctionnelles. On peut donc espérer limiter les défections au cours d'un suivi longitudinal prolongé en proposant des rendez-vous intermédiaires peu contraignants favorisant, par exemple, les échanges informels entre investigateurs et sujets. Certes coûteux, ils semblent augmenter l'observance et améliorer le résultat final de l'étude à condition, toutefois, que les examens imposés aux sujets ne soient pas dissuasifs (8). D'autre part, le rappel des sujets après la fin de l'étude pour une prolongation ou une reprise de celle-ci conduit à un nombre élevé de refus ou perdus de vue justifiés par le simple fait que cette modification du protocole n'était pas envisagée dès le début. Ce rappel pose, d'ailleurs, de nombreux problèmes d'éthique qu'il est préférable d'éviter en préparant plus soigneusement le protocole.

Conclusion

Malgré les techniques statistiques qui permettent de réduire l'impact des défections sur la validité d'une étude longitudinale, leur nombre et leurs causes souvent mal définies posent de nombreux problèmes aux investigateurs. Il est rassurant de constater que, dans les pays en développement comme dans les pays industrialisés, le strict respect des procédures méthodologiques et éthiques et une bonne organisation logistique s'avèrent le plus souvent suffisants pour contenir l'attrition d'une cohorte.

Références bibliographiques

- ALONSO PL, SMITH T, SCHELLENBERG JR, MASANJA H, MWANKUSYE S *et al.* – Randomised trial of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in Southern Tanzania. *Lancet*, 1994, **344**, 1175-1181.
- BORRMANN S, SZLEZAK N, FAUCHER JF, MATSIEGUEI PB, NEUBAUER R *et al.* – Artesunate and praziquantel for the treatment of *Schistosoma haematobium* infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*, 2001, **184**, 1363-1366.
- CAMPAGNE G, CHIPPAUX JP & GARBA A – Information et recueil du consentement parental au Niger. *Autrepart*, **28**, 111-124.
- CAMPAGNE G, GARBA A, FABRE P, SCHUCHAT A, RYALL R *et al.* – Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A+C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Ped Infect Dis J*, 1999, **19**, 144-150.
- CAMPAGNE G, GARBA A, SCHUCHAT A, BOULANGER D, PLIKAYTIS BD *et al.* – Response to conjugate *Haemophilus influenzae* b vaccine among infants in Niamey, Niger. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 837-842.
- CHIPPAUX J.-P. – Échec du thiabendazole en prophylaxie de la dracunculose. *Méd Trop*, 1990, **50**, 455-458.
- CHIPPAUX JP, BOUCHITÉ B, BOUSSINESQ M, RANQUE S, BALDET T & DEMANOU M – Impact of repeated large scale ivermectin treatments on the transmission of *Loa loa*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, **92**, 454-458.
- CHIPPAUX JP, BOUSSINESQ M, LAFLEUR C, FOBI G, AUDUGÉ A *et al.* – Effect of repeated ivermectin treatments on ocular onchocerciasis: evaluation after six to eight dosings. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 100-101.
- CHIPPAUX JP, GARBA A, ETHEVENAUX C, CAMPAGNE G, CHABALIER F DE *et al.* – Immunogenicity, safety, and memory of different schedules of *Neisseria meningitidis* A/C-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants in Niger. *Vaccine*, 2004, **22**, 3303-3311.
- CHIPPAUX JP, GARDON-WENDEL N, ERNOULD JC & GARDON J – Comparaison entre différentes méthodes de dépistage des grossesses au cours de traitements par ivermectine à large échelle au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot*, 1995, **88**, 129-133.
- CHIPPAUX JP, LANG J, AMADI EDDINE S, FAGOT P & LE MENER V – Treatment of Snake Envenomations by a New Polyvalent Antivenom Composed of Highly Purified F(ab')₂: results of a clinical trial in northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **61**, 1017-1018.
- CHIPPAUX JP, LANG J, AMADI EDDINE S, FAGOT P, RAGE V *et al.* – Clinical safety of a polyvalent F(ab')₂ equine antivenom in 223 African snake envenomations: a field trial in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, **92**, 657-662.
- CHIPPAUX JP, SCHNEIDER D, APLOGAN A, DYCK JL & BERGER J – Effets de la supplémentation en fer sur l'infection palustre. *Bull Soc Pathol Exot*, 1991, **84**, 54-62.
- COT M, LE HESRAN JY, MIAILHES P, ESVELD M, ETYA'ALE D & BREART G – Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy: results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 581-585.
- DIALLO A, LY C, SIMONDON F & SIMONDON KB – Consentement éclairé pour la recherche biomédicale dans les pays en développement : procédures et attitudes parentales dans un essai randomisé de supplémentation alimentaire de nourrissons sénégalais. *J Int Bioéthique*, 2003, **14**, 195-207.

16. ERNOULD JC, GARBA A, LABBO R, KAMAN KAMAN A, SIDIKI A *et al.* – Hétérogénéité de la transmission de *Schistosoma haematobium* dans les périmètres irrigués du Niger. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, **97**, 19-23.
17. HATZ CF, VENNERVALD BJ, NKULILA T, VOUNATSOU P, KOMBE Y *et al.* Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 775-781.
18. KING CH, MUCHIRI EM, MUNGAI P, OUMA JH, KADZO H *et al.* – Randomized comparison of low-dose versus standard-dose praziquantel therapy in treatment of urinary tract morbidity due to *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, **66**, 725-730.
19. LANG J, KAMGA-FOTSO L, PEYRIEUX JC, BLONDEAU C, LUTSCH C & FORRAT R – Safety and immunogenicity of a new equine tetanus immunoglobulin associated with tetanus-diphtheria vaccine. *Am J Trop Med Hyg*, 2000, **63**, 298-305.
20. LE HESRAN JY, PERSONNE I, PERSONNE P, FIEVET N, DUBOIS B *et al.* – Longitudinal study of *Plasmodium falciparum* infection and immune responses in infants with or without the sickle cell trait. *Int J Epidemiol*, 1999, **28**, 793-798.
21. LELL B, FAUCHER JF, MISSINOU MA, BORRMANN S, DANGELMAIER O *et al.* – Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *Lancet*, 2000, **355**, 2041-2045.
22. MARTI H, HAJI HJ, SAVIOLI L, CHWAYA HM, MGENI AF *et al.* – A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **55**, 477-481.
23. MASSAGA JJ, KITUA AY, LEMNGE MM, AKIDA JA, MALLE LN *et al.* – Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in infants in Tanzania: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 1853-1860.
24. MOHER D, SCHULTZ KF, ALTMAN DG *et al.* – The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001, **357**, 1191-1194.
25. PARISE ME, AYISI JG, NAHLEN BL, SCHULTZ LJ, ROBERTS JM *et al.* – Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 813-822.
26. PRÉZIOSI MP, YAM A, NDIAYE M, SIMAGA A, SIMONDON F & WASSILAK SGF – Practical experience in obtaining informed consent for a vaccine trial in rural Africa. *New Eng J Med*, 1997, **336**, 370-373.
27. SCHELLENBERG D, MENENDEZ C, KAHIGWA E, APONTE J, VIDAL J *et al.* – Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, **357**, 1471-1477.
28. SCHNEIDER D, CHIPPAUX JP, APLOGAN A, DYCK JL & BERGER J – Évaluation de l'impact d'un traitement martial : interférence du paludisme. *Bull Soc Pathol Exot*, 1995, **88**, 260-264.
29. SUKWA TY, MULENGA M, CHISDAKA N, ROSKELL NS & SCOTT TR – A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone® (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 521-525.
30. VAN ETTEN L, ENGELS D, KRIJGER FW, NKULIKYINKA L, GRYSEELS B & DEELDER AM – Fluctuation of schistosome circulating antigen levels in urine of individuals with *Schistosoma mansoni* infection in Burundi. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **54**, 348-351.
31. VERHOEF H, WEST CE, ZYUKO SM, VOGEL S DE, VALK R VAN DER *et al.* – Intermittent administration of iron and sulfadoxine-pyrimethamine to control anaemia in Kenyan children: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 908-914.
32. VILLAMOR E, MBISE R, SPIEGELMAN D, NDOSSI G & FAWZI WW – Vitamin A supplementation and other predictors of anemia among children from Dar Es Salaam, Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*, 2000, **62**, 590-597.